

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

στους ώμους των -ομικών	19
<b>ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ</b>	
Στοιχεία επιδημιολογίας του καρκίνου του προστάτη (Μέρος Α) <i>Μιχάλης Μ. Βασιλαματζής, Νεκτάριος Δ. Αλεβιζόπουλος, Κωνσταντίνα Δ. Πετράκη</i>	20
Ο ρόλος της γενετικής οδού APC ⇒ β-κατενίνης ⇒ COX-2 στον καρκίνο ουροθηλίου και θεραπευτικές προεκτάσεις <i>Ε. Καστρίτης, Φ. Κυριακού, Α. Μπάμιας</i>	37
<b>ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
Proteomics & Cancer <i>S. Murray, H. Linardou</i>	49
<b>ΠΡΟΣΩΠΟΓΡΑΦΙΕΣ</b>	
Συνέντευξη με τον Α. Μπούτη <i>Ν. Καρθούνης</i>	57
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ</b>	
Ωραία ιστορία ενός άσχημου νεοπλάσματος <i>Α. Μπατισιάτου</i>	62
Η κλεψύδρα της ζωής και το σινεμά του ...καρκίνου! <i>Α.Ν. Δερμεντζόγλου</i>	64
<b>ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ</b>	
Πιλοτική μελέτη διεβδομαδιαίας χορήγησης χαμηλής δόσης δοσιταξέλης σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία: ενδείξεις δραστηριότητας χωρίς τοξικότητα <i>Ε. Μπριασούλης, Β. Καραδασίλης, Ν. Παυλίδης</i>	66
Η άποψη των φοιτητών για την προπτυχιακή εκπαίδευση στην Ογκολογία στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών: Συγκριτική μελέτη <i>Χ.Π. Καλόφωνος, Α. Υφαντή, Γ.Β. Οικονόμου, Μ.Β. Καραμούζης, Β. Παντελή, Κ. Κυπαρισσού, Α.Γ. Βαγενάκης</i>	73
<b>ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ</b>	80
<b>ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ</b>	85
Οδηγίες για τους συγγραφείς	87



# FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 3(B), Issue 1-2, January - June 2004

# ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ISSN 1107-5384

Περίοδος Β, Τόμος 3, Τεύχος 1-2 • Ιανουάριος - Ιούνιος 2004



## 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. Βασιλαματζής	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

στους ώμους των -ωμικών .....	19
<b>ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ</b>	
Στοιχεία επιδημιολογίας του καρκίνου του προστάτη (Μέρος Α) .....	20
<i>Μιχάλης Μ. Βασιλαματζής, Νεκτάριος Δ. Αλεβιζόπουλος, Κωνσταντίνα Δ. Πετράκη</i>	
Ο ρόλος της γενετικής οδού APC ⇒ β-κατενίνης ⇒ COX-2 στον καρκίνο ουροθηλίου και θεραπευτικές προεκτάσεις .....	37
<i>Ε. Καστρίτης, Φ. Κυριακού, Α. Μπάμιας</i>	
<b>ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
Proteomics & Cancer .....	49
<i>S. Murray, H. Linardou</i>	
<b>ΠΡΟΣΩΠΟΓΡΑΦΙΕΣ</b>	
Συνέντευξη με τον Λ. Μπούτη .....	57
<i>Ν. Καρθούνης</i>	
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ</b>	
Ωραία ιστορία ενός άσχημου νεοπλάσματος .....	62
<i>Α. Μπατιστάτου</i>	
Η κλεψύδρα της ζωής και το σινεμά του ...καρκίνου! .....	64
<i>Α.Ν. Δερμεντζόγλου</i>	
<b>ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ</b>	
Πιλοτική μελέτη διεβδομαδιαίας χορήγησης χαμηλής δόσης δοσιταξέλης σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία: ενδείξεις δραστηκότητας χωρίς τοξικότητα .....	66
<i>Ε. Μπριασούλης, Β. Καραβασίλης, Ν. Παυλίδης</i>	
Η άποψη των φοιτητών για την προπτυχιακή εκπαίδευση στην Ογκολογία στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών: Συγκριτική μελέτη .....	73
<i>Χ.Π. Καλόφωνος, Α. Υφαντή, Γ.Β. Οικονόμου, Μ.Β. Καραμούζης, Β. Παντελή, Κ. Κυπαρισσού, Α.Γ. Βαγενάκης</i>	
<b>ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ</b> .....	80
<b>ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ</b> .....	85
Οδηγίες για τους συγγραφείς .....	87

## Contents

on -omics .....	19
<b>REVIEWS</b>	
<b>Epidemiology of prostate cancer</b> .....	20
<i>M.M. Vaslamatzis, N.D. Alevizopoulos, C.D. Petraki</i>	
<b>The role of the APB ⇒ 6-catenin ⇒ COX-2 pathway in urothelial cancer: possible therapeutic implications</b> .....	37
<i>E. Kastritis, F. Kyriakou, A. Bamias</i>	
<b>MOLECULAR ONCOLOGY PAGES</b>	
<b>Proteomics &amp; Cancer</b> .....	49
<i>S. Murray, H. Linardou*</i>	
<b>PORTRAITS</b>	
<b>L. boutis</b> .....	57
<i>N. Karvounis</i>	
<b>REFLECTIONS</b>	
<b>A nice story of an ugly neoplasm</b> .....	62
<i>A. Batistatou</i>	
<b>Cancer Cinemas</b> .....	64
<i>A.N. Dermentzoglou</i>	
<b>ORIGINAL REPORTS</b>	
<b>Pilot study of biweekly administration of low dose docetaxel in hormone-resistant prostate cancer: indications of activity at no toxicity</b> .....	66
<i>E. Briasoulis, V. Karavasilis, N. Pavlidis</i>	
<b>Assessing the status of undergraduate oncology education at the University of Patras Medical School: a comparative study</b> .....	73
<i>H.P. Kalofonos, A.A. Ifanti, G. Iconomou, M.V. Karamouzis, V. Panteli, K. Kyparissou, A.G. Vagenakis</i>	
<b>STEPPING</b> .....	80
<b>CALENDAR</b> .....	85
<b>Guidelines for authors</b> .....	87

## ΣΤΟΥΣ ΩΜΟΥΣ ΤΩΝ -ΩΜΙΚΩΝ

Ένα ακόμη διερευνητικό θήμα προς την πλευρά της κατανόησης όρων και δυνατοτήτων μοριακής βιολογίας επιχειρείται σε αυτό το τεύχος του Βήματος Κλινικής Ογκολογίας. Ένα εξαιρετο άρθρο που συνοπογράφεται από Μοριακό Βιολόγο και Παθολόγο Ογκολόγο προσεγγίζει όρους που καθιερώθηκαν στη βιολογική επιστήμη ταυτόχρονα με το ξεκλείδωμα του κώδικα του ανθρώπινου γονιδιώματος: γενωμική, μεταγραφωμική, πρωτεωμική, μεταβολωμική, φαρμακογενωμική, φυσιονωμική αποτελούν κάποιους από αυτούς.

Η κλινική επιστήμη της Ογκολογίας, η ιατρική ειδικότητα που είναι επιφορτισμένη με την αντιμετώπιση ενός από τα πιο σημαντικά παγκόσμια προβλήματα της ανθρώπινης υγείας ξεκίνησε τα πρώτα της βήματα με πυξίδα την κλινική εμπειρία. Σήμερα, δεκαετίες αργότερα, βρίσκεται σε τροχιά δυναμικής εξέλιξης ανοίγοντας ορίζοντες επιστημονικά ορθολογικής αντιμετώπισης της νόσου του καρκίνου με τη συμβολή πολλών ειδικοτήτων και επιστημών. Σαν συνέπεια της αναγνώρισης της σημασίας αυτής της συμβολής οι ογκολόγοι πρωτοστατούν μεταξύ των ιατρικών ειδικοτήτων στη γεφύρωση των προγεφυρωμάτων που είχαν κτιστεί στα όρια της κλινικής πράξης και της εργαστηριακής βιολογικής επιστήμης. Επιχειρούν τη σύζευξη της πρωτογενούς εργαστηριακής έρευνας με την κλινική εφαρμογή, αλλά και την κλινική μετάφραση των πειραματικών δεδομένων που παράγει το εργαστήριο.

Αποτελεί πια κοινή πεποίθηση ότι η ορθολογική αντιμετώπιση της νόσου του καρκίνου απαιτεί διαλεύκανση και κατανόηση των πολύπλοκων μοριακών διαδικασιών που κυβερνούν τις κυτταρικές λειτουργίες. Σε αυτό το πλαίσιο και τη χρονική στιγμή που χαρακτηρίζεται από κατακλυσμιαία συσσώρευση πληροφοριών της βιολογικής επιστήμης, οι ογκολόγοι είναι αναγκασμένοι να μάθουν να προσεγγίζουν το επιστημονικό τους αντικείμενο και με τη γλώσσα της επιστήμης των “-ωμικών”. Να συνταιριάζουν το “μάκρο” της κλινικής επιστήμης με το “μίκρο” της επιστήμης των “-ωμικών” όπου τα μεγέθη έχουν συντεταγμένες, αλληλεπιδράσεις και μεταβολές που προσδιορίζονται με ακρίβεια των ελαχιστότατων διαστάσεων μάζας και χρόνου.

Σήμερα η ελπίδα για ουσιαστική πρόοδο και εξατομίκευση της θεραπείας του καρκίνου μεταφέρεται στους “ώμους” των -ωμικών της βιολογικής επιστήμης. Η κατανόησή τους αποκτά κλινική σημασία.

**Ευάγγελος Μπριασούλης**



# Στοιχεία επιδημιολογίας του καρκίνου του προστάτη (Μέρος Α)

*Μ.Μ. Βασλαματζής<sup>1</sup>, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος<sup>2</sup>, Κ.Δ. Πετράκη<sup>3</sup>*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί το συχνότερα διαγιγνωσκόμενο καρκίνωμα, μετά το ακανθοκυτταρικό νεόπλασμα του δέρματος και στις περισσότερες χώρες της Δύσης και στις ΗΠΑ αποτελεί την 2η αιτία θανάτου από κακοήθη νοσήματα. Η παρατηρούμενη αύξηση σ' όλες τις χώρες αποτελεί πραγματικό αλλά και πλασματικό γεγονός οφειλόμενο στην ευρεία χρήση προσδιορισμού του PSA ορού. Η αιτιολογία της νόσου παραμένει άγνωστη και οι μόνοι αποδεκτοί παράγοντες κινδύνου γι' αυτήν είναι η ηλικία, η εθνολογική προέλευση και η οικογενειακή επιβάρυνση. Ενώ μέχρι προ 10ετίας η νόσος εκτιμάτο ότι αφορούσε την 3<sup>η</sup> ηλικία, ήδη διαπιστώνεται μείωση της διάμεσης ηλικίας των πρωτοδιαγιγνωσκόμενων ασθενών. Η αύξηση των γνώσεων στις μέρες μας οδήγησε στον καθορισμό αιτιολογικών παραμέτρων (γενετικοί, ορμονικοί, τρόπος ζωής) οι οποίοι συνδέονται με την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου του προστάτου. Η έκθεση των σύγχρονων πληθυσμών σε ποικίλλα δυνητικώς καρκινογόνα, είναι η κυριότερη αιτία, η οποία εμποδίζει την Επιδημιολογία στον ακριβή καθορισμό αιτιολογικών παραγόντων για εμφάνιση της νόσου. Στην ανασκόπηση γίνεται και κριτική ανάλυση των λόγων για τους οποίους επιδημιολογικές μελέτες με κοινούς στόχους καταλήγουν σε διαφορετικά αποτελέσματα. Ο προληπτικός έλεγχος είναι ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας, ο οποίος επηρεάζει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου προστάτου. Πολλές δομημένες μελέτες καταλήγουν σε οικογενή επιβάρυνση για την νόσο, με χαρακτηριστικές αυτοσωματικής μεταβιβάσεως σπάνιου αλληλίου, με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2. Ο πολυμορφισμός των γονιδίων για τον μεταβολισμό των ανδρογόνων, του υποδοχέα των και του υποδοχέα της βιταμίνης D βρίσκονται σε εντατική έρευνα. Τα κυτοχρώματα P 459 και P450 και τα επίπεδα IGF 1 φαίνεται να σχετίζονται θετικά με ανάπτυξη καρκίνου προστάτου, ενώ υπό συζήτηση παραμένει ο ρόλος των σωματομετρικών χαρακτηριστικών. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (1-2):20-36.**

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτου (ΚΠ) αποτελεί το συχνότερο κακοήθες νεόπλασμα στην Ευρώπη, την Βόρειο Αμερική και ορισμένες χώρες της

Αφρικής και την 2η αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλάσματα στις Η.Π.Α. Παγκοσμίως η νόσος αποτελεί την 3η σε συχνότητα κακοήθεια μεταξύ των ανδρών και το 6ο σε συχνότητα νεόπλασμα, όσον αφορά τον αριθμό των νέων περιπτώσεων. Το 1998 διαγνώστηκαν 185.000 νέοι ασθενείς με ΚΠ στις Η.Π.Α. και περίπου 40.000 πέθαναν από την νόσο. Το 2000, οι νέες περιπτώσεις πα-

<sup>1</sup>Αναπλ. Διευθυντής, Ογκολογικής κλινικής<sup>2</sup>= Ειδικευόμενος Ογκολογίας, <sup>3</sup>= Επιμήτρια Α Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου. Γ.Ν.Α. "Ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ"

γκοσμίως, ήταν 513000 και η νόσος αποτελούσε το 9.7% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασμάτων στους άνδρες, το 15.3% στις αναπτυγμένες χώρες και το 4.3% στις αναπτυσσόμενες<sup>1,2</sup>. Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, η ευρεία εφαρμογή μαζικού προληπτικού ελέγχου και αποτελεσματικότερων θεραπειών, οδήγησαν σε σημαντικές αλλαγές στην συχνότητα, το στάδιο πρωτοδιαγνώσεως της νόσου και στην θνησιμότητα από αυτή<sup>1</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μείωση της συχνότητας και των κατ'έτος θανάτων από ΚΠ. Έτσι παρά τον μεγάλο αριθμό νέων περιπτώσεων, το 1998 ήταν η πρώτη χρονιά κατά την οποία παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού των πρωτοδιαγνωσμένων ΚΠ, πιθανότατα λόγω της άρσεως των συνεπειών από την εφαρμογή εντατικών προγραμμάτων μαζικού προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου (ΜΠΠΕ), με τα οποία καταγραφόταν ετησίως ένας πλασματικός αριθμός νέων περιπτώσεων, στις περισσότερες χώρες. Έχει δείχθει ότι χώρες οι οποίες εφαρμόσαν εντατικά, προγράμματα ΜΠΠΕ είχαν μεγαλύτερο αριθμό διαγνωσμένων ασθενών με νόσο αρχικών σταδίων και καλύτερη επιβίωση. Μελέτες σε 17 χώρες της Ευρώπης στα πλαίσια του προγράμματος EUROCORE, ανέδειξαν μεγάλες διακυμάνσεις, στην 5ετή επιβίωση των ασθενών, με υψηλότερη στην Ελβετία και Γερμανία (72% και 67% αντιστοίχως) και χαμηλότερη σε Εσθονία, Σλοβενία και Δανία (39%, 40% και 41% αντιστοίχως). Μολονότι οι παρατηρηθείσες υψηλές επιβιώσεις αφορούν χώρες με μεγάλο αριθμό μεταναστών, ώστε να είναι πιθανόν ότι αυξημένος αριθμός ασθενών χάνεται στη διάρκεια της παρακολούθησής τους (11% στην Ελβετία) λόγω επιστροφής τους στην χώρα προελεύσεως μετά την διάγνωση, εντούτοις αποτελεί δεδομένο ότι στις παραπάνω χώρες με παροχή καλών υπηρεσιών Υγείας, πολλοί ασθενείς διαγιγνώσκονται με αρχικά στάδια της νόσου και αντιμετωπίζονται ριζικά<sup>3</sup>. Το 2001 στις Η.Π.Α., οι νέες περιπτώσεις ΚΠ ήταν 198100 και οι θάνατοι 31500<sup>4</sup>. Για το 2002 η American Cancer Society διατύπωσε την εκτίμηση, ότι 189000 άνδρες ανέπτυξαν ΚΠ και 30200 πέθαναν από την νόσο<sup>5</sup>. Εντούτοις την επόμενη 15ετία, υπολογίζεται ότι η νόσος θα αποτελεί το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα μεταξύ των ανδρών<sup>6</sup>. Η πιθανότητα νοσήσεως και θανάτου από ΚΠ στη διάρκεια του βίου, εκτιμάται σε 1 στα 6 και 1 στα 29 άτομα, αντιστοίχως. Είναι ενδιαφέρον ότι η συχνότητα της νόσου και θνησιμότητά της, ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων κρατών και εθνοτήτων. Σε μαύρους η συχνότητα ΚΠ είναι

υψηλότερη κατά 60% και οι θάνατοι από την νόσο διπλάσιοι, σε σχέση με τους λευκούς. Αμερικανοί Ασιατικής καταγωγής και Hispanics έχουν πολύ χαμηλότερη συχνότητα ΚΠ, σε σχέση με λευκούς μη-Hispanics στις Η.Π.Α.<sup>7</sup>. Τελευταία, οι σημαντικές πρόοδοι στη μοριακή βιολογία και την επιδημιολογία, αύξησαν σημαντικά τις γνώσεις μας σχετικά με την αιτιολογία και την βιολογία του ΚΠ. Οι εξελίξεις αυτές ελπίζεται ότι θα αλλάξουν επί τα βελτίω τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του νοσήματος.

## Στοιχεία συχνότητας της νόσου

### Α. Γενικά

Ο ΚΠ διαγιγνώσκεται σε πολύ λίγα άτομα (<0.1% του συνόλου) ηλικίας <50 ετών. Η διάμεση ηλικία(ΔΗ) διαγνώσεως των ασθενών είναι τα 72-74 έτη, το 75%-85% αυτών είναι >65 ετών, και η ΔΗ θανάτου είναι τα 78 χρόνια (Πιν 1). Άτομα ζώντα μέχρι τα 85 έτη, έχουν αθροιστικό κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου 0.5%-20%<sup>2,7</sup>. Νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι οι περισσότεροι άνδρες >85 ετών έχουν τουλάχιστον ιστολογικά διαπιστούμενο, ΚΠ. Σε μελέτη στο Detroit MI επί 600 νεκροτομηθέντων ανδρών βρέθηκε ότι το ποσοστό των (κλινικά λανθανόντων και) ιστολογικά διαγνωσμένων ΚΠ είναι πολύ υψηλό σε όλες τις ηλικίες: 30% σε άνδρες 30-39 ετών, 50% στην δεκαετία των 50 και 75% σε >των 85 ετών<sup>8</sup>. Παρά τις μεγάλες διακυμάνσεις στην συχνότητα καταγραφής της στα διάφορα κράτη και έθνη, η συχνότητα ΚΠ αυξάνετο παγκοσμίως όπως ήδη ελέγχθη μέχρι τα τέλη της 10ετίας του 1990, σχετικά περισσότερο στις χώρες αυξημένου και χαμηλού κινδύνου, έναντι όσων χαρακτηρίζονται, ενδιαμέσου κινδύνου. Μεταξύ 1988-1992 σε σχέση με την 5ετία 1973-1977, τα ποσοστά ΚΠ διπλασιάστηκαν μεταξύ των λευκών κατοίκων των Η.Π.Α., των Γάλλων νοτίως του Ρήνου, των Καναδών στην Βρετανική Κολομβία και των Κινέζων της Σιγκαπούρης<sup>4</sup>.

**Πίνακας 1.** Επιδημιολογικά στοιχεία ηλικίας ΚΠ παγκοσμίως

		Σχόλιο
ΔΗ διαγνώσεως	72-74 έτη	Το 75-85% των ασθενών είναι >65 ετών
ΔΗ θανάτου	78 έτη	

ΔΗ = Διάμεση Ηλικία

Είναι αποδεκτό ότι η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (ΠΕΝ) αποτελεί πρώιμο στάδιο της προστατικής καρκινογένεσης. Μολονότι ο ΚΠ είναι νόσος της μεγάλης ηλικίας οι νεοπλασματικές αλλαγές στο προστατικό επιθήλιο αρχίζουν από την 3η δεκαετία της ζωής. Στο προσεχές μέλλον το ενδιαφέρον φαίνεται ότι θα εστιασθεί στην καταγραφή και την μελέτη αλλαγών σε μοριακό επίπεδο, οι οποίες συμβάλλουν στην μετάπτωση του φυσιολογικού προστατικού επιθηλίου σε ΠΕΝ υψηλού βαθμού κακοηθείας και αργότερα σε εντοπισμένο ΚΠ<sup>9,10,11</sup>.

### *Β. Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής*

Οι πληρέστερες πληροφορίες για την επιδημιολογία του ΚΠ στις ΗΠΑ, προέρχονται από το πρόγραμμα της Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) του National Cancer Institute (NCI). Το πρόγραμμα σχεδιάστηκε ώστε να παρέχει πληροφορίες για το σύνολο της χώρας, τις επί μέρους πολιτείες και ακριβή εικόνα των χαρακτηριστικών της νόσου, σε οποιοδήποτε χρονικό διάστημα. Η συχνότητα διαγνώσεων της νόσου αυξάνετο κατά 2.3% ετησίως μεταξύ 1975-85 και παρουσίασε άνοδο στο 6% κατ' έτος μεταξύ 1985-1989, όταν άρχισε η ευρεία εφαρμογή της χρήσεως προσδιορισμού του PSA ορού. Στην περίοδο 1989-92 υπήρξε ραγδαία αύξηση των διαγνώσεων νέων περιπτώσεων, η οποία έφθασε στο 18.4% ετησίως<sup>12</sup> λόγω κυρίως της καλύτερης πληροφόρησης του κόσμου για την νόσο και της ευρείας χρησιμοποίησης του PSA στα πλαίσια ΜΠΠΕ. Αποτέλεσμα αυτών, ήταν η ετήσια καταγραφή ενός αριθμού εντελώς ασυμπτωματικών ασθενών<sup>13</sup>. Από το 1992 - 1995 καταγράφηκε μείωση κατά 14% ετησίως, πιθανώς λόγω άρσεως των συνεπειών του υπερβολικού ελέγχου των προηγούμενων ετών. Μελέτες από το 1995 και μετά, συγκλίνουν στην εξίσωση των καταγραφόμενων ετησίως, ποσοστών ΚΠ<sup>1</sup>.

Οι Αφρο-Αμερικανοί εμφανίζουν την υψηλότερη συχνότητα ΚΠ στις ΗΠΑ. Μεταξύ 1986-1993 η συχνότητα της νόσου της ομάδας ανήλθε από

124 ασθενείς /100000 άτομα, σε 250 ασθενείς / 100000 άτομα, παρουσιάζοντας αύξηση 102%. Μετά το 1993, η συχνότητα νέων ασθενών κατ' έτος μειώνεται και φθάνει τους 170 /100000 άτομα το 1995. Οι λευκοί Αμερικανοί εμφανίζουν ΚΠ με συχνότητα 86 νέων ασθενών /100000 άτομα το 1986 και 179 ασθενείς / 100000 άτομα, το 1992. Έκτοτε υπάρχει πτωτική τάση σε 110 ασθενείς / 100000 άτομα το 1995 ή συχνότητα 86-95 ασθενών /100000 άτομα, στην περίοδο 1986-1989, προ της ευρείας χρησιμοποίησης του PSA ορού στην διάγνωση της νόσου. Από το 1995 και μετά, η ετήσια συχνότητα της νόσου, μειώνεται εξίσου για τους λευκούς και τους Αφρο-Αμερικανούς<sup>12</sup>. Μολονότι η καταγραφή της SEER δεν σχεδιάστηκε για να συλλέξει στοιχεία, για τις κύριες εθνολογικές υποομάδες του πληθυσμού των Η.Π.Α. (Ασιατικής καταγωγής, Hispanics, γηγενείς Αμερικανοί), η συνολική συχνότητα ΚΠ στους πληθυσμούς αυτούς βρέθηκε χαμηλότερη της αντίστοιχης των λευκών και των Αφρο-Αμερικανών. Στην ετήσια καμπύλη καταγραφής υπάρχει ανώτατο όριο 80 νέων ασθενών /100000 άτομα το 1992, και πτώση σε 70 /100000 το 1995. Μεταξύ 1990-1995 οι Αμερικανοί Ασιατικής καταγωγής εμφάνιζαν την χαμηλότερη συχνότητα νέων περιπτώσεων ΚΠ ετησίως, με 82 ασθενείς /100000 άτομα. Οι Hispanics Αμερικανοί, εμφανίζουν ενδιάμεση συχνότητα ΚΠ με 104 νέους ασθενείς /100000 άτομα κατ' έτος (Πιν. 2,3).

### *Γ. Παγκοσμίως*

Τα ποσοστά συχνότητας και θνησιμότητας του ΚΠ κυμαίνονται ευρέως μεταξύ χωρών και εθνοτήτων, κατ' αναλογία με την διακύμανση των αντίστοιχων ποσοστών στις διάφορες πολιτείες και εθνολογικές ομάδες των Η.Π.Α. Γενικώς η συχνότητα και η θνησιμότητας είναι υψηλότερα στις Δυτικές σε σχέση με τις υπό ανάπτυξη χώρες (Πιν 4). Οι Σκανδιναβικές χώρες έχουν υψηλότερα ποσοστά διαγνώσεως της νόσου και θνησιμότητας εξ αυτής, σε σχέση με τις χώρες της

**Πίνακας 2.** Επιδημιολογικά στοιχεία Κ Π στις ΗΠΑ(1)

	1998	2001	2002
Νέες Περιπτώσεις	185000	198100	189000
Αριθμός θανάτων	40000	31500	30200
Πιθανότητα νοσήσεως			1/6 άνδρες
Πιθανότητα θανάτου			1/29 άνδρες

**Πίνακας 3.** Συχνότητα νέων διαγνώσεων ασθενών ανά φυλετική ομάδα

Φυλετική Ομάδα	1986	1993	1995
ΑΦΡΟΑΜΕΡΙΚΑΝΟΙ	124/100000	250/100000	170/100000
ΛΕΥΚΟΙ ΑΜΑΡΙΚΑΝΟΙ	86/100000	179/100000	110/100000
ΑΣΙΑΤΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΕΩΣ			82/100000
HISPANICS			104/100000
ΝΙΓΗΡΙΑ			125/100000
ΤΖΑΜΑΪΚΑ			305/100000
ΣΟΥΗΔΙΑ			133.5/100000
QIDONG (ΚΙΝΑ)			5/100000

**Πίνακας 4.** Θνησιμότητα από ΚΠ σε διάφορα κράτη (ακραίες τιμές)

	Ετήσιος αριθμός θανάτων
ΝΟΡΒΗΓΙΑ	24/100000
ΙΣΠΑΝΙΑ	13/100000
ΙΑΠΩΝΙΑ	4/100000
TANJIN (ΚΙΝΑ)	1.9/100000

Νότιας Ευρώπης. Η θνησιμότητα από ΚΠ είναι διπλάσια στην Νορβηγία έναντι της Ισπανίας (24/100000 έναντι 13/100000, αντιστοίχως). Οι Ασιατικές χώρες με κύριες εκπροσώπους την Ιαπωνία και την Κίνα, εμφανίζουν τις χαμηλότερες συχνότητα και θνησιμότητα ΚΠ, παγκοσμίως. Τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (1.9/100000) παρατηρούνται στην επαρχία Ταντζίν της Κίνας, ενώ στην Ιαπωνία, είναι 4/100000 άτομα<sup>1</sup>.

Πολλοί και εν πολλοίς αλληλοεπικαλυπτόμενοι, παράγοντες συμβάλλουν σ' αυτήν την διακύμανση. Σημαντικό ρόλο έχουν η εντατικότητα των ελέγχων καταγραφής και το επίπεδο της δημόσιας υγείας, τα οποία ποικίλλουν μεταξύ των διαφόρων περιοχών και ομάδων πληθυσμού<sup>2</sup>. Εκτός αυτών, γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εκτιμώνται ως βασικές αιτίες των διαφορών. Είναι ενδιαφέρον ότι μέχρι προ ολίγων ετών, όταν σχετικά ποσοστά και στοιχεία από την Αφρική, δεν ήταν διαθέσιμα, υπετίθετο ότι η συχνότητα ΚΠ στην ήπειρο, ήταν παρόμοια με της Ασίας. Σήμερα αποδείχθη ότι ο ΚΠ είναι συχνότατος στην Ουγκάντα<sup>14</sup> και την Νιγηρία, όπου αποτελεί το συχνότερο καρκίνωμα των ανδρών<sup>15,16</sup>, με συχνότητα παρόμοια των Αφρο-Αμερικανών. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν, ότι Αφρο-Αμερικανοί έχουν υψηλή συχνότητα ΚΠ, ανεξαρτήτως τόπου διαμονής τους στην Αμερική και αυτό ενισχύει τον σημαντικό ρόλο της γενετικής προδιαθέσεως στην συχνότητα της νόσου. Οι υψηλότερες συχνότητες ΚΠ (305/100000) κατεγράφησαν στην

Τζαμάικα<sup>17</sup>.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες φαίνεται ότι επηρεάζουν τον βαθμό κινδύνου για ΚΠ, σε Ιάπωνες και και Κινέζους μετανάστες στις ΗΠΑ, οι οποίοι εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο και θνησιμότητα από ΚΠ, σε σχέση με συγγενείς τους, διαβιούντες σε Ιαπωνία και Κίνα. Φαίνεται ότι η εκδυτικοποίηση της ζωής των Ιαπώνων συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα και θνησιμότητας τη νόσου, αν και η τελευταία δεν ξεπερνά το 50% και το 25% αντιστοίχως των λευκών και των Αφρο-Αμερικανών στις Η.Π.Α.<sup>18</sup>.

Η συχνότητα διαγνώσεων ΚΠ καταγράφηκε αυξημένη στις αρχές της 10ετίας του 1990 στο σύνολο των πληθυσμών. Σήμερα εκτιμάται ότι αν και η αύξηση είναι εν μέρει πλασματική, όπως ήδη αναφέρθηκε, υπάρχει και αληθής διάσταση ου γεγονότος. Στην Ν.Α. Ολλανδία η συχνότητα ΚΠ ανήλθε από 36/100000 το 1971, σε 55/100000 1989 και σε 80/100000 άτομα, όταν άρχισε η ευρεία χρήση προσδιορισμού του PSA ορού<sup>19</sup>. Αντίστοιχες μεταβολές της συχνότητας της νόσου παρατηρούνται στην Δανία, χώρα στην οποία δεν έχουν γίνει ευρείες μελέτες ΜΠΠΕ. Η συχνότητα αυξήθηκε από 11.5/100000 άτομα το 1943, σε 30.9/100000 το 1993<sup>20,21</sup>.

Σύμφωνα με αποτελέσματα από την Σουηδία, χώρα με την μικρότερη εφαρμογή του προσδιορισμού PSA ορού στα πλαίσια ΜΠΠΕ μεταξύ των Σκανδιναβικών, η συχνότητα ΚΠ αυξήθηκε κατά 100% την τελευταία 30ετία. Στην αύξηση συνετέλεσε η ευρεία χρησιμοποίηση της διουρηθρικής προστατεκτομής και η ορθή εφαρμογή των κανόνων λήψεως τυχαίων βιοψιών<sup>13</sup>. Άλλος σημαντικός παράγοντας αυξήσεως της συχνότητας της νόσου, ήταν η μείωση του αριθμού των θανάτων από άλλες αιτίες και δη τα καρδιαγγειακά νοσήματα<sup>2</sup>. Εντούτοις, δύσκολα ερμηνεύεται η αύξηση της συχνότητας ΚΠ σε αναπτυσσόμενες χώρες στις οποίες ο έλεγχος με PSA ορού δεν εφαρμόζεται ευρέως και ο αριθμός των διαγι-

γνωσόμενων ασυμπτωματικών ασθενών παραμένει πολύ μικρός. Εν προκειμένω ενοχοποιούνται μη σαφώς καθορισμένοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι συμβάλλουν στην εμφάνιση της νόσου<sup>15</sup>.

### Ο ρόλος του προληπτικού μαζικού πληθυσμιακού έλεγχου (ΜΠΠΕ) στην καταγραφή της συχνότητας της νόσου

Ο ΜΠΠΕ αποτελεί τον σημαντικότερο παράγοντα, ο οποίος επηρεάζει την συχνότητα διάγνωσης ΚΠ. Δεδομένων ότι: η νόσος συνήθως εξελίσσεται βραδέως, έχει μακρά σιωπηλή περίοδο και η συχνότητα ασυμπτωματικών ατόμων προχωρημένης ηλικίας με μόνο ιστολογική διάγνωση είναι πολύ υψηλή (50% σε άνδρες >70 ετών), ο ΜΠΠΕ, μπορεί να αναγνωρίζει και να ταυτοποιεί ως νοσούντες, αρκετούς ασυμπτωματικούς πάσχοντες. Το γεγονός εξηγεί εν μέρει γιατί χώρες με προγράμματα ΜΠΠΕ, ευρεία εφαρμογή της διουρηθρικής προστατεκτομής και συχνό προσδιορισμό του PSA ορού εμφανίζουν μεγάλη αύξηση της συχνότητας ΚΠ, μεταξύ των ετών 1986-1992<sup>4</sup>.

### Μεταβολές στην παρουσία παραγόντων κίνδυνου

Οι μεταβολές της επιπτώσεως παραγόντων κινδύνου επί συγκεκριμένου πληθυσμού, μπορεί να μεταβάλλουν την συχνότητα της νόσου. Με τον τρόπο αυτό εξηγείται η αύξηση της συχνότητας ΚΠ στην Κίνα, την Ιαπωνία, την Μεγάλη Βρετανία και την Δανία, στις οποίες δεν συνιστώνται και δεν εφαρμόζονται εντατικά προγράμματα ΜΠΠΕ<sup>4</sup>. Μολονότι οι ακριβείς λόγοι οι οποίοι προκαλούν την έναρξη και την εξέλιξη του ΚΠ δεν είναι γνωστοί, συγκλίνουσες ενδείξεις καταλήγουν ότι σοβαρή και επί μακρόν, διαφοροποίηση περιβαλλοντικών παραγόντων μπορεί να επηρεάσει την συχνότητα εμφάνισης της νόσου σε δεδομένη περιοχή<sup>1</sup>.

### Ηλικία διάγνωσης κατά την διάγνωση

Μολονότι ο ΚΠ θεωρείται νόσος της μεγάλης ηλικίας, με το 75% των νέων ασθενών να είναι >65 ετών, από την δεκαετία του 1970 και μετά, την μεγαλύτερη αύξηση εμφανίζουν άτομα 50-59 ετών, ώστε ήδη να θεωρείται νόσος και της μέσης ηλικίας (Πιν 5). Στην συγκεκριμένη ομάδα, οι νέοι ασθενείς αυξήθηκαν από 35/100000 το 1973,

**Πίνακας 5.** Νέες περιπτώσεις ασθενών μέσης ηλικίας (50-59 χρόνων) παγκοσμίως

Έτος	Συχνότητα
1973	35/100000
1989	70/100000
1992	105/100000

σε 70/100000 το 1989 και σε 105/100000 άτομα το 1992<sup>12</sup>. Τελευταία η συχνότητα νέων ΚΠ σε άτομα 50-59 ετών εμφανίζει χαμηλότερο αυξητικό ρυθμό, υπολογιζόμενο σε 1.9% ετησίως. Η μετακίνηση των πρωτοδιαγνωσμένων ΚΠ σε νεότερες ηλικίες δέον να λαμβάνεται υπόψη στο σχεδιασμό πρωτοκόλλων ΠΠΕ<sup>1</sup>.

### Στάδιο νόσου κατά την διάγνωση

Εκτός των μεταβολών στην συχνότητα του ΚΠ, παρατηρούνται αλλαγές στο στάδιο νόσου κατά την διάγνωση και αυτό οφείλεται κυρίως στην ευρεία χρήση του PSA ορού, η οποία αύξησε την συχνότητα διαγνώσεων της τοπικοπεριοχικής νόσου (ΤΠΝ), με παράλληλη μείωση της μεταστατικής<sup>22</sup>. Διάγνωση ΤΠΝ, με κλινικά ή παθολογοανατομικά κριτήρια, αυξήθηκε σε λευκούς Αμερικανούς, κατά 18.7% ετησίως μεταξύ 1988-1992 και μετά εμφάνισε μείωση κατά 9.8% κατ' έτος έως το 1995. Σε αντίθεση με την ΤΠΝ, η διάγνωση του μεταστατικού ΚΠ μειώθηκε κατά 1.3% ετησίως μεταξύ 1988-1992 και μετά εμφάνισε μεγάλη μείωση κατά 17.9% κατ' έτος έως το 1995. Σε αναλογία με αυτές τις μεταβολές, το ποσοστό των ασθενών με τοπική νόσο οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με ριζική προστατεκτομή, αυξήθηκε από 7% το 1983 σε 32% το 1992<sup>12</sup>. Πολύ ενδιαφέροντα σχετικά στοιχεία έδωσε η μελέτη του SEER: Το ποσοστό ασθενών οι οποίοι διαγνώστηκαν με κλινικό στάδιο T1c και υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή, αυξήθηκε από 10% το 1988 σε 73% το 1996 ( $p=0.0001$ ). Το ίδιο διάστημα, ενδοπροστατικά νεοπλάσματα στην ιστολογική εξέταση υλικού ριζικής προστατεκτομής, αυξήθηκαν από 40% στο 75%, με μείωση του ποσοστού διηθημένων χειρουργικών ορίων από 30% στο 14% και σπερματοδόχων από 18% στο 5%. Παράλληλα, η ΔΗ των χειρουργημένων ασθενών μειώθηκε από τα 65 στα 62 έτη ( $p=0.0001$ ). Εντούτοις το ποσοστό των χειρουργηθέντων ασθενών με όγκους < 0.5 εκ., δεν μεταβλήθηκε στο παραπάνω χρονικό διάστημα<sup>23</sup>.

## Θνησιμότητα από την νόσο

Η θνησιμότητα από ΚΠ στις ΗΠΑ, αυξάνεται με βραδύ ετήσιο ρυθμό μεταξύ 1970-85 (0.7% και 1.6% στους λευκούς και τους Αφρο-Αμερικανούς, αντιστοίχως). Αυξήθηκε εντυπωσιακά μεταξύ 1987-1991 (έως το 1992 για τους Αφρο-Αμερικανούς) με ετήσιο ρυθμό 3.1% και στην συνέχεια μειώθηκε κατά 1.9% ετησίως έως το 1995. Η συνολική μείωση της θνησιμότητας, δεν επηρεάστηκε από την αύξηση των θανάτων ανδρών > 85 ετών από ΚΠ<sup>12,24</sup>. Με βάση το πρότυπο μείωσης του ποσοστού θανάτων από την νόσο, η American Cancer Society προέβλεψε από το 1995 – και δικαιώθηκε, ότι οι θάνατοι από ΚΠ θα ήταν 37400 το 1999 και 31900 το 2000. Η μείωση συνιστά το 25% των περίπου 40000 θανάτων, των αρχών της δεκαετίας του 1990<sup>1</sup>. Ανάλογες μεταβολές της θνησιμότητας από ΚΠ παρατηρούνται σε Πολιτείες των ΗΠΑ, όταν εξετάζονται μεμονωμένα. Στην Minnesota, ανήλθε από 25.8/100000 άνδρες το 1980 σε 34/100000 το 1992 και έπεσε σε 19.4/100000 το 1997<sup>25</sup>. Σε αντίθεση με τις ΗΠΑ, η θνησιμότητα δεν μειώθηκε σε αρκετές περιοχές της Ευρώπης. Στην Ν.Α. Ολλανδία παρατηρήθηκε συνεχής αύξηση έως το 1994, όταν έφτασε τους 33 θανάτους /100000 άτομα<sup>19</sup>. Στην Ν.Α. Σουηδία η θνησιμότητα από την νόσο αυξήθηκε από 28 σε 33/100000 άτομα, μεταξύ 1987 - 1995 και εξακολουθεί να μην έχει πτωτική τάση<sup>26</sup>.

## Ο ρόλος του μαζικού προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου στην μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο προστάτου

Ο ΜΠΠΕ για ανάδειξη ΚΠ αρχικών σταδίων, αποτελεί από τα συζητούμενα θέματα στην σύγχρονη Ογκολογία. Οι υποστηρικτές της μεθόδου εκτιμούν ότι αυτή οδηγεί στην αποκάλυψη περισσότερων ασθενών με τοπική και ιάσιμη νόσο. Η θέση αυτή ενισχύεται από την μεγάλη μελέτη του SEER, ή οποία κατέληξε ότι η αρχική αύξηση και η εν συνεχεία πτώση της συχνότητας του ΚΠ και η διάγνωση περισσότερων ασθενών με αρχικά στάδια της νόσου με παράλληλη αύξηση της επιβιώσεως, οφείλονται κυρίως στον ΜΠΠΕ. Οι λίγοι, εναντιούμενοι στην μέθοδο εστιάζουν σε εργασίες υποστηρίζουσες ότι η πρόωπη διάγνωση δεν μεταβάλλει την θνησιμότητα από την νόσο. Ο ρόλος του PSA ως απαραίτητου τμήματος του ΜΠΠΕ καθίσταται ευκρινής και εκ της μη ελαττώσεως της θνησιμότητας σε περιοχές και χώρες στις οποίες η εξέταση δεν χρησιμοποιείται ευ-

ρέως<sup>1,12</sup>. Στην ανάγνωση αποτελεσμάτων πρωτοκόλλων ΜΠΠΕ για ανάδειξη ΚΠ αρχικών σταδίων, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μακρά φυσική πορεία της νόσου, ώστε οι επιπτώσεις του ελέγχου να αναζητώνται μετά την πάροδο αρκετών ετών.

Εντούτοις τα αποτελέσματα αρκετών μελετών ΜΠΠΕ είναι πολλές φορές ασαφή όταν μοναδικός στόχος τους είναι η ανάδειξη μείωσης της θνησιμότητας από την νόσο, η οποία δεν φαίνεται αξιόλογη παρά την ευρεία εφαρμογή επιθετικότερων 1<sup>ης</sup> γραμμής θεραπειών και κυρίως της ριζικής προστατεκτομής, από τις αρχές της δεκαετίας του 1980<sup>12,24</sup>. Άλλες μελέτες στην τελευταία 10ετία έδειξαν, ότι ο προληπτικός έλεγχος μειώνει την θνησιμότητα ασυμπτωματικών ασθενών με μεταστατική νόσο και την θνησιμότητα από μορφές ΚΠ με επιθετική συμπεριφορά, πιθανότατα λόγω της πρωιμότερης εντάξεως των ασθενών σε θεραπευτικά πρωτόκολλα και της εφαρμογής αποτελεσματικότερων θεραπειών<sup>27</sup>.

## Κληρονομούμενος καρκίνος προστάτου

Περίπου το 10%-15% των ασθενών με ΚΠ έχουν ένα τουλάχιστον συγγενή 1ου βαθμού πάσχοντα από την ίδια νόσο και εκτιμώνται ως έχοντες οικογενή επιβάρυνση. Οι ασθενείς αυτοί διακρίνονται από όσους έχουν κληρονομούμενο ΚΠ και οι οποίοι έχουν σαφή κλινικά και γενετικά χαρακτηριστικά<sup>28</sup>. Πρέπει να τονισθεί ότι πολλές δομημένες μελέτες καταλήγουν σε οικογενή επιβάρυνση των συμμετεχόντων, χωρίς να πληρούνται αυστηρά κριτήρια. Ο κίνδυνος αναπτύξεως ΚΠ σχετίζεται με τον αριθμό των προσβεβλημένων συγγενών και την ηλικία εμφάνισης της νόσου. Μελέτη 691 ασθενών, έδειξε ότι, συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με πάσχοντες, είχαν πολύ υψηλότερο κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου σε σχέση με ομάδα ελέγχου. Ο εκτιμώμενος κίνδυνος νοσήσεως από ΚΠ σε άνδρες με ένα συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού πάσχοντα, είναι διπλάσιος της ομάδας ελέγχου, ενώ για άτομα με δύο ή τρεις 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενείς πάσχοντες, ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος κατά 5-11 φορές. Σε ανάλογα αποτελέσματα καταλήγουν σχετικές, καλά σχεδιασμένες μελέτες από τις Η.Π.Α., την Σουηδία και την Τζαμάικα. Οι συγγραφείς συνιστούν ότι άνδρες με οικογενειακό ιστορικό ΚΠ πρέπει να εντάσσονται σε προγράμματα ΜΠΠΕ με πρώτη μέτρηση PSA ορού, σε μικρότερη ηλικία<sup>29-32</sup>. Άνδρες με αδελφό πάσχοντα, έχουν διπλάσιο σχετικό κίνδυνο (ΣΧΚ) αναπτύξεως της νόσου, σε σχέση με άτομα

των οποίων νοσεί ο πατέρας και αυτό υποδηλώνει μετάδοσή της μέσω του χρωμοσώματος X ή με υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η παρατήρηση είχε ισχύ ανεξάρτητα της εθνολογικής συνθέσεως των υποομάδων (λευκοί, μαύροι, Ιάπωνες, Hispanics) του πληθυσμού της μελέτης<sup>33</sup>. Μεγαλύτερος ΣΧ Κ για τους αδελφούς πασχόντων βρέθηκε σε σειρά άλλων δομημένων μελετών<sup>34,35,36</sup>. Η πρώτη από αυτές δημοσιεύθηκε το 1990 και λόγω του καλού σχεδιασμού της, αποτελεί σημείο αναφοράς και σήμερα. Περιλάμβανε 691 ασθενείς και κατέληξε ότι ο ΣΧ Κ αναπτύξεως ΚΠ σε άνδρες κατά την διάρκεια της ζωής τους, είναι 3, 2, 1.9 και 1.7 όταν νοσεί ο αδελφός, ο πατέρας, ο παππούς και ο θείος, αντιστοίχως. Το πηλίκον των odds ήταν συνολικά 2.1 και 1.8 για τους συγγενείς 1ου και 2ου βαθμού, αντιστοίχως<sup>37</sup>. Ανάλογη μελέτη στην Καταλωνία επί 1084 ασθενών με ΚΠ και 935 μαρτύρων, έδειξε ΣΧ Κ αναπτύξεως της νόσου 4.7, 3.5, 2.7 και 2.5 εφόσον έπασχε ο αδελφός, ο πατέρας, ο θείος και ο παππούς, αντιστοίχως<sup>38</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα έδωσαν δύο δομημένες μελέτες στον Καναδά. Η πρώτη στην Alberta έδειξε ΣΧ Κ 3.1 και 3.3 για άτομα με πάσχοντα από ΚΠ πατέρα ή αδελφό αντιστοίχως. Η δεύτερη στο σύνολο της χώρας (640 ασθενείς, 639 μάρτυρες), έδειξε ΣΧ Κ 3.3, ανεξαρτήτως εάν έπασχε ο αδελφός ή ο πατέρας<sup>28</sup>. Ο μεγαλύτερος ΣΧ Κ αναπτύξεως της νόσου σε αδελφούς, σε σχέση με υιούς ασθενών και η υπόθεση του ενδεχόμενου εμπλοκής γονιδίων του χρωμοσώματος X, στην όλη διαδικασία, διατυπώθηκε πρόσφατα σε μελέτη 360 οικογενειών με πολλά πάσχοντα μέλη, σε Η.Π.Α., Φινλανδία και Σουηδία<sup>39</sup>. Άλλες μελέτες έδειξαν ότι ο ΣΧ Κ αυξάνει έως 5.9, όταν ο αριθμός των πασχόντων συγγενών είναι >1 ή η ηλικία προσβολής του συγγενούς είναι <60 ετών<sup>36</sup>. Σε μελέτη το 1995, οι συγγραφείς πήραν λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό από 6390 ασθενείς, οι οποίοι νοσηλεύθηκαν συνεχόμενα στην Quebec City Clinic. Η συχνότητα ΚΠ ήταν 10.2% για άτομα με ένα αδελφό πάσχοντα, 2,6 φορές υψηλότερη σε σχέση με άνδρες χωρίς πάσχοντα συγγενή. Είναι ενδιαφέρον ότι άτομα των οποίων έπασχε ο πατέρας, είχαν ΣΧ Κ ΚΠ, μόνον 1,2<sup>40</sup>. Η πληθυσμιακή μελέτη των Coldgar DE και συν, σε πληθυσμό Μορμόνων της Γιούτα κρίνεται ως η πλέον αξιόλογη του είδους. Οι συγγραφείς υπολόγισαν τον αριθμό των παρατηρούμενων και των αναμενόμενων καρκινωμάτων, σε συγγενείς ασθενών με 28 διαφορετικά είδη κακοήθων νεοπλασμάτων. Ο ΣΧ Κ αναπτύξεως ΚΠ σε συγγενείς 1ου βαθμού, 6350 ασθενών με την

νόσο, ήταν 2.2 και 4.1 γενικώς και επί εμφανίσεως νόσου σε ηλικία <60 ετών αντιστοίχως<sup>41</sup>. Μία εξαιρετική, σχετική, πληθυσμιακή μελέτη, σχεδιάσθηκε στην Σουηδία και περιλαμβάνει 8515 ασθενείς ελεγχθέντες από την Σουηδική Επιτροπή Καταγραφής μεταξύ 1959-1963. Μελετήθηκαν προοπτικά οι 5496 γιοι ασθενών, από τους οποίους οι 304 ανέπτυξαν ΚΠ. Δεδομένου ότι ο αναμενόμενος αριθμός για την κοινότητα ήταν 178, ο υπολογιζόμενος ΣΧ Κ ήταν 1.70 (διάστημα αξιοπιστίας 95%, 1.51-1.90). Ο ΣΧ Κ μειώνεται, όταν η ηλικία πρωτοδιαγνώσεως της νόσου των πατέρων αυξάνεται. Η ίδια μελέτη κατέληξε ότι η ΔΗ των ασθενών με πρωτοδιαγνωσόμενο οικογενή / κληρονομικό ΚΠ είναι έξι χρόνια μικρότερη, έναντι των πασχόντων από την σποραδική μορφή της νόσου<sup>42</sup>.

Με βάση ειδικές μελέτες, φαίνεται ότι η κληρονομική επιβάρυνση έχει το χαρακτήρα αυτοσωματικής μεταβιβάσεως ενός σπανίου αλληλίου, πληθυσμιακής συχνότητας =0.003, με υψηλή διεισδυτικότητα. Οι έχοντες μεταλλαγμένο το αλληλίο, εμφανίζουν αθροιστικό κίνδυνο εμφανίσεως ΚΠ 88%, έναντι 5% όσων δεν το έχουν. Σε μελέτες λευκών κατοίκων της Σουηδίας, της Αυστραλίας και των Η.Π.Α. η συχνότητα του γονιδίου κυμάνθηκε μεταξύ 0.15%-1.7% και η ΔΗ εμφανίσεως της νόσου σε έχοντες το γονίδιο, ήταν τα 59 έτη. Υπολογίζεται ότι το γονίδιο έχει διεισδυτικότητα ίση με το 63%-85%, ενός γονιδίου υψηλού κινδύνου μεταβιβάσεως συγκεκριμένου χαρακτήρα. Εκτιμάται ότι η συγκεκριμένη μορφή κληρονομούμενου ΚΠ, αφορά το 9% και το 43% των ασθενών <80 και <55 ετών, αντιστοίχως<sup>2,43</sup>. Μελέτη επί 5486 ανδρών οι οποίοι υπεβλήθησαν σε ριζική προστατεκτομή στην Mayo Clinic, μεταξύ 1966-1995, κατέληξε ότι η μεταβίβαση της νόσου με επικρατούντα χαρακτήρα αφορά τον ΚΠ, εκδηλούμενο σε ηλικία <60 ετών. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι για άτομα >70 ετών, η κληρονομική επιβάρυνση έχει ελάχιστη σημασία. Η μελέτη έδειξε ότι η συχνότητα του γονιδίου ήταν 0.006 και η διεισδυτικότητά του σε άτομα ≤ 85 ετών, 89%. Ο ΣΧ Κ για ΚΠ ήταν 1.5 φορές μεγαλύτερος στους αδελφούς σε σχέση με τους γιούς των ασθενών (p=0.0001). Η μελέτη δίνει πολλές πληροφορίες για τους χαρακτήρες ενός γονιδίου, μεταδιδόμενου με αυτοσωματικό, επικρατούντα τρόπο. Εντούτοις το πρότυπο στο οποίο κατέληξαν οι συγγραφείς στην μελέτη δεν μπορεί να εξηγήσει την κληρονομική μετάδοση της νόσου σε όλες τις περιπτώσεις<sup>44</sup>.

Σε 91 οικογένειες Σουηδών και Αμερικανών

με οικογενή επιβάρυνση ΚΠ, χαρτογραφήθηκε για πρώτη φορά το 1996, το υπεύθυνο γονίδιο στην περιοχή HPC1 του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 1, μεταξύ των ταινιών 24 και 25 (1q24-25). Τα μέλη των οικογενειών εμφάνιζαν ΚΠ σε ηλικία <65 ετών και η νόσος αφορούσε άνδρες δύο διαδοχικών γενεών<sup>28,45</sup>. Σε σύνδεση του οικογενούς ΚΠ με το συγκεκριμένο γονίδιο, δεν καταλήγουν όλοι οι ερευνητές<sup>46,47</sup>. Το 1997 η International Consortium for Prostate Cancer Genetics, δημοσίευσε αποτελέσματα μετα-αναλύσεων πρωτοκόλλων ελέγχου 772 οικογενειών με επιβάρυνση κληρονομικού ΚΠ. Οι οικογένειες εμφάνιζαν την γονιδιακή βλάβη σε ποσοστό 6%<sup>48</sup>. Είναι πολύ ενδιαφέρον ότι σε άτομα δύο οικογενειών με πολλά προσβεβλημένα μέλη, παρατηρήθηκε μετάλλαξη της HPC1 περιοχής του γονιδίου RNASEL<sup>49</sup>. Το αρχέγονο RNASEL γονίδιο ρυθμίζει την αύξηση και απόπτωση των κυττάρων και έχει ογκοκατασταλτικές ιδιότητες, ενώ η μεταλλαγμένη του μορφή στερείται αυτών των χαρακτηριστικών<sup>50</sup>. Πρόσφατα η European Prostate Consortium θρήκε βλάβη άλλης γονιδιακής περιοχής, στο χρωμόσωμα 1q42 στο 50% των ατόμων οικογενειών με πολλά μέλη πάσχοντα σε Γαλλία και Γερμανία. Εντούτοις τα μέλη 9 οικογενειών με ΚΠ σε ηλικία <60 ετών, δεν είχαν διαταραχή στην HPC1 περιοχή. Δεδομένης της γενετικής αποστάσεως μεταξύ των περιοχών 1q24-25 και 1q42, δεν φαίνεται πιθανή η υπόθεση κοινής ενδιάμεσης βλάβης<sup>28,51</sup>. Το τελικό συμπέρασμα των μελετών οι οποίες εξετάζουν γενετική ενοχή στην καρκινογένεση του προστάτη, συγκλίνει στο ότι είναι μάλλον απίθανο να εμπλέκεται ένα μόνον, γονίδιο στην όλη διαδικασία.

Μελέτες σε Η.Π.Α.<sup>52</sup> και Σκανδιναβία<sup>53,54</sup> σε άνδρες διδύμους οι οποίοι έζησαν σε κοινό περιβάλλον, έδειξε ότι η πιθανότητα να πάσχει ο δεύτερος αδελφός είναι πολύ υψηλότερη στη περίπτωση μονοζυγωτικών σε σχέση με διζυγωτικούς αδελφούς. Επί 4840 ανδρών διδύμων στην Σουηδία, παρατηρήθηκαν 458 περιπτώσεις ΚΠ. Η συχνότητα ήταν 1% και 0,2% σε μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς διδύμους και η μέση ηλικία εμφάνισης της νόσου αρκετά υψηλή: 72,6 και 75,1 έτη αντιστοίχως. Σε καμία περίπτωση δεν διαγνώσθηκε ΚΠ σε νεαρή ηλικία. Δεδομένης της κατά το μάλλον ή ήττον, εκθέσεως των διδύμων σε κοινούς περιβαλλοντικούς παράγοντες η διαφορά στην παρατηρηθείσα συχνότητα αποδίδεται σε ταυτόσημα γονίδια στην ομάδα των μονοζυγωτικών αδελφών<sup>53</sup>. Σε μελέτη 1009 ζευγών μονοζυγωτικών διδύμων στις ΗΠΑ καταγεγραμ-

μένων στο Εθνικό Δίκτυο Καταγραφής, η συχνότητα ΚΠ ήταν 15.7% και 3.7% για τους μονοζυγωτικούς και διζυγωτικούς αδελφούς, αντιστοίχως<sup>52</sup>. Σε μετα-ανάλυση μελετών διδύμων σε Σουηδία, Δανία και Φινλανδία, η εκτιμηθείσα κληρονομικότητα ΚΠ ήταν 42%, η ανώτερη των μελετηθέντων νεοπλασμάτων<sup>54</sup>.

Αποτελέσματα ελέγχων, επί μέρους χαρακτηριστικών του κληρονομούμενου ΚΠ έδειξε ότι δεν υπάρχουν διαφορετικές πρόδρομες βλάβες στη συγκεκριμένη μορφή σε σχέση με σποραδικό ΚΠ ή την ΠΕΝ<sup>55</sup>. Επιστήμονες στο Johns Hopkins Hospital δεν βρήκαν ιστολογικές διαφορές, μεταξύ οικογενών και σποραδικών ΚΠ. Η ριζική προστατεκτομή επάγει παρόμοια έκβαση σε ασθενείς αρχικών σταδίων ανεξαρτήτως μορφής<sup>1</sup>. Αναφέρεται ότι ο κληρονομούμενος ΚΠ έχει υψηλότερο ποσοστό υποτροπών σε σχέση με τον σποραδικό(56), αν και υπάρχουν και αντίθετες θέσεις<sup>1</sup>.

Ενδιαφέρουσα μελέτη έδειξε ότι συγγενείς πασχόντων από ΚΠ έχουν παθολογική δακτυλική εξέταση σε αυξημένη συχνότητα. Η μελέτη δεν αναφέρει αναλυτικά την ακριβή φύση της παθολογίας, μολονότι η συχνότητα της καλοήθους υπερπλασίας ήταν αυξημένη<sup>40</sup>. Άλλη μελέτη κατέληξε ότι οικογενειακό ιστορικό προστατικής νόσου (καρκίνου ή υπερπλασίας) ήταν συχνότερο σε συγγενείς ανδρών με καλοήγη υπερπλασία (20%), έναντι συγγενών με ΚΠ (12.8%) ή υγιών μαρτύρων (5.1%) και υπονοεί την ύπαρξη κοινών γενετικών μηχανισμών για ανάπτυξη καλοήθους ή κακοήθους προστατικής νόσου<sup>28</sup>. Οι Meikle AW και συν προσδιόρισαν τα επίπεδα ορού ανδρογόνων, οιστρογόνων και της σφαιρίνης της συνδεόμενης με την ορμόνη του φύλου σε ασθενείς με ΚΠ και τους γιους τους και σε ομάδα ελέγχου από τους επ' αδελφή γαμπρούς των ασθενών και τους γιους των. Η μελέτη κατέληξε ότι (όπως αναμένετο) οι γιοί των πασχόντων είχαν τετραπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν ΚΠ σε σχέση με τους γιους των γαμπρών τους. Το ενδιαφέρον εύρημα ήταν, ότι οι γιοί των πασχόντων είχαν επίπεδα τεστοστερόνης και διϋδροτεστοστερόνης ορού σημαντικά χαμηλότερα σε σύγκριση με τους γιους των μαρτύρων<sup>57</sup>. Άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι οικογενής ΚΠ ανιχνεύεται με αυξημένη συχνότητα σε άτομα με μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA1 και BRCA2<sup>58-60</sup>.

## Τα Ανδρογόνα

Η αύξηση του φυσιολογικού προστάτου, η έναρ-

ξη και η εξέλιξη του ΚΠ επηρεάζονται από τα ανδρογόνα. Το 1941 ο C. Huggins πήρε το βραβείο Nobel για τις μελέτες του σχετικά με τον ρόλο των ανδρογόνων στον ΚΠ<sup>61</sup>. Η τεστοστερόνη μετατρέπεται ενδοπροστατικά με την 5<sup>α</sup> αναγωγή σε διϋδροτεστοστερόνη, η οποία είναι ο δραστικός μεταβολίτης της, με κύριο ρόλο στην καρκινογένεση. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ευθεία σχέση αυξημένης συγκεντρώσεως ανδρογόνων και ΚΠ<sup>62</sup>. Οι αναδεικνύουσες θετική συσχέτιση μεταξύ τεστοστερόνης και ΚΠ, καταλήγουν ότι απαιτείται λανθάνων χρόνος 15-30 ετών<sup>63,64</sup>. Το 1986 οι Ross RK et al, υπέθεσαν ότι η αυξημένη συχνότητα ΚΠ στους Αφρο-Αμερικανούς οφείλεται σε αυξημένα ανδρογόνα, το 1992 βρήκαν ότι νέοι Αφρο-Αμερικανοί είχαν επίπεδα μεταβολιτών των ανδρογόνων (3α,17β-androstenediol glucuronide και androsterone glucuronide), υψηλότερα έναντι Ιαπώνων αντίστοιχης ηλικίας και το 1998 έδειξαν ότι η τεστοστερόνη ορού τους ήταν αυξημένη κατά 15%, έναντι των λευκών Αμερικανών<sup>65</sup>. Οι παραπάνω μεταβολίτες των ανδρογόνων σχετίζονται με τα επίπεδα της 5<sup>α</sup> αναγωγής και εκτιμώνται ως καλύτεροι δείκτες της ενδοπροστατικής δραστικότητας των ανδρογόνων σε σχέση με την ολική τεστοστερόνη<sup>66</sup>.

Λίγες από τις μελέτες ελέγχου της σχέσεως υψηλών επιπέδων ανδρογόνων με κίνδυνο ΚΠ, δεν έδειξαν θετική συσχέτιση των παραμέτρων<sup>67</sup>, ενώ οι υπόλοιπες καταλήγουν και σε αντίστροφη σχέση μεταξύ κινδύνου για ΚΠ και επιπέδων της 5<sup>α</sup> αναγωγής ή της δεσμεύουσας τη φυλετική ορμόνη γ-σφαιρίνης, η οποία συνδέεται και ανενεργοποιεί την τεστοστερόνη<sup>68</sup>. Μετα-ανάλυση όλων των μελετών που αναλύουν τη συσχέτιση αυξημένων επιπέδων ανδρογόνων με αυξημένη συχνότητα ΚΠ μέχρι το 1998, έδειξε ότι άνδρες με τεστοστερόνη αυξημένη κατά 25%, έχουν αυξημένο κίνδυνο ΚΠ κατά 2.34 φορές<sup>69</sup>. Το 2000 διατυπώθηκε μία προκλητική υπόθεση, κατά την οποία ο ΚΠ μπορεί να οφείλεται σε χαμηλά επίπεδα ανδρογόνων ή σε μείωσή τους με την πρόοδο της ηλικίας<sup>70</sup>. Άλλοι υποστηρίζουν την πιθανότητα συμβολής διαταραχής της σχέσεως επιπέδων ανδρογόνων / ιοτρογόνων στην εμφάνιση της νόσου<sup>1</sup>.

Συνοπτικά οι περισσότερες σύγχρονες μελέτες, καταλήγουν σε θετική σχέση υψηλών επιπέδων ανδρογόνων και αναπτύξεως ΚΠ. Μόνο αμφιλεγόμενο σημείο παραμένει ο βαθμός συμβολής των επιπέδων των ανδρογόνων και των μεταβολιτών τους στην ανάπτυξη της νόσου. Οι σχετικές μελέτες αναδεικνύουν κυρίως τρία ερω-

τήματα:

1. Ποιος είναι ο καλύτερος χρόνος προσδιορισμού των επιπέδων των ανδρογόνων, τα οποία εμφανίζουν σημαντικές ημερήσιες μεταβολές?
2. Πως πρέπει να εκτιμώνται με αξιοπιστία, οι συνέπειες της εκθέσεως του προστάτου στα ενδογενή ανδρογόνα? και
3. Κριτική σημασία στην ανάπτυξη της νόσου έχει η πρώιμη ή η καθυστερημένη έκθεση του προστάτου στα ανδρογόνα κατά την διάρκεια της ζωής?

### Γενετικός πολυμορφισμός

Στην ογκογένεση του 10% των οικογενών / κληρονομούμενων ΚΠ, εμπλέκονται συνήθως σπάνια, υψηλής διεισδυτικότητας γονίδια, τα οποία τροποποιούν την απάντηση του ξενιστού σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιδημιολογικές μελέτες σε μοριακό επίπεδο έχουν καταλήξει σε συσχετίσεις ειδικών γονιδιακών βλαβών και κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ<sup>65,71</sup>, με πλέον συνήθεις τον πολυμορφισμό γονιδίων, τα οποία ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των ανδρογόνων και τους μεταβολίτες του οξειδωτικού stress της αποπτώσεως<sup>2,72</sup>. Καλύτερα μελετηθέντες πολυμορφισμοί είναι του υποδοχέα των ανδρογόνων<sup>48,72,73,74</sup> για τους οποίους θα γίνει αναφορά στη συνέχεια, του υποδοχέα της βιταμίνης D, της SRD5A2 (5α-αναγωγή), της CYP17 (17α-hydroxylase) και του ELAC/HPC2 στο εξώνιο 1 του γονιδίου των ανδρογονικών υποδοχέων, το οποίο εμφανίζει 2 ή 3 νουκλεοτιδικές επαναλήψεις (CAG και GGC), σχετιζόμενες με μεταγραφή και ενεργοποίησή του<sup>2,75,76,77,78, 79</sup>.

Έχουν παρατηρηθεί δύο πολυμορφισμοί του γονιδίου των ανδρογονικών υποδοχέων, με ρόλο στην έναρξη και την πρόοδο της νόσου. Το εξώνιο 1 περιλαμβάνει το πολυμορφικό τρινουκλεοτίδιο CAG<sub>N</sub> και η επανάληψή του κωδικοποιεί για μία πολυγλουταμίνη. Ο βαθμός της πολυμορφικής επαναλήψεως και το τελικό μήκος του τρινουκλεοτιδίου συνδέεται κατ' ανάστροφο τρόπο με την μεταγραφική ικανότητα του υποδοχέα των ανδρογονικών υποδοχέων. Έτσι, η επανάληψη του CAG συνοδεύεται από έλλειψη ευαισθησίας στα ανδρογόνα σε ασθενείς με νόσο του Kennedy<sup>1</sup>. Το 1997 περιγράφηκε, ότι άνδρες με μήκος επαναλαμβανόμενου CAG < 18, έχουν ΣΧ Κ αναπτύξεως ΚΠ 1.5, σε σχέση με όσους έχουν μήκος CAG >26<sup>80</sup>. Βραχέα τμήματα CAG συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο προχωρημένης νόσου (ΣΧ Κ = 2.2) και επιθετικό ιστολογικό βαθμό κακοηθείας

(ΣΧ Κ = 1.9). Σε μελέτη οι Stanford JL και συν., ανέλυσαν τα αποτελέσματα μελέτης ελέγχου πολυμορφισμού των ανδρογονικών υποδοχέων, σε 301 ασθενείς με ΚΠ και 277 μάρτυρες. Έχει υπολογισθεί ότι κάθε επανάληψη CAG επάγει μείωση του κινδύνου για ΚΠ κατά 3%<sup>73</sup>. Σε άλλη μελέτη, άτομα με επανάληψη μόνον βραχέων τμημάτων του CAG, είχαν διπλάσιο κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ<sup>81</sup>. Στην Physician's Health Study<sup>48</sup> η επανάληψη λιγότερων των 19 μονάδων του γονιδίου συνοδεύονταν από διπλασιασμό του κινδύνου της νόσου, σε βαθμό στατιστικά πολύ σημαντικό (p=0.002). Σε μη πάσχοντες από ΚΠ, η συχνότητα βραχέων επαναλαμβανόμενων τμημάτων CAG είναι υψηλότερη σε Αφρο-Αμερικανούς, ενδιάμεση σε λευκούς μη – Hispanics και πολύ χαμηλή σε Ασιάτες. Οι διαφορές πολυμορφισμού των ανδρογονικών υποδοχέων μπορεί να εξηγήσουν εν μέρει τις διαφορές συχνότητας ΚΠ μεταξύ των εθνών<sup>82</sup>.

Η επανάληψη του τρινουκλεοτιδίου GGN το οποίο βρίσκεται επίσης στο εξώνιο 1 του γονιδίου των ανδρογονικών υποδοχέων, αποτελεί την 2η μορφή πολυμορφισμού<sup>83</sup>. Μελέτες για εθνολογική κατανομή και ακριβή συσχέτιση του GGN με κίνδυνο ΚΠ είναι σημαντικά λιγότερες σε σχέση με το CAG. Μολονότι υπάρχουν ενδείξεις σχέσεως μεταξύ επαναλήψεων τμήματος του GGN και κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ ή/και εξελίξεως της νόσου<sup>73,83</sup>, υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα, όταν ο πολυμορφισμός του GGN εξετάζεται ως ανεξάρτητος προβλεπτικός παράγων<sup>80</sup>.

Σε κληρονομούμενο ΚΠ βρίσκονται σε μεγάλη συχνότητα οι γονιδιακοί τύποι 2 της 5<sup>α</sup>-αναγωγής και 2 της 3<sup>β</sup> υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης (HSD3B2). Ο πρώτος είναι ο σημαντικότερος μετατροπέας της τεστοστερόνης σε διδροτεστεστερόνη. Ερευνητές από το Πανεπιστήμιο της Νότιας Καλιφόρνιας διατύπωσαν την υπόθεση ότι ο πολυμορφισμός του συγκεκριμένου γονιδίου επάγει αυξημένο κίνδυνο ΚΠ<sup>65,71</sup>. Έχουν παρατηρηθεί τρεις πολυμορφισμοί του γονιδιακού τύπου 2 της 5<sup>α</sup>-αναγωγής. Ο πρώτος, βρίσκεται στους Αφρο-Αμερικανούς με ΚΠ και συνίσταται σε αυξημένο αριθμό αλληλίων<sup>17</sup> του πολυμορφικού δινουκλεοτιδίου της αμετάβλητης περιοχής 3<sup>71,84</sup>. Ο δεύτερος συνίσταται στην αντικατάσταση της αλανίνης από θρεονίνη στο κωδώνιο 49. Το προκύπτον αλληλίο, προσδίδει στην 5<sup>α</sup>-αναγωγή, 5 φορές ισχυρότερη ενζυματική δραστηριότητα σε σχέση με την επαγόμενη από το αρχέτυπο αλληλίο. Η ποικιλία αυτή παρατηρείται στους Αφρο-Αμερικανούς και εκτιμάται ως

υπεύθυνη αυξήσεως του κινδύνου ΚΠ στον συγκεκριμένο πληθυσμό<sup>85,86</sup>. Ο τρίτος πολυμορφισμός (V89L), παρατηρείται συχνότερα σε Αμερικανούς Ασιατικής καταγωγής (ομάδα με μικρό κίνδυνο της νόσου) και συνίσταται σε αντικατάσταση της βαλίνης στο κωδώνιο 89, από λευκίνη. Το προκύπτον αλληλίο συμβάλλει στον σχηματισμό μειονεκτικής 5<sup>α</sup>-αναγωγής, με χαμηλή ικανότητα μετατροπής της τεστοστερόνης σε διδροτεστεστερόνη<sup>87</sup>. Ενδιαφέρουσες είναι οι διαταραχές στον γονιδιακό τύπο 2 της 3<sup>β</sup> υδροξυστεροειδούς αφυδρογονάσης, η οποία σηματοδοτεί την απενεργοποίηση της διδροτεστεστερόνης. Το 1997 πρωτοπεριγράφηκε, επανάληψη ενός πολυμορφικού δινουκλεοτιδίου στο συγκεκριμένο γονίδιο το οποίο συνδέθηκε με τον ΚΠ και γίνεται προσπάθεια καθορισμού της συχνότητάς του μεταξύ εθνοτήτων<sup>88</sup>. Ήδη βρίσκονται σε εντατική μελέτη συσχετισμοί πολυμορφισμών του γονιδίου και κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ<sup>1</sup>.

### Ο ρόλος των κυττοχρωμάτων P459C17α και P450 3A4

Το κυττόχρωμα P459C17α (CYP 17), καταλύει τις δραστηριότητες της στεροειδικής 17<sup>α</sup>-υδροξυλάσης/17,20 λυάσης και έχει βασικό ρόλο στη βιοσύνθεση των στεροειδών. Η αμετάβλητη περιοχή 5 του CYP 17, αποτελεί τη μοναδική βάση πολυμορφισμού με δύο διακριτές ποικιλίες αλληλίων (A1,A2). Το A1 αλληλίο κωδικοποιεί ένα ένζυμο δραστικότερο από αντίστοιχο κωδικοποιούμενο από το A2, ενισχύοντας την υπόθεση ότι η αυξημένη ανδρογονική παραγωγή σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΠ. Πληθυσμός Σουηδών με ΚΠ εμφάνιζε ομοζυγωτία για το αλληλίο A1 πολύ συχνότερα από ομάδα ελέγχου<sup>71,89</sup>. Το κυττόχρωμα P450 3A4 εμπλέκεται στον οξειδωτικό καταβολισμό της τεστοστερόνης. Έχει περιγραφεί πολυμορφισμός της αμετάβλητης περιοχής 5 του κυττοχρώματος P450 3A4 (CYP3A4), σε ασθενείς με ΚΠ χαμηλής διαφοροποίησεως<sup>90,91,92</sup>. Η συγκεκριμένη γονιδιακή βλάβη είναι συνήθης σε Αφρο-Αμερικανούς σε αντίθεση με Ιάπωνες, Κινέζους και Hispanics<sup>91</sup>.

### Ο αυξητικός παράγων 1 της ινσουλίνης

Ο αυξητικός παράγων 1 της ινσουλίνης [Insulin growth factor 1(IGF-1)], είναι πεπτίδιο, προσδιορίζεται εύκολα στον ορό και έχει μιτογόνο και αντιαποπτωτική δράση σε φυσιολογικά και εξαλλαγμένα κύτταρα επιθηλίου του προστάτου<sup>2,93,94</sup>.

Τρεις μελέτες επιχειρούν να συσχετίσουν τα επίπεδα πλάσματος του IGF-1 με κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ. Στην πρώτη σε Ελληνικό πληθυσμό, τα επίπεδα πλάσματος του IGF-1 συνοδεύονταν από αυξημένο κίνδυνο ΚΠ<sup>95</sup>. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα άλλης μελέτης, με 210 Σουηδούς ασθενείς και ομάδα ελέγχου 224 ατόμων. Ο ΣΧ Κ της νόσου ήταν μεγαλύτερος ιδίως σε άτομα <70 ετών, στα οποία υπολογίσθηκε στο 2.93<sup>96</sup>. Εξεταζόμενες κριτικά οι δύο εργασίες έχουν ένα μειονέκτημα: Τα επίπεδα του IGF-1 μετρήθηκαν σε πάσχοντες από ΚΠ, ώστε υπάρχει η αμφιβολία εάν οι αυξημένες τιμές είναι προϋπόθεση ή συνέπεια της κακοήθειας. Στην τρίτη μελέτη (Physicians Health Study) τα επίπεδα IGF και IGFBP-3 μετρήθηκαν προοπτικά στον ορό ατόμων και κατέληξε ότι άνδρες με επίπεδα IGF ανώτερα των φυσιολογικών κατά 25%, είχαν κίνδυνο ΚΠ 4.3 φορές υψηλότερο, έναντι των εχόντων τιμές IGF στα κατώτερα φυσιολογικά όρια<sup>97</sup>. Άτομα ακολουθώντας τον Δυτικό τρόπο διατροφής, προσλαμβάνουν αυξημένες ποσότητες λίπους με συνέπεια την αυξημένη παραγωγή ινσουλίνης και τελικά, IGF. Εκτιμάται ότι ο μηχανισμός αυτός είναι ο υπεύθυνος για την σύνδεση αυξημένων επιπέδων πεπτιδίου στον ορό, με αυξημένο κίνδυνο ΚΠ<sup>2</sup>.

### **Ο ρόλος σωματομετρικών χαρακτηριστικών στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου**

Από 12 δομημένες μελέτες οι οποίες ολοκληρώθηκαν μεταξύ 1986-1999 σε Ελλάδα, ΗΠΑ, Σουηδία, Καναδά, Ν. Αφρική και Ιταλία, με συμμετέχοντες από 120-1655, οι 10 δεν έδειξαν συσχέτιση ανθρωπομετρικών και σωματοτυπικών χαρακτηριστικών (ύψος, βάρος, επιφάνεια σώματος, πηλίκον περιμέτρου σφύρος / λεκάνης, πάχος πτυχών του τρικεφάλου, περίμετρος σφύρος) και ΚΠ. Δύο μελέτες από Σουηδία (με 406 ασθενείς με ΚΠ, από ομάδες διδύμων) και Βόρειο Ιταλία, συσχέτισαν επιφάνεια σώματος (ΕΣ) και ΚΠ με λόγο των odds 1.9 και 3.9 αντιστοίχως. Οι δομημένες μελέτες συσχέτισεως ΚΠ με ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, έχουν εγγενή μειονεκτήματα, ώστε πχ το προσδιοριζόμενο σωματικό βάρος (ΣΒ) των ασθενών στο πλείστον των μελετών, κατά την διάρκεια της παρατηρήσεως μπορεί να είναι ελαττωμένο εξ αυτής ταύτης της νόσου. Τα αποτελέσματα των 11 δημοσιευμένων πληθυσμιακών μελετών από το 1984 και μετά, είναι αντικρουόμενα. Πέντε καταλήγουν σε θετική συσχέτιση μεταξύ ΚΠ και ΕΣ ή σωματικής μάζας ή ΣΒ ή επιθυμητού ΣΒ. Είναι ενδιαφέρον ότι

οι τρεις από αυτές δείχνουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ ΣΒ ή ΕΣ και ΚΠ (ΣΧ Κ =1.3-2.2). Άλλες δύο μελέτες καταλήγουν σε θετική συσχέτιση μεταξύ ΣΒ ή επιθυμητού ΣΒ ή άλλων παραμέτρων παχυσαρκίας και θανάτων από ΚΠ<sup>98</sup>.

Οι βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους συνδέεται (εάν συνδέεται...) το ΣΒ με τον ΚΠ δεν είναι εντελώς ξεκάθαροι. Η παχυσαρκία έχει δράση στον άξονα υποθαλάμου – υποφύσεως επινεφριδίων, θυρεοειδούς, γεννητικών κυττάρων, σιην αυξητική και τις πεπτιδικές ορμόνες, το πάγκρεας και το συμπαθητικό νευρικό σύστημα<sup>99</sup> και συνδέεται με ενδοκρινικές διαταραχές, όπως η αύξηση των οιστρογόνων και η μείωση της τεστοστερόνης, απ'ευθείας ή/και μέσω ελαττώσεως της συνδεόμενης με την φυλετική ορμόνη, σφαιρίνης. Η παχυσαρκία συνδέεται, εξάλλου με αντίσταση στην ινσουλίνη και υπερινσουλιναμία. Το σύνδρομο, αντιστάσεως στην ινσουλίνη (σύνδρομο Χ) συνίσταται σε κεντρική παχυσαρκία, υπερινσουλιναμία, υπέρταση, δυσλιπιδαιμία και ταχεία ανάπτυξη αρτηριοσκλήρωσεως<sup>100</sup>. Εντούτοις, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μελέτη, η οποία να συνδέει την αντίσταση στην ινσουλίνη με ΚΠ. Ο IGF έχει μιτογόνες ιδιότητες διεγείροντας σε αύξηση και πολλαπλασιασμό φυσιολογικά και καρκινικά κύτταρα του προστάτου. Όπως ήδη αναφέρθηκε, σειρά μελετών καταλήγουν σε θετική συσχέτιση του IGF με αυξημένο κίνδυνο για ΚΠ<sup>96,97</sup>.

Δεδομένου ότι τα επίπεδα του IGF-1, συνδέονται με το ύψος και το ΣΒ, υπετέθη ότι υψηλοί ή/και παχείς άνδρες έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφανίσεως της νόσου. Η υπόθεση δεν επιβεβαιώνεται, αφού υπάρχουν πολλές αξιόλογες μελέτες με αρνητικά καταληκτικά αποτελέσματα<sup>1</sup>. Αυξημένα επίπεδα IGF-1 και πρωτεϊνών συνδεόμενων με τον IGF-1, συσχετίζονται και με αυξημένη πρόσληψη ενεργείας, ΕΣ και φυσική δραστηριότητα<sup>101</sup>. Η κλωνοποίηση του γονιδίου *Lep* υπεύθυνου για παχυσαρκία στο ποντίκι *ob/ob*, βοήθησε στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της καταστάσεως. Η λεπτήνη είναι πρωτεΐνη, παράγεται στον λιπώδη ιστό από το γονίδιο *ob* και εκτιμάται ότι γενικώς έχει ρόλο στη ρύθμιση του ΣΒ και την διαχείριση της προσλαμβανόμενης ενεργείας. Στον άνθρωπο ο ρόλος της λεπτήνης στην παθογένεια της παχυσαρκίας παραμένει ασαφής και αρκετοί παχύσαρκοι δεν έχουν ανωμαλία στο αντίστοιχο γονίδιο<sup>98</sup>. Η παραγωγή της λεπτήνης επάγεται από τα γλυκοκορτικοειδή και την ινσουλίνη<sup>102</sup>, αν και η 24ωρη διακύμανσή της δεν έχει σχέση με τα επίπεδα της ινσουλίνης<sup>103</sup> και η έκκρισή της εμφανίζει κίρκαδιανό ρυθμό με υψηλότερες τιμές

μεταξύ μεσονυχτίου και πρώτων πρωινών ωρών και χαμηλότερες μεταξύ μεσημβρίας και προχωρημένων ωρών του απογεύματος. Στην περιπλοκότητα της φυσιολογίας της λεπτήνης αποδίδεται η έλλειψη συσχέτισης επιπέδων λεπτήνης σε 43 ασθενείς με ΚΠ και ομάδα ελέγχου 48 ατόμων, σε μελέτη με ευρεία Ελληνική συμμετοχή<sup>104</sup>.

Από εννέα πληθυσμιακές μελέτες στις οποίες εξετάζεται η σχέση ύψους ατόμων με αυξημένο κίνδυνο για ΚΠ, μόνον οι τρεις αναδεικνύουν θετική συσχέτιση (ΣΧ Κ 1.3-1.8). Οι δύο από αυτές εξετάζουν ως παράμετρο, τον θάνατο από προχωρημένη νόσο. Η πρώτη μελέτησε 135006 άνδρες και κατέγραψε 708 θανάτους. Ο ΣΧ Κ ήταν 1.3 και η σχέση ύψους και θανάτων από ΚΠ, στατιστικώς πολύ σημαντική:  $p=0.04$ <sup>105</sup>. Η δεύτερη κατέγραψε 1369 θανάτους από την νόσο μεταξύ 47781 επαγγελματιών τους οποίους μελέτησε. Ο ΣΧ Κ ήταν 1.4, αλλά η σχέση ύψους και θανάτων από ΚΠ δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Είναι ενδιαφέρον ότι η δεδομένη μελέτη έδειξε σχέση μεταξύ ύψους ασθενών και προχωρημένου σταδίου νόσου<sup>80</sup>. Η Τρίτη εξέτασε 20316 άνδρες διαφόρων εθνοτήτων στην Χαβάη<sup>106</sup>, κατέγραψε 198 ΚΠ και σύνδεση με το ύψος στατιστικώς σημαντική (ΣΧ Κ =1.8,  $p=0.01$ ). Υπενθυμίζεται ότι ο IGF-1 συσχετίζεται θετικά με το ύψος στα παιδιά<sup>107</sup> αλλά όχι στους ενήλικες<sup>97,108</sup>.

Η συσχέτιση ΕΣ και ΚΠ έχει γίνει σε δέκα πληθυσμιακές μελέτες<sup>299</sup>. Ο ΣΧ Κ κυμαίνεται από 0.7-1.4 και μόνον μία<sup>105</sup>, καταγράφει σχέση ως πολύ σημαντική ( $p=0.04$ ). Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον ότι δύο μεγάλες πρόσφατες επιδημιολογι-

κές μελέτες στην Ολλανδία και την Καλιφόρνια με 58279 άτομα και 681 νοσήσαντες και 70712 άτομα με 2079 νοσήσαντες αντιστοίχως, κατέληξαν σε ΣΧ Κ =0.9 και έλλειψη κάθε στατιστικής σχέσεως (109,110). Σε προηγηθείσα καλά σχεδιασμένη μελέτη επί 22248 Νορβηγών ελέγχθηκε σχέση μεταξύ ΚΠ και σωματομετρικών παραμέτρων. Εκτός ασθενούς σχέσεως μεταξύ ύψους και ΚΠ (ΣΧ Κ =1.2), δεν αποδείχθηκε σύνδεση καμιάς άλλης παραμέτρου με την νόσο<sup>111</sup>.

Με βάση αποτελέσματα και γνώσεις μας από επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισης ανθρωπομετρικών χαρακτηριστικών και ΚΠ, τα μελλοντικά πρωτόκολλα θα πρέπει να:

1. Έχουν χαρακτήρα πληθυσμιακών και όχι δομημένων μελετών. Στις μελέτες να εξετάζονται η συχνότητα, το στάδιο νόσου κατά τον χρόνο της διαγνώσεως και η θνησιμότητα από την νόσο.
2. Εκτιμούν όλες τις αποδεκτές παραμέτρους: ύψος, ΣΒ, ΕΣ, πηλίκον περιμέτρου οσφύος/λεκάνης, περίμετρος οσφύος, πάχος πτυχών του τρικεφάλου και θα πρέπει να γίνεται προσπάθεια εφαρμογής νέων, ιδίως για την εκτίμηση της σχέσεως παχυσαρκίας και ΚΠ<sup>112</sup>.
3. Περιλαμβάνουν συλλογή δειγμάτων αίματος για έλεγχο παραμέτρων παχυσαρκίας στο χρόνο των ανθρωπομετρικών μετρήσεων και προσδιορισμών.
4. Συνεξετάζουν και να συσχετίζουν επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό για ΚΠ και γονιδιακούς δείκτες με την ΕΣ των μετεχόντων στην μελέτη<sup>113</sup>.

## ABSTRACT

### M.M. VASLAMATZIS, N.D. ALEVIZOPOULOS, C.D. PETRAKI: **Epidemiology of prostate cancer**

Prostate cancer is the most commonly diagnosed non-skin cancer in most Western countries. In the United States it is the second leading cause of cancer death following only lung cancer. In both high – και low risk populations, rates are increasing, clearly some of the increase is related to the widespread use of PSA testing in almost, all countries. Despite its substantial morbidity και mortality, the etiology of prostate cancer remains largely unknown. The only well established risk factors are age, race και a family history of prostate cancer. For a long time prostate cancer was regarded as a disease of older men, a slow-growing tumour και a cancer with a low fatality rate. During the last 10 years, with rising incidence και more public awareness, prostate cancer research has entered a new era. There are now a number of promising etiologic leads, encompassing genetic, hormonal και life style factors. Because prostate cancer is a heterogenous disease, it has been difficult to identify consistent epidemiologic evidence for specific exposures. In the engthng review about the epidemiology of prostate cancer we have attempted to provide a comprehensive και critical picture of the current state of research.

Screening is the single most important factor that affects the reported incidence of prostate cancer. Many studies have demonstrated familiar clustering of prostate cancer, by autosomal dominant inheritance of a high risk allele leading to an early onset of the disease, και by mutations in genes BRCA 1, BRCA 2. Gene polymorphisms in androgen receptors, και in gene related-receptor of vitamin-D are the subject of an active search. The cytochromes P 450, P 459 and plasma levels of IGF-I were showed anticarcinogenic properties. Anthropometry in correlation with prostate cancer is being discussed. **Forum of Clinical Oncology 3 (1-2):20-36, 2004.**

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reiter E, de Kernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Campbell's: Urology. Eds: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Saunders WB, Philadelphia, London, St Louis, Sydney, Toronto, 2002, pp: 3003-3024.
2. Grønberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003, 361: 859-864.
3. Μ.Βασιλαματζής, Καρκίνος προστάτου. Ορμονικοί χειρισμοί στην αντιμετώπιση του γενικευμένου σταδίου. Η θέση του ανδρογονικού αποκλεισμού στα εντοπισμένα στάδια. "Νοσοκομειακά Χρονικά" 2002; Τόμος 64, Συμπλήρωμα, Σελ. 272-283.
4. Hsing AW and Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: What do they suggest? *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 3-13.
5. Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics 2002. *CA Cancer J Clin* 2002, 52: 23-47.
6. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS. Cancer burden in the year 2000: the global picture. *Eur J Cancer* 2001, 37(Suppl): S4-S66.
7. Harris R and Lohr KN. Screening for prostate cancer: An update of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Clinical Guidelines. Ann Intern Med* 2002, 137: 917-929.
8. Sakr WA, Haas GR, Cassin BF, et al. The frequency of carcinoma and intraepithelial neoplasia of the prostate in young male patients. *J Urol* 1993, 150: 379-385.
9. Πετράκη Δ. Κων, Βασιλαματζής Μ.Μ. Προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Prostatic Intraepithelial Neoplasia – PIN). *Νοσοκ Χρονικά* 1995, 57 (4): 257-266.
10. Bostwick DG. Progression of prostatic intraepithelial neoplasia to early invasive adenocarcinoma. *Eur Urol* 1996, 30: 145-152.
11. Schulman CC, Ekane S, and Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: Evidence or suspicion? *Urology* 2001, 58: 318-334.
12. Hankey BF, Feuer EJ, Clegg LX, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer – part I: Evidence of the effects of screening in recent prostate cancer incidence, mortality, and survival rates. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1017-1024.
13. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995, 273: 548-552.
14. Wabinga HR, Parkin DM, Wabwire-Mangen F, Namboze S. Trends in cancer incidence in Kyadondo County, Uganda, 1960-1997. *Br J Cancer* 2000, 82: 1585-1592.
15. Osegbe DN. Prostate cancer in Nigerians: facts and nonfacts. *J Urol* 1997, 157: 1340-1343.
16. Ogunbiyi JO, Shittu OB. Increased incidence of prostate cancer in Nigerians. *J Natl Med Assoc* 1999, 91: 159-164.
17. Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998, 159: 1984-1986.
18. Ries LAG, Eisner M, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1973-1999. Bethesda: National Cancer Institute, 2002.
19. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands 1971-1989. *Int J Cancer* 1999, 81: 551-559.
20. Brasso K, Friis S, Kjaer SK, et al. Prostate cancer in Denmark: A 50-year population-based study. *Urology*, 1998; 51: 590-594.
21. Brasso K, Iverson P. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality. *Scand J Urol Nephrol* 1999, 203(Suppl): 29-33.
22. Newcomer LM, Stanford JL, Blumenstein BA, Brawer MK. Temporal trends in rates of prostate cancer: Declining incidence of advanced stage disease, 1974 to 1994. *J Urol* 1997, 158: 1427-1430.
23. Stamey TA, Donaldson AN, Yemoto CE, et al. Histological and clinical findings in 896 consecutive prostates treated only with radical retropubic prostatectomy: Epidemiologic significance of annual changes. *J Urol* 1998, 160: 2412-2417.
24. Merrill RM, Stephenson RA. Trends in mortality

- rates in patients with prostate cancer during the era of prostate specific antigen screening. *J Urol* 2000, 163: 503-510.
25. Roberts RO, Bergstralh EJ, Katusic SK, et al. Decline in prostate cancer mortality from 1980 to 1997, and an update on incidence trends in Olmsted County, Minnesota. *J Urol* 1999, 161: 529-533.
  26. Sandblom G, Dufmats M, Nordenskjold K, Varenhorst E. Prostate carcinoma trends in three counties in Sweden 1987-1996: Results from a population – based national cancer register. South-East Region Prostate Cancer Group. *Cancer* 2000, 88: 1445-1453.
  27. Etzioni R, Legler JM, Feuer EJ, et al. Cancer surveillance series: interpreting trends in prostate cancer-part III: Quantifying the link between population prostate – specific antigen testing and recent declines prostate cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1033-1039.
  28. Narod S. Genetic epidemiology of prostate. *Biochimica et Biophysica Acta* 1423, 1998: F1-F13.
  29. Carter BS, Steinberg GD, Beaty TH, et al. Hereditary prostate cancer: epidemiologic and clinical features. *J Urol* 1993, 150: 797-802.
  30. Nationwide register cohort study. *Cancer* 1996, 77: 138-143.
  31. Grönberg H, Damber L, Damber JE, Iselius S. Segregation analysis of prostate cancer in Sweden: Support for dominant inheritance. *Am J Epidemiol* 1997, 146: 552-557.
  32. Glover FE Jr, Coffey DS, Douglas LL, et al. The epidemiology of prostate cancer in Jamaica. *J Urol* 1998, 159: 1984-1986.
  33. Monroe KR, Yu MC, Kolonel LN, et al. Evidence of an X-linked or recessive genetic component to prostate cancer risk. *Nat Med* 1995, 1: 827-829.
  34. Whittemore AS, Wu AH, Kolonel LN, et al. Family history and prostate cancer risk in black, white and Asian men in the United States and Canada. *Am J Epidemiol* 1995, 141: 732-740.
  35. Hayes RB, Liff JM, Pottern LM, et al. Prostate cancer risk in U.S. blacks and whites with a family history of cancer. *Int J Cancer* 1995, 60: 361-364.
  36. Lesko SM, Rosenberg L, Shapiro S. Family history and prostate cancer risk. *Am J Epidemiol* 1996, 144: 1041-1047.
  37. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, et al. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990, 17: 337-347.
  38. Keetch DW, Rice JP, Saurez BK, et al. Familial aspects of prostate cancer: a case control study. *J Urol* 1995, 154(6) : 2100-2102.
  39. Xu J, Meyers D, Freije D, et al. Evidence for a prostate cancer susceptibility locus on the X chromosome. *Nat Genet* 1998, 20 : 175-179.
  40. Narod SA, Dupont A, Cusan L, et al. The impact of family history on early detection of prostate cancer. *Nat Med* 1995, 1: 99-101.
  41. Coldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright L, Skolnick M. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 1484-1489.
  42. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Familial prostate cancer in Sweden. A nationwide register cohort study. *Cancer* 1996, 77: 138-143.
  43. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992, 89: 3367-3371.
  44. Schaid JR, McDonnell SK, Blute ML, Thibodeau SN. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998, 62: 1425-1438.
  45. Grönberg H, Xu J, Smith JR, et al. Early age at diagnosis in families providing evidence of linkage to the hereditary prostate cancer locus (HPC1) on chromosome 1. *Cancer Res* 1997, 57: 4707-4709.
  46. Eeles RA, Durocher F, Edwards S, et al., for the Cancer Research Campaign/British Prostate Group UK Familial Prostate Cancer Study Collaborators. Linkage analysis of chromosome 1q markers in 136 prostate cancer families. *Am J Hum Genet* 1998, 62: 653-658.
  47. Goode EL, Stanford JL, Chakrabarti L, et al. Linkage analysis of 150 high risk prostate cancer families at 1q24-25. *Genet Epidemiol* 2000, 18: 251-275.
  48. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K et al. The GAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, 94: 3320-3323.
  49. Carpten J, Nupponen N, Isaacs S, et al. Germ-line mutations in the ribonuclease L gene in families showing linkage with HPC1. *Nat Genet* 2002, 30: 181-184.
  50. Ostrander EA, Stanford JL. Genetics of prostate cancer: too many loci, too few genes. *Am J Hum Genet* 2000, 67: 1367-1375.
  51. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42,2-43. *Am J Hum Genet* 1998, 62: 1416-1424.
  52. Page WF, Braun MM, Partin AW, et al. Heredity and prostate cancer: a study of World War II veteran twins. *Prostate* 1997, 33: 240-245.

53. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in a twin population. *J Urol* 1994, 152: 1484-1487.
54. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000, 343: 78-85.
55. Bastacky SI, Wojno KJ, Walsh PC, et al. Pathological features of hereditary prostate cancer. *J Urol* 1995, 153: 987-992.
56. Kupelian PA, Klein EA, Witte JS, et al. Familial prostate cancer: A different disease? *J Urol* 1997, 158: 2197-2201.
57. Meikle AW, Smith JA, West DW. Familial factors affecting prostate cancer risk and plasma sex-steroid levels. *Prostate* 1985, 6: 1221-1228.
58. Ford D, Easton DF, Bishop DT, et al. Risks of cancer in BRCA1 mutation carriers. *Lancet* 1994, 343: 692-695.
59. Tonin P, Gharadian P, Phelan C, et al. A large multisite cancer family is linked to BRCA2. *J Med Genet* 1995, 32: 982-984.
60. Thorlacius S, Olafsdottir, Tryggvadottir L, et al. A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996, 12: 298-302.
61. Huggins C., Hodges CV. Studies on prostatic cancer I: the effect of castration, of estrogen and of androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate 1941. *J Urol* 2002, 167: 948-951.
62. Hsing AW. Hormones and prostate cancer: what's next. *Epidemiol Rev* 2001, 23: 42-58.
63. Stattin P, Soderberg S, Hallmans G, et al. Leptin is associated with increased prostate cancer risk: a nested case-referent study. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001,86:1341-1345.
64. Hsing AW, Chua S Jr, Gao YT, et al. Prostate cancer risk and serum levels of insulin and leptin: a population-based study. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 783-789.
65. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, et al. Androgen metabolism and prostate cancer: Establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998, 58: 4497-4504.
66. Ross RK, Bernstein L, Lobo RA, et al. 5-Alpha-reductase activity and risk of prostate cancer among Japanese and US white and black males. *Lancet* 1992, 339: 887-889.
67. Guess HA, Friedman GD, Sadler MC, et al. 5-alpha-reductase activity and prostate cancer: A case control study using stored sera. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 21-24.
68. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al. Prospective study of sex hormones levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88: 1118-1126.
69. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, Mantrozos CS. Hormonal predictors of prostate cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000, 18: 847-853.
70. Prehn RT. On the prevention and therapy of prostate cancer by androgen administration. *Cancer Res* 1999, 59: 4161-4164.
71. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000, 21: 427-433.
72. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, et al. Polymorphic GGC repeats in the androgen receptor gene are associated with hereditary and sporadic prostate cancer risk. *Hum Genet* 2002, 110: 122-129.
73. Stanford JL, Just JJ, Gibbs M, et al. Polymorphic repeats in the androgen receptor gene: Molecular markers of prostate cancer risk. *Cancer Res* 1997, 57: 1194-1198.
74. Lange EM, Chen H, Brierley K, et al. The polymorphic exon 1 androgen receptor CAG repeat in men with a potential inherited predisposition to prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 439-442.
75. Nam RK, Toi A, Vesprini D, et al. V89L polymorphism of typo-2, 5-alpha reductase enzyme gene predicts prostate cancer presence and progression. *Urology* 2001, 57: 199-204.
76. Mononen N, Ikonen T, Syrjakoski K, et al. A missense substitution A49T in the steroid 5-alpha-reductase gene (SRD5A2) is not associated with prostate cancer in Finland. *Br J Cancer* 2001, 84: 1344-1347
77. Haiman CA, Stampfer MJ, Giovannucci B, et al. The relationship between a polymorphism in CYP 17 with hormone levels and prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10: 743-748.
78. Xu J, Zheng SL, Carpten JD, et al. Evaluation of linkage and association of HPC2/ELAC2 in patients with familial or sporadic prostate cancer. *Am J Hum Genet* 2001, 68: 901-911.
79. Coughlin SS, Hall JJ. A review of genetic polymorphisms and genetic cancer risk. *Ann Epidemiol* 2002, 12: 182-196.
80. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 557-563.
81. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 166-170.

82. Sartor O, Zheng Q, Eastam JA. Androgen receptor gene CAG repeat length varies in a race-specific fashion in men without prostate carcinoma. *Urology* 1999, 53: 378-380.
83. Platz EA, Giovannucci E, Dahl DM, et al. The androgen receptor gene GGN microsatellite and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7: 379-384.
84. Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, Taylor JA. Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (CYP 17) and steroid reductase (SRD5A2). *Carcinogenesis* 1999, 20: 1727-1731.
85. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al. A prevalent missense substitution that modulates activity of prostatic steroid 5-alpha reductase. *Cancer Res* 1997, 57: 1020-1022.
86. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al. Association of missense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999, 354: 975-978.
87. Febbo PG, Kantoff PW, Platz EA, et al. The V89L polymorphism in the 5-alpha reductase type 2 gene and risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1999, 59: 5878-5881.
88. Devgan SA, Henderson BE, Yu MC, et al. Genetic variation of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in three racial/ethnic groups: Implications for prostate cancer risk. *Prostate* 1997, 33: 9-12.
89. Wadelius M, Andersson AO, Johansson JE, et al. Prostate cancer associated with CYP genotype. *Pharmacogenetics* 1999, 9 : 635-639.
90. Ando Y, Tateishi T, Sekido Y, et al. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4.(letter). *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1587-1588.
91. Paris PL, Kupelian PA, Hall JM, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 901-905.
92. Rebbeck TR. More about: Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in CYP3A4. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 76(Abstract).
93. Peehl DM, Cohen P, Rosenfeld RG. The role of insulin growth factor in prostate biology. *J Androl* 1996, 17: 2-4.
94. Grimberg A, Cohen P. Role of insulin like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000, 183: 1-9.
95. Mantzoros CS, Tzonou A, Signorello LB, et al. Insulin like growth factor 1 in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Br J Cancer* 1997, 76: 1115-1118.
96. Wolk A, Mantzoros CS, Andersson SO, et al. Insulin like growth factor 1 and prostate cancer risk.: A population-based, case control study. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 911-915.
97. Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, et al. Plasma Insulin like growth factor 1 and prostate cancer risk.: A prospective study. *Science* 1998, 279: 563-566.
98. Nomura AM. Body size and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 126-131.
99. Drent ML. Effects of obesity on endocrine function. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of obesity*. New York, NY: Marcel Dekker 1998, 753-773.
100. Garber AJ. Diabetes mellitus. In: Stein JH, ed. *Internal Medicine*. St Louis, MO: Mosby, 1998: 1851-1874.
101. Yu H, Rohan T. Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1472-1489.
102. Leibowitz SF, Hoebel BG. Behavioral neuroscience of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of obesity*. New York, NY: Marcel Dekker 1998, 313-358.
103. Fruhbeck G, Jebb SA, Prentice AM. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998, 18 : 399-419.
104. Lagiou P, Signorello LB, Trichopoulos D, et al. Leptin in relation to prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. *Int J Cancer* 1998, 76: 25-28.
105. Andersson SO, Wolk A, Berstrom R, et al. Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135006 Swedish construction workers. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 385-389.
106. LeMarchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, et al. Animal fat consumption and prostate cancer: A prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994, 5: 276-282.
107. Juul A, Bang P, Hertel NT, et al. Serum Insulin like growth factor 1 in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994, 78 : 744-752.
108. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 620-625.
109. Schuurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, et al.

- Anthropometry in relation to prostate cancer risk in the Netherlands cohort study. *Am J Epidemiol* 2000, 151: 541-549.
110. Habel LA, VanDen Eeden SK, Friedman GD. Body size, age at shaving initiation, and prostate cancer in a large multiracial cohort. *Prostate* 2000, 43: 136-143.
111. Lund-Nilsen TI, Vatten LJ. Anthropometry and prostate cancer risk: a prospective study of 22248 Norwegian men. *Cancer Causes* 1999, 10: 269-275.
112. Newschaffer CJ, Otani K, McDonald MK, et al. Causes of death in elderly prostate cancer patients and in comparison nonprostate cancer cohort. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 613-621.

## Ο ρόλος της γενετικής οδού APC ⇒ β-κατενίνης ⇒ COX-2 στον καρκίνο ουροθηλίου και θεραπευτικές προεκτάσεις

Ε. Καστρίτης, Φ. Κυριακού, Α. Μπάμιας

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ανακάλυψη ότι οι μεταλλάξεις του γονιδίου APC είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του συνδρόμου της οικογενούς πολυποδίασης, οδήγησε στην μελέτη της γενετικής οδού η οποία εξαρτάται από την λειτουργική ακεραιότητα του APC και προοδευτικά στην αποκάλυψη και άλλων γονιδίων και πρωτεϊνών με σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση την απόπτωση αλλά και την καρκινογένεση. Η β-κατενίνη είναι μια τέτοια πρωτεΐνη με σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση πολλών παραγόντων πολλαπλασιασμού, απόπτωσης, διαφοροποίησης και επικοινωνίας των κύτταρων αλλά και ογκογονιδίων. Μεταξύ των παραγόντων που η έκφραση τους σχετίζεται με την δραστηριότητα της γενετικής οδού APC/β-κατενίνης είναι το ισοένζυμο κυκλοοξυγενάση-2 (COX-2). Το ισοένζυμο αυτό εκφράζεται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως η φλεγμονή και η νεοπλασία και φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αλληλουχία των γεγονότων που αφορούν την καρκινογένεση και την φυσική ιστορία των όγκων στους οποίους εκφράζεται. Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι μια μορφή νεοπλασίας στην οποία οι παράγοντες APC, β-κατενίνη, COX-2 έχουν πιθανώς προγνωστική σημασία και ενδεχομένως να αποτελούν και θεραπευτικούς στόχους με την χρήση φαρμάκων όπως οι αναστολείς της COX-2. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (1-2):37-48.**

### APC και β-κατενίνη

#### Εισαγωγή

Η ανακάλυψη του γονιδίου APC ήταν ένα μεγάλο βήμα για την κατανόηση της καρκινογένεσης των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου αλλά και στην κατανόηση της λειτουργίας και του ρό-

λου των ογκογονιδίων γενικότερα στην διαδικασία της καρκινογένεσης. Κληρονομούμενες μεταλλάξεις αυτού του γονιδίου έχουν σαν αποτέλεσμα το σύνδρομο της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης (FAP)<sup>1,2</sup> αλλά ανευρίσκονται και στην πλειοψηφία των σποραδικών μορφών του καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>3</sup>. Η περαιτέρω μελέτη της πρωτεΐνης APC και των λειτουργιών της ανέδειξε και πληθώρα άλλων ρυθμιστικών πρωτεϊνών που συνδέονται με το APC<sup>4</sup> και ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την ανάπτυξη, μετανάστευση και απόπτωση των κυττάρων. Όλα αυτά γίνονται μέσα στα πλαίσια της

Ογκολογικό Τμήμα, Θεραπευτική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αριστοτέλης Μπάμιας. Κομνηνών 31, Χαϊδάρι, 124 62 ΑΘΗΝΑ. Τηλ. 210 3381546, Fax. 210 3381511, E mail: abamias@med.uoa.gr

οδού μεταγωγής σημάτων Wnt. Η ενεργοποίηση της οδού Wnt έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την έναρξη μεταγραφικής δραστηριότητας στον πυρήνα και την τελική έκφραση ρυθμιστικών γονιδίων. Η ανάλυση της δομής της Wnt έχει δείξει ότι βασικό ρόλο στη λειτουργία της παίζουν το APC και η β-κατενίνη, μέσω ενός μηχανισμού ρύθμισης των επιπέδων της β-κατενίνης από το APC<sup>5,6</sup>. Η β-κατενίνη είναι αυτή η οποία εισέρχεται στον πυρήνα και δίνει το εναρκτήριο σήμα για την μεταγραφική διαδικασία.

Η β-κατενίνη βρίσκεται συνεχώς κάτω από την ρυθμιστική παρέμβαση ενός συμπλέγματος πρωτεϊνών, τα οποία διατηρούν σε χαμηλά επίπεδα την ποσότητα της στο κύτταρο<sup>7</sup>. Σε αυτό ακριβώς το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα βασικό ρόλο διαδραματίζει η λειτουργία του APC. Η ανακάλυψη της συσχέτισης των μεταλλάξεων του γονιδίου του APC με το σύνδρομο της οικογενούς πολυποδίασης (FAP) οδήγησε σε μια σειρά μελετών που αποκάλυψε τον ρόλο του ίδιου του APC, της β-κατενίνης αλλά και άλλων γονιδίων στην καρκινογένεση, τόσο στον καρκίνο του παχέος εντέρου αλλά και σε άλλες μορφές καρκίνου. Οι πληροφορίες που συσσωρεύονται γύρω από τον ρόλο και την λειτουργία όλων αυτών των παραγόντων έχουν κινηήσει το ερευνητικό ενδιαφέρον γύρω από την οδό Wnt και τα μέλη της, όσον αφορά την διαδικασία της καρκινογένεσης αλλά και των πιθανών προγνωστικών παραμέτρων και θεραπευτικών παρεμβάσεων.

#### *Το γονίδιο APC*

Το γονίδιο APC κωδικοποιεί μία μεγάλο μέγεθος πρωτεΐνη, με πολλές διαφορετικές λειτουργικές περιοχές, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην οδό Wnt, στην προσκόλληση και επικοινωνία μεταξύ των κυττάρων καθώς και στην λειτουργική ακεραιότητα του κυτταροσκελετού. Κληρονομούμενες μεταλλάξεις του γονιδίου είναι ο αιτιολογικός παράγοντας του συνδρόμου της οικογενούς πολυποδίασης (FAP) ενώ σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου ανευρίσκονται σε 60-80% των σποραδικών περιπτώσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>8-12</sup>.

Το γονίδιο APC βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5 (5q 21-22). Είναι ένα πολύ μεγάλο γονίδιο αποτελούμενο από >160 Kb και περιλαμβάνει 21 εξόνια<sup>13</sup>. Λόγω εναλλακτικής ανακατάταξης (alternative splicing) στην πιο κοινή του μορφή αποτελείται από 15 εξόνια<sup>14-17</sup>. Από αυτά το εξόνιο 15 αποτελεί >75% της κωδικοποιούμενης περιοχής

του γονιδίου, όπως αυτό εκφράζεται στο mRNA. Το τελικό προϊόν του APC είναι μια πρωτεΐνη 2843 αμινοξέων και μοριακού βάρους περίπου 300 kD.

Η πλειοψηφία των κληρονομούμενων και σωματικών μεταλλάξεων του APC βρίσκεται στο εξόνιο 15, ενώ ειδικά για τις σωματικές μεταλλάξεις, αυτές στο μεγαλύτερο ποσοστό τους, που ξεπερνά το 60% των περιπτώσεων, ανιχνεύονται σε μια μικρή περιοχή του εξονίου 15 η οποία ονομάζεται Mutation Cluster Region (MCR)<sup>18</sup> αποτελούμενη από 600 βάσεις περίπου, κωδικοποιώντας μια περιοχή 200 αμινοξέων. Η περιοχή αυτή βρίσκεται στο κεντρικό τμήμα της πρωτεΐνης και μεταλλάξεις έχουν, στην πλειοψηφία τους, σαν αποτέλεσμα την παραγωγή ακρωτηριασμένης (Truncated) και συνήθως μη λειτουργικής πρωτεΐνης, με τις ανάλογες συνέπειες για το πλήθος των λειτουργιών με τις οποίες σχετίζεται το APC<sup>19</sup>.

Η πρωτεΐνη APC αποτελείται από λειτουργικά διαφοροποιούμενες περιοχές, με συγκεκριμένες λειτουργίες, ενώ για μερικές από αυτές δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινιστεί ο ρόλος τους. Η περιοχή σύνδεσης με την β-κατενίνη αποτελείται από αλληλουχίες 15 αμινοξέων (15 amino acid repeats) και 20 αμινοξέων (20 amino acid repeats) (7 ακολουθίες). Ενδιάμεσα στις ακολουθίες των 20 αμινοξέων βρίσκονται 3 περιοχές (SAMP repeats) για την σύνδεση του APC με μια άλλη βασική πρωτεΐνη, την αξίνη (Axin). Το τμήμα αυτό του APC είναι και ο συχνότερος στόχος των μεταλλάξεων στο γονίδιο και όπως είναι επόμενο οι μεταβολές του έχουν σαν αποτέλεσμα την παραγωγή μη λειτουργικής πρωτεΐνης, όπως έχει μελετηθεί στο σύνδρομο FAP αλλά και στις σποραδικές μορφές του κολοορθικού καρκίνου<sup>20-23</sup>.

#### *Η β-κατενίνη*

Η β-κατενίνη αρχικά αναγνωρίστηκε ως μια πρωτεΐνη της οποίας η κύρια λειτουργία ήταν η σύνδεση μεμβρανικών πρωτεϊνών με τον κυτταροσκελετό<sup>24,25</sup>. Η β-κατενίνη αλληλεπιδρά με την κυτταροπλασματική επιφάνεια μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης, της καντερίνης (cadherin) και την συνδέει με τη α-κατενίνη, που με την σειρά της συνδέει το σύμπλεγμα αυτό με τον κυτταροσκελετό. Στην συνέχεια των μελετών διαφάνηκε ένας πιο σύνθετος ρόλος για την β-κατενίνη καθώς αποκαλύφθηκε ο ρόλος της στην οδό Wnt, μιας οδού μεταγωγής σημάτων στον πυρήνα που έχει

αποκτήσει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον για την καρκινογένεση. Η β-κατενίνη αποτελείται από μια κεντρική περιοχή η οποία περιέχει 12 ακολουθίες των 42 αμινοξέων, γνωστών ως ακολουθίες armadillo (armadillo repeats). Μέσω αυτών η β-κατενίνη συνδέεται με την cadherin και την α-κατενίνη στην μεμβράνη του κυττάρου. Στο κυτταρόπλασμα συνδέεται με το Arc και την axin και στον πυρήνα του κυττάρου με πρωτεΐνες της οικογένειας Tcf/Lef (T-cell factor/Lymphoid-enhancer-factor)<sup>26-30</sup>.

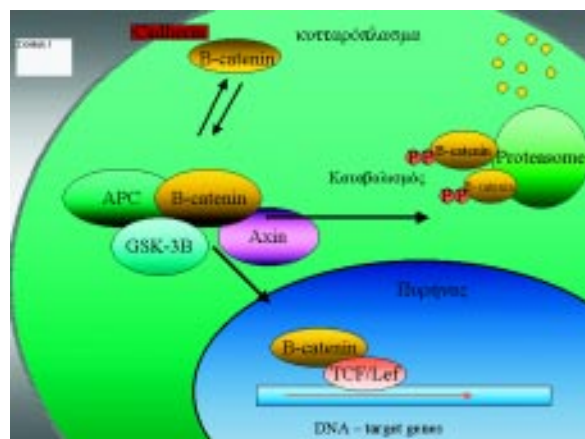
Η κυτταροπλασματική β-κατενίνη είναι στόχος του μεταβολικού συστήματος του πρωτεοσώματος (ubiquitin-proteasome pathway)<sup>31</sup>. Για τον καταβολισμό της απαιτείται η φωσφορυλίωση της από την GSK3β και την CK1α (Casein Kinase I) η οποία επιτελείται μέσα στο σύμπλεγμα Arc/ Axin / Β-κατενίνη<sup>32-34</sup>. Η φωσφορυλίωση γίνεται στο αρχικό τμήμα της πρωτεΐνης, το οποίο είναι και αυτό στο οποίο παρατηρείται η μεγαλύτερη συχνότητα μεταλλάξεων στο γονίδιο CTNNB1 της β-κατενίνης. Οι αλλαγές αυτές στην β-κατενίνη την καθιστούν ανθεκτική στην φωσφορυλίωση και έχουν σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση της.

Η β-κατενίνη εισέρχεται στον πυρήνα μέσω της σύνδεσης της με πρωτεΐνες της πυρηνικής μεμβράνης, όπως η importin-β και η transportin<sup>35</sup>. Η είσοδος στον πυρήνα και η σύνδεση της με τους παράγοντες του συμπλέγματος Tcf/Lef έχει σαν αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της μεταγραφικής διαδικασίας<sup>36</sup>. Η ίδια η β-κατενίνη δεν συνδέεται με το DNA, αλλά είναι βασικός συμπάρογοντας του συμπλέγματος μεταγραφικών παραγόντων TCF/LEF. Επιπλέον ενεργοποιεί πρωτεΐνες οι οποίες ελαττώνουν την τάση και την κάμψη στην χρωματίνη επιτρέποντας να γίνουν προσιτές περιοχές του DNA<sup>37</sup>. Έτσι οι μεταγραφικοί παράγοντες της οικογένειας TCF/LEF αποκτούν πρόσβαση σε θέσεις ενεργοποίησης του γονιδιώματος. Η λειτουργία αυτή της β-κατενίνης είναι πολύ σημαντική στην τελική έκφραση του σήματος στην οδό Wnt, καθώς έχει σαν τελικό αποτέλεσμα την ενεργοποίηση μιας πληθώρας παραγόντων με ρυθμιστικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό, την μετανάστευση και την απόπτωση του κυττάρου. Πειραματικά δεδομένα σε κυτταρικές σειρές προερχόμενες σε καρκινικά κύτταρα κυρίως από νεοπλάσματα του παχέος εντέρου έχουν δείξει ότι αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της οδού Wnt είναι η αυξημένη έκφραση γονιδίων όπως είναι τα γονίδια c-myc, cyclin-D1, matrylisin, PPARδ<sup>38-41</sup>.

### APC, β-κατενίνη και καρκινογένεση

Οι μεταβολές των γονιδίων της β-κατενίνης και του APC έχουν συσχετισθεί μέχρι σήμερα με μια ποικιλία νεοπλασμάτων. Σωματικές μεταλλάξεις του γονιδίου APC, όπως αναφέρθηκε, ανευρίσκονται σε πολύ μεγάλη συχνότητα, περίπου στο 60-80%, των σποραδικών μορφών του καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>1-3</sup>. Μεταλλάξεις της β-κατενίνης είναι ένα σπανιότερο γεγονός στον καρκίνο του παχέος εντέρου, καθώς μόνο σε ένα 10% των νεοπλασιών στο παχύ έντερο, ανευρίσκονται τέτοιες μεταλλάξεις. Όμως μεταλλάξεις της β-κατενίνης ανευρίσκονται σε σημαντικό ποσοστό σε μια πληθώρα άλλων νεοπλασιών. Το τελικό γεγονός των μεταλλάξεων τόσο στο APC όσο και στην β-κατενίνη είναι η συσσώρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα του κυττάρου η σύνδεση της με τους μεταγραφικούς παράγοντες Tcf/Lef που τελικά οδηγούν στην δραστηριοποίηση διαφόρων ογκογονιδίων (Σχήμα 1).

Το μελάνωμα είναι μια κακοήθεια από τις πρώτες στην οποία διερευνήθηκε ο ρόλος του APC και της β-κατενίνης. Περίπου το 5% των μελανωμάτων χαρακτηρίζεται από παρουσία μεταλλάξεων στην β-κατενίνη και περίπου τόσο είναι και το ποσοστό για το APC, αν και έχει μελετηθεί σε μικρότερη έκταση. Είναι σημαντικό όμως το γεγονός ότι η παρουσία μεταλλάξεων στο γονίδιο της β-κατενίνης αποτελεί κακό προγνωστικό δείκτη<sup>42-46</sup>. Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αναφέρονται μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-κατενίνης που φτάνουν το 18% των μελετηθέντων περιπτώσεων, ενώ στην περίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε έδαφος λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) οι μεταλλάξεις της β-



Σχήμα 1

κατενίνης είναι αρκετά πιο συνήθεις, φτάνοντας το 41%<sup>47-53</sup>. Είναι σημαντικό ότι η ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο της β-κατενίνης και η αυξημένη πυρηνική συγκέντρωση της σχετίζονται με την κλινική πορεία των ασθενών. Μια άλλη κατηγορία νεοπλασμάτων όπου η β-κατενίνη ανευρίσκεται σε αυξημένη συγκέντρωση στον πυρήνα των κυττάρων είναι ο καρκίνος των ωοθηκών και ιδιαίτερα αυτός του ενδομητριοειδούς τύπου<sup>54-60</sup>. Σε μια άλλη μελέτη που αφορά στον καρκίνο του ενδομητρίου βρέθηκε αυξημένη πυρηνική συγκέντρωση β-κατενίνης σε 14 από 25(56%) περιπτώσεις ενδομητρικής νεοπλασίας και σε 12 από 20 (60%) περιπτώσεις καρκίνου του ενδομητρίου σχετιζόμενους με υπερπλασία<sup>61-64</sup>.

Αυξημένη συχνότητα αυξημένης πυρηνικής συγκέντρωσης της β-κατενίνης έχουν βρεθεί και σε κακοήθειες της παιδικής ηλικίας. Στην περίπτωση του ηπατοβλαστώματος, μιας κακοήθειας η οποία έχει αυξημένη επίπτωση και σε ασθενείς με το σύνδρομο FAP, βρέθηκαν αυξημένες συγκεντρώσεις της β-κατενίνης σε 25 από 27 περιπτώσεις ηπατοβλαστώματος ενώ σε 113 από τα 223 (51%) των δειγμάτων που εξετάστηκαν, βρέθηκαν μεταλλάξεις της β-κατενίνης<sup>65-67</sup>. Εδώ είναι σημαντικό να τονίσουμε ότι η αυξημένη πυρηνική συγκέντρωση της β-κατενίνης σε πολλά νεοπλάσματα δεν φαίνεται να συμβαδίζει και με την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο της. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι μεταβολές και στους άλλους παράγοντες που ρυθμίζουν τον καταβολισμό και την σταθερότητα της β-κατενίνης, μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα τον μειωμένο καταβολισμό της και την συσσώρευση της. Τέτοιες περιπτώσεις είναι μεταλλάξεις στην Axin και στην GSK3β, οι οποίες είναι απαραίτητες για την φωσφορυλίωση και την σύνδεση της β-κατενίνης με το καταβολικό σύστημα του πρωτεασώματος. Ενδεικτικά αναφέρουμε την περίπτωση του μυελοβλαστώματος<sup>68,69</sup>, όπου παρατηρήθηκε ανοσοϊστοχημικά αυξημένη συγκέντρωση β-κατενίνης στον πυρήνα σε 19% των περιπτώσεων, όμως μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-κατενίνης βρέθηκαν σε 7% και στο γονίδιο APC σε 3% των περιπτώσεων. Η μελέτη της Axin όμως έδειξε μεταλλάξεις στο γονίδιο της σε ποσοστό 12% περίπου των δειγμάτων που εξετάστηκαν. Όπως έχει αναφερθεί, η αυξημένη συγκέντρωση της β-κατενίνης είναι το τελικό αποτέλεσμα τόσο μεταβολών στα διάφορα τμήματα του μηχανισμού ελέγχου της ποσότητας της β-κατενίνης όσο και αλλαγών στην ίδια την β-κατενίνη αλλά και ενεργοποίησης της οδού Wnt, της οποίας είναι ο τελικός διαβιβαστής.

## COX-2

### Εισαγωγή

Η κυκλοοξυγενάση είναι ένζυμο, που ενέχεται στην παραγωγή των προσταγλανδινών. Ο μεταβολισμός του αραχιδονικού οξέος από την κυκλοοξυγενάση παράγει ένα αριθμό προϊόντων, μεταξύ των οποίων PGG<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, I<sub>2</sub> και D<sub>2</sub>, καθώς και TxA<sub>2</sub> και B<sub>2</sub>. Αυτοί οι μεσολαβητές είναι γνωστοί ως προστανοειδή, έχουν 20 άτομα άνθρακα με πενταμελή (προσταγλανδίνες) ή εξαμελή (θρομβοξάνες) δακτύλιο. Το πρώτο στοχευμένο βήμα στη βιοσύνθεση των προσταγλανδινών είναι ο σχηματισμός PGG<sub>2</sub> και PGH<sub>2</sub> από το αραχιδονικό οξύ. Αυτή η αντίδραση καταλύεται ενζυμικά από τα ισοένζυμα της προσταγλανδίνης Η συνθάσης, PGHS-1 και -2, που είναι γνωστά ως κυκλοοξυγενάση-1 και -2 (COX-1 και -2). Τα συγκεκριμένα ισοένζυμα έχουν χαρακτηριστεί ως ιδιосуστασιακό (COX-1) και επαγωγίμο (COX-2) με βάση τη ρύθμισή τους και τη δράση των προϊόντων τους. Επιπλέον πρόσφατα περιγράφηκε μια νέα παραλλαγή, η κυκλοοξυγενάση-3 (COX-3). Αυτό το υποτιθέμενο ένζυμο είναι μια παραλλαγή (splice-variant) του γονιδίου COX-1, που περιλαμβάνει μια επιπρόσθετη πεπτιδική αλληλουχία προερχόμενη από το ιντρόνιο-1. Φαίνεται ότι το COX-3 εκφράζεται σε υψηλά επίπεδα στο κεντρικό νευρικό σύστημα και στην καρδιά.

Το ισοένζυμο COX-1, το γονίδιο του οποίου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 9, έχει μέγεθος 65.5 kDa (576 αμινοξέα), βρίσκεται στην κοιλιοτική επιφάνεια του ενδοπλασματικού δικτύου (καθώς και στην περιπυρηνική μεμβράνη) και εντοπίζεται σε αιμοπετάλια, ενδοθηλιακά κύτταρα, στόμαχο, νεφρό και άλλους ιστούς. Το ισοένζυμο COX-2, το γονίδιο του οποίου βρίσκεται στο χρωμόσωμα 1, έχει μέγεθος 65.5 kDa, επάγεται από IL-1α, IL-6, EGF, TGF-β, TNF-α, UVB, βενζοπυρένιο, ανδρογόνα, επαγωγίμη NO συνθάση, Wnt, ras, src, πυρηνικό παράγοντα-κΒ, cAMP-ERP, που συνδέονται στην προαγωγό περιοχή του COX-2 (TATA ή CCAAT περιοχές), ενώ αναστέλλεται από το γονίδιο p53, έλαια ιχθύων, οιστρογόνα, βρίσκεται στην κοιλιοτική επιφάνεια της περιπυρηνικής μεμβράνης (καθώς και στο ενδοπλασματικό δίκτυο) και εντοπίζεται σε προστάτη, εγκέφαλο, ενεργοποιημένα μακροφάγα, ινωβλάστες και συνιοκύτταρα.

Ο ρόλος του ισοενζύμου COX-1 είναι η διατήρηση των φυσιολογικών διαδικασιών, όπως γαστρική προστασία, νεφρική προστασία, λειτουργία των αιμοπεταλίων. Κατά κανόνα το ισοένζυμο

COX-2 δεν εκφράζεται στη φυσιολογική κατάσταση, αλλά μπορεί να εκφρασθεί στους περισσότερους ιστούς με κατάλληλη διέγερση, όπως φλεγμονή, άλγος, ανοσολογική απάντηση και ογκογένεση.

### COX-2 και νεοπλασία

Χρησιμοποιώντας ανοσοϊστοχημικές μεθόδους, έχει βρεθεί, ότι το COX-2 εκφράζεται σε διάφορους τύπους καρκίνων, όπως καρκίνοι παχέος εντέρου, πνεύμονα, μαστού, προστάτη, καρκίνοι σχετιζόμενοι με ιούς (τραχήλου μήτρας, σάρκωμα Kaposi), καρκίνοι σχετιζόμενοι με αλκοόλ/καπνό (πνεύμονα, οισοφάγου, κεφαλής και τραχήλου, ουροδόχου κύστεως), οικογενείς καρκίνοι (μαστού, προστάτη, ωθηκών), καρκίνοι σχετιζόμενοι με δίαιτα (παχέος εντέρου), καρκίνοι παγκρέατος και ήπατος. Πειραματικά δεδομένα έχουν δείξει ότι το ένζυμο αυτό μπορεί να σχετίζεται με πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων, απόπτωση και αγγειογένεση. Πράγματι, η προσταγλανδίνη PGE2 έχει θεωρηθεί το μείζον προϊόν της κατάλυσης του COX-2, που εμπλέκεται στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και στην αντίσταση στην απόπτωση μέσω έκφρασης του bcl-2, ανοσοκαταστολή του ξενιστή και νεοαγγειογένεση.

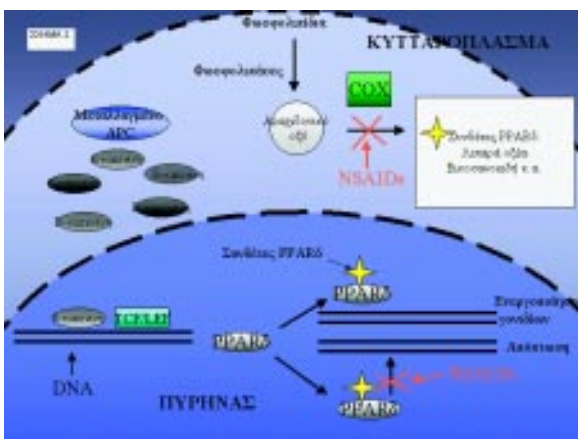
Παράλληλα, υπάρχουν δεδομένα που συσχετίζουν τα γονίδια APC και β-κατενίνης με την έκφραση COX-2 (Σχήμα 2). Η έκφραση της COX-2 είναι χαρακτηριστικά αυξημένη στα νεοπλάσματα του παχέος εντέρου και δείχνει να σχετίζεται τόσο με μεταλλάξεις του APC όσο και μεταβολές στην β-κατενίνη που έχουν σαν αποτέλεσμα την συσσώρευση της στον πυρήνα. Από μελέτες που

έχουν γίνει φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση της ενεργοποίησης της COX-2 από την β-κατενίνη είτε άμεσα μέσω της σύνδεσης του συμπλέγματος Tcf/Lef/β-κατενίνη με την προαγωγό περιοχή του γονιδίου της COX-2, είτε έμμεσα μέσω της ενεργοποίησης άλλων γονιδίων όπως του PPARδ, ενός γονιδίου που σχετίζεται με τα εικοσανοειδή

### COX-2 και αγγειογένεση

Η νεοαγγειογένεση αποτελεί ένα σημαντικό μηχανισμό επιβίωσης και ανάπτυξης των όγκων. Σε μελέτες σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως φάνηκε ότι ο ρόλος του COX-2 είναι πιο σημαντικός στην αρχική αγγειακή δημιουργία, παρά στην αγγειακή σταθεροποίηση. Έχει προταθεί, ότι το COX-2 προωθεί την έκφραση προαγγειογενετικών παραγόντων, όπως το TGF-β1. Αντίστοιχα, το TGF-β1 προωθεί την έκφραση του COX-2 σε κυτταρικό επίπεδο. Έχει βρεθεί, ότι η έκφραση του TGFβ1 συνδέεται με προχωρημένο παθολογικό στάδιο και κίνδυνο προόδου της νόσου σε ασθενείς, που υποβάλλονται σε ριζική κυστεκτομή για καρκίνο μεταβατικού ουροθηλίου. Παρόλο, που η κλινική και βιολογική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτών των μορίων στον καρκίνο ουροδόχου κύστεως είναι ασαφής, φαίνεται, ότι η έκφραση του COX-2 ενέχεται στην απώλεια του έλεγχου της κυτταρικής ανάπτυξης και άλλων προκαρκινογενετικών γεγονότων, που προκαλούνται από το TGF-β1 μέσω μηχανισμών ρύθμισης των υποδοχέων TGF-β-RI και RII.

Η έκφραση του COX-2 φαίνεται να σχετίζεται με το μόριο σύνδεσης μεταξύ των κυττάρων E-κατενίνης, καθώς και των ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου p16 και pRB. Πάντως, φαίνεται, ότι η επίδραση του COX-2 στη νεοαγγειογένεση προκύπτει μέσω και άλλων μηχανισμών, όπως α) αύξηση της έκφρασης προ-αγγειογενετικών παραγόντων, όπως ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF) και ο βασικός ινοβλαστικός αυξητικός παράγοντας (bFGF), β) αύξηση των προϊόντων του COX-2, όπως οι προαγγειογενετικές εικοσανοειδείς θρομβοξάνες A2, PGE2 και PGI2, που μπορούν απευθείας να διεγείρουν τη νεοαγγείωση, και γ) ενεργοποίηση της δραστηριότητας των bcl-2 και Akt, που αναστέλλοντας την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, ενισχύουν τη νεοαγγείωση των όγκων και την αύξησή τους.



Σχήμα 2

### COX-2 και απόπτωση

Η συσχέτιση της αύξησης της έκφρασης του COX-2 με την αναστολή της απόπτωσης βασίζεται σε τουλάχιστον 3 μηχανισμούς: α) η αύξηση του COX-2 προωθεί την έκφραση του bcl-2, β) η έκφραση του COX-2 μειώνει την έκφραση NO, και γ) μείωση της μετατροπής της σφιγγομυελίνης στο προ-αποπτωτικό προϊόν κεραμίδιο, μέσω του αραχιδονικού οξέως. Άλλοι πιθανοί μεσολαβητές, που μπορούν να οδηγήσουν σε κυτταρικό θάνατο περιλαμβάνουν το προστατικό γονίδιο αποπτωτικής απάντησης (paf-4), την κασπάση-3 και ακόμα προσταγλανδίνες παραγόμενες από το COX-2, όπως PGE2. Επιπλέον, μείωση της απόπτωσης μπορεί να προκύψει μέσω διέγερσης πολλαπλασιαστικών οδών, όπως τον πυρηνικό παράγοντα κB και την Akt κίνηση. Επίσης, η πυρηνική πρωτεΐνη, νουκλεομπιντίνη, που συνδέεται με το DNA αποπτωτικών κυττάρων και προωθεί την απόπτωση, φαίνεται να αλληλεπιδρά με το COX-2. Επομένως, η απευθείας αλληλεπίδραση του COX-2 με τη νουκλεομπιντίνη μπορεί να καταστείλει την απόπτωση.

### COX-2 και μεταστατική δραστηριότητα

Το γονίδιο COX-2 ενέχεται στην μεταστατική ικανότητα των καρκινικών κυττάρων. Έχει βρεθεί ότι το COX-2 αυξάνει τη συγκόλληση με το εξωκυττάριο δίκτυο, ενώ μειώνει τα επίπεδα του μορίου E-καντχερίνη, που προωθεί τη συγκόλληση των κυττάρων σε εντερικά επιθηλιακά κύτταρα ποντικών. Επίσης, διαπιστώθηκε αύξηση της μεταλλοπρωτεϊνάσης -2, που είναι απαραίτητη για τον καταβολισμό των εξωκυττάρων πρωτεϊνών, γεγονός που υποβοηθά τη μετακίνηση των καρκινικών κυττάρων.

### Ο ρόλος των APC, β-κατενίνης και COX-2 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως

#### Εισαγωγή

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως είναι μια ετερογενής νόσος. Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσιάζεται με επιφανειακούς όγκους, οι οποίοι μετά από την αφαίρεση τους στην πλειοψηφία τους θα υποτροπιάσουν ενώ αρκετά σημαντικό ποσοστό αυτών θα εμφανίσει διηθητική νόσο και μάλιστα κάποιοι θα εμφανίσουν μεταστατική νόσο ακόμα και μετά από ριζική θεραπεία με κυστεκτομή. Το στάδιο και ο βαθμός διαφοροποίησης του όγκου είναι οι σημαντικότεροι προγνωστικοί πα-

ράγοντες για τους ασθενείς αυτούς<sup>70-73</sup>. Η μελέτη των όγκων αυτών έχει αναδείξει την προγνωστική και ίσως και παθογενετική σημασία αρκετών μοριακών παραγόντων και ογκογονιδίων στην πρόοδο και την φυσική εξέλιξη των καρκινικών κυττάρων. Σε αρκετές μελέτες έχει φανεί η προγνωστική σημασία της υπερέκφρασης των ογκογονιδίων c-myc, cyclin-D1. Τα γονίδια αυτά είναι στόχοι μεταφραστικής ενεργοποίησης από την πυρηνική β-κατενίνη μέσω της σύνδεσης της με την οικογένεια των μεταφραστικών παραγόντων της οικογένειας Tcf/Lef<sup>74</sup>. Η δραστηριοποίηση των παραπάνω μηχανισμών φαίνεται να παίζει ρόλο στην διαδικασία της καρκινογένεσης, μέσω της ρύθμισης του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης.

### COX-2 και ουροδόχος κύστη

Στη φυσιολογική ουροδόχο κύστη, οι προσταγλανδίνες συνεισφέρουν στη διατήρηση του τόνου της ουροδόχου κύστεως και στη διατήρηση της διούρησης. Σε αναλογία με το ρόλο τους σε άλλους ιστούς, ειδικά στο γαστρεντερικό βλεννογόνο, οι προσταγλανδίνες παίζουν κυτταροπροστατευτικό ρόλο στην ουροδόχο κύστη. Δεδομένα βασισμένα σε πειραματικά μοντέλα ζώων, καταδεικνύουν, ότι ο τραυματισμός του βλεννογόνου της ουροδόχου κύστεως, η διέγερση των νεύρων της πυέλου, η διέγερση των μουσκαρινικών υποδοχέων και το χημειοτακτικό πολυπεπτίδιο N-φορμυλμεθιουyl-λευκυλ-φαινυλαλανίνη αυξάνει τη σύνθεση προσταγλανδινών στην ουροδόχο κύστη. Επιπλέον, η φλεγμονή της ουροδόχου κύστεως, οφειλόμενη σε λιποπολυσακχαρίτη της E. Coli σε αρουραίους προωθεί την παραγωγή COX-2 και αυξάνει τα επίπεδα της προσταγλανδίνης E2, τον τόνο της ουροδόχου κύστεως, τη συχνότητα της διούρησης και την πίεση για διούρηση. Η αύξηση του COX-2, που έχει διαπιστωθεί σε απόφραξη της ουροδόχου κύστεως, σε αγωγή με λιποπολυσακχαρίτη της E. Coli των ουροδόχων κύστεων αρουραίων και σε μηχανική διάταση των λείων μυϊκών κυττάρων της ουροδόχου κύστεως, είναι πιθανώς υπεύθυνη για την αύξηση των επιπέδων των προσταγλανδινών, αφού δεν αυξάνεται η πρωτεΐνη ή το mRNA του COX-1 σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις. Αναλόγως, τα επίπεδα της προσταγλανδίνης E2 αυξάνουν σημαντικά κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του ουροποιητικού και καρκίνων του ουροποιητικού, συμπεριλαμβανομένου καρκίνου ουροδόχου κύστεως, νεφρού, προστάτη. Επίσης η εφαρμογή

BCG, που προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση, επιτείνει την παραγωγή προσταγλανδίνης E2 σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Αντίθετα, ασθενείς με λοίμωξη του ουροποιητικού, που λαμβάνουν επιτυχή αντιβιοτική αγωγή, καθώς και ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστεως που παρουσιάζουν ανταπόκριση της νόσου τους στην αντινεοπλασματική θεραπεία έχουν μείωση των επιπέδων προσταγλανδίνης E2 στα ούρα.

#### *COX-2 και καρκινογένεση στην ουροδόχο κύστη*

Πρόσφατες μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστεως ανέδειξαν συσχέτιση της έκφρασης του COX-2 με το στάδιο της νόσου. Με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους διαπιστώθηκε έκφραση του COX-2 σε διηθητικό καρκίνο μεταβατικού ουροθηλίου (86%), μη διηθητικό καρκίνο μεταβατικού ουροθηλίου (78%) και καρκίνο in situ (75%). Αντίθετα, δε διαπιστώθηκε έκφραση COX-2 σε επιθηλιακά κύτταρα από φυσιολογική ουροδόχο κύστη, ενώ το COX-1 ανιχνεύθηκε τόσο σε καρκινικά όσο και σε υγιή κύτταρα. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε το φαινόμενο του "πεδίου", δηλαδή διαπιστώθηκε στο 50% έκφραση του COX-2 σε φυσιολογικό επιθήλιο σε συνέχεια με τα καρκινικά κύτταρα, γεγονός που αποδόθηκε σε έκθεση των φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινογόνες ουσίες των ούρων ή σε έκθεση κυττοκινών ή αυξητικών παραγόντων που εκκρίνονται από τα καρκινικά κύτταρα με παρακρινή μηχανισμό.

Ο μηχανισμός αύξησης της έκφρασης του COX-2 σε καρκινικά κύτταρα φαίνεται να εξαρτάται από ενεργοποίηση ογκογονιδίων. Πράγματι, η ενεργοποίηση του ογκογονιδίου k-ras σχετίζεται με αύξηση της έκφρασης του COX-2, ενώ το ογκογονίδιο k-ras συχνά ενεργοποιείται σε καρκίνο ουροδόχου κύστεως. Το COX-2 ενεργοποιεί πολλά ογκογονίδια, ένα εκ των οποίων συνδέεται απευθείας με θερμά σημεία για μετάλλαξη στο γονίδιο p53 του καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Έτσι, το COX-2 μπορεί να ευθύνεται για την ογκογένεση μέσω απενεργοποίησης κατασταλών των ογκογονιδίων, όπως το p53. Από την άλλη πλευρά, το βενζο(α)πυρένιο, ένα καρκινογόνο, που βρίσκεται στον καπνό του τσιγάρου, μπορεί να ενεργοποιηθεί από το COX-2 και η ενεργοποιημένη μορφή του συνδέεται με εξόνια του γονιδίου p53 του καρκίνου του πνεύμονα. Σημαντικά επίπεδα ενώσεων νιτροζαμίνης, όπως πτητικές νιτροζαμίνες και N-βουτυλ-N-(4-υδροξυβουτυλ)νιτροζαμίνη, που είναι καρκινογόνο ουροδόχου κύστεως για τρωκτικά και σκύλους, βρέθηκαν σε

ούρα ασθενών με λοίμωξη από *S. Haematobium* ή ακόμα και στα ούρα ασθενών με χρόνιες βακτηριακές λοιμώξεις. Φαίνεται ότι η φλεγμονή ενεργοποιεί την παραγωγή COX-2 μέσω βακτηριακών λιποπολυσακχαριτών ή φλεγμονωδών κυττοκινών και τα αυξημένα επίπεδα COX-2 μεταβολικά ενεργοποιούν νιτροζαμίνες, που παράγονται σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη ουροποιητικού, με αποτέλεσμα την παραγωγή καρκίνου από πλακώδη κύτταρα.

#### *Η προγνωστική σημασία των APC, β-κατενίνης και COX-2 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστεως*

Τα δεδομένα που συσχετίζουν την πρόγνωση του καρκίνου του ουροθηλίου με την έκφραση της β-κατενίνης και το APC είναι σχετικά περιορισμένα και σε μερικές περιπτώσεις αντικρουόμενα. Σε μελέτες που έγιναν με την χρήση ανοσοϊστοχημείας για την χρώση της β-κατενίνης σε παρασκευάσματα από καρκίνο του ουροθηλίου, φαίνεται ότι η έλλειψη χρώσης της β-κατενίνης στα καρκινικά κύτταρα σχετίζεται με χαμηλότερο βαθμό διαφοροποίησης, την ύπαρξη απομακρυσμένων μεταστάσεων και με χαμηλή επιβίωση. Σε μελέτη που έγινε με την χρήση αρχειακού ιστού από ασθενείς με καρκίνο του ουροθηλίου, οι οποίοι βρίσκονταν σε διάφορα στάδια της νόσου, από T<sub>a</sub> έως T<sub>4</sub>, και διαφόρων βαθμών διαφοροποίησης, από υψηλής (Grade 1) έως χαμηλής διαφοροποίησης (Grade 3), η έλλειψη χρώσης της β-κατενίνης είτε μεμβρανικής είτε κυτταροπλασματικής φαίνεται να σχετίζεται με υψηλότερο βαθμό κακοήθειας και διηθητική νόσο. Αρνητική χρώση για β-κατενίνη παρατηρήθηκε σε 16 από 24 των νεοπλασμάτων που χαρακτηρίστηκαν ως υψηλής κακοήθειας και μόλις σε 1 από τα 16 χαμηλής κακοήθειας (p<0,001). Σε μια άλλη μελέτη όπου μελετήθηκαν 81 περιπτώσεις πρωτοπαθούς ουροθηλιακού καρκίνου, η απώλεια της χρώσης της β-κατενίνης σχετίστηκε κυρίως με προχωρημένο στάδιο της νόσου και πολλαπλές εντοπίσεις στο ουροποιητικό, ενώ δεν φάνηκε να σχετίζεται με τον βαθμό κακοήθειας και την ύπαρξη λεμφαδενικής νόσου ή απομακρυσμένων μεταστάσεων. Στην ίδια μελέτη δεν ανεδείχθησαν μεταλλάξεις στο γονίδιο της β-κατενίνης σε 45 δείγματα ουροθηλιακού καρκίνου. Σε άλλη μελέτη συσσωρευση της β-κατενίνης στον πυρήνα των καρκινικών κυττάρων διαπιστώθηκε σε 4 από 42 δείγματα φρέσκου ιστού από νεοπλάσματα ουροθηλίου από ουροδόχο κύστη, και το γεγονός αυτό συνδυά-

στηκε με διηθητική νόσο. Όσον αφορά την συσχέτιση της β-κατενίνης με την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως λίγα μόνο δεδομένα υπάρχουν<sup>75</sup>, σε μικρό και ανομοιογενή πληθυσμό ασθενών, όπου όμως διακρίνεται η συσχέτιση της απώλειας έκφρασης της β-κατενίνης με κακή πρόγνωση.

Η ποσότητα της β-κατενίνης στα κύτταρα σχετίζεται με την δράση του APC. Τα δεδομένα για τον ρόλο του APC και των πιθανών μεταβολών του στον καρκίνο του ουροθηλίου είναι περιορισμένα. Σε μερικές κυτταρικές σειρές καρκινωμάτων του ουροθηλίου<sup>76</sup> διαπιστώθηκε η παραγωγή ακρωτηριασμένης (Truncated) πρωτεΐνης APC. Σε μελέτη<sup>77</sup> που έγινε για τη συσχέτιση APC, β-κατενίνης και καρκίνου του ουροθηλίου σε ένα δείγμα 99 καρκινωμάτων του ουροθηλίου σε φρέσκα δείγματα ιστών, δεν φάνηκε να υπάρχει συσχέτιση του APC ή της β-κατενίνης με τον βαθμό κακοήθειας ή το στάδιο της νόσου. Μεταβολές του APC, που αφορούν κυρίως την απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH), ανευρέθησαν σε 7 από 72 περιπτώσεις (9%) που μελετήθηκαν, χωρίς όμως να βρεθεί κάποια συσχέτιση με τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων. Σε μια άλλη εργασία<sup>78</sup> σε 30 δείγματα καρκίνου του ουροθηλίου ανευρέθηκε LOH σε 15 (50%) από αυτά, χωρίς να συσχετισθεί με άλλα χαρακτηριστικά του όγκου. Η μεθυλίωση των ρυθμιστικών περιοχών διαφόρων γονιδίων είναι ένας συχνός μηχανισμός απορύθμισης της έκφρασης διαφόρων ρυθμιστικών γονιδίων. Σύμφωνα με κάποια δεδομένα<sup>79</sup> σε δείγμα 98 καρκίνων της ουροδόχου κύστεως διαπιστώθηκε αυξημένη μεθυλίωση στις προαγωγές περιοχές του APC σε ποσοστό 35% αυτών, και αυτή παρουσίαζε συσχέτιση με την παρουσία παραμέτρων κακής πρόγνωσης, όπως το στάδιο και ο βαθμός κακοήθειας.

#### *Προγνωστική σημασία της έκφρασης του COX-2*

Επιβεβαίωση της συσχέτισης μεταξύ έκφρασης του COX-2 και σταδίου καρκίνου ουροθηλίου δόθηκε από πρόσφατη μελέτη, όπου διαπιστώθηκε ότι το COX-2 δεν ανιχνεύεται σε καρκίνους ουροδόχου κύστεως μεταβατικού ουροθηλίου σταδίου I, ενώ μόνο 1 στα 18 δείγματα με καρκίνο σταδίου II εκφράζει COX-2 και 38% των δειγμάτων με καρκίνο σταδίου III παρουσιάζουν έκφραση του COX-2. Όσον αφορά τον καρκίνο ουροδόχου κύστεως από πλακώδη κύτταρα διαπιστώθηκε, ότι εκφράζουν το COX-2 κατά 100%, όπως επίσης και οι μεταπλασίες από πλακώδη κύτταρα.

Η έκφραση του COX-2 παρουσίασε ισχυρή ομοιογενή κυτταροπλασματική σήμανση σε πλακώδη καρκινικά κύτταρα.

Το COX-2 συνδέεται σημαντικά με το στάδιο του όγκου, εκφραζόμενο συχνά σε καρκίνους pT2-4, που διηθούν το μυϊκό χιτώνα, σε σχέση με μη διηθητικούς καρκίνους pT1. Παρόλα αυτά, το COX-2 εκφραζόταν λιγότερο σε καρκίνους pT3 ή pT4 σε σχέση με pT2 υποδηλώνοντας, ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ COX-2 και καρκινικής διήθησης στους καρκίνους ουροδόχου κύστεως μεταβατικού ουροθηλίου. Επιπλέον, δε διαπιστώθηκε σχέση μεταξύ της έκφρασης του COX-2 και ιστολογικού σταδίου και μετάσταση σε λεμφαδένες. Παρά την συσχέτιση της με το στάδιο της νόσου, η προγνωστική σημασία της έκφρασης του COX-2 σε καρκίνο ουροθηλίου δεν έχει διευκρινισθεί και τα αποτελέσματα των λίγων μελετών είναι αντικρουόμενα.

#### *Αντινεοπλασματική δράση των αναστολέων του COX-2*

Με βάση διάφορα πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί, ότι οι αναστολείς COX-2 μπορούν να εμποδίσουν την καρκινογένεση ή να επιτύχουν σμίκρυνση των όγκων. Σε μελέτη, που έγινε σε αρουραίους, χορηγήθηκε N-βουτυλ-N (4-υδροξυβουτυλ) νιτροζαμίνη, που ευθύνεται για τη δημιουργία επιφανειακού καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Στη συνέχεια χορηγήθηκε νιμεσουλίδη, ένας εκλεκτικός αναστολέας του COX-2, οπότε διαπιστώθηκε δοσοεξαρτώμενη μείωση της επίπτωσης καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Επίσης, χορηγήθηκε πιροξικάμη, που αναστέλλει κυρίως το COX-1, και διαπιστώθηκε χημειοπροφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου ουροδόχου κύστεως. Επειδή η νιμεσουλίδη είναι γνωστό, ότι απενεργοποιεί ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου και περοξυλίου, μηχανισμοί άλλοι από την αναστολή του COX-2 μπορεί να ενέχονται με τα αποτελέσματά τους στην καρκινογένεση της ουροδόχου κύστεως.

Σε άλλη μελέτη, χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικά είδη τρωκτικών με καρκίνο ουροδόχου κύστεως προκαλούμενο από όργανο-ειδική νιτροζαμίνη OH-BBN, ώστε να μελετηθεί η αποτελεσματικότητα της σελεκοξίμπης. Διαπιστώθηκε, ότι η σελεκοξίμπη μπορεί να καταστείλει σημαντικά τον πολλαπλασιασμό μεγάλων όγκων και να μειώσει τη θνητότητα, αλλά δε φάνηκε να μειώνει την επίπτωση προκαρκινικών βλαβών, γεγονός, που αποδόθηκε στη μικρότερη νεοαγγείωση και επομένως στη μικρότερη πιθανότητα έκφρασης του

COX-2. Μια άλλη εργασία, όπου χρησιμοποιήθηκαν σκύλοι με καρκίνο ουροδόχου κύστεως, μελέτησε τα αποτελέσματα της πιροξικάμης, ενός αναστολέα της κυκλοοξυγενάσης στην απόπτωση και στη νεοαγγειογένεση. Βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της μείωσης της συγκέντρωσης PGE2 και της αύξησης του δείκτη απόπτωσης μετά την αγωγή με πιροξικάμη. Επίσης, διαπιστώθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ υψηλής συγκέντρωσης PGE2 και υψηλών επιπέδων βασικού ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα (b-FGF) πριν από την αγωγή με πιροξικάμη, ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ διαφορών στη συγκέντρωση PGE2 και αντι-καρκινικής απάντησης στην πιροξικάμη.

Η δράση του συνδυασμού αναστολέων COX-2 και χημειοθεραπείας έχει μελετηθεί σε προκλινικά μοντέλα. Σε δύο πρόσφατα δημοσιευμένες μελέτες φαίνεται ότι η συγχρόνησή τους είναι συνεργιστική όσον αφορά την αποπτωτική δράση της Φθοριουρακίλης, όπως και της ανταπόκρισης των όγκων και της επιβίωσης μετά από χορήγηση μιτοξανθρόνης. Οι κλινικές μελέτες χρήσης αναστολέων COX-2 στον καρκίνο ουροδόχου κύστεως είναι περιορισμένοι και έχουν αναδρομικό

χαρακτήρα. Σε μία μεγάλη μελέτη ασθενών με επιφανειακό καρκίνο ουροδόχου κύστεως, η χρήση του αναστολέως COX-2 σελεκοξίμης σχετίστηκε με μείωση υποτροπής των όγκων.

### Συμπεράσματα

Οι αλληλεπιδράσεις των γονιδίων APC και β-κατενίνης καθώς και η επίδραση της γενετικής αυτής οδού στην έκφραση του ενζύμου COX-2 φαίνεται να συσχετίζονται με την καρκινογένεση στο ουροθήλιο και πιθανόν με την επιθετικότητα του όγκου.

Η σχέση των παραγόντων αυτών με την πρόγνωση του καρκίνου ουροθηλίου παραμένει προς το παρόν αδιευκρίνιστη.

Το ένζυμο COX-2 αποτελεί έναν από τους πιο επίκαιρους και υποσχόμενους θεραπευτικούς στόχους στον καρκίνο του ουροθηλίου και στα κακοήγη νεοπλάσματα γενικότερα, λόγω της επαγωγής της αγγειογένεσης και της μεταστατικής ικανότητας αλλά και ταυτόχρονα της δυνατότητας χρησιμοποίησης επιλεκτικών αναστολέων του στην αντινεοπλασματική θεραπεία.

### ABSTRACT

#### E. KASTRITIS, F. KYRIAKOU, A. BAMIAS: **The role of the APB ⇒ β-catenin ⇒ COX-2 pathway in urothelial cancer: possible therapeutic implications**

The discovery in the late 80s that mutations of the APC gene are the cause of the familial adenomatous polyposis syndrome, led to the identification of a genetic pathway depended on the functional integrity of APC and subsequently to the identification of other genes and proteins with a key role in differentiation, apoptosis and oncogenesis. B-catenin is a protein with an important role in promoting the expression of factors and affecting proliferation, differentiation, apoptosis, cell-to-cell communication and oncogenesis. COX-2 is a cyclooxygenase isoenzyme, which is one of the end products of the molecular pathway of APC ή β-catenin. The expression of COX-2 may be of importance in carcinogenesis and prognosis of various human tumors. Urothelial cancer is a malignancy where APC, b-catenin and COX-2 are of possible prognostic significance and perhaps can serve as therapeutic targets, in particular with the use of COX-2 inhibitors. **Forum of Clinical Oncology 3 (1-2): 37-48, 2004.**

### BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991 Aug 9;253(5020):661-5.
2. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991 Aug 9;66(3):589-600.
3. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992 Sep 17;359(6392):235-7.
4. Behrens J, Jerchow BA, Wurtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, et al. Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science* 1998 Apr 24;280(5363):596-9.
5. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Cham-

- berlain SH, Masiarz FR, et al. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 1993 Dec 10;262(5140):1731-4.
6. Munemitsu S, Albert I, Souza B, Rubinfeld B, Polakis P. Regulation of intracellular beta-catenin levels by the adenomatous polyposis coli (APC) tumor-suppressor protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 Mar 28;92(7):3046-50.
  7. Ikeda S, Kishida S, Yamamoto H, Murai H, Koyama S, Kikuchi A. Axin, a negative regulator of the Wnt signaling pathway, forms a complex with GSK-3beta and beta-catenin and promotes GSK-3beta-dependent phosphorylation of beta-catenin. *EMBO J* 1998 Mar 2;17(5):1371-84.
  8. Kinzler KW, Nilbert MC, Su LK, Vogelstein B, Bryan TM, Levy DB, et al. Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. *Science* 1991 Aug 9;253(5020):661-5.
  9. Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H, et al. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991 Aug 9;66(3):589-600.
  10. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature* 1992 Sep 17;359(6392):235-7.
  11. Fodde R, Smits R, Clevers H. APC, signal transduction and genetic instability in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2001 Oct;1(1):55-67.
  12. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996 Oct 18;87(2):159-70.
  13. Thliveris A, Albertsen H, Tuohy T, Carlson M, Groden J, Joslyn G, et al. Long-range physical map and deletion characterization of the 1100-kb NotI restriction fragment harboring the APC gene. *Genomics* 1996 Jun 1;34(2):268-70.
  14. Thliveris A, Samowitz W, Matsunami N, Groden J, White R. Demonstration of promoter activity and alternative splicing in the region 5' to exon 1 of the APC gene. *Cancer Res* 1994 Jun 1;54(11):2991-5.
  15. Samowitz WS, Thliveris A, Spirio LN, White R. Alternatively spliced adenomatous polyposis coli (APC) gene transcripts that delete exons mutated in attenuated APC. *Cancer Res* 1995 Sep 1;55(17):3732-4.
  16. Horii A, Nakatsuru S, Ichii S, Nagase H, Nakamura Y. Multiple forms of the APC gene transcripts and their tissue-specific expression. *Hum Mol Genet* 1993 Mar;2(3):283-7.
  17. Santoro IM, Groden J. Alternative splicing of the APC gene and its association with terminal differentiation. *Cancer Res* 1997 Feb 1;57(3):488-94.
  18. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Horii A, Ichii S, Nakatsuru S, et al. Somatic mutations of the APC gene in colorectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. *Hum Mol Genet* 1992 Jul;1(4):229-33.
  19. Goss KH, Groden J. Biology of the adenomatous polyposis coli tumor suppressor. *J Clin Oncol* 2000 May;18(9):1967-79.
  20. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Munemitsu S, Polakis P. The APC protein and E-cadherin form similar but independent complexes with alpha-catenin, beta-catenin, and plakoglobin. *J Biol Chem* 1995 Mar 10;270(10):5549-55.
  21. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Munemitsu S, Polakis P. Loss of beta-catenin regulation by the APC tumor suppressor protein correlates with loss of structure due to common somatic mutations of the gene. *Cancer Res* 1997 Oct 15;57(20):4624-30.
  22. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Muller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, et al. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 1993 Dec 10;262(5140):1731-4.
  23. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Munemitsu S, Polakis P. Loss of beta-catenin regulation by the APC tumor suppressor protein correlates with loss of structure due to common somatic mutations of the gene. *Cancer Res* 1997 Oct 15;57(20):4624-30.
  24. Morin PJ. beta-catenin signaling and cancer. *Bioessays* 1999 Dec;21(12):1021-30.
  25. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. *Science* 1991 Mar 22;251(5000):1451-5.
  26. Kikuchi A. Tumor formation by genetic mutations in the components of the Wnt signaling pathway. *Cancer Sci* 2003 Mar;94(3):225-9.
  27. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997 Mar 21;275(5307):1787-90.
  28. Barker N, Morin PJ, Clevers H. The Yin-Yang of TCF/beta-catenin signaling. *Adv Cancer Res* 2000;77:1-24.
  29. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997 Mar 21;275(5307):1787-90.
  30. Sparks AB, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutational analysis of the APC/beta-catenin/Tcf pathway in colorectal cancer. *Cancer Res* 1998 Mar 15;58(6):1130-4.
  31. Aberle H, Bauer A, Stappert J, Kispert A, Kemler

- R. beta-catenin is a target for the ubiquitin-proteasome pathway. *EMBO J* 1997 Jul 1;16(13):3797-804.
32. Hagen T, Vidal-Puig A. Characterisation of the phosphorylation of beta-catenin at the GSK-3 priming site Ser45. *Biochem Biophys Res Commun* 2002 Jun 7;294(2):324-8.
  33. Ikeda S, Kishida S, Yamamoto H, Murai H, Koyama S, Kikuchi A. Axin, a negative regulator of the Wnt signaling pathway, forms a complex with GSK-3beta and beta-catenin and promotes GSK-3beta-dependent phosphorylation of beta-catenin. *EMBO J* 1998 Mar 2;17(5):1371-84.
  34. Rubinfeld B, Albert I, Porfiri E, Fiol C, Munemitsu S, Polakis P. Binding of GSK3beta to the APC-beta-catenin complex and regulation of complex assembly. *Science* 1996 May 17;272(5264):1023-6.
  35. Henderson BR, Fagotto F. The ins and outs of APC and beta-catenin nuclear transport. *EMBO Rep* 2002 Sep;3(9):834-9.
  36. Morin PJ, Sparks AB, Korinek V, Barker N, Clevers H, Vogelstein B, et al. Activation of beta-catenin-Tcf signaling in colon cancer by mutations in beta-catenin or APC. *Science* 1997 Mar 21;275(5307):1787-90.
  37. Takemaru KI, Moon RT. The transcriptional co-activator CBP interacts with beta-catenin to activate gene expression. *J Cell Biol* 2000 Apr 17;149(2):249-54.
  38. He TC, Sparks AB, Rago C, Hermeking H, Zawel L, da Costa LT, et al. Identification of c-MYC as a target of the APC pathway. *Science* 1998 Sep 4;281(5382):1509-12.
  39. Tetsu O, McCormick F. Beta-catenin regulates expression of cyclin D1 in colon carcinoma cells. *Nature* 1999 Apr 1;398(6726):422-6.
  40. He TC, Chan TA, Vogelstein B, Kinzler KW. PPAR-delta is an APC-regulated target of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Cell* 1999 Oct 29;99(3):335-45.
  41. Crawford HC, Fingleton BM, Rudolph-Owen LA, Goss KJ, Rubinfeld B, Polakis P, et al. The metalloproteinase matrilysin is a target of beta-catenin transactivation in intestinal tumors. *Oncogene* 1999 May 6;18(18):2883-91.
  42. Rubinfeld B, Robbins P, El Gamil M, Albert I, Porfiri E, Polakis P. Stabilization of beta-catenin by genetic defects in melanoma cell lines. *Science* 1997 Mar 21;275(5307):1790-2.
  43. Bonvini P, Hwang SG, El Gamil M, Robbins P, Kim JS, Trepel J, et al. Nuclear beta-catenin displays GSK-3beta- and APC-independent proteasome sensitivity in melanoma cells. *Biochim Biophys Acta* 2000 Feb 28;1495(3):308-18.
  44. Kageshita T, Hamby CV, Ishihara T, Matsumoto K, Saida T, Ono T. Loss of beta-catenin expression associated with disease progression in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2001 Aug;145(2):210-6.
  45. Kielhorn E, Provost E, Olsen D, D'Aquila TG, Smith BL, Camp RL, et al. Tissue microarray-based analysis shows phospho-beta-catenin expression in malignant melanoma is associated with poor outcome. *Int J Cancer* 2003 Feb 20;103(5):652-6.
  46. Osborne JE. Loss of beta-catenin expression is associated with disease progression in malignant melanoma. *Br J Dermatol* 2002 Jun;146(6):1104.
  47. Beta-catenin accumulation and mutation of exon 3 of the beta-catenin gene in hepatocellular carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1999 Dec;90(12):inside.
  48. An FQ, Matsuda M, Fujii H, Tang RF, Amemiya H, Dai YM, et al. Tumor heterogeneity in small hepatocellular carcinoma: analysis of tumor cell proliferation, expression and mutation of p53 AND beta-catenin. *Int J Cancer* 2001 Aug 15;93(4):468-74.
  49. De La CA, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, et al. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998 Jul 21;95(15):8847-51.
  50. Huang H, Fujii H, Sankila A, Mahler-Araujo BM, Matsuda M, Cathomas G, et al. Beta-catenin mutations are frequent in human hepatocellular carcinomas associated with hepatitis C virus infection. *Am J Pathol* 1999 Dec;155(6):1795-801.
  51. Garcia S, Martini F, De Micco C, Andrac L, Hardwigsen J, Sappa P, et al. Immunoeexpression of E-cadherin and beta-catenin correlates to survival of patients with hepatocellular carcinomas. *Int J Oncol* 1998 Feb;12(2):443-7.
  52. Ueta T, Ikeguchi M, Hirooka Y, Kaibara N, Terada T. Beta-catenin and cyclin D1 expression in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 2002 Nov;9(6):1197-203.
  53. Wong CM, Fan ST, Ng IO. beta-Catenin mutation and overexpression in hepatocellular carcinoma: clinicopathologic and prognostic significance. *Cancer* 2001 Jul 1;92(1):136-45.
  54. Davidson B, Berner A, Nesland JM, Risberg B, Berner HS, Trope CG, et al. E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenin protein expression is up-regulated in ovarian carcinoma cells in serous effusions. *J Pathol* 2000 Dec;192(4):460-9.

55. Davies BR, Worsley SD, Ponder BA. Expression of E-cadherin, alpha-catenin and beta-catenin in normal ovarian surface epithelium and epithelial ovarian cancers. *Histopathology* 1998 Jan; 32(1): 69-80.
56. Fujimoto J, Ichigo S, Hirose R, Sakaguchi H, Tamaya T. Expression of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNAs in ovarian cancers. *Cancer Lett* 1997 May 19;115(2):207-12.
57. Fujioka T, Takebayashi Y, Kihana T, Kusanagi Y, Hamada K, Ochi H, et al. Expression of E-cadherin and beta-catenin in primary and peritoneal metastatic ovarian carcinoma. *Oncol Rep* 2001 Mar;8(2):249-55.
58. Moreno-Bueno G, Gamallo C, Perez-Gallego L, de Mora JC, Suarez A, Palacios J. beta-Catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2001 Jun;10(2):116-22.
59. Wu R, Zhai Y, Fearon ER, Cho KR. Diverse mechanisms of beta-catenin deregulation in ovarian endometrioid adenocarcinomas. *Cancer Res* 2001 Nov 15;61(22):8247-55.
60. Wright K, Wilson P, Morland S, Campbell I, Walsh M, Hurst T, et al. beta-catenin mutation and expression analysis in ovarian cancer: exon 3 mutations and nuclear translocation in 16% of endometrioid tumours. *Int J Cancer* 1999 Aug 27;82(5):625-9.
61. Fujimoto J, Ichigo S, Hori M, Tamaya T. Expressions of E-cadherin and alpha- and beta-catenin mRNAs in uterine endometrial cancers. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;19(1):78-81.
62. Fukuchi T, Sakamoto M, Tsuda H, Maruyama K, Nozawa S, Hirohashi S. Beta-catenin mutation in carcinoma of the uterine endometrium. *Cancer Res* 1998 Aug 15;58(16):3526-8.
63. Kobayashi K, Sagae S, Nishioka Y, Tokino T, Kudo R. Mutations of the beta-catenin gene in endometrial carcinomas. *Jpn J Cancer Res* 1999 Jan;90(1):55-9.
64. Machin P, Catusus L, Pons C, Munoz J, Matias-Guiu X, Prat J. CTNNB1 mutations and beta-catenin expression in endometrial carcinomas. *Hum Pathol* 2002 Feb;33(2):206-12.
65. Blaker H, Hofmann WJ, Rieker RJ, Penzel R, Graf M, Otto HF. Beta-catenin accumulation and mutation of the CTNNB1 gene in hepatoblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1999 Aug; 25(4):399-402.
66. Udatsu Y, Kusafuka T, Kuroda S, Miao J, Okada A. High frequency of beta-catenin mutations in hepatoblastoma. *Pediatr Surg Int* 2001 Sep;17(7):508-12.
67. Park WS, Oh RR, Park JY, Kim PJ, Shin MS, Lee JH, et al. Nuclear localization of beta-catenin is an important prognostic factor in hepatoblastoma. *J Pathol* 2001 Apr;193(4):483-90.
68. Eberhart CG, Tihan T, Burger PC. Nuclear localization and mutation of beta-catenin in medulloblastomas. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000 Apr;59(4):333-7.
69. Zurawel RH, Chiappa SA, Allen C, Raffel C. Sporadic medulloblastomas contain oncogenic beta-catenin mutations. *Cancer Res* 1998 Mar 1;58(5):896-9.
70. Hussain SA, James ND. The systemic treatment of advanced and metastatic bladder cancer. *Lancet Oncol* 2003 Aug;4(8):489-97.
71. Tiguert R, Lessard A, So A, Fradet Y. Prognostic markers in muscle invasive bladder cancer. *World J Urol* 2002 Aug;20(3):190-5.
72. Vasko J. Prognosis in bladder cancer. A study of cytometric, morphometric and immunohistochemical techniques. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 1994;160:1-73.
73. Sufrin G. Advances in diagnostic and prognostic markers of bladder cancer. *J Urol* 1997 Jan;157(1):83-4.
74. Shiina H, Igawa M, Shigeno K, Terashima M, Deguchi M, Yamanaka M, et al. Beta-catenin mutations correlate with over expression of C-myc and cyclin D1 Genes in bladder cancer. *J Urol* 2002 Nov;168(5):2220-6.
75. Shimazui T, Schalken JA, Giroldi LA, Jansen CF, Akaza H, Koiso K, et al. Prognostic value of cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120cas) in bladder tumors. *Cancer Res* 1996 Sep 15;56(18):4154-8.
76. Rieger KM, Little AF, Swart JM, Kastrinakis WV, Fitzgerald JM, Hess DT, et al. Human bladder carcinoma cell lines as indicators of oncogenic change relevant to urothelial neoplastic progression. *Br J Cancer* 1995 Sep;72(3): 683-90.
77. Miyamoto H, Shuin T, Ikeda I, Hosaka M, Kubota Y. Loss of heterozygosity at the p53, RB, DCC and APC tumor suppressor gene loci in human bladder cancer. *J Urol* 1996 Apr;155(4):1444-7.
78. Bohm M, Kirch H, Otto T, Rubben H, Wieland I. Deletion analysis at the DEL-27, APC and MTS1 loci in bladder cancer: LOH at the DEL-27 locus on 5p13-12 is a prognostic marker of tumor progression. *Int J Cancer* 1997 Jun 20; 74(3):291-5.
79. Maruyama R, Toyooka S, Toyooka KO, Harada K, Virmani AK, Zochbauer-Muller S, et al. Aberrant promoter methylation profile of bladder cancer and its relationship to clinicopathological features. *Cancer Res* 2001 Dec 15;61(24):8659-63.

## Proteomics & Cancer

S. Murray, H. Linardou\*

Cancer results from the accumulation of alterations, both numerical and structural, that may lead to DNA-repair defects that, in turn, lead to genome-wide genetic instability. In order to understand these defects and correlate these with the diagnosis, prognosis and eventually the treatment of cancer we require knowledge of the molecular biological processes that govern the functioning of the cell.

**Genomics** (the study of the genome) and **Proteomics** (the analysis of the protein complement of the genome) are two irrevocably interwoven components that are slowly being elucidated by a variety of research methods, in order to identify key components in the natural process of carcinogenesis. What has been termed as '**OMICs**' is a diversity of disciplines including proteomics, structural genomics, pharmacogenomics and pharmacogenetics to mention but a few, that are aiming to correlate gene expression and function to discrete cellular pathways, not only by computational analysis, but also by 'wet-chemistry' approaches, principally utilizing high-throughput technology. In order to elucidate global biological behavior both normal and abnormal cells need to be analyzed for all genes in the genome. This has to be conducted at the level of the transcriptome (messenger RNA expression) and of the proteome (expression of functional proteins). The availability and accessibility of databases of information on functional genomics and proteomics: transcript and

Dept of Molecular Biology & Genetics and \*Dept of Medical Oncology, Metropolitan Hospital. Correspondence to: Samuel Murray, PhD, Molecular Biologist-Geneticist, Director, Dept of Molecular Biology & Genetics, Metropolitan Hospital, 18547 N. Faliro, Athens, Greece. e-mail: [smurray@metropolitan-hospital.gr](mailto:smurray@metropolitan-hospital.gr)

protein expression profiles, single nucleotide polymorphisms, DNA-copy number changes, chromosomal aberrations and epigenetic changes such as methylation of CpG islands and promoters are being integrated with data from X-ray crystallography, magnetic resonance imaging, structural and combinatorial chemistry, two-hybrid and fluorescence energy transfer studies through to epidemiological and clinical data. These large scale attempts to understand protein-protein, protein-DNA or other component-component interaction mapping on a global scale coupled with appropriate yet relevant techniques for their measurement are keys to the identification of target pathways and windows of therapeutic intervention as well as the promises of individualized patient diagnosis and treatment.

### OMICs

Omic research includes studies in genomics, proteomics, transcriptomics, epigenomics and many others (see Table I). Complex and integrated forms, such as pharmacogenomics and functional genomics, are also classified into this newly developing field. They all comprise the study of wh-

**Table I.** Omic terminology

<i>Simple omics</i>	<i>Compound omics</i>
Genomics	Functional genomics
Proteomics	Structural genomics
Transcriptomics	Pharmacogenomics
Kinomics	Toxicogenomics
CHOMics	Pharmacoepigonomics
Epigenomics	
Methylomics	
Immunomics	

ole component systems whether they are DNA, RNA, or protein, from a cell, a tissue or an entire organism. These developments have altered the way basic biological and translational research is conducted. We were until recently at the level of one gene, or one protein at a time, now with high-throughput post-industrialized robotics that are allowing the “micro” and “nano” of microelectronics to enter biology we have to approach our research objectives in a totally different way. Hypothesis-driven studies that previously involved only one component are now being replaced by component systems comprised of 30,000 – 60,000 genes, 80,000 – 150,000 splice variants and in the order of 500,000 – 2 or more million different protein forms. Of all the “omics”, it is genomics and proteomics that are at the center.

## PROTEOMICS

Proteomics is a term initially coined in 1994 at Macqarie University in Sydney, Australia, to describe the study of the proteome.<sup>1,2</sup> The exact definition of this term varies among researchers; however, it encompasses the elucidation of the structure, function, expression profile, post-transcriptional modifications and interactions with other proteins/ protein complexes/ DNA/ RNA/ and other small molecules for all proteins ideally at the global level. It is generally accepted that proteomics is ‘the study of all the protein forms expressed within an organism as a function of time, age, state, external factors, etc.’ Proteomics thus, characterizes the behavior of the system rather than the behavior of a single component. Following the completion of the Human Genome Project, it was realized that although the genomic information was greatly expanded this did not always allow for an accurate prediction of what will actually happen at the protein level of a specific cell at any given time. Proteins are the functional units of the cell and their expression, function and localization can change at any time according to different signals within the cell, therefore, a new approach of biologic research is required, and this is proteomics. Proteomics is generally divided in three main areas: 1) protein microcharacterisation for large-scale identification of proteins 2) comparison of protein levels and 3) studies of protein-protein interactions and post-translational modifications. Overall, the main questions asked by proteomics include: What proteins are present in which cells? How do these proteins work together in signaling

pathways? What are the changes in protein expression and function that guide the development, repair and breakdown mechanisms, or even the death of an organism? Proteomics in cancer research mainly includes the following two categories:

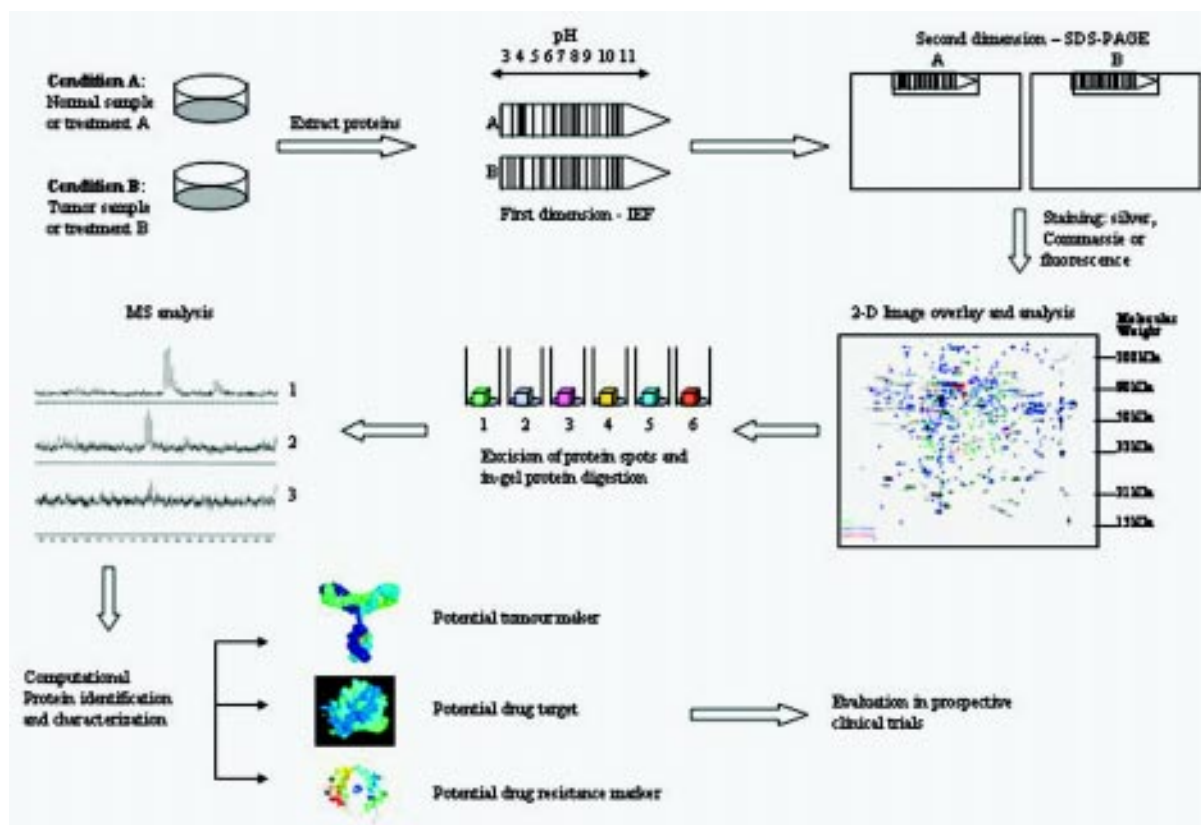
- ‘expression’ proteomics: the study of proteins that are differentially displayed in a specific tissue, body fluid or serum. With this approach we aim to identify tumour markers, useful for early diagnosis, monitoring of treatment efficacy and possibly the design of novel therapeutic strategies.
- ‘functional’ proteomics: the analysis of protein-protein or protein-DNA/ RNA interactions and post-translational modifications. These approaches allow us to determine the interactions of proteins in a living system; the response of living cells to internal or external signals; and to elucidate the complex processes and pathways in living cells.

## Techniques of proteomics

Utilizing presently available technology the transcriptome is more readily accessible than the proteome. Various methods have been developed for measuring global messenger RNA expression (including serial analysis of gene expression, SAGE<sup>3</sup>). Of these, the gene expression microarray method has rapidly developed into an important laboratory tool.<sup>4-7</sup> There are a variety of techniques used to elucidate these many functions, and some of these will be summarized here:

## Mass Spectrometry

Two-dimensional poly-acrylamide gel electrophoresis (2D-PAGE). This has been the most utilized powerful tool for proteomic research. This technique separates proteins firstly according to their pH (isoelectric point) and then according to their molecular weight. Approximately 500 to 2000 proteins can be separated on a single gel. Following excision from the gel proteins are generally further analyzed by Mass Spectrometry (MS), see Figure 1. Protein sequences can then be searched using databases such as NCBI, SWISSPROT, HGMP, OWL, etc. Although 20 years of data exists, comparison of results is difficult, since not all proteins enter the matrix effectively: typically only 10% of the proteins can be identified, and the sensitivity is not below the micromolar range.



**Figure 1.** Schematic representation of a standard proteomic strategy for the identification of potentially diagnostic, therapeutic or prognostic tumor antigens: utilizing 2-dimensional gel electrophoresis (coupled with fluorescence-based differential display of protein abundance) and mass spectrometry.

Additional techniques useful for protein characterization and identification include: High Performance Liquid Chromatography, Matrix Associated Laser Desorption/ Ionisation (MALDI) and several modifications on these techniques. Surface-enhanced laser desorption/ ionization (SELDI) is a mass spectrometry based method used for small proteins (<20kDa). Proteins are attached to a chemically modified surface where high-resolution chromatographic separations are performed.<sup>8</sup> These techniques all share high sensitivity (femtomolar range), specificity and high-throughput availability, however, accurate quantification and difficulties with many small molecules intrinsic to sample preparation can pose problems.

### Functional Proteomics

**Yeast two-hybrid system:** The two-hybrid system functions through the interaction of one protein ('bait protein') that is attached to the DNA-

binding domain of a yeast transcription factor (usually Gal4) and a library of genes that are attached to the activation domain of Gal4.<sup>9,10</sup> Interaction between the bait protein and a protein from a corresponding library reconstitutes a functional Gal4 transcription factor and leads to yeast growth. With this technology thousands of proteins can be assessed for their interaction with distinct proteins, or with protein complexes.

### Protein Microarrays/ Interacting Libraries:

The microarray technology has been effectively applied to both genomics and proteomics. Protein chip technology has been shown to be a promising approach to assay protein interactions systematically. Using this technology several new proteins have been identified, such as new calmodulin and phospholipid-interacting proteins, as well as several new kinase substrates.<sup>11</sup> Proteome chips are being utilized for protein interaction analysis as well as for the screening of protein enzyme activity. The majority of protein libraries are base-

d on affinity-based principles, i.e. antibody libraries.<sup>12, 13</sup> In most cases plated solid phase libraries are used to identify interactions whether they be against other proteins, small molecules, or DNA. The main drawback of such techniques is the lack of available antibodies, their cross-reactivity and redundancy.

**Fluorescence resonance energy transfer (FRET):** The transfer of energy (in a non-radiation manner) through illumination between two fluorophores in close proximity leads to a decrease in the emission from the donor and an increase in the emission wavelength of the acceptor. Such altered ratios corrected using control samples labeled with one fluorophore can be performed in living cells, or applied to paraffin-embedded material, whereby the state of many molecules can be analyzed.<sup>14</sup>

**Proteomics and Laser capture microdissection (LCMD):** Limited sample amount and tissue heterogeneity has often been the main limitation in the process of identification and development of a new tumour marker. LCMD allows for selection of cells with a precision of 3-5 $\mu$ m under direct microscope visualization. LCMD in combination with 2-D electrophoresis is one of the most commonly used proteomic tools for the investigation of new markers and targets. For the analysis of microdissected 2-D electrophoresis, about 50,000 cells are required. LCMD is also combined with SELDI mass spectrometry, providing a useful tool in proteomic research.

### Tissue Microarrays

The main challenge in proteomic research remains how to validate and prioritize the best targets among the tens of thousands of candidate proteins that the proteomic techniques can rapidly identify. Tissue microarray technology is the analysis of the molecular targets *in situ* at the cellular level from a panel of primary tissues and the rapid evaluation of their clinical significance. The method basically consists of hundreds of core biopsies (approximately 0.6mm – 2.0mm in diameter) isolated from paraffin-embedded donor blocks placed into a single paraffin block. As many as 600 tissue specimens can be represented in a single 'master' paraffin block. Such arrays can be used for studies utilizing the techniques of immunohistochemistry and *in situ* Hybridisation (DNA or RNA).<sup>15</sup> Although they appear to be time-con-

suming with respect to assessment, automated analysis is becoming a reality thus facilitating the process.<sup>16</sup> The applications of this technique in cancer research are enormous and there are already some very interesting early reports of sub-classification of breast cancer based on p53 gene expression by tissue microarrays.<sup>17,18</sup> Tissue arrays have been extensively used for the validation of gene targets that have been found in cDNA microarrays analysis in cancers of the breast, prostate, bladder and brain. Tissue array analysis is also used to correlate molecular alterations with a specific stage of cancer progression. For example, researchers have constructed a prostate cancer 'progression tissue microarray' that included all stages of prostate cancer development from normal prostate, benign prostate hyperplasia, prostatic intraepithelial neoplasia, localized clinical cancer, to metastatic and hormone-refractory end-stage cancer.<sup>19-21</sup> A 'multi-tumour tissue microarray' has also been constructed to study the amplifications of specific genes across a spectrum of 17 different malignancies, and it was reported that the same approach can be utilized to construct a 'multi-tumour tissue microarray' that can contain up to 4700 tumours representing 135 different tumour types, providing an amazing tool for screening molecular alterations across all common malignancies.<sup>22</sup> Despite the obvious advantages of tissue microarray technology over conventional section analysis, limitations do exist and the main ones are that a single core cannot always be representative, mainly because of tumour heterogeneity and the uncertainty of antigen stability on long-term storage of the array.

### RNA interference (RNAi)

Double stranded RNA is capable of inducing sequence specific post-transcriptional gene silencing by a process referred to as RNA interference.<sup>23, 24</sup> This technology has not been exploited for genomics but has been used to elucidate RNA-based functional genomics. For example, researchers have shown that by switching off one gene product you can observe the phenotypic influence of the absence of this particular gene function (Phenomics).<sup>25</sup> Another technique that offers similar application is the one based on ribozymes. Ribozymes are small catalytically active RNA molecules that can be engineered with specific target recognition sequences so as to inactivate a specific gene *in vivo*. The identification of *Id4* as

a regulator of *BRCA1* using a randomised ribozyme gene library indicates the potential of this technique.<sup>26</sup>

### Gene Expression Arrays

Information resulting from the genome sequence (available through the HGMP), the generation of the expressed sequence tag (EST) clone collection and a variety of other genomic databases and bioinformatics packages (SAGE, CGAP, SNP consortium, data base mining strategies, alignment and prediction tools, etc) have revolutionized gene expression analysis. Traditionally gene expression was conducted on a gene-by-gene basis using northern blot analysis, or negatively by subtractive hybridization (suited for rare transcripts) or even differential display (capable of detecting small changes in gene expression) allowing for the identification of unknown or unidentified aberrantly expressed genes. Although these techniques are powerful and are used to confirm the results obtained by microarray technology they are often technically difficult and are limited to few samples.<sup>15</sup>

High-throughput technology has granted the possibility of producing miniaturized ordered arrangements of nucleic acid from individual genes located at defined positions on a solid support. In this manner it is possible to simultaneously measure the expression of thousands of genes. By applying the methodology of specific hybridization to clinical specimens one can obtain information on disease pathogenesis and group them into logical and functional aspects of Genome-wide expression. Both DNA and oligonucleotide arrays are interrogated by hybridization with fluorescently labeled cDNA. The process thus allows for the measurement of the expression level of thousands of genes in a single experiment.

### Clinical applications of proteomics -the goal of proteomics and other 'omics'

Several applications of these techniques are being explored in cancer. Global Transcriptosome (mRNA expression) analysis can be performed through the use of cDNA microarrays, or SAGE, either for the comparison of drug-sensitive and resistant cell lines or for the effect of drugs on gene expression, allowing for the identification of drug-response genes and of signaling and metabolic pathways involved in drug activity.<sup>27</sup> These

together with DNA microarrays (that can be used for the detection of amplifications, deletions or mutations) have been used to interrogate cancer cells and tissues.<sup>7</sup> Early clinical studies in breast cancer and lymphoma illustrate their application.<sup>28, 29</sup> Alterations in gene expression still need to be confirmed by alternative technologies including RNA protection assays, Southern and northern blotting, and real-time PCR. Proteomics can offer very useful tools for early detection of cancer using proteomic patterns of body fluid samples, diagnosis based on proteomic signatures as a complement to histopathology, individualized selection of therapeutic combinations that best target the entire disease-specific protein network, real-time assessment of therapeutic efficacy and toxicity, and rational modification of therapy based on changes in the diseased protein network associated with drug resistance.

The overall yet complex goal of the 'omic' approach is to collect all the data on large-scale expression levels of RNA and proteins, their rate constants and the stoichiometric relationships for all biochemical reactions and interactions in all conditions and states of development. The enormous amount of information generated from these endeavors can then be analyzed by computational approaches to generate information on large-scale processes: an example would be the integration of functional models, such as complex molecular and signaling pathways, into complete systems, organelles or entire cells; the so-called "systems biology" approach. Large-scale functional databases are currently being generated for the management, integration, analysis and visualization of such data. These include the Biomolecular Interaction Network Database (BIND), the Database of Interacting Proteins (DIP), the Molecular Interactions Database (MINT) and the General Repository for Interaction Datasets (GRID), and there are many others.<sup>30-33</sup> Databases already exist for Yeast and *Saccharomyces*, and a Human equivalent is forthcoming.<sup>34, 35</sup> This, however, will take time as the overlap of various data sets is currently low, all interactions require detailed confirmation, and it is estimated that only a small fraction of all interactions are currently known.

The sequencing and mapping of the genome is central to the success of the proteomic approach. Even in the smaller yeast genome the prediction of genes encoding RNA remains difficult. The large-scale application of DNA microarrays to identify message expression, mass spec-

trometry to identify expressed proteins and their confirmation using a variety of techniques, will assist in the identification of false positive genes, the identification of open reading frames (ORFs), and the refinement of genomic sequences.

The elucidation of genotype-phenotype correlations has also been placed on a high-throughput platform. Screening libraries of murine RNAi mutants, chemically mutagenized mutants and knock-out mutants using a battery of tests aim to identify murine models of human diseases that can then be assessed for deleterious mutations and eventual therapeutic interventions.<sup>36,37</sup> The direct analysis of protein-DNA interactions is also being analyzed on a ChIP-chip (chromatin immunoprecipitation array), in which DNA is attached to a transcription factor and then this is applied to a microarray; in a similar manner to the yeast-two-hybrid technique.<sup>38,39</sup> Protein analysis itself depends on information generated from yeast-two-hybrid systems, phage display, and mass spectrometry.<sup>40,41</sup> However, as with DNA based genomic approaches all techniques used generate both false positive and false negative data. To further complicate the analysis, proteins are known to act differently in different compartments and under different biological conditions and there are a multitude of post-translational modifications that also follow this complexity. Protein localization profiling has generally been conducted using immunofluorescence or by tracking green fluorescent protein tagged proteins. Protein identification has been generally accomplished with mass spectrometry, but more recently both mass spectrometry combined with protein chips for the identification of post-translational modifications such as phosphorylation, acetylation and lipid modification.<sup>42-44</sup> Combined proteomic and bioinformatic approaches to serum markers in breast cancer<sup>45</sup>, and ovarian cancer<sup>46</sup> have demonstrated high sensitivity and specificity.

Integrated wet and computational data evolving from connectivity distributions of protein interaction networks indicates that there are key central proteins that have complex networks radiating outwards.<sup>47,48</sup> What appears interesting is that there are layers of regulation on all essential cellular processes and that removal or deletion of key proteins/ or possibly mRNAs would result in deleterious effects whereas removal or deletion of radial proteins/ or possibly mRNAs would be easily compensated by other members of an essen-

tially buffered system that can handle wide-ranging and multiple mutational attack. Such datasets could explain the diversity of apparent single-hit and multiple-hit events that result in carcinogenesis.

Although there is much interest in microarray technology/ transcript profiling, the methods that are currently available have intrinsic problems. The existing forms are limited by cross-hybridization; splice variation, inadequate sensitivity, non-linearity of amplification steps, the necessity of ratio measurements, insufficient dynamic range, expense and many other problems. Nevertheless, the "omic" age is here to stay. What is becoming apparent is that there will be a synergistic requirement for both omic and single protein/ RNA/ DNA hypothesis-driven research. Omic approaches generate extensive data sets that require computational analysis wherein the researcher has little hands-on control of the resulting data and must place faith in the initial limitations placed on the experiment and their analysis since repeating the experiment may be impossible. Still the statistical multiple comparison approach does not always generate a definite answer. In order to confirm such results one must then follow the hypothesis-driven 'one-molecule-at-a-time' approaches.

In the postgenomic era proteomic approaches are offering the most powerful tools in the field of molecular medicine and more specifically in molecular oncology. The techniques are expanding every day, the potential applications are enormous, the technical and other limitations are still many but, surely, the future of cancer research looks brighter every day and some of our questions are slowly finding answers.

## REFERENCES

1. Wilkins MR, Sanchez JC, Gooley AA, et al. Progress with proteome projects. Why all proteins expressed by a genome should be identified and how to do it. *Biotechnol Genet Eng Rev* 1996; 13: 19-50.
2. Wilkins MR, Sanchez JC, Williams KL, Hochstrasser DF. Current challenges and future applications for protein maps and post-translational vector maps in proteome projects. *Electrophoresis* 1996; 17: 830-838.
3. Velculescu VE, Zhang L, Vogelstein B, Kinzler KW. Serial analysis of gene expression. *Science* 1995; 270: 484-487.
4. Lockhart DJ, Winzler EA. Genomics, gene ex-

- pression and DNA arrays. *Nature* 2000; 405: 827-836.
5. Debouck C, Goodfellow PN. DNA microarrays in drug discovery and development *Nature Genet* 1999; 21: 48-51.
  6. Stratowa C, Wilgenbus KK. Gene expression profiling in drug discovery. *Curr Opin Mol Ther* 1999; 1: 671-679.
  7. Clarke PA, te Poele R, Wooster R, Workman P. Gene expression microarray analysis in cancer biology, pharmacology and drug development: progress and potential. *Biochem Pharmacol* 2001; 62: 1311-1336.
  8. Merchant M, Weinberger SR. Recent advancements in surface-enhancement laser desorption/ionization-time of flight-mass spectrometry. *Electrophoresis* 2000; 21: 1164-1167.
  9. Fields S, Song O. A novel genetic system to detect protein-protein interactions. *Nature* 1989; 340: 245-246.
  10. Coates PJ, Hall PA. The yeast two hybrid system for identifying protein-protein interactions. *J Path* 2003; 199: 4-7.
  11. Zhu H, Bilgin M, Bangham R, et al. Global analysis of protein activities using proteome chips. *Science* 2001; 293: 2101-2105.
  12. Schweitzer B. Multiplexed protein profiling on microarrays by rolling-circle amplification. *Nat Biotechnology* 2002; 20: 359-365.
  13. Haab BB, Dunham MJ, Brown PO. Protein microarrays for highly parallel detection and quantitation of specific proteins and antibodies in complex solutions. *Genome Biol* 2001; 2: 1-13.
  14. Schmidt JA, Sitte HH. Fluorescence resonance energy transfer in the study of cancer pathways. *Curr Opin Oncol* 2003; 15: 55-64.
  15. Murray S. Microarray technology applications in oncology. *Forum Clin Oncol* 2002, 1 44-48.
  16. Camp RL, Chung GG, Rimm DL. Automated subcellular localization and quantification of protein expression in tissue microarrays. *Nature Medicine* 2002; 11: 1323-1327.
  17. Kononen J, Bubendorf L, Kallioniemi A, et al. Tissue microarrays for high-throughput molecular profiling of tumor specimens. *Nat Med* 1998; 4: 844-847.
  18. Kallioniemi OP, Wagner U, Kononen J, Sauter G. Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 657-662.
  19. Bubendorf L, Kononen J, Koivisto P, et al. Survey of gene amplifications during prostate cancer progression by high-throughput fluorescence in situ hybridization on tissue microarrays. *Cancer Res* 1999; 59: 803-806.
  20. Bubendorf L, Kolmer M, Kononen J, et al. Hormone therapy failure in human prostate cancer: analysis by complementary DNA and tissue microarrays *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1758-1764.
  21. Bowen C, Bubendorf L, Voeller HJ, et al. Loss of NKX3.1 expression in human prostate cancers correlates with tumor progression. *Cancer Res* 2000; 60: 6111-6115.
  22. Schraml P, Kononen J, Bubendorf L, et al. Tissue microarrays for gene amplification surveys in many different tumor types. *Clin Cancer Res* 1999; 1966-1975.
  23. Montgomery MK, Xu SQ, Fire A. Rna as a target of double-stranded rna-mediated genetic interference in *caenorhabditis elegans*. *PNAS* 1998; 95: 15502-15507.
  24. Fire A. Rna-triggered gene silencing. *Trends Genet* 1999; 15: 358-363.
  25. Li QX, Robbins JM, Welch PJ, et al. A novel functional genomics approach identifies *mtert* as a suppressor of fibroblast transformation. *NAR* 2000; 28: 2605-2612.
  26. Beger C, Pierce LN, Kruger M, et al. Identification of *id4* as a regulator of *brca1* expression by using a ribozyme-based inverse genomics approach. *PNAS* 2001; 98: 130-135.
  27. Scherf U, Ross DT, Waltham M, et al. A gene expression database for the molecular pharmacology of cancer. *Nature Genet* 2000; 24: 227-235.
  28. Perou CM, Serlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000; 406: 747-752.
  29. Golub TR, Slonim DK, Tamayo P, et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286: 531-537.
  30. Bader GD, et al. BIND – the Biomolecular Interaction Network Database. *NAR* 2001; 29: 242-245.
  31. Xenarios I, et al. DIP, the Database of Interacting Proteins: a research tool for studying cellular networks of protein interactions. *NAR* 2002; 30: 303-305.
  32. Zanzoni A, et al. MINT: A Molecular Interaction database. *FEBS Lett* 2002; 513: 135-140.
  33. Breitkreutz BJ, et al. The GRID: the general repository for interaction databases. *Genome Biol* 2002; 3: 13.
  34. Mewes HW, et al. MIPS: a database for genomes and protein sequences. *NAR* 2002; 30: 31-34.
  35. Dwight SS, et al. *Saccharomyces Genome Database (SGD)* provides secondary gene annota-

- tion using Gene Ontology (GO). *NAR* 2002; 30: 69-72.
36. Nolan PM, et al. A systematic, genome-wide, phenotype-driven mutagenesis programme for gene function studies in the mouse. *Nat Genet* 2000; 25: 440-443.
  37. Wu RZ, et al. Cell-biological applications of transfected-cell microarrays. *Trends Cell Biol* 2002; 12: 485-488.
  38. Robyr D, et al. Microarray deacetylation maps determine genome-wide functions for yeast histone deacetylases. *Cell* 2002; 109: 437-446.
  39. van Leeuwen F, et al. Dot1p modulates silencing in yeast by methylation of the nucleosome core. *Cell* 109; 745-756.
  40. van de Vijver MJ, He YD, van't Veer LJ, et al. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *NEJM* 2002; 347: 1999-2009.
  41. Reynolds T. For proteomics research, a new race has begun. *JNCI* 2002; 94: 552-554.
  42. Ficarro SB, et al. Phosphoproteome analysis by mass spectrometry and its application to *Saccharomyces cerevisiae*. *Nat Biotechnol* 2002; 20: 301-305.
  43. Wells L, et al. Mapping sites of O-GlcNAc modification using affinity tags for serine and threonine post-translational modifications. *Mol Cell Proteomics* 2002; 1: 791-804.
  44. Mann M, et al. Analysis of protein phosphorylation using mass spectrometry: deciphering the phosphoproteome. *Trends Biotechnol* 2002; 20: 261-268.
  45. Li J, Zhang Z, Rosenzweig J, Wang YY, Chan DW. Proteomics and bioinformatics approaches for identification of serum biomarkers to detect breast cancer. *Clin Chem* 2002; 48: 1296-1304.
  46. Petricoin III PF, Ardekani AM, Hitt BA, et al. Use of proteomic patterns in serum to identify ovarian cancer. *Lancet* 2002; 359: 572-577.
  47. Jeong H, et al. Lethality and centrality in protein network. *Nature* 2001; 411:41-42
  48. Wagner A. The yeast protein interaction network evolves rapidly and contains few redundant duplicate genes. *Mol Biol Evol* 2001; 18: 1283-1292.

*Υπεύθυνος στήλης: Νικόλαος Καρβούνης MD*

## Συνέντευξη με τον Λ. Μπούτη

### ΛΑΖΑΡΟΣ Λ. ΜΠΟΥΤΗΣ

Γεννήθηκα το 1936 στην Καστοριά. Οι αναμνήσεις μου αρχίζουν από το πρωί της 28<sup>ης</sup> Οκτωβρίου 1940, σαν από κείνη την ημέρα να άνοιξε κάποια αυλαία. Τα νηπιακά και παιδικά μου βιώματα είναι στενά προερχόμενα από τις περιπέτειες μιας πόλης σαν την πατρίδα μου στην καταστρεπτική δεκαετία του δεκαετούς πολέμου 1940-1949 και επηρεασμένα από τη διδασκαλία των υπέροχων δασκάλων εκείνης της εποχής.

Σπούδασα ιατρική και ασκώ την ιατρική ήδη επί 43 έτη. Για να φτάσω να σπουδάσω ιατρική, διαδοχικά, εγκατέλειψα τη ζωγραφική, το βιολί, τα μαθηματικά και τέλος το σκάκι. Έχω πάρει πολλά βραβεία, αριστεία, υποτροφίες, επαίνους, μετάλλια, πλακέτες και διακρίσεις που δεν τα μετρώ, αντίθετα κάθε πρωί ξεκινώ με τη σκέψη "...κι αυτή τη μέρα πρέπει να δώσω εξετάσεις ...". Πιστεύω ότι η διαδικασία της κρίσης είναι ένα αιώνιο θέμα της επιστήμης και της ζωής.

Επειδή στη συνέντευξη αυτή δεν τίθεται θέμα αυτοπροβολής δέχομαι να δημοσιευτούν τα παρακάτω κυρίως γιατί κυριολεκτικά είναι από πρώτο χέρι και ενδέχεται να είναι ωφέλιμα για τους νέους ογκολόγους. Είμαι ιδρυτής του Εργαστηρίου Πειραματικής Χημειοθεραπείας του Θεαγενείου (1969), ιδρυτικό επιτελικό μέλος ολοκλήρου του νοσοκομείου ιδιαίτερα μετά το θάνατο του καθηγητού Συμεωνίδη (1972), ιδρυτής της πρώτης νομοθετικά κατοχυρωμένης (1976) ειδικής κλινικής ογκολογίας-χημειοθεραπείας, ιδρυτικό μέλος μιας ευρωπαϊκής επιστημονικής εταιρείας και δύο ελληνικών επιστημονικών εταιρειών και ενεργό μέλος πολλών επιστημονικών εταιρειών των οποίων έχω διατελέσει μέλος του διοικητικού τους συμβουλίου και κατά μεγάλα δια-



στήματα και πρόεδρος. Μέχρι τον Ιανουάριο 2006 θα είμαι αντιπρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Ερεύνης του Καρκίνου και της Ελληνικής Εταιρείας Κλινικής Φαρμακολογίας. Έχω συνολικά 33 έτη πανεπιστημιακής σταδιοδρομίας (4 στη Γερμανία και 29 στην Ελλάδα) στην οποία ανέβηκα όλα τα προβλεπόμενα σκαλοπάτια και 40 έτη νοσοκομειακής σταδιοδρομίας. Έχω διατελέσει επί σχεδόν 30 έτη και με 13 διαφορετικές κυβερνήσεις από διά-

φορα κόμματα (στα οποία ουδέποτε ανήκα) ενεργό μέλος συμβουλευτικών οργάνων του κράτους. Έχω σχεδιάσει και εκτελέσει περί τις 280 εργασίες βασικής, εφαρμοσμένης και κλινικής έρευνας, αρκετές από τις οποίες έχουν χρηματοδοτηθεί από εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς και αρκετές από τις οποίες έχουν βραβευτεί. Μερικές εξελίσσονται και σήμερα. Έχω εκπαιδεύσει περίπου 100 ιατρούς εκ των οποίων σήμερα αρκετοί είναι διευθυντές κλινικών και εργαστηρίων και πάνω από 15 καθηγητές ιατρικών σχολών και φυσικά πολλών φοιτητών της ιατρικής, της οδοντιατρικής και της φαρμακευτικής.

Αν με ρωτούσε κανείς τι θεωρώ αδιανόητο να μου αμφισβητήσουν θα απαντούσα τις επιδόσεις μου που πηγάζουν από την εργατικότητα μου. Αν με ρωτούσε κανείς τι θα θεωρούσα αυτονόητο να μου αναγνωρίσουν είναι η συμβολή μου στην οργάνωση του Θεαγενείου και ιδιαίτερα της κλινικής και του εργαστηρίου χημειοθεραπείας. Αν με ρωτούσε κανείς ποια παρουσία θα ήθελα να μη ξεχάσουν, αυτή είναι οι πρωτοποριακές εισηγήσεις για την ειδικότητα της ογκολογίας, το σχέδιο της αποκέντρωσης του ΕΣΥ και το σχέδιο του συντονισμού της βιοϊατρικής έρευνας ανάμεσα στο υπουργείο υγείας και τη γενική γραμματεία έρευνας και τεχνολογίας. Τέ-

λος ο ίδιος δεν ξεχνώ ότι όλα όσα έκανα έγιναν κατορθωτά χάρις στην υποστήριξη ή ανοχή οικογενείας, συνεργατών, φίλων και ομοϊδεατών.

**1. ΕΡΩΤΗΣΗ:** Ξεκινώντας από το γεγονός ότι σήμερα εργάζεσθε στο Διαβαλκανικό Ευρωπαϊκό Ιατρικό Κέντρο ας πάμε λίγο μακρύτερα. Πιστεύετε ότι η Θεσσαλονίκη ξανακερδίζει τη Βαλκανική ενδοχώρα; Υπάρχουν περιθώρια για μια “εγκάρδια” συνεννόηση με τις γειτονικές χώρες;

**ΑΠΑΝΤΗΣΗ:** Εννοείτε προφανώς στους τομείς της επιστήμης και ιδιαίτερα της ιατρικής και της έρευνας. Θα το θέλαμε υπό τον όρο βέβαια ότι και η Βαλκανική ενδοχώρα θα θέλει να ξανακερδηθεί. Όλες πάντως οι ενδείξεις, παρόντος, παρελθόντος και μέλλοντος δείχνουν ότι είναι μεν επιθυμητή η συνεννόηση αλλά με αμφίδρομη έννοια δηλαδή κυρίως η ενδοχώρα να ξανακερδίσει τη Θεσσαλονίκη και λιγότερο η Θεσσαλονίκη την ενδοχώρα. Γενικά η απάντηση σ’ αυτό το ερώτημα χρειάζεται κάποια ανάλυση. Η Θεσσαλονίκη είναι μια τυπική “αυτοκρατορική” πόλη, μια πόλη δηλαδή με την τεράστια ενδοχώρα που της ανήκει όταν της ανήκει. Οι διεθνείς πολιτικές και εθνολογικές εξελίξεις των τελευταίων 150 ετών μετά τη συσσώρευση καταστροφών και προβλημάτων, είχαν στη συνέχεια και μια καλή συνέπεια τη μεγαλύτερη ομοιογένεια και ανάπτυξη της Βόρειας Ελλάδας που κράτησε περί τα 40 χρόνια και συνοδεύτηκε από μια σύγχρονα εξελισσόμενη πλήρη οργάνωση δύο μεγάλων ιατρικών σχολών (στο Α.Π. Θεσσαλονίκης και στο Δημοκρίτειο Θράκης) και οργάνωση πάνω από 20 μεγάλων πανεπιστημιακών, περιφερειακών και νομαρχιακών νοσοκομείων και μερικών ισάξιων ιδιωτικών νοσοκομείων (στη Θεσσαλονίκη κυρίως). Τρία από τα μεγάλα αυτά νοσοκομεία, Θεαγένειο, Μποδοσάκειο και Παπαγεωργίου μπορούν να θεωρηθούν ως οφειλόμενα κυρίως στην ιδιωτική προσφορά. Ο ρόλος της Θεσσαλονίκης θα πρέπει να προβλεφθεί σε συνάρτηση με το γενικό φαινόμενο της παγκοσμιοποίησης και κυρίως μεσοπρόθεσμα με το γεγονός της εισόδου της Βουλγαρίας στην Ε.Ε. Επί πλέον θα πρέπει να εξεταστεί κάτω από το πρίσμα της παράλογα ανισόρροπης επενδυτικής συμμετοχής του κράτους. Οι ιδεολογικές διαφορές θα υπάρχουν αλλά είναι γνωστό ότι είμαστε σε θέση να τις παραμερίσουμε. Έτσι, στο πεδίο της έρευνας, σημαντικό βήμα παλαιότερα ήταν η ελληνοβουλγαρική συμφωνία επιστημονικής συνεργασίας (1977-1982)

υπογραφόμενη από εμένα και τον Ρούμεν Τσάνεφ. Η συνεργασία αυτή είχε αποφέρει σημαντικούς καρπούς. Στη σημερινή κατάσταση, όπου για οικονομικά προβλήματα υπεχώρησε η επιστημονική μάζα της Ακαδημίας Επιστημών της Βουλγαρίας, οι αναλογίες είναι συντριπτικά υπέρ των κολοσιαίων δυνατοτήτων του Α.Π.Θ. και άλλων ιδρυμάτων της ελληνικής πλευράς, ιδίως των νοσοκομείων. Θεωρητικά λοιπόν θα μπορούσε κανείς να πει ότι η ελληνική πλευρά θα μπορούσε να συνεργαστεί στενά και με επιτυχία στην έρευνα και, σε σχέση με τις παροχές υγείας, να καλύψει εν μέρει και τις χώρες αυτές, ενδεχόμενα χαμηλώνοντας όμως προσχεδιασμένα τις παροχές προς τους Έλληνες πολίτες. Το να “ξανακερδίσει” η Θεσσαλονίκη τη Βαλκανική ενδοχώρα δεν απαντιέται λοιπόν εύκολα. Δεν είναι μόνο οργανωτικό αλλά και πολιτικό το θέμα και επίσης, όπως όλα τα πράγματα, είναι θέμα ηγετών και επιπέδων. Τμήματα των γειτονικών χωρών, ιδίως τα βορειότερα για την καθεμιά, έχουν επίπεδο επιστήμης που πλησιάζει το κεντροευρωπαϊκό. Μετά είναι σημαντικό να τους ρωτήσει κανείς αν επιθυμούν να τους “ξανακερδίσει” η Θεσσαλονίκη, ή πάντως, να τους προτείνει κανείς μια εγκάρδια συνεννόηση με όρους ίσης φιλίας. Εν τω μεταξύ, οι γείτονές μας, όπως συμβαίνει και με μας, κερδίζονται όλο και περισσότερο από μεγαλύτερες και ισχυρότερες χώρες και ιδίως από τη σύγχρονη “Ρώμη”. Προσωπικά δεν εγκαταλείπω την προσπάθεια να κτίζω γέφυρες. Προσεχώς πρόκειται να επισκεφθώ τη Σόφια με σκοπό τη διερεύνηση της δυνατότητας επαναλειτουργίας της συνεργασίας μας.

**2. ΕΡΩΤΗΣΗ:** Ελπίζω να μη θεωρηθεί ως ένα είδος ψύχωσης ότι υποψιαζόμαστε σφαίρες επιρροής, αλλά είναι γεγονός ότι “ογκολογικά” τα Βαλκάνια είναι μια διεκδικούμενη περιοχή καθώς τόσο η ESMO όσο και το ESO έχουν ειδικές υποεπιτροπές, αλλά και η δική μας BUON είναι αρκετά δραστήρια. Πιστεύετε ότι στο χώρο της έρευνας, της γνώσης και της πληροφορίας υπάρχουν πραγματικά ανοικτοί ορίζοντες για όλους;

**ΑΠΑΝΤΗΣΗ:** Ο ισχυρότερος παράγων που καταλήγει σε δημιουργία καταστάσεων και επιρροών στην ογκολογία, εκτός από τις κρατικές οργανωτικές προϋποθέσεις (θεσμικό πλαίσιο, επενδύσεις, εκπαίδευση κτλ), είναι η εισβολή των πολυεθνικών εταιρειών. Για τις υπηρεσίες υγείας, η εισβολή τους έχει πρωτεύοντα στόχο καταναλω-

τικό και συνοδό στόχο την πρόοδο της επιστήμης, ιδιαίτερα της ιατρικής. Οι πιο “έξυπνες” από τις πολυεθνικές κρατούν κάποια ισορροπία ανάμεσα στους στόχους αυτούς. Όμως, η οικονομική τους παντοδυναμία οδηγεί σε εξαρτημένη πρόοδο. Σ’ αυτή τη διεργασία, καθώς η Ελλάδα προηγείται χρονικά, θα υπήρχε ευκαιρία μεγαλύτερης διείσδυσης. Από την άλλη πλευρά, υπάρχει ακόμα ένας ισχυρός επιστημονικός κόσμος, σ’ όλες τις χώρες της Βαλκανικής, που πιστεύουν ότι στο χώρο της έρευνας, της γνώσης και της πληροφορίας υπάρχουν πραγματικά ανοικτοί ορίζοντες. Δυστυχώς, είναι αδύνατο να καθοριστούν όρια ανάμεσα στο βαθμό συμμετοχής ακαδημαϊκών μηχανισμών και μη ακαδημαϊκών μηχανισμών που θα καθορίσουν αυτή την απαραίτητη για τα Βαλκάνια πρόοδο. Πεφωτισμένες κυβερνήσεις θα μπορούσαν ίσως να προχωρήσουν σε συμφωνίες συνεργασίας ερευνητικών κέντρων, νοσοκομείων, πανεπιστημίων και οργανισμών. Αν μιλήσουμε πιο συγκεκριμένα για διεθνείς επιστημονικές εταιρείες που είναι πανευρωπαϊκές ή βαλκανικές, με πιο αξιέπαινη συμβολή στο συγκεκριμένο μέτωπο τη BUON και την ESO, τα υπέρ είναι γνωστά σε όλους μας, τα κατά συνοψίζονται στο γεγονός ότι η έλλειψη προγραμματισμένου συντονισμού οδηγεί σε μεμονωμένα αποτελέσματα και σε ακαθοριστία.

**3. ΕΡΩΤΗΣΗ:** *Επιστρέφοντας στην Ελλάδα, η ογκολογία είναι στην ώριμή της φάση και καταξιωμένη διεθνώς. Πως βλέπετε να προχωράμε από δω και πέρα;*

**ΑΠΑΝΤΗΣΗ:** Η ογκολογία στην Ελλάδα έχει πλέον ωριμάσει. Κατά τη γνώμη μου, τα σπουδαιότερα δείγματα ωριμότητας και καταξίωσης είναι η οργάνωση ειδικών ογκολογικών κλινικών (παθολογικής, χειρουργικής και ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας) στις ιατρικές σχολές και σε μεγάλα κρατικά και ιδιωτικά νοσοκομεία, η αναγνώριση της ειδικότητας παθολογικής και ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας, η πλήρης και σταθερή λειτουργία τεσσάρων μεγάλων αντικαρκινικών νοσοκομείων, η άσκηση της ογκολογίας από μεγάλο αριθμό εξειδικευμένων ιατρών και η διεξαγόμενη δραστήρια και παραγωγική βασική, εφαρμοσμένη και κλινική έρευνα. Το επόμενο βήμα είναι η συνεχής βελτίωση της λειτουργίας όλων των κέντρων όπου διεξάγεται εκπαίδευση, έρευνα και κλινική ογκολογική εργασία και ιδίως και πρωτίστως η οριοθέτηση των προϋποθέσεων, υποχρεώσεων και δικαιωμάτων όσων ασκούν το

λειτουργήμα της ογκολογίας. Ως κλάδος της ιερής επιστήμης της ιατρικής, φυσικά, η κύρια προϋπόθεση που πρέπει να καλλιεργείται είναι το τρίπτυχο: ήθος, υπευθυνότητα, γνώση.

**4. ΕΡΩΤΗΣΗ:** *Αρχείο καταγραφής νεοπλασιών, ογκολογικές υγειονομικές περιφέρειες, ξενώνες καρκινοπαθών τελικού σταδίου και άλλες “πονεμένες” ιστορίες τις έχετε ζήσει από κοντά. Μπορείτε να μας δώσετε μια εικόνα από μέσα για το τι φταίει τελικά και δεν ολοκληρώθηκαν;*

**ΑΠΑΝΤΗΣΗ:** Θίγεται πραγματικά πολύ πονεμένα θέματα της εξέλιξης της ογκολογίας στη χώρα μας. Πρώτα το Εθνικό Αρχείο Νεοπλασιών. Όπως θυμάστε, στο διάστημα 1978-1989, 4 φορές εξαγγέλθηκε η οργάνωση Εθνικού Αρχείου νεοπλασιών και μάλιστα το 1989 “άρχισε να λειτουργεί” ώστε το 1991 παρουσίασε δεδομένα 18 μηνών. Έκτοτε περιέπεσε σε δημοσιούπαλληλική νάρκη και μέχρι το 1999 που εξακολουθούσα να είμαι στην Επιτροπή Ογκολογίας του ΚΕΣΥ οι σχετικές πληροφορίες ήταν συγκεχυμένες. Πιστεύω ότι θα υπάρξει μέλλον μόνο αν χρηματοδοτηθεί και ανατεθεί σε ιδιωτικό φορέα ή αν -υπό την πίεση της Ε.Ε.- αναγκαστεί το κράτος να το λειτουργήσει. Για τις υγειονομικές περιφέρειες έχω να δώσω τις εξής πληροφορίες. Το αρχικό σχέδιο είχε υποβληθεί το 1978 και ξαναυποβλήθηκε, προσαρμμένο στο νόμο 1397/1983, το 1984. Περιελάμβανε και ένα χάρτη με περιφέρειες. Ο χάρτης αυτός περιλήφθηκε αργότερα στη γνωστή υπουργική επιστολή του 1985 “Φίλε γιατρέ...”. Με βάση εκείνη την κατανομή, οργανώθηκαν προ διετίας τα ΠΕΣΥ η λειτουργία των οποίων ακόμα δεν μπορεί να κριθεί. Επί πλέον, προ διετίας είχε συνταχθεί και εγκριθεί ο κανονισμός λειτουργίας της Ογκολογικής Επιτροπής των νοσοκομείων. Δεν γνωρίζω να εφαρμοσθηκε. Ιστορικά, αποφασιστική αποκεντρωτική συμβολή απετέλεσε η οργάνωση των 4 νέων ιατρικών σχολών που έχουν αναπτύξει εξαιρετική ογκολογία και φυσικά, η γιγάντωση της ογκολογίας σε Αθήνα και Θεσσαλονίκη. Για το γενικότερο πρόβλημα της αποκέντρωσης της υγείας στην Ελλάδα χρειάζεται όμως άλλη πολύ μεγάλη συζήτηση. Για τους ξενώνες καρκινοπαθών είτε φιλοξενίας είτε τελικού σταδίου, η πρωτοβουλία παραδοσιακά ανήκει στην Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία. Πιστεύω ότι μια γενναία οικονομική παρέμβαση του κράτους είναι απαραίτητη και, για να πετύχει, να γίνει χωρίς διοικητικά ανταλλάγματα διότι τότε θα πέσουμε πάλι στα δημοσιούπαλληλικά.

5. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Για πολλούς από εμάς η εικόνα των φοιτητικών μας χρόνων είναι αρκετά θαμπή. Πώς έχουν τα πράγματα σήμερα με τους μελλοντικούς συναδέλφους;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Μπορώ να μιλήσω μόνο για το Α.Π.Θ. Οι φοιτητές έχουν πλήρη και ξεκάθαρη εικόνα των λειτουργικών προβλημάτων που έχουν φυσικά άμεσο αντίκτυπο στο επίπεδο της παρεχόμενης εκπαίδευσης αλλά και στην ποιότητα της ζωής τους. Εντοπίζω οργανωτικά και θεσμικά προβλήματα. Τα οργανωτικά είναι ίσως συνέπεια του γιγαντισμού. Τα θεσμικά οφείλονται στο ότι δεν υπήρξαν σημαντικές αναπροσαρμογές στο νόμο-πλαίσιο, με αποτέλεσμα η ανεξαρτησία των μελών του ΔΕΠ να μη συνοδεύεται από δυνατότητα να διαθέτουν επαρκή επιστημονική μάζα ώστε να είναι παραγωγική η εργασία τους. Στους φοιτητές οι αναλογίες είναι πάντα ίδιες. Η κύρια μάζα προσαρμόζει την προσπάθειά τους στο να περάσουν τα μαθήματα. Από τις δυο πλευρές βρίσκονται αυτοί που είναι φανερό ότι θα προοδεύσουν στην επιστήμη και από την άλλη αυτοί που θα μείνουν εκεί που βρίσκονται. Οι φοιτητές αλλά και οι διδάσκοντες υποφέρουν από τη συμπίεση στο χώρο. Δε μας δόθηκαν ποτέ εξηγήσεις πως είναι δυνατό μετά από πανελλήνιες στις οποίες μπήκαν 200 φοιτητές, ξαφνικά να έρχονται για εγγραφή στο μάθημα 620! Φυσικά για τη σωστή άσκηση τόσων φοιτητών θα χρειάζονταν τουλάχιστον 3 ιατρικές σχολές. Ένα άλλο πρόβλημα και για τους διδάσκοντες και για τους φοιτητές είναι η ασυνέχεια της παρουσίασης της διδασκείας ύλης. Παρουσιάζεται αποσπασματικά και με κύριο χαρακτηριστικό μια νέα κάθε φορά προσαρμογή στην προσωπικότητα του διδάσκοντος της ημέρας. Τέλος το πολυποίκιλο πρόγραμμα διεσπαρμένο σε κτίρια που απέχουν αρκετά το ένα από το άλλο έχει ως συνέπεια ότι τα περισσότερα μαθήματα έδρας δεν παρακολουθούνται. Τέλος κάτι για την ψυχολογία των σημερινών φοιτητών. Διαβλέπω μια ανησυχία και περισκεψη ίσως από τη συνειδητοποίηση των δυσκολιών που τους περιμένουν μετά από τις σπουδές τους. Έχω διαπιστώσει ακόμα και κρούσματα ενός είδους "πανικού" για το μέλλον.

6. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Φοιτητές και ασθενείς, διδασκαλία και ιατρική πράξη. Ξεχωρίζετε και αγαπάτε κάποιο από τα δυο πιο πολύ;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Αυτά δεν ξεχωρίζονται. Αποτελούν τις δραστηριότητες που περιλαμβάνονται

ακόμα και στον όρκο του Ιπποκράτους, έστω κι αν σ' αυτόν η διδασκαλία προβλέπει επιλογές. Προσθέστε και την έρευνα. Όλα αυτά προϋποθέτουν προγραμματισμένη συνέχεια στην προσπάθεια και πίστη στο περιεχόμενό τους. Ανάλογα πρέπει να το πάρει κανείς απόφαση για τις θυσίες με τις οποίες θα πληρώσει τον αγώνα να είναι σε όλα εντάξει.

7. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στην ογκολογία: άφθονος ογκοτουρισμός ελάχιστοι δάσκαλοι, τι έχετε να προτείνετε;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Οι περισσότεροι ογκολόγοι στην Ελλάδα, και γιατί το επίπεδό τους είναι ψηλό αλλά και γιατί αποτελούν μια γενεά επιστημόνων που αναδείχτηκε αγωνιζόμενη μέσα από απουσία ευνοϊκών θεσμικών προϋποθέσεων, ιδίως πανεπιστημιακών, είναι και πολύ καλοί δάσκαλοι. Η απόδοσή τους όμως προσκόπτει στο γεγονός ότι πουθενά δεν προβλέπεται η αξιοποίησή τους ως δασκάλων. Θα πρέπει να παραδεχτούμε ότι χωρίς την οικονομική και οργανωτική παρέμβαση της βιομηχανίας που ενισχύει τις μετεκπαιδευτικές προσπάθειες, δεν θα υπήρχε παρά υποτυπώδης συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση. Το ίδιο ισχύει για την κλινική έρευνα παρ' όλο που εδώ υπάρχει όχι μόνο υπερβολή αλλά και μια δόση γελοιότητας. Φτάσαμε πάντως σε κάποιο παράλογο όριο. Αν μετρήσει κανείς την αντιπροσώπευση γιατρών σε μεγάλα διεθνή ογκολογικά συνέδρια θα μείνει κατάπληκτος ότι σε αναλογία πληθυσμού και με μεγάλη διαφορά απέναντι στη δεύτερη χώρα, η Ελλάδα είναι το μεγαλύτερο ογκολογικό έθνος στον κόσμο. Το ίδιο ισχύει για την κατανάλωση αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Η καλή πλευρά είναι ότι έστω και μέσα απ' αυτό τον ανορθόδοξο δρόμο αναπτύχθηκε καταπληκτικά η ογκολογία στη χώρα μας. Αν με ρωτούσε κανείς τι θα πρότεινα, θα έλεγα: Αυτοσυγκράτηση από τις φαρμακοβιομηχανίες και στοιχειώδεις επιλογές μέσα από την ιεραρχία των ιατρικών μονάδων στο ποιοι θα κάνουν τι, ποιοι θα πάν που και τι έκθεση υποχρεωτικά θα υποβάλουν γυρίζοντας.

8. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Πώς γίνετε ιατρός;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Το 1954 μπήκα πρώτος στο τμήμα χημείας και τρίτος στην ιατρική σχολή του Α.Π.Θ.. Στα μαθηματικά πρώτευσα λύνοντας το παλιό πρόβλημα της αναλογίας τμημάτων ευθείας τέμνουσας επάλληλες γωνίες. Πιέστηκα από

τον καθηγητή Βαρόπουλο να αφήσω και τις δυο σχολές και να γραφτώ στη μαθηματική σχολή. Είχα όμως από λίγο πριν προσανατολιστεί ότι καλύτερες προοπτικές σταδιοδρομίας, με τα δεδομένα της εποχής, θα είχα στην ιατρική. Από την οικογένεια, η μόνη αλλά αδιόρατη επίδραση ήταν οι αφηγήσεις της γιαγιάς μου της οποίας η μητέρα ήταν η μόνη επιστήμων γυναικολόγος της Οθωμανικής Αυτοκρατορίας με έδρα το Μοναστήρι. Αν σ' όλη μου τη σταδιοδρομία δεν πατούσα σε τρία πόδια, έρευνα, κλινική και ιατρική εκπαίδευση ίσως θα υπήρχε περίπτωση να μετανιώσω. Σχετικά με τον Βαρόπουλο: Αργότερα είχα την ατυχία να τον νοσηλεύσω στο Ιπποκράτειο. Μου άφησε κληρονομιά το καπέλλο που φορούσα τα χρόνια 1999-2003.

9. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Πανεπιστημιακός δάσκαλος, κλινικός ιατρός. Μπορείτε να μας περιγράψετε μια συνηθισμένη σας ημέρα;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Από το πανεπιστήμιο πήρα θεωρητικά σύνταξη. Είμαι στη διαδικασία της ομοτιμοποίησης. Διατηρώ το πρόγραμμά μου αμετάβλητο, συμμετέχοντας στα μαθήματα και καλύπτοντας ακόμα διατριβές, εργασίες και ένα ΠΕΝΕΔ. Μια φορά την εβδομάδα επισκέπτομαι το Ερευνητικό Τμήμα του Θεαγενείου. Η μέρα μου αρχίζει πριν από τις 7 το πρωί και τελειώνει αργά το απόγευμα. Ξεκινώ από πανεπιστήμιο, συνεχίζω στο ιδιωτικό νοσοκομείο, επιστρέφω μετά το μεσημέρι στο ιατρείο όπου ελέγχω την αλληλογραφία και διαθέτω μέσα και χρόνο για γρήγορη ενημέρωση και στη συνέχεια ασχολούμαι με ασθενείς. Τα νέα βιβλία τα διαβάζω συνήθως σε μια και μόνη δόση όσο πολυσέλιδα κι αν είναι, διαθέτοντας ένα μονοκόμματο Σαββατοκύριακο. Η τμηματική συλλογή στοιχείων γίνεται όλη την εβδομάδα αλλά η πραγματική σύνθεση και το γράψιμο γίνεται το Σαββατοκύριακο. Έχω γίνει κι εγώ δούλος του υπολογιστή και του διαδικτύου. Δεν παραιτήθηκα από καμιά μετρημένη καλλιτεχνική ή ανθρώπινη απόλαυση.

10. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Τι σας ξεκουράζει;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Η μουσική. Αλλά κυρίως με ξεκουράζει το να μη χάνω το ρυθμό της ζωής μου. Σ' αυτή την περίπτωση μπορεί να με κουράζει η δήθεν ξεκούραση.

11. *ΕΡΩΤΗΣΗ: Ως ακαδημαϊκός δάσκαλος, έμπειρος κλινικός αλλά και πατέρας ειδικευόμενου στην ογκολογία είσθε σε μοναδική θέση να συμβουλευέστε τους νέους ογκολόγους, τι έχετε να επισημάνετε;*

ΑΠΑΝΤΗΣΗ: Για το νέο ογκολόγο το μέλλον δε θα είναι εύκολο. Η γνωστή ρήση του Ιπποκράτη ίσως να γράφτηκε για τους νέους ογκολόγους. Συνοψίζω τις δέκα εντολές μου που δεν τις πήρα σε πλάκα αλλά μερικές τις έφαγα στο κεφάλι άρα ας με ακούσουν μια που είμαι παθώς:

- I. Να προσπαθείς αδιάκοπα να είσαι καλός, προσαρμοσμένος στο εξαιρετικά ψηλό επίπεδο της ελληνικής ογκολογίας.
- II. Να επιδιώκεις τα άριστα όχι σε σύγκριση με τη γειτονιά σου αλλά με ότι θεωρείται απόλυτο.
- III. Να μάθεις να έχεις αντοχή και να μη γίνεσαι θύμα της φθοράς.
- IV. Να σκέφτεσαι πάντα ότι δε θα έχεις να ανταγωνιστείς μόνο καλούς αλλά κυρίως τους λίγους αυτούς που θα έχουν όπως κι εσύ ικανότητα και άκαμπτη υπομονή και επιμονή.
- V. Να έχεις υπολογίσει ότι το μέλλον σου θα είναι δύσκολο και γι αυτό να βρίσκεσαι συνεχώς σε επαγρύπνηση και αναζήτηση.
- VI. Να είσαι έτοιμος να αντέξεις στην αδικία γιατί θα ξέρεις ότι η μεγαλύτερη τιμωρία αυτών που θα σε αδικήσουν είναι ο φόβος της αλήθειας.
- VII. Η ελληνική κοινωνία και η ελληνική επιστήμη έχουν περιορισμένες δυνατότητες να περιλάβουν όλους τους καλούς.
- VIII. Ο ανταγωνισμός θα γίνει σε περιβάλλον όπου οι κανόνες αξιοκρατίας δεν έχουν θεσπιστεί. Γι αυτό να διαλέξεις ένα από τα μάτια σου και να το φυλάγεις πολύ καλά γνωρίζοντας ότι το άλλο θα σου το βγάλουν οπωσδήποτε.
- IX. Μην κάνεις βήμα πίσω αν δε γυρίσεις να δεις και να βεβαιωθείς ότι δεν σου έχουν ανοίξει κάποιο λάκκο.
- X. Ποτέ μη "ρίξεις" κανέναν έστω κι αν σε "ρίξει" αυτός.

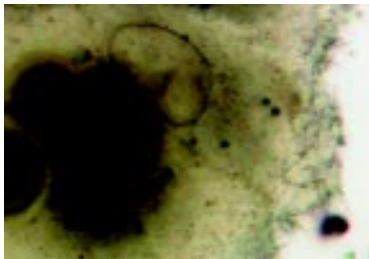
Τέλος να θεωρείς τον εαυτό σου τυχερό γιατί ζεις σε μια εποχή ραγδαίας προόδου, με πλούσιες προϋποθέσεις που θα σε κάνουν ικανό να βρεις τους λίγους ανοικτούς ορίζοντες που έμειναν και που θα σου εξασφαλίσουν ένα λαμπρό μέλλον.

## Ωραία ιστορία ενός άσχημου νεοπλάσματος

**Σας παραθέτω τη βιογραφία ενός κακοήθους όγκου, όπως ακριβώς μου τη “διηγήθηκε” ένα νεοπλασματικό κύτταρο.**

-Γεννήθηκα μέσα στο ζεστό σώμα μιας όμορφης νέας γυναίκας. Ήμουν το προϊόν μιας βιαστικής διαίρεσης ενός επιθηλιακού κυττάρου σε μια κυψελιδική δομή του μαστού. Τα υπόλοιπα επιθηλιακά κύτταρα πάντα έλεγαν στους προγόνους μου ότι ήταν διαφορετικοί κι ότι μάλλον αυτό οφειλόταν στα γονίδια (Ponder 2001, Venkitaraman 1999). Αλλά οι προ-προπάπποι μου και οι προπάπποι μου και οι παππούδες μου συμπεριφέρονταν φυσιολογικά και έτσι γλίτωσαν την εξολόθρευση. Καθώς τα χρόνια περνούσαν πολλαπλασιάζονταν και πολλαπλασιάζονταν, πάντα ακολουθώντας πιστά τους κανόνες, ώσπου μια μέρα οι υποδοχείς της μητέρας μου αισθάνθηκαν ένα υπερβολικό ορμονικό ερέθισμα. Τι να σήμαινε άραγε; Μήπως ήταν σήμα για άμεση διαίρεση; Έτσι γεννήθηκα εγώ το 1953 (Watson and Crick 1953).

Ήμουν διαφορετικός από την αρχή. Το ασχημόπαπο στη λίμνη των κύκνων (Barcellos-Hoff 2000, Nathanson 2001). Όλες οι προσπάθειές μου να ευχαριστήσω τους γείτονές μου αποδείχτηκαν μάταιες. Γρήγορα κατάλαβα ότι δεν υπήρχε περίπτωση να γίνω αποδεκτός. Ήμουν απελπισμένος όταν ήρθε η σειρά μου να πολλαπλασιαστώ. Και τότε κατάλαβα το ταλέντο μου. Μπορούσα να πολλαπλασιαστώ πιο γρήγορα απ’ όλα τ’ άλλα κύτταρα, δεν κοιμόμουν και δεν ένοιωθα ποτέ την ανάγκη να ξεκουραστώ. Και τα παιδιά μου μου έμοιαζαν, ήταν όλα άσχημα αλλά δυνατά. Επιτέλους, δεν ήμουν πια μόνος. Μετά από οχτώ χρόνια είχαμε γίνει μια μεγάλη οικογένεια. Αν γινόταν τότε μια μαστογραφία η μάζα μας θα ανακαλυπτόταν (Gotzche and Olsen 2000).



Η ευγενική και ευαίσθητη οικοδέσποινά μας ήταν πολύ καλή μαζί μας κι εμείς την αγαπούσαμε πάρα πολύ. Θεωρούσαμε ότι είναι μοναδική. Της άξιζε ένα δώρο, ένα εσωτερικό κόσμημα. Μου άρεσε να σκέφτομαι ότι εμείς είμαστε το κρυμμένο διαμάντι της, αυτό που την έκανε να διαφέρει απ’ όλους τους άλλους. Αλλά κι εκείνη ακόμα αγνοούσε την ύπαρξή μας. Μετά από λίγο καιρό η μάζα μας ήταν πια ψηλαφητή κι επιτέλους μας πρόσεξε. Από τότε απασχολούσαμε το μυαλό της συνεχώς. Αχ, εκείνες ήταν οι καλές εποχές! Το περιβάλλον που μας προσέφερε ήταν πολύ φιλικό (Liotta and Cohn 2001) και εμείς αυξηθήκαμε πολύ. Τόσο πολύ που, παρά την έντονη νεοαγ-

γειογένεση (De Fraipont 2001), η τροφή δεν έφτανε για όλους. Έτσι μερικοί από μας, οι πιο τολμηροί, μπήκαν στα λεμφαγγεία και στην κυκλοφορία του αίματος και μετανάστευσαν στα ξένα: στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, στους πνεύμονες, στο ήπαρ (Clare 2000). Στις νέες αποικίες όλοι ήταν χαρούμενοι και εν τω με-

ταξύ η μητρική μάζα μεγάλωσε ακόμα περισσότερο κι έφτασε τα 4 εκ. Τελικά την παρατήρησε ένας χειρουργός. Η ζεστή οικοδέσποινά μας αναισθητοποιήθηκε και ακολούθησε μαστεκτομή. Μεγάλη απώλεια! Ο πρωτοπαθής όγκος, το πρώτο μας σπίτι ξαφνικά εξαφανίστηκε. Και με τη χημειοθεραπεία που ακολούθησε πολλοί από τη ράτσα μας συρρικνώθηκαν, πέθαναν και διαλύθηκαν. Αυτό λοιπόν έμελλε να είναι το τέλος μας; Τι ταπεινώση! Και τι αδικία! Αγαπούσαμε την οικοδέσποινά μας, θέλαμε μόνο το καλύτερο γι’ αυτήν, αλλά τώρα λόγω της παρουσίας μας είχε ακρωτηριαστεί. Και οι περισσότεροι από μας ήταν νεκροί. Ωστόσο μερικά κύτταρα κατάφεραν να επιβιώσουν και παρέμειναν σιωπηλά και ξεχασμένα.

Επτά χρόνια αργότερα ήρθε μια δεύτερη ευ-

καιρία για ανάπτυξη (αυτό δε θέλει κάθε κύτταρο;). Ο θάνατος ενός αγαπημένου προσώπου ελάττωσε σημαντικά την ανοσολογική άμυνα της οικοδέσποινας (Smith 2001). Εμείς είμαστε έτοιμοι, είχαμε ήδη γίνει αυτόνομοι και δε χρειαζόμαστε πια τους γνωστούς αυξητικούς παράγοντες. Τα πολλά χρόνια της απομόνωσης μας είχαν κάνει κακούς. Έτσι θα αποφεύγαμε τις εκπλήξεις. Οι κύκλοι χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας που ακολούθησαν δεν είχαν κανένα αποτέλεσμα. Τώρα πια είχαμε επεκταθεί παντού και πολλαπλασιαζόμαστε χωρίς κανέναν έλεγχο. Ο τελικός μας προορισμός, το τελευταίο οχυρό ήταν ο εγκέφαλος. Αλλά αυτό ήταν το τελειωτικό χτύπημα για την οικοδέσποινά μας, που εδώ και καιρό δεν έδειχνε καθόλου καλά. Πέθανε εννιά χρόνια μετά την αρχική διάγνωση από μεταστατικό πορογενές καρκίνωμα μαστού. Και τώρα εμείς είμαστε οι κυρίαρχοι. Αλλά τι έκπληξη! Δεν είμαστε τόσο αυτάρκεις όσο πιστεύαμε κι όταν το αίμα έπηξε στα τροφοφόρα αγγεία μας πεθάναμε κι εμείς. Πόσο λάθος τα είχαμε υπολογίσει όλα!!”

## REFERENCES

- Barcellos-Hoff, M.H. 2000. Three down and counting: the transformation of human mammary cells from normal to malignant in three steps. *Trends Mol Med* 17: 142-143.
- Clare, S.E., Nakhlis, F., & Panetta J.C. 2000. Molecular biology of cancer metastasis. The use of mathematical models to determine relapse and to predict response to chemotherapy in breast cancer. *Breast Cancer Res* 2: 430-435.
- De Fraipont, F., Nicholson, A.C., Feige, J.J., & Van Meir, E.G. 2001. Thrombospondins and tumor angiogenesis. *Trends Mol Med* 7: 401-407.
- Gotzsche, P.C., & Olsen, O. 2000. Is screening for breast cancer with mammography justifiable? *Lancet* 355:129-34.
- Liotta, L.A., & Cohn, E.C. 2001. The microenvironment of the tumor-host interface. *Nature* 411: 375-379.
- Nathanson, K.N., Wooster, R., & Weber, B.L. 2001. Breast cancer genetics: What we know and what we need. *Nature Medicine Review* 7: 552-556.
- Ponder, B.A.J. 2001. Cancer genetics. *Nature* 411: 336-341.
- Smith, M.J., Godfrey, D.I., & Trapani, J.A. 2001. A fresh look on tumor immunosurveillance and immunotherapy. *Nature Immunology Reviews* 2: 293-299.
- Venkitaraman, A.R. 1999. Breast cancer genes and DNA repair. *Science* 286: 1162-6.
- Watson, J.D., & Crick, F.H.C. 1953. Molecular Structure of Nucleic acids: A structure for Deoxyribose Nucleic acid. *Nature* 171: 737-738.

**Άννα Μπατιστάτου**  
Λέκτορας Παθολογικής Ανατομίας  
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων

## Η κλεψύδρα της ζωής και το σινεμά του ...καρκίνου!



“**Dying young**”. Να πεθαίνει νέος. Ο πραγματικός τίτλος της ταινίας του Τζόελ Σουμάχερ, με την Τζούλια Ρόμπερτς να βλέπει και να νιώθει πως ο αγαπημένος της πεθαίνει και φυλλορροεί από καρκίνο, είναι ενδεικτικός.

Ο καρκίνος, η λευχαιμία αλλά και πολλές ανίατες ασθένειες, που βαθμιαία οδηγούν στο βιολογικό τέλος, αποτέλεσαν πάντα ένα σημαντικό, μυθοπλαστικό δραματικό στοιχείο του σινεμά. Να κόβεται το νήμα της ζωής, να σε πολιορκεί μια ανίατη ασθένεια ως ... τέρας, ως μια απειλή φανταστική (ως προς την “εικονοποίησή της”), αλλά και εξόχως πραγματική.

Στο παρελθόν είχε αξιοποιηθεί πολύ η φυματίωση, επεσήμανε τη φτώχεια αλλά ταυτόχρονα και την ασθένεια των ρομαντικών. Πάρα πολλά δράματα την αξιοποίησαν ως βασικό μυθοπλαστικό στοιχείο. Η ηρωίδα (ιδίως) ωχρή, με βήχα, με αιμοπτύσεις, να φεύγει, να αποχωρεί, να λιώνει. Η Σούζαν Σόνταγκ σ’ ένα εξαιρετικό δοκίμιό της διαπραγματεύθηκε τη νόσο ως κοινωνική αναφορά. Κάποτε ήταν η φυματίωση, τώρα το Aids. Μην ξεχνάμε τον Τομ Χανκς να λιώνει στη “**Φιλαδέλφεια**”. Θυμηθείτε και τον Εντ Χάρρις στις “**Ωρες**”.

Ωστόσο, ο καρκίνος, θεωρούμενος ως κατ’εξοχή ανιάτος, ως ένα είδος ύπουλης και υπόγειας απειλής, εξακολουθεί να τροφοδοτεί το σινεμά εδώ και δεκάδες χρόνια. Πολλά από τα φιλμ είδαν το θέμα στη σωστή διάστασή του, δηλαδή τη σχέση ανίατης ασθένειας - επαναπροσδιορισμού της φιλοσοφίας του πάσχοντος και ραγδαίες αλλαγές συμπεριφορών. Υπάρχει ένα αγαπημένο φιλμ, όπου ο ήρωας ασθενεί βαρύτατα από τη στεφανιαία νόσο και υφίσταται εγχείρηση ανοιχτής καρδιάς. Το “**Η παράσταση αρχίζει**” (“**All that jazz**”), 1980 του Μπομπ Φόσε) ουσιαστικά τοπο-

θετεί μερικά βασικά θέματα που έχουν σχέση με το παιγνίδι της ζωής, που είναι χαμένο από χέρι. Στην αρχή υπάρχει ο εκνευρισμός, η αντίσταση στην πραγματικότητα, για να φθάσουμε στη συμφιλίωση και την αποδοχή του θανάτου.

Απ’ αυτή την άποψη θεωρώ πως μια πολύ σωστή ταινία είναι το “**Marvin’s room**” με κορυφαίους σταρ (Μέριλ Στρίπ, Νταϊάν Κίτον, Ντε Νίρο, Ντε Κάπριο). Δυο αδελφές, με διάφορα προβλήματα μεταξύ τους, ξαναβρίσκονται για λίγο, ενώ μία από τις δύο κάνει χημειοθεραπεία. Οι αντιθέσεις βαθμιαία παραμερίζονται, για να δώσουν τη θέση τους στην αποδοχή και την αγάπη.

Σε κάποια άλλα φιλμ ο καρκίνος αντιμετωπίζεται ως “μπαμπούλας”, και μόνον ως δραματολογικό εύρημα. Ας πούμε, στο περίφημο και περιβόητο “**Love story**” του Άρθουρ Χίλερ, η λευχαιμία χτυπάει την κοπέλα (Άλι Μακ Γκρόου). Όλα παρέχονται προς συγκίνηση, διότι τα νιάτα συμβολίζουν τον έρωτα και τη δύναμη και η λευχαιμία το κακό και τη μοίρα των ερωτευμένων, απειλεί δηλαδή κάτι το τερατώδες πέρα απ’ αυτούς, που διαλύει τη σχέση.

Ωστόσο, από τη δεκαετία του ‘60 μας έρχεται μια εκπληκτική ταινία της νουβέλ θαγκ. Σε ασπρόμαυρο, η Γαλλίδα Ανιές Βαρντά μάς προσέφερε “**Κλεό: Από τις 5 ως τις 7**”. Η ηρωίδα επισκέπτεται έναν παθολογοανατόμο για σοβαρή ενόχληση, που ενδέχεται να είναι και καρκίνος. Σε δυο ώρες θα βγουν τα .... αποτελέσματα. Μεταξύ 5 και 7 το απόγευμα περιπλανιέται γύρω από το ιατρείο και ξαναανακαλύπτει το Παρίσι μέσα από άλλο πρίσμα, δηλαδή την πίεση του ... θανάτου. Αυτή η ανακάλυψη εκ νέου της γεωγραφίας του κόσμου (μας) είναι εκπληκτικό εύρημα και βασικό στοιχείο της ψυχολογίας κάθε καρκινοπαθούς ή υποψήφιου καρκινοπαθούς.

Άρσε η ισπανική ταινία “**Η ζωή χωρίς εμένα**”, όπου μια 25χρονη, παντρεμένη Ισπανίδα, που μαθαίνει πως πάσχει από ανιάτο καρκίνο, δημιουρ-

γεί μια ερωτική σχέση. Παράλληλα, όμως, προσπαθεί να τα “φτιάξει” ο άνδρας της με μια γειτόνισσα. Είναι η διαδοχή που θέλει να εξασφαλίσει.

Τη δεκαετία του ‘80 αγαπήθηκε πολύ ένα αμερικανικό μελόδραμα, που μάλιστα κέρδισε και Όσκαρ. “**Οι σχέσεις στοργής**” αναφέρονται και σε μια νέα, ωραία, παντρεμένη γυναίκα (Ντέμπρα Γουίντζερ) που, πάσχοντας από καρκίνο, επιχειρεί να ανανεωθεί πριν από το θάνατό της συναισθηματικά και σεξουαλικά. Ποια είναι η σχέση σεξουαλικότητας και καρκίνου; Δεν γνωρίζω τι “λέει” η ιατρική και η στατιστική. Την επιστήμη τη σέβομαι απόλυτα, υποθέτω, όμως, πως ψυχολογικά η λίμπιντο ανεβαίνει ως προσπάθεια “αρπάγματος” από τη ζωή. Πάνω σ’ αυτή την ιδέα προ ολίγων ετών είχαμε ένα νεανικό μελόδραμα με Σερλίζ Θερόν και Κιάνου Ρίβς, τον “**Γλυκό Νοέμβρη**”. Εκείνη πάσχει από καρκίνο, πανέμορφη, αισθησιακή, και προσπαθεί να ξεχάσει με μια σειρά από σεξουαλικές περιπέτειες. Κάθε μήνα γνωρίζει και διαφορετικό άνδρα και του δίνει το όνομα του συγκεκριμένου μήνα. Ωστόσο, όταν συναισθηματοποιηθεί με κάποιον που γνωρίζει το μήνα Νοέμβριο, τότε το ζωτικό της οξύρωμα θα υποχωρήσει, θα καταρρεύσει, θα επιθυμήσει τη διάρκεια της ζωής της και όχι τη στιγμιαία απόλαυσή της.

Στο επίπεδο κατανόησης αυτής της ανάγκης

κινείται ο Μάικλ Κίτον, παντρεμένος με τη Νικόλ Κίντμαν στην ταινία “**My life**”. Πάσχει από καρκίνο, η σύζυγος είναι έγκυος στο γιο που δε θα γνωρίσει ποτέ και επιχειρεί με μια νηφάλια γλυκύτητα να αφήσει στον απόγονο που έρχεται όσες περισσότερες μνήμες μπορεί.

Σωστή άποψη, θα μπορούσα να αναφερθώ σε δεκάδες άλλα φιλμ. Το σημαντικότερο, όμως, είναι να συνοψίσουμε αυτά που μας λένε τα πιο σπουδαία: Η ζωή είναι ένα είδος κλεψύδρας. Το να επιχειρείς να αντισταθείς στους κόκκους άμμου που πέφτουν σιγά-σιγά και σταθερά μέσα από τεχνητές φυγές είναι λάθος. Όσο για τον καρκινοπαθή, μιλάμε για μια οριακή αλλαγή ψυχολογίας τόσο δικής του όσο και του περιβάλλοντός του. Φαίνεται πως το να δίνεις και να παίρνεις ειλικρινή αγάπη και όχι συμπόνια και σύμβαση είναι το καλύτερο φάρμακο (όχι βεβαίως για τον καρκίνο) αλλά για το ανοσοβιολογικό σύστημα. Το ζήτημα δεν είναι να αρπαχθείς ως αγρίμι από τη ζωή, αλλά να επιθυμείς τη μέθεξή της μέσω των σχέσεων και των επιδιώξεων που βάζεις. Η Ιατρική μπορεί να βοηθήσει πολύ καλύτερα σ’ ένα πεδίο φιλοσοφημένου ασθενούς γεμάτου επιθυμίες κι όχι φουλαρισμένου με μιζέρια και κατάθλιψη.

**Αλέξης Ν. Δερμεντζόγλου**  
*Ιατρός-Μικροβιολόγος*  
*Κριτικός Κινηματογράφου*

# Πιλοτική μελέτη διεβδομαδιαίας χορήγησης χαμηλής δόσης δοσιταξέλης σε μεταστατικό καρκίνο προστάτη ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία: ενδείξεις δραστηριότητας χωρίς τοξικότητα

*E. Μπριασούλης, B. Καραβασίλης, N. Παυλίδης*

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χημειοθεραπεία με ταξάνες παρουσιάζει δραστηριότητα αλλά και τοξικότητα, όταν χορηγείται στις καθιερωμένες δόσεις στους ασθενείς με προστατικό καρκίνο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία (HRPC). Σε αυτήν την πιλοτική μελέτη, ερευνήσαμε τη διεβδομαδιαία χορήγηση χαμηλής δόσης δοσιταξέλης σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία. Δέκα έξι ασθενείς (διάμεση ηλικία 73 ετών, PS 2) εντάχθηκαν στη μελέτη. Όλοι είχαν υποτροπιάσει σε θεραπευτικό σχήμα πλήρους ανδρογονικού αποκλεισμού (LHRH-ανάλογα και αντιανδρογόνα) ενώ σε τρεις είχε χορηγηθεί και χημειοθεραπεία με μιτοξαντρόνη. Το θεραπευτικό πρωτόκολλο συνίστατο σε χορήγηση 30 mg/m<sup>2</sup> δοσιταξέλης ανά δεκαπενθήμερο. Ως μέτρο αξιολόγησης θετικής ανταπόκρισης στη θεραπεία εκτιμήθηκε στο ειδικό προστατικό αντιγόνο που χαρακτηρίστηκε από μείωση 50% του επιπέδου του κυκλοφορούντος ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) με επιβεβαίωση σε 4 εβδομάδες. Χορηγήθηκαν συνολικά 136 διεβδομαδιαίες δόσεις δοσιταξέλης με [διάμεσος τιμή 8.5 δόσεις (διακύμανση 2 έως 24)]. Έξι ασθενείς [(38%) 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 25-43%] επέτυχαν τα κριτήρια ανταπόκρισης. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης στο ειδικό προστατικό αντιγόνο ήταν 4,5 μήνες (διακύμανση 3 ως 12). Η τοξικότητα ήταν αμελητέα: η μυελοτοξικότητα ήταν σχεδόν ανύπαρκτη, ενώ τρεις ασθενείς ανέπτυξαν αλωπεκία 1<sup>ου</sup> βαθμού, και ένας ασθενής εμφάνισε δακρύρροια. Καταλήγουμε ότι η μελέτη μας παρέχει ενδείξεις ότι η δοσιταξέλη χορηγούμενη ανά δύο εβδομάδες σε δόση των 30 mg/m<sup>2</sup> μπορεί να θεωρηθεί μια αποτελεσματική μη τοξική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με προστατικό καρκίνο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία. Απαιτείται επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων σε μελέτες μεγαλύτερης κλίμακας. **Λέξεις - κλειδιά:** Χημειοθεραπεία, δοσιταξέλη (taxotere), ταξάνες, προστατικός καρκίνος. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (1-2):66-72.**

## Εισαγωγή

Μισοί περίπου από τους ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική προστατεκτομή ή/και ακτινοβολήση της πυέλου για καρκίνο προστάτη θα εμφανίσουν εξέλιξη της νόσου σε προχωρημένο μεταστατικό τύπο<sup>1,2</sup>. Ο πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός αποτελεί την κοινά αποδεκτή θεραπεία πρώτης επιλογής στο μεταστατικό καρκίνο προστάτη αλλά οι ασθενείς υποτροπιάζουν με νόσο ανθεκτική στην ορμονοθεραπεία σε διάμεσο διάστημα 4 ετών στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο και 12 μηνών σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο<sup>3-5</sup>.

Θεραπευτικές δυνατότητες που προσφέρονται για ασθενείς με προστατικό καρκίνο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία (HRPC) είναι η ορμονοθεραπεία δεύτερης γραμμής, η χημειοθεραπεία ή συνδυασμός των δύο. Περίπου 25% των ασθενών ανταποκρίνονται σε ορμονικούς χειρισμούς δεύτερης γραμμής αλλά για βραχύ χρονικό διάστημα που δεν υπερβαίνει τους 4 μήνες<sup>6,7</sup>. Διάφορες κλινικές μελέτες έχουν αξιολογήσει το ρόλο της χημειοθεραπείας, ως μονοθεραπείας ή συνδυασμού σε αυτούς τους ασθενείς με θετικά αποτελέσματα ως προς τον έλεγχο της νόσου και τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής. Τα κυτταροτοξικά φάρμακα μελετήθηκαν εκτενέστερα είναι η εστραμουστίνη, τα αλκαλοειδή της Vinca, η ετοποσίδη, η δοξορουβικίνη, η μιτοξαντρόνη και τελευταία οι ταξάνες<sup>8</sup>. Το ενδιαφέρον για τις ταξάνες ενισχύθηκε από αποτελέσματα προκλινικών μελετών που έδειχναν δυνατότητα υπέρβασης της χημειοανθεκτικότητας<sup>9,10</sup>.

Τρι-εβδομαδιαία και εβδομαδιαία θεραπευτικά σχήματα με πακλιταξέλη και δοσιταξέλη έχουν ήδη αξιολογηθεί με ικανοποιητικά καταρχήν αποτελέσματα. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν παρόμοια αλλά τα εβδομαδιαία σχήματα είχαν ένα ευνοϊκότερο προφίλ τοξικότητας<sup>11</sup>. Εντούτοις, κλινική μελέτη των ταξανών σε υποτοξικά σχήματα, γεγονός που κρίνεται σημαντικό για τον συγκεκριμένο πληθυσμό υπερήλικων συνήθως ασθενών που χαρακτηρίζονται από πτωχή κατάσταση φυσικής ικανότητας και οριακή επάρκεια των λειτουργιών των οργανισμού τους δεν έχει μελετηθεί. Αναλάβαμε αυτήν την πιλοτική μελέτη προκειμένου να δώσουμε απάντηση σε αυτό το σημαντικό ερώτημα. Διερευνήσαμε μια χαμηλή δόση δοσιταξέλης κάθε δυο εβδομάδες βασισμένοι στην αποκτιθείσα έως τώρα εμπειρία μας<sup>12</sup>. Ο κύριος στόχος της μελέτης ήταν να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα της διεβδομαδιαίας

χορήγησης χαμηλής δόσης δοσιταξέλης και να προσδιοριστεί το προφίλ της τοξικότητάς σε αυτούς τους ηλικιωμένους ασθενείς που συνήθως έχουν κακή φυσική κατάσταση.

## Υλικό και μέθοδοι

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Τμήμα Ογκολογίας, του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ελλάδα, κατά τη διάρκεια της περιόδου 1999-2002. Πριν από την ένταξη στο ερευνητικό θεραπευτικό πρωτόκολλο λήφθηκε η έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών. Ο πρώτος στόχος μας ήταν να καθοριστεί το ποσοστό ανταπόκρισης όπως ορίζεται από τα κριτήρια "Bubley"<sup>13</sup>. Ο δευτερεύων στόχος ήταν να προσδιοριστεί το προφίλ της τοξικότητας και να καθοριστεί η διάρκεια ανταπόκρισης στο ειδικό προστατικό αντιγόνο.

## Κριτήρια επιλεξιμότητας

Σε αυτήν τη μελέτη συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ιστολογικά αποδεδειγμένο αδενοκαρκίνωμα προστάτη στους οποίους απέτυχε προηγηθείσα θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού με ανάλογα LH-RH ή ορχεκτομή και αντιανδρογόνα. Εξέλιξη της νόσου τεκμηριώνονταν από άνοδο των τιμών PSA στον ορό σε δύο διαδοχικές μετρήσεις, απεικονιστικά ή σπινθηρογραφικά στοιχεία νέων μεταστάσεων ή αύξηση των προηγούμενων. Οι ασθενείς έπρεπε να παρουσιάζουν συνεχή αύξηση του PSA για τουλάχιστον 6 εβδομάδες μετά από το τέλος της θεραπείας με αντιανδρογόνα πριν από την ένταξη στη μελέτη για να είναι επιλεξιμοί. Η τελευταία τιμή του PSA έπρεπε να είναι τουλάχιστον >5 ng/ml 2 εβδομάδες πριν από την ένταξη. Άλλα κριτήρια για την επιλογή ενός ασθενή ήταν η ικανοποιητική λειτουργία του μυελού των οστών, του ήπατος και του νεφρού (δηλ. ουδετερόφιλα πάνω από 1,500/μL, αιμοπετάλια πάνω από 100,000/μL, κρεατινίνη στον ορό μικρότερη από 1,5 φορές το ανώτερο του φυσιολογικού ορίου, χολερυθρίνη μικρότερη από το ανώτερο φυσιολογικό όριο, και AST μικρότερη από 1,5 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ακτινοθεραπεία μεγάλου πεδίου 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, οι ανεξέλεγκτες ή βαριές καρδιαγγειακές παθήσεις και κλινικά σημαντική περιφερική νευροπάθεια. Προηγούμενη χημειοθεραπεία με θεραπευτικές αγωγές που δεν περιείχαν ταξάνες ήταν αποδεκτή.

## Θεραπεία και αξιολόγηση

Κάθε ασθενής ελάμβανε 30 mg/m<sup>2</sup> δοσιταξέλης σε αραιώση 250 ml 0,9% φυσιολογικού ορού και έγχυση 30' κάθε δύο εβδομάδες. Αντι-αλλεργική προφύλαξη που συνίστατο σε ενδοφλέβια χορήγηση 0,1 mg/Kg μηλεϊνικής διμεθινδένης και σταθερή δόση δεξαμεθαζόνης 16 mg και 50 mg ρανιθιδίνης χορηγείτο 30 λεπτά πριν από κάθε χημειοθεραπεία. Οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις για τη λειτουργία του ήπατος, την κρεατινίνη και το ασβέστιο στον ορό επαναλαμβάνονταν κάθε δύο εβδομάδες και τα επίπεδα του PSA μετρούνταν κάθε δεύτερη δόση δοσιταξέλης [κάθε 4 εβδομάδες]. Στους ασθενείς με μετρήσιμη νόσο, επαναλαμβάνονταν αξονική τομογραφία κάθε 8 εβδομάδες. Το σπινθηρογράφημα των οστών επαναλαμβάνονταν εφόσον υπήρχαν ενδείξεις. Η θεραπεία συνεχίζονταν μέχρι την τεκμηρίωση επιδείνωσης της νόσου, άρνηση του ασθενή ή σοβαρές παρενέργειες.

## Αξιολόγηση της ανταπόκρισης και της τοξικότητας

Ο πρωταρχικός στόχος ήταν η ανταπόκριση στο PSA που ορίστηκε ως μείωση τουλάχιστον 50% του αρχικής τιμής του ορού με ελάχιστη διάρκεια 4 εβδομάδων<sup>14</sup>. Η διάρκεια της ανταπόκρισης και η τοξικότητα ήταν δευτερεύοντες στόχοι.

Η διάρκεια της ανταπόκρισης στο ειδικό προστατικό αντιγόνο μετρήθηκε από τη χρονική στιγμή κατά την οποία το PSA μειώθηκε κατά τουλάχιστον 50% μέχρι τη στιγμή που αυξήθηκε και πάλι κατά 50% σε σχέση με την αρχική τιμή στη μελέτη. Για τους ασθενείς με μείωση μικρότερη από 50% του ειδικού προστατικού αντιγόνου, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο της νόσου υπολογίστηκε στο χρονικό σημείο που καταγράφηκε αύξηση του PSA κατά 25%. Οι καμπύλες ανταπόκρισης και επιβίωσης υπολογίστηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο Kaplan-Meier. Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις επίσης καταγράφηκαν. Η αντικειμενική ανταπόκριση στη μετρήσιμη νόσο αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια αξιολόγησης της ανταπόκρισης στους συμπαγείς όγκους (RECIST)<sup>15</sup>.

Για την αξιολόγηση της τοξικότητας, χρησιμοποιήθηκαν τα Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας του Εθνικού Αντικαρκινικού Ιδρύματος 2.0<sup>16</sup>. Ανεπιθύμητες ενέργειες καταγράφονταν καθ' όλη τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης και έως και 4 εβδομάδες από την τελευταία χορήγηση της θεραπείας

πρωτοκόλλου. Οποιοσδήποτε μη φυσιολογικές εκβάσεις τεκμηριώθηκαν ως ανεπιθύμητες ενέργειες και περιγράφηκε η σχέση τους με το υπό μελέτη φάρμακο.

## Αποτελέσματα

### Δημογραφικά

Δέκα έξι ασθενείς με προστατικό καρκίνο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία εντάχθηκαν στη μελέτη. Η μέση ηλικία ήταν 73 έτη και η κατάσταση φυσική τους ικανότητας (PS) 2. Όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις, τρεις παρουσίαζαν ταυτόχρονα και συμμετοχή παραορτικών λεμφαδένων, δύο μεταστάσεις πνευμόνων, και ένας ηπατικές μεταστάσεις. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει συνδυασμένη θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για μεταστατική νόσο και είχαν υποτροπιάσει. Κατά την περίοδο της ένταξης στην έρευνα, 10 ασθενείς ήταν σε αγωγή με ναρκωτικά φάρμακα για αναλγησία. Η διάμεση τιμή του αρχικού PSA ορού ήταν 219 ng/ml (κυμαινόμενο από 77 έως 1240) και η ALP ήταν 479 IU/l (κυμαινόμενη από 108 έως 3789 με ανώτερο φυσιολογικό όριο τα 125).

Χορηγήθηκαν συνολικά εκατόν τριάντα έξι δόσεις δοσιταξέλης. Ο διάμεσος αριθμός δόσεων θεραπείας ανά ασθενή ήταν 8,5 (διακύμανση 2 έως 24). Τρεις ασθενείς έλαβαν 19, 22 και 24 δόσεις. Η θεραπεία διεκόπη λόγω προόδου της νόσου, ενώ δεν καταγράφηκε καμία καθυστέρηση στη θεραπεία λόγω επεισοδίων τοξικότητας. (Πίνακας 1)

### Αποτελεσματικότητα

Έξι στους δέκα έξι ασθενείς [38%, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 25-43% ] πληρούσαν τα κριτήρια ανταπόκρισης στο PSA. Η μέση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 4,5 μήνες (3 έως 12). Ο ένας από τους έξι ασθενείς με μετρήσιμη νόσο πέτυχε μερική ανταπόκριση στις πνευμονικές μεταστάσεις που διάρκεσε σχεδόν 14 μήνες. Αυτός ο ασθενής έλαβε συνολικά 24 κύκλους δισεβδομαδιαίας αγωγής με δοσιταξέλη. Τρεις ασθενείς σημείωσαν μείωση < 50% του ειδικού προστατικού αντιγόνου για διάστημα 6, 7 και 10 εβδομάδων αντίστοιχα. Επτά ασθενείς παρουσίασαν κλινική και βιοχημική πρόοδο της νόσου και έλαβαν λιγότερες από έξι δόσεις δοσιταξέλης. Η μέση επιβίωση μετά την έναρξη της θεραπείας ήταν 8 μήνες (διακύμανση 4 έως 36). (Πίνακας 2).

**Πίνακας 1.** Δημογραφικά

Ασθενείς	n (%)
Συμμετέχοντες	16
Ηλικία (διάμεση τιμή) (έτη)	73
Εύρος (έτη)	53-85
PS (διάμεση τιμή)	2
Εύρος	0-3
<b>Όγκος</b>	
Διάμεση τιμή κατά Gleason	9
Εύρος	(5-9)
<b>Μεταστατικές περιοχές</b>	
Οστά	16/16 (100)
Πνεύμονες	3/16 (19)
Λεμφαδένες	3/16 (19)
<b>Ειδικό προστατικό αντιγόνο</b>	
Διάμεσος (ng/ml)	219
Εύρος (ng/ml)	77-1240
<b>Προηγούμενη θεραπεία</b>	
Ορμονική θεραπεία (TAB *)	
Χημειοθεραπεία (μιτοξαδρόνη)	16/16 (100)
	3/16 (19)

TAB = πλήρης ανδρογονικός αποκλεισμός (LHRH αγωνιστές και αντιανδρογόνα)

### Τοξικότητα

Η θεραπεία που μελετήθηκε ήταν σχεδόν μη τοξική. Κανένας από τους ασθενείς της έρευνάς μας δεν ανέπτυξε αιματολογική τοξικότητα βαθμού >1. Ασυνήθιστες ήταν και άλλου τύπου τοξικότητες. Αλωπεκία 1<sup>ου</sup> βαθμού παρατηρήθηκε σε τρεις ασθενείς που έλαβαν 19, 22 και 24 κύκλους και δακρύρροια στον ασθενή που έλαβε 24 κύκλους συνολικά. Η δακρύρροια εμφανίστηκε σε μια συσσωρευτική δόση 540 mg/m<sup>2</sup>, αλλά δεν επηρέασε την πορεία της θεραπείας. (Πίνακας 2)

### Συζήτηση

Αυτή η μελέτη, με τον περιορισμό μικρού μεγέθους, παρέχει στοιχεία ότι η δοσιταξέλη χορηγούμενη σε δόση 30 mg/m<sup>2</sup> διεβδομαδιαίως αποτελεί μια αποτελεσματική και πολύ καλά ανεχθείσα θεραπεία για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο προστάτη ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία. Στα χέρια μας, 38% των ασθενών αποκρίθηκε από την άποψη της μείωσης του PSA χωρίς να παρουσιάσουν τοξικότητα. Ένας ασθενής με μεταστάσεις των πνευμόνων πέτυχε αντικειμενική μερική ανταπόκριση του όγκου και έλαβε το μέγιστο αριθμό θεραπευτικών κύκλων σχεδόν χωρίς τοξικά συμβάματα. Τοξικότητες σχετιζόμενες την αθροιστική δόση ήταν ήπια αλωπεκία και δακρύρ-

**Πίνακας 2.** Αποτελεσματικότητα και τοξικότητα

Επίδραση θεραπείας	Αριθ. ασθενών (%)
<b>Αποτελεσματικότητα</b>	
Μείωση PSA > 50%	6 (38)
Μείωση PSA < 50%	3 (18)
Πρόοδος της νόσου	7 (44)
Διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης (μήνες)	4,5
εύρος (μήνες)	3-12
<b>Τοξικότητα</b>	
Αιματολογική τοξικότητα βαθμού > 1	∅
Μη-αιματολογική	
Αλωπεκία (βαθμού 1)	3 (18)
Δακρύρροια (βαθμού 1)	1 (6)

ροια. Η δακρύρροια εμφανίστηκε στη συσσωρευτική δόση 540 mg/m<sup>2</sup> ενώ είναι γνωστό ότι εμφανίζεται νωρίτερα με την εβδομαδιαία χορήγηση.<sup>17</sup>

Διάφορες μελέτες για τρις-εβδομαδιαία ή εβδομαδιαία χορήγηση δοσιταξέλης σημείωσαν ποσοστά ανταπόκρισης κυμαινόμενα από 33% έως 47%<sup>18-21</sup>. Εντούτοις, η αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες πρέπει να αντισταθμιστεί ως προς την παρατηρηθείσα τοξικότητα, η οποία σε μερικές περιπτώσεις ήταν μοιραία<sup>22-24</sup>. Οι Picus et al, μελέτησαν την δοσιταξέλη σε δόση 75 mg/m<sup>2</sup> ανά τρεις εβδομάδες και επέτυχαν ανταπόκριση στο περίπου 50% των ασθενών<sup>25</sup>. Οι παρατηρηθείσες τοξικότητες ήταν ουδετεροπενία, καταβολή και οίδημα ενώ δύο ασθενείς κατέληξαν από πνευμονία και πνευμονική εμβολή. Η ανταπόκριση στο ειδικό προστατικό αντιγόνο καταγράφηκε επίσης σε μια μελέτη των Beers et al. στην οποία χορηγήθηκε εβδομαδιαία δόση δοσιταξέλης σε 36 mg/m<sup>2</sup> επί έξι διαδοχικές εβδομάδες που ακολουθήθηκαν από δύο εβδομάδες διακοπής<sup>26</sup>. Σε αυτή την μελέτη 25% των ασθενών εμφάνισαν ουδετεροπενία 3<sup>ου</sup> και 4<sup>ου</sup> βαθμού και 36% παρουσίασε μη αιματολογική τοξικότητα 3<sup>ου</sup> βαθμού.

Εμείς διαπιστώσαμε ότι μπορεί να έχουμε κλινική αποτελεσματικότητα με μια πραγματικά υποτοξική θεραπευτική αγωγή με δοσιταξέλη. Η πλειονότητα των ασθενών μας έλαβε περισσότερους από έξι κύκλους θεραπευτικής αγωγής χωρίς καθυστέρηση της θεραπείας. Από όσο είμαστε σε θέση να γνωρίζουμε αυτή είναι η πρώτη αναφορά στη βιβλιογραφία χωρίς καθυστέρηση ή διακοπή λόγω τοξικότητας σε θεραπεία με ταξανες. Η διακοπή της θεραπείας στο σύνολο των ασθενών οφειλόταν αποκλειστικά σε πρόοδο της νόσου.

Ερώτημα προκύπτει σχετικά με την θεραπευ-

τική συμμετοχή των κορτικοστεροειδών που χορηγούνται ως αντι-αλλεργική προφύλαξη πριν από την δοσιταξέλη. Έχει υποστηριχθεί ότι τα κορτικοστεροειδή μπορεί να έχουν δράση στο καρκίνο του προστάτη. Μείωση > 50% του PSA και βελτίωση της ποιότητας της ζωής καταγράφηκε σε 22%, 20% και 61% των ασθενών που ελάμβαναν πρεδνιζολόνη, υδροκορτιζόνη και δεξαμεθαζόνη αντίστοιχα<sup>27-29</sup>. Εντούτοις, είναι μάλλον απίθανο η δεξαμεθαζόνη, στη δόση που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη μας, να συνέβαλε σημαντικά στο ποσοστό ανταπόκρισης. Επιπλέον, σε μελέτη της ECOG που αξιολόγησε την πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία, όλοι οι ασθενείς έλαβαν 40 mg δεξαμεθαζόνης πριν από τη θεραπεία, αλλά παρατηρήθηκε μόνο μια περίπτωση με μειωμένο ειδικό προστατικό αντιγόνο και μια μόνο ανταπόκριση<sup>30</sup>.

Ελπιδοφόρα αποτελέσματα με ανταπόκριση έως και 82%<sup>31-34</sup> καταγράφηκαν πρόσφατα με το συνδυασμό δοσιταξέλης και εστραμουστίνης. Εντού-

τοις, σημαντικές τοξικότητες όπως ουδετεροπενία, καταβολή, οίδημα, περιφερειακή νευροπάθεια και θρομβοεμβολικά επεισόδια εμφανίστηκαν με αυτές τις θεραπευτικές αγωγές, ένα σαφώς κρίσιμο ζήτημα για αυτούς τους ηλικιωμένους ασθενείς που ήδη είναι σε κακή φυσική κατάσταση.

Εν κατακλείδι, θεωρούμε ότι η μελέτη μας παρέχει ενδείξεις ότι η δισεβδομαδιαία χορήγηση 30 mg/m<sup>2</sup> δοσιταξέλης αποτελεί μια αποτελεσματική υπο-τοξική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με μεταστατικό προστατικό καρκίνο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία. Εντούτοις, αναγνωρίζουμε ότι πρόκειται μόνο για προκαταρκτικά στοιχεία με περιορισμούς ως προς το μικρό μέγεθος της έρευνας και χρειάζονται επιβεβαίωση. Αξιολόγηση αυτής της θεραπευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνει σε αντιδιαστολή με θεραπείες με ταξάνες στις καθιερωμένες δόσεις σε ασθενείς με προστατικό καρκίνο ανθεκτικό στην ορμονοθεραπεία.

## ABSTRACT

### E. BRIASOULIS, V. KARAVASILIS, N. PAVLIDIS: **Pilot study of biweekly administration of low dose docetaxel in hormone-resistant prostate cancer: indications of activity at no toxicity**

Taxanes demonstrate activity but also significant toxicity in patients with hormone resistant prostate cancer (HRPC) when given at standard regimens. We investigated bi-weekly low-dose docetaxel in patients with HRPC. Sixteen patients with metastatic HRPC entered the study. Median age was 73 years, performance status 2 and Gleason score 9. All patients had failed combined androgen blockade (LHRH-A plus anti-androgen) therapy for their metastatic disease; three had also been treated with mitoxantrone. Treatment consisted of docetaxel 30 mg/m<sup>2</sup> administered every two weeks. Prostate-specific antigen (PSA) response characterized by a 50% decrease of PSA level confirmed 4 weeks later, was the primary end point. Duration of PSA response and toxicity assessment were secondary end points. A total 136 bi-weekly docetaxel doses were administered with a median 8.5 doses per patient (range 6-24). Six patients [38%, 95% confidence interval (CI), 25-43%] fulfilled the criteria of PSA response. Median duration of PSA response was 4.5 months (range 3-12). Toxicity was negligible: myelotoxicity was practically absent while three patients developed alopecia grade 1 and one patient dacryorrhea. We conclude that our study provides evidence that biweekly docetaxel at 30 mg/m<sup>2</sup> can be considered an effective non-toxic therapeutic option for patients with HRPC. Confirmation of these preliminary data in larger scale trials is justified. **Forum of Clinical Oncology 3 (1-2):66-72, 2004.**

## ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Potosky AL, Miller BA, Albertsen PC, Kramer BS. The role of increasing detection in the rising incidence of prostate cancer. *JAMA* 1995; 273(7):548-552.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin* 2003; 53(1):5-26.
3. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology* 1995; 46(2):142-148.

4. Isaacs JT. The biology of hormone refractory prostate cancer. Why does it develop? *Urol Clin North Am* 1999; 26(2):263-273.
5. Rini BI, Small EJ. Hormone-refractory Prostate Cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2002; 3(5):437-446.
6. Dawson NA, Conaway M, Halabi S et al. A randomized study comparing standard versus moderately high dose megestrol acetate for patients with advanced prostate carcinoma: cancer and leukemia group B study 9181. *Cancer* 2000; 88(4):825-834.
7. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15(1):382-388.
8. Goodin S, Rao KV, DiPaola RS. State-of-the-art treatment of metastatic hormone-refractory prostate cancer. *Oncologist* 2002; 7(4):360-370.
9. Diaz JF, Andreu JM. Assembly of purified GDP-tubulin into microtubules induced by taxol and taxotere: reversibility, ligand stoichiometry, and competition. *Biochemistry* 1993; 32(11):2747-2755.
10. Haldar S, Chintapalli J, Croce CM. Taxol induces bcl-2 phosphorylation and death of prostate cancer cells. *Cancer Res* 1996; 56(6):1253-1255.
11. Obasaju C, Hudes GR. Paclitaxel and docetaxel in prostate cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2001; 15(3):525-545.
12. Briasoulis E, Karavasilis V, Anastasopoulos D et al. Weekly docetaxel in minimally pretreated cancer patients: a dose-escalation study focused on feasibility and cumulative toxicity of long-term administration. *Ann Oncol* 1999; 10(6):701-706.
13. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3461-3467.
14. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17(11):3461-3467.
15. Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauer EA et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(3):205-216.
16. Cancer Therapy Evaluation Program. Common Toxicity Criteria, Version 2.0. <https://webapps.ctep.nci.nih.gov/ctcv2/> 1999.
17. Briasoulis E, Karavasilis V, Anastasopoulos D et al. Weekly docetaxel in minimally pretreated cancer patients: a dose-escalation study focused on feasibility and cumulative toxicity of long-term administration. *Ann Oncol* 1999; 10(6):701-706.
18. Logothetis CJ. Docetaxel in the integrated management of prostate cancer. Current applications and future promise. *Oncology (Huntingt)* 2002; 16(6 Suppl 6):63-72.
19. Beer TM, Eilers KM, Garzotto M, Egorin MJ, Lowe BA, Henner WD. Weekly high-dose calcitriol and docetaxel in metastatic androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21(1):123-128.
20. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999; 26(5 Suppl 17):14-18.
21. Friedland D, Cohen J, Miller R, Jr. et al. A phase II trial of docetaxel (Taxotere) in hormone-refractory prostate cancer: correlation of anti-tumor effect to phosphorylation of Bcl-2. *Semin Oncol* 1999; 26(5 Suppl 17):19-23.
22. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, Kasimis B, McLeod D, Loehrer PJ. Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1993; 72(8):2457-2460.
23. Morris MJ, Santamauro J, Shia J et al. Fatal respiratory failure associated with treatment of prostate cancer using docetaxel and estramustine. *Urology* 2002; 60(6):1111.
24. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999; 26(5 Suppl 17):14-18.
25. Picus J, Schultz M. Docetaxel (Taxotere) as monotherapy in the treatment of hormone-refractory prostate cancer: preliminary results. *Semin Oncol* 1999; 26(5 Suppl 17):14-18.
26. Beer TM, Pierce WC, Lowe BA, Henner WD. Phase II study of weekly docetaxel in symptomatic androgen-independent prostate cancer. *Ann Oncol* 2001; 12(9):1273-1279.
27. Tannock I, Gospodarowicz M, Meakin W, Panzarella T, Stewart L, Rider W. Treatment of metastatic prostatic cancer with low-dose prednisone: evaluation of pain and quality of life as pragmatic indices of response. *J Clin Oncol* 1989; 7(5):590-597.
28. Storlie JA, Buckner JC, Wiseman GA, Burch PA, Hartmann LC, Richardson RL. Prostate specific

- antigen levels and clinical response to low dose dexamethasone for hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *Cancer* 1995; 76(1):96-100.
29. Kelly WK, Curley T, Leibretz C, Dnistrian A, Schwartz M, Scher HI. Prospective evaluation of hydrocortisone and suramin in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1995; 13(9):2208-2213.
  30. Roth BJ, Yeap BY, Wilding G, Kasimis B, McLeod D, Loehrer PJ. Taxol in advanced, hormone-refractory carcinoma of the prostate. A phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer* 1993; 72(8):2457-2460.
  31. Savarese DM, Halabi S, Hars V et al. Phase II study of docetaxel, estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: a final report of CALGB 9780. *Cancer and Leukemia Group B. J Clin Oncol* 2001; 19(9):2509-2516.
  32. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(3):958-967.
  33. Kreis W, Budman DR, Fettes J, Gonzales AL, Barile B, Vinciguerra V. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol* 1999; 10(1):33-38.
  34. Ferrari AC, Chachoua A, Singh H et al. A Phase I/II study of weekly paclitaxel and 3 days of high dose oral estramustine in patients with hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer* 2001; 91(11):2039-2045.

# Η άποψη των φοιτητών για την προπτυχιακή εκπαίδευση στην Ογκολογία στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών: Συγκριτική μελέτη

Χ.Π. Καλόφωνος<sup>1</sup>, Α. Υφαντή<sup>2</sup>, Γ.Β. Οικονόμου<sup>1</sup>, Μ.Β. Καραμούζης<sup>1</sup>, Β. Παντελή<sup>1</sup>, Κ. Κυπαρισσού<sup>1</sup>, Α.Γ. Βαγενάκης<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η βελτίωση της προπτυχιακής εκπαίδευσης στην Ογκολογία αποτελεί σημαντικό μέλημα του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών, βασικός δε στόχος είναι η παροχή ολοκληρωμένης εκπαίδευσης στους σπουδαστές. Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε προκειμένου να διερευνηθεί η άποψη των φοιτητών για τη θέση του μαθήματος της Ογκολογίας στον οδηγό σπουδών, μετά τις αλλαγές που επήλθαν στο περιεχόμενό του σε διάστημα έξι ετών (1996-2002) από την πρώτη σχετική έρευνα. **Μεθοδολογία:** Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο, το οποίο διαμορφώθηκε με βάση τα στοιχεία που συγκεντρώθηκαν από Ιατρικά Τμήματα της Ελλάδας και του εξωτερικού και μοιράσθηκε σε 210 φοιτητές του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών. Τα δεδομένα συγκρίθηκαν με τα αποτελέσματα της αρχικής μελέτης που πραγματοποιήθηκε πριν έξι χρόνια. **Αποτελέσματα:** Η ανάλυση έδειξε ότι το επίπεδο προπτυχιακής εκπαίδευσης όσον αφορά στα ογκολογικά θέματα έχει μεν βελτιωθεί, αλλά ακόμη δε θεωρείται από τους φοιτητές υψηλό. Η βελτίωση της εκπαίδευσης στην Ογκολογία αποδίδεται στην ύπαρξη ειδικευμένου προσωπικού, στη συνεργασία με άλλους βασικούς και κλινικούς επιστήμονες και στην αυξημένη συμμετοχή των φοιτητών σε ερευνητικές δραστηριότητες. Η πλειοψηφία των φοιτητών υποστηρίζει ότι απαιτείται να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση σε επιμέρους ογκολογικά θέματα, όπως οι ψυχοκοινωνικές συνέπειες του καρκίνου, οι τεχνικές προσέγγισης και επικοινωνίας με τον ασθενή, οι τρόποι πρόληψης της νόσου και η αντιμετώπιση άλλων σοβαρών βιοηθικών διλημμάτων. **Συμπεράσματα:** Ο στόχος της προπτυχιακής ογκολογικής εκπαίδευσης θα πρέπει να αφορά τόσο στην παροχή γνώσεων όσο και στη διαμόρφωση ενός προτύπου συμπεριφοράς για την αντιμετώπιση ζητημάτων που σχετίζονται με τον καρκίνο. **Λέξεις Ευρετηρίου:** ιατρική προπτυχιακή εκπαίδευση, οδηγός σπουδών, φοιτητές, Ογκολογία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (1-2):xxx-xxx.**

<sup>1</sup>Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Ρίο. <sup>2</sup>Παιδαγωγικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Πατρών, Ρίο.  
Διεύθυνση: Χαράλαμπος Π. Καλόφωνος, M.D., Ph.D.,

Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, 26504 Ρίο, Πάτρα, Τηλ: 2610-999535, Fax: 2610-994645, e-mail: kalofon@med.upatras.gr

## Εισαγωγή

Στα σύγχρονα προγράμματα σπουδών των Ιατρικών Τμημάτων της χώρας επιδιώκεται συστηματικά η αναβάθμιση του επιπέδου της παρεχόμενης προπτυχιακής εκπαίδευσης στην Ογκολογία. Τα τελευταία χρόνια, ιδιαίτερη έμφαση έχει δοθεί στην πρόληψη και την πρώιμη διάγνωση του καρκίνου, δεδομένου ότι ένα ενημερωμένο και πολύπλευρο πρόγραμμα εκπαίδευσης που στοχεύει στη σπουδή της Ογκολογίας, μπορεί να συμβάλει στην αναβάθμιση των γνώσεων των φοιτητών στο συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο, στον τρόπο προσέγγισης των ασθενών καθώς και στη διαμόρφωση μιας νέας στάσης των σπουδαστών της Ιατρικής προς τη νόσο.

Με βάση τις παρατηρήσεις των φοιτητών του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών στην πρώτη έρευνα που διενεργήθηκε πριν έξι χρόνια<sup>1</sup>, πραγματοποιήθηκαν σημαντικές τροποποιήσεις στο εκπαιδευτικό πρόγραμμα έχοντας ως κύριο στόχο τη βελτίωση της προπτυχιακής εκπαίδευσης στην Ογκολογία. Αν και οι βασικές αρχές της εκπαίδευσης στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών δε διαφέρουν από εκείνες σε άλλα Ιατρικά Τμήματα του εξωτερικού, εντούτοις, κατά τα τελευταία έξι χρόνια μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων της πρώτης έρευνας, έχει καταβληθεί προσπάθεια ώστε να περιορισθεί η επικαλυπτόμενη και πολυδιασπόμενη ογκολογική εκπαίδευση που παρέχόταν στα βασικά<sup>1-3</sup> και στα κλινικά έτη<sup>4-6</sup>. Επιπλέον, επιδιώκεται η συνεχής παροχή νέων γνώσεων σε συνδυασμό με τη διαμόρφωση πιο πραγματιστικής και κριτικής ιατρικής σκέψης.

Πολλές αναφορές από Ιατρικά Τμήματα άλλων Πανεπιστημίων έχουν αποκαλύψει την απροθυμία των φοιτητών ιατρικής να ασχοληθούν ενεργά με την ιατρική φροντίδα των ασθενών με καρκίνο<sup>2,3</sup>. Με βάση αυτές τις παρατηρήσεις και με δεδομένο ότι ο καρκίνος ως νόσος απαιτεί μια πολυεπίπεδη προσέγγιση, έγινε προσπάθεια τροποποίησης του προγράμματος σπουδών με την ενίσχυση των θεωρητικών γνώσεων στην Ογκολογία, στα βασικά και στα κλινικά έτη, την παροχή ικανοποιητικού αριθμού επιλεγόμενων μαθημάτων που σχετίζονται με την Ογκολογία από διάφορες υποειδικότητες και με τη διαμόρφωση περισσότερο θετικής στάσης των φοιτητών απέναντι στις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις του καρκίνου.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των απόψεων των φοιτητών σχετικά με την εκπαίδευσή τους στην Ογκολογία στα πλαίσια του

προγράμματος σπουδών τους, όπως αυτό διαμορφώθηκε μετά τις αλλαγές που προέκυψαν από τα αποτελέσματα της πρώτης έρευνας (1996). Επιδιώκεται, επίσης, η σύγκριση των σημερινών θέσεων των φοιτητών με εκείνες της αρχικής έρευνας.

## Υλικό και μέθοδος

Η μελέτη κατ' αρχάς στηρίχθηκε στα προγράμματα σπουδών των πέντε μεγαλύτερων Ιατρικών Τμημάτων των Πανεπιστημίων της Ελλάδας και μερικών του εξωτερικού. Από τα στοιχεία που συνελέγησαν, προσδιορίστηκαν τα μαθήματα και οι ώρες διδασκαλίας των υποχρεωτικών και των επιλεγόμενων μαθημάτων που περιελάμβαναν ογκολογικά θέματα. Στη συνέχεια, καταρτίστηκε ένα ερωτηματολόγιο, το οποίο μοιράστηκε σε 210 φοιτητές της Ιατρικής του τέταρτου, πέμπτου και έκτου έτους σπουδών (70 φοιτητές ανά έτος). Το ποσοστό των φοιτητών που απάντησαν στα ερωτηματολόγια ήταν 70% (147/210). Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε πέντε ερωτήσεις πολλαπλής επιλογής, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2, και οι φοιτητές έπρεπε να σημειώσουν μία ή περισσότερες απαντήσεις στην κάθε ερώτηση. Όλα τα ερωτηματολόγια ήταν ανώνυμα και επιστρέφονταν άμεσα στους ερευνητές.

### *Τα αποτελέσματα της πρώτης έρευνας και η απήχρησή τους στο πρόγραμμα σπουδών*

Η ανάλυση των δεδομένων ανέδειξε ανεπάρκειες όσον αφορά στην προπτυχιακή εκπαίδευση στην Ογκολογία, οι οποίες οφείλονταν κυρίως στον τρόπο οργάνωσης και στη δομή του προγράμματος σπουδών, στην περιορισμένη κλινική άσκηση και ενασχόληση των φοιτητών με την έρευνα, εξαιτίας της περιορισμένης υλικοτεχνικής υποδομής. Επιπλέον, οι φοιτητές προέβησαν σε σημαντικές προτάσεις για τη βελτίωση του επιπέδου της προπτυχιακής ογκολογικής εκπαίδευσης.

Με βάση τα αποτελέσματα της πρώτης μελέτης, έγινε προσπάθεια αναβάθμισης της προπτυχιακής εκπαίδευσης (Πίνακας 1). Ο αριθμός των διδακτικών ωρών που αναγράφεται στον πίνακα αντιπροσωπεύει το σύνολο των διδακτικών ωρών στα υποχρεωτικά βασικά και κλινικά μαθήματα καθώς και στα επιλεγόμενα μαθήματα, τα οποία περιλαμβάνουν και ογκολογικά θέματα.

Οι κυριότερες αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στην προπτυχιακή εκπαίδευση στο Ιατρικό

**Πίνακας 1.** Συνολικές ώρες διδασκαλίας σε Υποχρεωτικά (Βασικά και Κλινικά Έτη) και Επιλεγόμενα Μαθήματα, τα οποία περιλαμβάνουν Ογκολογικά θέματα στο Ιατρικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών

	1996	2002
<b>Υποχρεωτικά Μαθήματα</b>		
Βασικά Έτη	406hr	456hr
Κλινικά Έτη	665hr	1224hr
Κλινική Άσκηση	48wk	60wk
<b>Επιλεγόμενα Μαθήματα</b>		
Βασικά Έτη	0	192hr
Κλινικά Έτη	0	76hr
Κλινική Άσκηση	0	21wk

Πηγή: Οδηγός Σπουδών Ιατρικού Τμήματος, Πανεπιστημίου Πατρών 2002.

Τμήμα του Πανεπιστημίου Πατρών σε ό,τι αφορά στην Ογκολογία ήταν οι εξής:

**(α)** Αύξηση του ειδικευμένου ογκολογικού προσωπικού (παθολόγοι - ογκολόγοι, κλινικοί ψυχολόγοι, εξειδικευμένο νοσηλευτικό προσωπικό).

**(β)** Αύξηση των ωρών διδασκαλίας στα υποχρεωτικά κλινικά μαθήματα, ώστε να συμπεριληφθούν σε αυτά θέματα σχετικά με τον καρκίνο. Τα μαθήματα άρχισαν να διδάσκονται από ειδικευμένους Ογκολόγους, σε συνεργασία με άλλες κλινικές υπο-ειδικότητες και βασικούς ιατρικούς επιστήμονες, στοχεύοντας στην παροχή μιας ολοκληρωμένης ιατρικής ογκολογικής εκπαίδευσης.

**(γ)** Διεύρυνση του κύκλου των επιλεγόμενων βασικών και κλινικών μαθημάτων και ένταξη νέων γνωστικών αντικειμένων προσανατολισμένων στην Ογκολογία, όπως η Μοριακή Ογκολογία, η Μοριακή Φαρμακολογία, η Ανοσολογία, η Ακτινοθεραπεία, η Παρηγορητική Ιατρική και η Ογκολογική Έρευνα.

**(δ)** Αύξηση του αριθμού των επιλεγόμενων μαθημάτων που συνδέονται με την κλινική άσκηση, τα περισσότερα από τα οποία έχουν διάρκεια τριών εβδομάδων, σε ειδικότητες που συνδέονται άμεσα με την κλινική φροντίδα των ασθενών με καρκίνο, όπως η Παθολογική Ογκολογία, η Ακτινοθεραπεία και η Αιματολογία-Ογκολογία.

**(ε)** Εκπόνηση και έκδοση από το ιατρικό προσωπικό του Ογκολογικού Τμήματος συγγράματος που αναφέρεται στις βασικές αρχές της Ογκολογίας και διανομή του στους φοιτητές του τετάρτου έτους.

#### Η νέα έρευνα

Για να διαπιστώσουμε κατά πόσον οι προανα-

φερθείσες αλλαγές στο πρόγραμμα σπουδών είχαν απήχηση στους φοιτητές, διανεμήθηκε το ίδιο ερωτηματολόγιο σε 210 φοιτητές Ιατρικής του τέταρτου, πέμπτου και έκτου έτους σπουδών (70 φοιτητές ανά έτος), το 2002. Το ποσοστό των φοιτητών που ανταποκρίθηκε στα ερωτηματολόγια ήταν 94% έναντι 70% το 1996.

Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί ότι η πιθανή αμφιβολία για την αξιοπιστία των στοιχείων που συνελέγησαν με τη χρήση του ανώνυμου ερωτηματολογίου ελαχιστοποιείται, δεδομένου ότι στη μελέτη μας ανταποκρίθηκε υψηλότερο ποσοστό φοιτητών (σχεδόν 94%), γεγονός που ενισχύει την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων.

#### Ανάλυση

Η δοκιμασία  $\chi^2$  χρησιμοποιήθηκε για να γίνει η σύγκριση των απόψεων των φοιτητών Ιατρικής στη χρονική περίοδο των έξι ετών που μεσολάβησε από την πρώτη έρευνα (1996-2002). Όλα τα αποτελέσματα αξιολογήθηκαν ως στατιστικά σημαντικά με βάση το επίπεδο σημαντικότητας  $P=0.05$ .

#### Αποτελέσματα

Κατ' αρχάς, διερευνήσαμε τις απόψεις των φοιτητών σχετικά με το επίπεδο της προπτυχιακής εκπαίδευσης στην Ογκολογία (ερώτηση 1, Πίνακας 2). Το 2002, το 57% (113/198) των φοιτητών θεώρησαν πως αυτό ήταν ικανοποιητικό, σε αντίθεση με το 1996, που μόλις 53 από τους 147 (36%) φοιτητές είχαν την ίδια άποψη ( $P=0.001$ ). Αξιοσημείωτο είναι ότι και στις δύο περιπτώσεις ένα σημαντικό χαμηλό ποσοστό των φοιτητών αξιολόγησε ως υψηλό το επίπεδο εκπαίδευσης (3.3% το 1996 και 5.5% το 2002,  $P>0.05$ ).

Η άποψη των φοιτητών για το επίπεδο της προπτυχιακής ογκολογικής εκπαίδευσης προσέφερε επίσης σημαντικά στοιχεία για τις αιτίες της επάρκειας ή της ανεπάρκειάς του, όπως φαίνεται και στις ερωτήσεις 2 και 3 του Πίνακα 2. Σύμφωνα με τις απαντήσεις τους, οι κύριοι λόγοι για τη βελτίωση του εκπαιδευτικού προγράμματος ήταν η παρουσία ειδικών επιστημόνων ( $P=0.001$ ) και η αυξημένη θεωρητική και πρακτική ενασχόλησή τους με την ογκολογική έρευνα ( $P=0.001$ ). Παρ' όλα αυτά, ο συνολικός αριθμός διδακτικών ωρών αφιερωμένος σε ογκολογικά θέματα θεωρήθηκε και πάλι ως ανεπαρκής ( $P=0.005-0.001$ ), όπως επίσης και η κλινική άσκηση που στόχο έχει τη φροντίδα των ασθενών με καρκίνο ( $P=0.001$ ).

Οι απαντήσεις σχετικά με την αναγκαιότητα της διδασκαλίας στην Ογκολογία αποκάλυψαν ότι η πλειοψηφία των φοιτητών θεωρεί ότι η Ογκολογία θα πρέπει να διδάσκεται ως ξεχωριστό γνωστικό αντικείμενο (ερώτηση 4, Πίνακας 2). Αξίζει να επισημανθεί ότι, μετά την εφαρμογή ενός βελτιωμένου προπτυχιακού προγράμματος σπουδών, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική αλλαγή στο ποσοστό των φοιτητών που υποστηρίζουν την ανάγκη διδασκαλίας ογκολογικών θεμάτων στα πλαίσια και άλλων διδακτικών αντικειμένων (43% το 2002 από 34.9% το 1996,  $P=0.06$ ).

Σχετικά με τα ογκολογικά θέματα, στα οποία οι φοιτητές επιθυμούν να δοθεί μεγαλύτερη έμφαση δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική

διαφορά μεταξύ των δύο μελετών σε ό,τι αφορά στη Μοριακή Βιολογία, τη Παθοφυσιολογία, τη Κλινική Συμπτωματολογία, τη Διαγνωστική Προσέγγιση και τη Θεραπεία. Αντίθετα, αυξημένη ανάγκη φαίνεται να υπάρχει για την ενημέρωσή τους σε θέματα που σχετίζονται με την ψυχολογική προσέγγιση και υποστήριξη των καρκινοπαθών ( $P=0.003$ ), την πρόληψη του καρκίνου ( $P=0.001$ ), την αντιμετώπιση επειγόντων ογκολογικών περιστατικών και τα σύγχρονα βιοηθικά διλήμματα, όπως η ευθανασία.

Στο τέλος του ερωτηματολογίου, ζητήσαμε ελεύθερα σχόλια και προτάσεις από τους φοιτητές σχετικά με την προπτυχιακή εκπαίδευση στην Ογκολογία. Οι απόψεις τους ανέδειξαν το αίτημα

**Πίνακας 2.** Το ερωτηματολόγιο και οι απαντήσεις των φοιτητών Ιατρικής

Ερώτηση	1996 n (%)	2002 n (%)	P
1. Ποιο είναι το επίπεδο εκπαίδευσης στην Ογκολογία;			
Υψηλό	5 (3.3)	11 (5.5)	NS
Ικανοποιητικό	53 (36.1)	113 (57.0)	0.001
Μέτριο	82 (55.7)	67 (34.0)	0.001
Χαμηλό	7 (4.9)	7 (3.5)	NS
2. Ποια είναι η αιτία της (α) ανεπαρκούς / (β) ικανοποιητικής εκπαίδευσης στην Ογκολογία;			
(α) Ανεπαρκής	110 (74.6)	110 (55.5)	0.001
Απουσία εξειδικευμένων επιστημόνων	47 (42.5)	11 (10.0)	0.001
Λίγες ώρες διδασκαλίας	56 (51.0)	73 (66.3)	0.005
Έλλειψη κλινικής άσκησης	73 (65.9)	106 (96.3)	0.001
Περιορισμένη υποδομή και έρευνα	58 (53.2)	35 (31.8)	0.001
(β) Επαρκής	23 (15.9)	77 (38.9)	0.001
Διδασκαλία από εξειδικευμένους επιστήμονες	0	59 (76.6)	0.001
Ικανοποιητικές ώρες διδασκαλίας	21 (90.0)	51 (66.2)	0.001
Ικανοποιητική κλινική άσκηση	2 (10.0)	8 (10.3)	NS
Ικανοποιητική υποδομή και έρευνα	0	5 (6.5)	0.001
3. Στο Πανεπιστήμιό σας υπάρχει εξειδικευμένος Ογκολόγος που διδάσκει;			
Ναι	20 (13.6)	195 (98.4)	0.001
Όχι	127 (86.4)	3 (1.6)	0.001
4. Κατά τη γνώμη σας, η Ογκολογία θα πρέπει να διδάσκεται:			
Ως μεμονωμένο γνωστικό αντικείμενο	93 (63.5)	113 (57.0)	NS
Ως τμήμα άλλων γνωστικών αντικειμένων και να περιλαμβάνει			
Μόνο τις βασικές αρχές Ογκολογίας	54 (36.5)	85 (43.0)	0.06
5. Σε ποιο από τα ακόλουθα αντικείμενα πιστεύετε ότι πρέπει να δοθεί περισσότερη έμφαση;			
Μοριακή Βιολογία	47 (31.7)	58 (29.2)	NS
Παθοφυσιολογία	44 (30.1)	63 (31.8)	NS
Παθολογική Ανατομική	37 (25.4)	51 (25.7)	NS
Κλινική Συμπτωματολογία	96 (65.1)	119 (60.1)	NS
Διαγνωστική Προσέγγιση	93 (63.5)	109 (55.0)	0.07
Θεραπεία	68 (46.0)	93 (46.9)	NS
Ψυχοκοινωνική Υποστήριξη	87 (59.0)	149 (75.2)	0.003
Άλλα (π.χ. πρόληψη, επειγόντα)	3 (1.6)	21 (10.6)	0.001

για μια περισσότερο και επαρκέστερα οργανωμένη προκλινική εκπαίδευση που θα αφορά στην απόκτηση ειδικών γνώσεων και στην ανάπτυξη δεξιοτήτων, με στόχο τη φροντίδα των ασθενών με καρκίνο, την επικοινωνία με την οικογένεια και την αντιμετώπιση των ψυχοκοινωνικών ή ηθικών ζητημάτων που ανακύπτουν κατά τη διάρκεια της κλινικής αντιμετώπισης των ασθενών.

### Συμπεράσματα

Το περιεχόμενο και το επίπεδο της προπτυχιακής ιατρικής εκπαίδευσης αποτελεί σημαντικό μέλημα των σύγχρονων Ιατρικών Τμημάτων. Μολονότι η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ιατρικής εκπαίδευσης από τους φοιτητές συνιστά μια αρκετά πολύπλοκη διαδικασία, εντούτοις πιστεύουμε ότι η παρούσα μελέτη αποτελεί ένα παράδειγμα για το σχεδιασμό ανάλογων ερευνών, προκειμένου να απεικονιστεί η εκπαιδευτική κατάσταση και να δοθούν κατευθύνσεις για ενδεχόμενες αλλαγές, με στόχο τη βελτίωση του παρόντος εκπαιδευτικού έργου.

Στην παρούσα εργασία, παρουσιάζοντας τις θέσεις των φοιτητών του Ιατρικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών, έξι χρόνια μετά την πρώτη έρευνα, με το ίδιο ερωτηματολόγιο και συγκρίνοντας τα ευρήματα των δύο μελετών, διαπιστώνουμε ότι έχουν γίνει σημαντικές ποσοτικές και ποιοτικές βελτιώσεις στην προπτυχιακή εκπαίδευση στην Ογκολογία. Οι φοιτητές στην πλειονότητά τους θεωρούν το επίπεδο της προπτυχιακής εκπαίδευσής τους στην Ογκολογία ικανοποιητικό, πράγμα που φανερώνει τις θετικές συνέπειες των αλλαγών, που έγιναν τα τελευταία έξι χρόνια στο προπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών του Τμήματος. Επίσης, η προσεκτική μελέτη των δεδομένων αποκάλυψε ότι η αύξηση του ειδικευμένου προσωπικού σε συνδυασμό με τη συγγραφή και τη διανομή εγχειριδίου με τις βασικές αρχές της Ογκολογίας συνέβαλαν σημαντικά στη βελτίωση του επιπέδου σπουδών.

Επιπλέον, ένα ιδιαίτερα σημαντικό θέμα που αποκαλύφθηκε ήταν ότι η πολυδιάσπαση της ογκολογικής γνώσης στα βασικά και κλινικά έτη σπουδών δημιουργεί προβλήματα στην εκπαίδευση των φοιτητών στην Ογκολογία. Για παράδειγμα, ενώ δίδεται ιδιαίτερη έμφαση σε μαθήματα, όπως η Μοριακή Βιολογία, η Παθοφυσιολογία, καθώς και σε κλινικά θέματα, η ανάπτυξη δεξιοτήτων επικοινωνίας με τον ασθενή και η προώθηση στρατηγικών πρόληψης του καρκίνου είναι μάλλον υποβαθμισμένες. Επιπλέον, αν και οι από καθ'

έδρας διαλέξεις είναι ένας κλασικός τρόπος διδασκαλίας για τη θεωρητική προπτυχιακή εκπαίδευση των φοιτητών, διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι φοιτητές προτιμούν την ενεργό συμμετοχή τους στην κλινική πράξη<sup>4</sup>. Τονίστηκε μάλιστα από τους φοιτητές η ανάγκη διδασκαλίας θεμάτων Ογκολογίας που αφορούν σε όλες τις παραμέτρους της αντιμετώπισης των κακοηθών νεοπλασμάτων από ειδικούς Ογκολόγους, οι οποίοι θα μπορούν να συνεισφέρουν μέσω συνεργασιών τους με επιστήμονες άλλων ειδικοτήτων στην επέκταση των σπουδών της Ογκολογίας στα βασικά έτη σπουδών.

Συχνά έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η πρώιμη έκθεση των φοιτητών ιατρικής σε ογκολογικά θέματα αποτελεί έναν τρόπο απόκτησης επαρκούς προκλινικής εμπειρίας και διαμόρφωσης διαφορετικής προσέγγισης στον ασθενή με καρκίνο<sup>5</sup>. Επιπλέον, φαίνεται ότι, κατά τη διάρκεια των κλινικών ετών, τα μηνύματα που λαμβάνουν οι φοιτητές σχετικά με τη φροντίδα αυτών των ασθενών είναι αντικρουόμενα<sup>6</sup>. Θα ήταν λοιπόν ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα η αξιολόγηση της επίδρασης του εκάστοτε εκπαιδευτή στη διαμόρφωση της ιατρικής κουλτούρας των φοιτητών. Υπάρχουν αρκετές μελέτες που δείχνουν ότι πολλοί γιατροί αποφεύγουν να συζητούν την αλήθεια με τους ασθενείς τους, αν και οι ασθενείς φαίνεται ότι χρειάζονται περισσότερες προφορικές και γραπτές πληροφορίες σχετικά με την πάθησή τους<sup>7,8</sup>. Οι διαφορές που χαρακτηρίζουν τη στάση των γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων, οι οποίοι εκπαιδεύουν τους φοιτητές, μπορεί να οδηγήσουν σε ποικίλα συμπεράσματα. Έχει διαπιστωθεί ότι η σωστή λήψη ιστορικού και η βελτιωμένη επικοινωνία με τον ασθενή αποτελούν σημαντικές διαδικασίες για την επιτυχή διάγνωση, θεραπεία και την καλύτερη δυνατή επίλυση των επιμέρους προβλημάτων των ασθενών με καρκίνο<sup>9</sup>. Συνεπώς, μια ευέλικτα οργανωμένη και πολυσχιδής εκπαίδευση στην Ογκολογία θα αποτελούσε την απαραίτητη προϋπόθεση για τη βελτίωση στο μέλλον της ιατρικής φροντίδας των ασθενών<sup>10,11</sup>.

Επίσης, οι φοιτητές Ιατρικής θα πρέπει να αφιερώνουν χρόνο στην ανάπτυξη θετικών τρόπων συμπεριφοράς απέναντι στους ασθενείς με καρκίνο καθώς και στην αντιμετώπιση σοβαρών ηθικών διλημάτων που προκύπτουν<sup>12</sup>. Αυτό αποτέλεσε και αίτημα των φοιτητών στην παρούσα έρευνα. Στα προκλινικά έτη, η εκπαίδευση θα πρέπει να είναι ρεαλιστική και να αποτελεί τη συνισταμένη θεωρητικών γνώσεων και πρακτικών δεξιοτήτων. Από τα αποτελέσματα της μελέτης

είναι προφανές ότι η ανάπτυξη δεξιοτήτων επικοινωνίας των φοιτητών με τους ασθενείς που πάσχουν από καρκίνο παραμένει ελλιπής κατά τη διάρκεια των προπτυχιακών τους σπουδών, ούτε και εκδηλώνεται κάποιο σχετικό ενδιαφέρον για την ένταξη τέτοιων μαθημάτων και πρακτικών στο πρόγραμμα σπουδών, το οποίο ήδη είναι ιδιαίτερα επιβαρημένο.

Πρόσφατες μελέτες αποκαλύπτουν την ύπαρξη αρνητικής στάσης των φοιτητών Ιατρικής απέναντι στην προσέγγιση των ασθενών με καρκίνο<sup>13</sup>. Φαίνεται ότι οι φοιτητές δεν είναι ακόμη έτοιμοι και, κατά συνέπεια, πρόθυμοι να αντιμετωπίσουν τις ψυχοκοινωνικές ανάγκες των ασθενών, με αποτέλεσμα να δημιουργείται απόσταση μεταξύ τους. Σε αυτό το πρόβλημα μπορεί να συμβάλει και το γεγονός ότι οι εκπαιδευτές γιατροί δεν αναπτύσσουν ικανοποιητική επικοινωνία με τους ασθενείς τους, οπότε μια ανάλογη στάση υιοθετείται και από τους φοιτητές. Η ανάγκη εκπαίδευσης και δημιουργίας προτύπων επικοινωνίας των γιατρών με τους ασθενείς έχει διαπιστωθεί σε πολλές μελέτες<sup>14</sup>. Ένα ζήτημα λοιπόν που θα πρέπει μελλοντικά να εξετασθεί είναι η θέση της εκπαίδευσης σε θέματα επικοινωνίας μεταξύ γιατρών και ασθενών στα προγράμματα σπουδών των Ιατρικών Τμημάτων<sup>15</sup>.

Επίσης, η πρωτογενής και δευτερογενής πρόληψη του καρκίνου αποτελεί σημαντικό στόχο στις σύγχρονες κοινωνίες και πολλές προσπάθειες καταβάλλονται για την αλλαγή των καθημερινών

συνηθειών των ατόμων όπως επίσης και την πρώιμη διάγνωση της νόσου. Η εμπλοκή των φοιτητών Ιατρικής σε προγράμματα ενημέρωσης και η συμμετοχή τους σε ομάδες κατ' οίκον φροντίδας ασθενών με νεοπλασματική νόσο θα συμβάλει στην αύξηση των γνώσεων και των εμπειριών τους στο συγκεκριμένο τομέα.

Ο στόχος της σύγχρονης προπτυχιακής ογκολογικής εκπαίδευσης δε θα πρέπει να είναι απλά η παροχή νέων γνώσεων, αλλά και η διαμόρφωση πολιτικών που αφορούν στον καρκίνο, όπως η πρόληψη, οι ψυχοκοινωνικές ανάγκες των ασθενών και τα ηθικά διλήμματα που ανακύπτουν κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση. Για να επιτευχθεί αυτό, μια καλά οργανωμένη εκπαίδευση θα πρέπει να συνδυάζει τη θεωρητική γνώση με την πρακτική εξάσκηση και την κατάρτιση. Η σφαιρική αντιμετώπιση του καρκίνου από την κοινωνία είναι πολύπλευρη και δε στηρίζεται αποκλειστικά στην ιατρική κοινότητα και τους φοιτητές της Ιατρικής. Παρ' όλα αυτά, ένα εμπεριστατωμένο πρόγραμμα σπουδών θα μπορέσει να συμβάλει ουσιαστικά στην αλλαγή των στερεοτύπων συμπεριφοράς και των προκαταλήψεων και να δώσει τη δυνατότητα στους φοιτητές και μελλοντικούς γιατρούς να ενημερώνονται σχετικά με τα νέα δεδομένα της Ογκολογίας και να τα εφαρμόζουν στην ιατρική πράξη, πεπεισμένοι, από την προπτυχιακή κιόλας εκπαίδευσή τους, ότι συνεισφέρουν στη διαμόρφωση νέων στάσεων απέναντι στη νόσο και συνεπώς στη ζωή.

## ABSTRACT

H.P. KALOFONOS, A.A. IFANTI, G. ICONOMOU, M.V. KARAMOUZIS, V. PANTELI, K. KY-PARISSOU, A.G. VAGENAKIS: **Assessing the status of undergraduate oncology education at the University of Patras Medical School: a comparative study**

**Objective:** An ongoing concern of undergraduate medical education regarding Oncology has been intensified in the University of Patras Medical School aiming to a more comprehensive and multidisciplinary teaching approach. This study was carried out to investigate the views of medical students about Oncology and to compare them with those expressed in a similar research six years ago. **Methods:** A questionnaire based on information previously collected from Medical Schools in Greece and abroad was distributed to 210 students of the University of Patras Medical School. The same questionnaire was used and their answers were compared to the results of the previous report. **Results:** Our study revealed that the education level regarding cancer has been improved although it is still not evaluated as high. The main reasons appeared to be the enhanced presence of specialized oncology staff and their coordination with other basic and clinical scientists as well as the increased focus on cancer research. However, most of the students consider that there is still a considerable need to put more emphasis on other cancer-related issues, such as psychological aspects and interpersonal communication skills with cancer patients, cancer prevention and ethical topics. **Conclusions:**

The target of medical undergraduate oncology education should not only be the provision of updated medical knowledge but also the development of positive attitudes towards cancer-related issues. **Keywords:** Medical Education, Undergraduate Curriculum, Students, Oncology **Forum of Clinical Oncology 3 (1-2):73-79, 2004.**

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Andrikopoulos S, Karamouzis M, Papachristou G, Vagenakis A and Kalofonos HP: The status of undergraduate oncology education medical schools in Greece and Abroad: A comparative study. *J Cancer Educ* 1999 ; 14:223-227.
2. Rosenthal F, Ogden F: Changes in Medical education: the beliefs of medical students. *Med Educ* 1998; 32:127-132.
3. Cohen RE, Ruckdeschel JC, Blanchard CG, Rohrbach M, Horton J: Attitudes towards cancer. *Cancer* 1982;50: 1218-1223.
4. Custers EJ, Cate OT: Medical students' attitudes towards and perception of the basic sciences: a comparison between students in the old and the new curriculum at the University Medical Center Utrecht, The Netherlands. *Med Educ* 2002;36: 1142-1150.
5. Cooper S, Bean G, Alpert R, Baum JH: Medical students' attitudes toward cancer. *J Med Educ* 1980;55: 434-439.
6. Finlay IG, Maughan TS, Webster DJ: A randomized controlled study of portfolio learning in undergraduate cancer education. *Med Educ* 1998;32: 172-176.
7. Bruera E, Neumann CM, Mazzocato C, Stiefel F, Sala R: Attitudes and beliefs of palliative care physicians regarding communication with terminally ill cancer patients. *Palliat Med* 2000;14: 287-298.
8. Grassi L, Giraldi T, Messina EG, Magnani K, Valle E, Cartei G: Physicians' attitudes to and problems with truth telling to cancer patients. *Support Care Cancer* 2000;8: 40-45.
9. Iconomou G, Viha A, Koutras A, Vagenakis A, Kalofonos HP: Information needs and awareness of diagnosis in patients receiving chemotherapy: a report from Greece. *Palliat Med* 2002;16: 315-321.
10. Birgegard G, Lindquist U: Change in student attitudes to medical school after the introduction of problem-based learning in spite of low ratings. *Med Educ* 1997; 32: 46-49.
11. Leaviss J: Exploring the perceived effects of an undergraduate multiprofessional educational intervention. *Med Educ* 2000; 34: 483-486.
12. Goldie J, Schwartz L, McConnachie A, Morrison J: The impact of three years' ethics teaching, in an integrated medical curriculum, on students' proposed behavior on meeting ethical dilemmas. *Med Educ* 2002; 36: 489-497.
13. Field D, Wee B: Preparation for palliative care: teaching about death, dying and bereavement in UK medical schools 2002-2001. *Med Educ* 2002; 36: 561-567.
14. Frederikson L, Bull P: An appraisal of the current status of communication skills training in British Medical Schools. *Soc Sci Med* 1992; 34: 515-522.
15. Maguire P: Improving communication with cancer patients: *Eur J Cancer* 1999; 35:2058-2065.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου<sup>1</sup>, MD, PhD

### Νέα απ'όλο τον κόσμο

#### Εναλλακτικές θεραπείες...1...

Ο διάδοχος του βρετανικού θρόνου δέχτηκε μια ιδιαίτερα σκληρή κριτική από γνωστό καθηγητή ιατρικής, σχετικά με την υποστήριξή του για τις εναλλακτικές θεραπείες του καρκίνου. Σε μια ανοικτή επιστολή στο βρετανικό ιατρικό περιοδικό, *British Medical Journal*, ο Michael Baum, ομότιμος Καθηγητής Χειρουργικής στο Πανεπιστημιακό Κολλέγιο του Λονδίνου, είπε στον πρίγκηπα της Ουαλίας: 'μέ κάθε σεβασμό στην Υψηλότητά σας, κάνετε μεγάλο λάθος όσον αφορά τις εναλλακτικές θεραπείες'. Ο πρίγκηπας Κάρολος, θερμός υποστηρικτής από χρόνια των συμπληρωματικών εναλλακτικών θεραπειών, απαίτησε πρόσφατα περισσότερη έρευνα στο ρόλο αυτών των θεραπειών στον καρκίνο. Η δημόσια 'σύσταση' προς την ιατρική κοινότητα έγινε κατά τη διάρκεια ομιλίας του σε συνέδριο στο Λονδίνο, το οποίο οργανώθηκε από πέντε μεγάλες φιλανθρωπικές αντικαρκινικές εταιρείες (charities), των οποίων είναι επικεφαλής. Στην ομιλία του, ανάμεσα σε άλλα, είπε: "γνωρίζω μία ασθενή που έλαβε την εναλλακτική θεραπεία Gerson, αφού είχε μάθει από τον ογκολόγο της ότι πάσχει από καρκίνο τελικού σταδίου και δεν θα μπορούσε να αντέξει περαιτέρω χημειοθεραπεία. Ευτυχώς, επτά χρόνια αργότερα είναι ακόμα ζωντανή και καλά. Είναι επομένως ζωτικής σημασίας, αντί να αποκρύπτουμε και να αγνοούμε τέτοιες εμπειρίες ασθενών, να ενισχύσουμε την έρευνα σε αυτόν τον τομέα ώστε να ανακαλύψουμε και να χρησιμοποιήσουμε τις ευεργετικές ιδιότητες αυτών των θεραπειών." Η δημόσια διαφωνία του Καθηγητή Baum με τον πρίγκηπα γύρω από την εναλλακτική και συμπληρωματική ιατρική χρονολογείται από 20ετίας με άρθρα του από το 1984 στην εφημερίδα *London Evening Standard*. Στην τωρινή του επιστολή στο έγκυρο ιατρικό περιοδικό *BMJ*, ο καθηγητής είπε στον πρίγκηπα ότι ξεπέρασε τα

όρια της εξουσίας του: "κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 20 ετών έχω θεραπεύσει χιλιάδες ασθενείς με καρκίνο," έγραψε ο Baum. "Η δύναμη της εξουσίας μου έρχεται από τη γνώση 40 ετών μελέτης και 25 ετών ενεργού συμμετοχής στην έρευνα του καρκίνου. Η δική σας δύναμη και εξουσία στηρίζονται σε ένα ατύχημα της γέννησης. Δεν αμφισβητώ την εξουσία σας, όμως σας ικετεύω να την ασκήσετε με την μεγαλύτερη δυνατή σύνεση όσον αφορά τις συμβουλές που δίνετε δημοσίως σε ασθενείς με καρκίνο, ιδιαίτερα όταν τους προτρέπετε να στραφούν προς μη αποδεδειγμένες και δυνητικά επικίνδυνες θεραπείες" έγραψε ο Baum. Η θεραπεία Gerson περιλαμβάνει υποκλισμούς με καφέ (!) και μια διατροφή αποκλειστικά με φρούτα και φυτικούς χυμούς, τα οποία το ίδρυμα Gerson ισχυρίζεται ότι ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα "για να θεραπεύσει τον καρκίνο, την αρθρίτιδα, τις καρδιακές παθήσεις, τις αλλεργίες, και πολλές άλλες εκφυλιστικές ασθένειες." Η *American Cancer Society* έχει δημοσιεύσει επανειλημμένα προειδοποιήσεις ότι η θεραπεία αυτή "μπορεί να είναι ιδιαίτερα επιβλαβής για τους ασθενείς που θα την ακολουθήσουν". Ο Baum ολοκλήρωσε την επιστολή του στον πρίγκηπα λέγοντας: "υποστηρίζω και προωθώ κάθε συμπληρωματική θεραπεία που προσφέρει βελτίωση στην ποιότητα της ζωής ή στην πνευματική και ψυχική ισορροπία ασθενών με καρκίνο, υπό τον όρο ότι είναι αληθινά ενσωματωμένη και καθαρά συμπληρωματική των μεθόδων της σύγχρονης ιατρικής. Αλλά είμαι απόλυτα αντίθετος με την "εναλλακτική" θεραπεία που τοποθετείται επάνω από τους νόμους της λογικής και της επιστήμης και ασκεί την πρακτική της με βάση τη μεταφυσική οδηγώντας μας πίσω στον σκοτεινό μεσαίωνα."

*British Medical Journal (BMJ) 2004; 329: 118.*

#### Εναλλακτικές θεραπείες...2...

Το αμερικάνικης προέλευσης βότανο ginseng, ένα ευρέως διαδεδομένο φυτικό συμπλήρωμα, φάνηκε ότι αναστέλλει την αντιπηκτική δράση των

<sup>1</sup>Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

κουμαρινικών (warfarin), σύμφωνα με μια πρόσφατα δημοσιευμένη τυχαιοποιημένη μελέτη στο περιοδικό *Annals of Internal Medicine*. Σε συνέντευξη τύπου που έδωσαν οι ερευνητές είπαν ότι η warfarin έχει ένα σχετικά μικρό θεραπευτικό εύρος, με αποτέλεσμα η χορήγηση ακριβούς δόσης να είναι κρίσιμη. Μια ουσία, όπως το ginseng, που αλλάζει τα θεραπευτικά αποτελέσματα της warfarin, ακόμα και ελαφρώς, μπορεί να έχει σημαντικές δυσμενείς συνέπειες στη θεραπευτική αγωγή του ασθενούς. Σε αυτήν την διπλά τυφλή μελέτη, διάρκειας 4 εβδομάδων, 20 υγιείς εθελοντές έλαβαν το warfarin, 5 mg, καθημερινά για τρεις ημέρες κατά τη διάρκεια της 1<sup>ης</sup> και της 4<sup>ης</sup> εβδομάδας. Αρχίζοντας την 2<sup>η</sup> εβδομάδα 12 άτομα έλαβαν 2gr κονιοποιημένο ginseng σε κάψουλες, ενώ οι άλλοι οκτώ εθελοντές έλαβαν κάψουλες placebo. Μετά από δύο εβδομάδες, οι καθημερινές δόσεις του ginseng μείωσαν σημαντικά τα επίπεδα στο αίμα αλλά και το αντιπηκτικό αποτέλεσμα της warfarin. Η τιμή της INR μειώθηκε με στατιστικά σημαντική διαφορά μετά από δύο εβδομάδες λήψης του ginseng έναντι του placebo ( $P=0.001$ ). Μετά από αυτή τη μελέτη, πρέπει να ερευνηθεί εάν το ginseng αναστέλλει τη δράση και άλλων φαρμάκων που έχουν ηπατικό μεταβολισμό, καταλήγουν οι ερευνητές. Σίγουρα πάντως κατά τη συνταγογράφηση της warfarin, οι παθολόγοι πρέπει να ρωτούν τους ασθενείς τους για την πιθανή χρήση ginseng.

*Ann Intern Med 2004; 141: 23-27*

### Εναλλακτικές θεραπείες...3...

Σε πρόσφατο άρθρο του περιοδικού *Journal of Clinical Oncology* δημοσιεύθηκε μία αναδρομική μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με γνωστές ή πιθανές παρενέργειες των 15 πιο συχνά χρησιμοποιούμενων φυτικών συμπληρωμάτων στις ΗΠΑ. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εντοπίσει πιθανές αλληλεπιδράσεις των φυτικών συμπληρωμάτων με αντικαρκινικά φάρμακα. Πράγματι, μια σειρά από γνωστά και ευρέως χρησιμοποιούμενα βότανα μπορούν να τροποποιήσουν τη δράση ενζύμων μεταβολισμού (όπως το ισοένζυμα του κυτοχρώματος P450), ή/ και της αντλίας μεταφοράς φαρμάκων μέσω της P-γλυκοπρωτεΐνης. Τέτοια είναι τα: συμπληρώματα με βάση το σκόρδο (*Allium sativum*), ginko (*Ginko biloba*), echinacea (*Echinacea purpurea*), ginseng (*Panax ginseng*), St John's wort (*Hypericum perforatum*), και kava (*Piper methysticum*). Όλα τα παραπάνω προϊόντα μπορεί να εμφανίσουν φαρμακοκινητι-

κές αλληλεπιδράσεις με διάφορα γνωστά αντικαρκινικά φάρμακα. Συμπεραίνουν λοιπόν οι συγγραφείς ότι πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις πιθανές αλληλεπιδράσεις πολλών από τα ευρέως διαδεδομένα φυτικά συμπληρώματα με αντικαρκινικά φάρμακα, πάντα να ρωτούνται οι ασθενείς εάν λαμβάνουν κάποια από αυτά τα φυτικά προϊόντα, και ιδιαίτερα οι ασθενείς εκείνοι που δεν έχουν την αναμενόμενη απάντηση σε θεραπείες. Τέλος, θα πρέπει οι ιατροί να αποτρέπουν τους ασθενείς τους να λαμβάνουν προϊόντα που μπορεί να επηρεάσουν αρνητικά την ειδική αντικαρκινική τους αγωγή.

*Journal of Clinical Oncology 2004; 22: 2489-2503.*

### Εναλλακτικές θεραπείες...4...

Δεν μπορούμε να μην αναφέρουμε εδώ το πιο πρόσφατο 'θαυματουργό φάρμακο' του καρκίνου, το γνωστό (...παραδόξως γνωστό στους Κουβανούς και στους Έλληνες μόνο...) Escozul, το δηλητήριο του μπλε σκορπιού, από το Guantanamo στην Κούβα. Έχουν γραφτεί και λεχθεί πολλά ήδη για αυτό, ουδέν περαιτέρω σχόλιο...

Όμως, μήπως είναι καιρός να υπάρξει μια συστηματική καταγραφή όλων των εναλλακτικών και συμπληρωματικών προϊόντων που κυκλοφορούν στη χώρα μας, νόμιμα ή όχι, και να δοθούν κάποιες υπεύθυνες, επιστημονικά τεκμηριωμένες, κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά τις ενέργειες, παρενέργειες και αλληλεπιδράσεις τους με άλλα φάρμακα? Τα συμπληρωματικά φυτικά προϊόντα πράγματι μπορούν να προσφέρουν θετικά στην ποιότητα ζωής πολλών ασθενών καθώς και πολλές εναλλακτικές θεραπείες μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη ψυχική, σωματική και πνευματική υγεία των ασθενών με καρκίνο. Το να τα απορρίπτουμε χωρίς συζήτηση και έρευνα είναι ακραίο. Το να τα δεχόμαστε σαν θαυματουργά, να τα πληρώνουμε ιδιαίτερα ακριβά και να τρέχουμε στα πέρατα του κόσμου για να τα λάβουμε χωρίς καμμία επιστημονική ενημέρωση, είναι άκρως ακραίο. Σίγουρα όμως, τόσο οι ιατροί όσο και οι ασθενείς που λαμβάνουν τέτοιες θεραπείες πρέπει να γνωρίζουν πώς αυτές δρουν, τι παρενέργειες έχουν και οπωσδήποτε αν αλληλεπιδρούν με τη λοιπή θεραπευτική αγωγή. Μήπως είναι καιρός να δοθούν κάποιες υπεύθυνες οδηγίες σχετικά με αυτές τις θεραπείες για την ενημέρωση των ασθενών με καρκίνο, που είναι από τους πιο συχνούς καταναλωτές τέτοιων προϊόντων?

### Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

40<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO 2004)

5-8 Ιουνίου 2004, New Orleans, Louisiana, USA

- Η χορήγηση λετροζόλης μετά τα 5 έτη επικουρικής ταμοξιφένης αυξάνει τα ποσοστά επιβίωσης γυναικών με καρκίνο μαστού και θετικούς λεμφαδένες

Παρουσιάστηκαν τα πιο πρόσφατα στοιχεία επιβίωσης από την μελέτη-ορόσημο MA-17 για την παρατεταμένη χορήγηση επικουρικής θεραπείας σε καρκίνο μαστού. Τα αποτελέσματα αυτά έδειξαν ότι η χορήγηση του αναστολέα αρωματάσης λετροζόλη μετά τα 5 έτη επικουρικής θεραπείας με ταμοξιφένη, μπορεί περαιτέρω να μειώσει τον κίνδυνο θανάτου κατά 39% στις γυναίκες με καρκίνο μαστού και θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Οι ασθενείς στη μελέτη MA-17 είχαν υποβληθεί στην αρχική οριστική θεραπεία καρκίνου του μαστού και έπειτα έλαβαν επικουρικά ταμοξιφένη για πέντε έτη. Μετά από αυτό το διάστημα οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λετροζόλη είτε placebo για άλλα πέντε έτη. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα τον Οκτώβριο του 2003, όταν φάνηκε ένα στατιστικά σημαντικό όφελος της λετροζόλης έναντι του placebo. Τα 'ωριμότερα' στοιχεία που παρουσιάστηκαν φέτος έδειξαν μια μείωση 39% της θνησιμότητας έναντι του placebo στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρόωρο καρκίνο του μαστού, η οποία ήταν στατιστικά σημαντική ( $P=0.035$ ). Συνολικά, στις γυναίκες της μελέτης είτε με θετικούς είτε με αρνητικούς λεμφαδένες, υπήρξαν 18% λιγότεροι θάνατοι μεταξύ εκείνων των γυναικών που έπαιρναν λετροζόλη, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η λετροζόλη συνδέθηκε επίσης με μια μείωση 40% του κινδύνου απομακρυσμένων μεταστάσεων και μια μείωση 43% του κινδύνου της υποτροπής γενικά και της τοπικής υποτροπής. Συνολικά, τα αποτελέσματα της μελέτης MA-17 παρέχουν μια νέα θεραπευτική επιλογή για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που ολοκληρώνουν την τυποποιημένη επικουρική θεραπεία, είπαν οι ερευνητές. Τα αποτελέσματα αυτά συζητήθηκαν αρκετά και όλες οι γνώμες συγκλίνουν ότι επιβεβαιώνουν τη χρησιμότητα των αναστολέων αρωματάσης στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Οι διάφοροι ερευνητές όμως τονίζουν, ότι ακόμη και με τα νέα στοιχεία, οι γιατροί πρέπει πάντα να αξιολογούν προσεκτικά κάθε ασθενή για να καθορίσουν εάν η θεραπεία με ταμοξιφένη είναι η

καλύτερη ή η χορήγηση ενός αναστολέα αρωματάσης, λαμβάνοντας υπόψη το διαφορετικό προφίλ παρενεργειών. Επιπλέον, έχουμε σήμερα περισσότερες επιλογές και πρέπει να καθορίσουμε με προσοχή το σωστό χρόνο χορήγησης αλλά και την ακολουθία χορήγησης των διαφόρων ορμονικών παραγόντων. Παραδείγματος χάριν, σε πολλές γυναίκες μπορεί να δοθεί ταμοξιφένη για πέντε έτη, ακολουθούμενη από λετροζόλη για άλλα πέντε έτη, όπως στη μελέτη MA-17. Αλλά σε άλλες γυναίκες, η απόφαση μπορεί να είναι 2.5 έτη ταμοξιφένης και 2.5 ενός αναστολέα αρωματάσης, που αποτελεί το αντικείμενο άλλων μελετών. Επίσης άλλοι προσφέρουν σε μερικές γυναίκες έναν αναστολέα αρωματάσης χωρίς προηγούμενη λήψη ταμοξιφένης, το οποίο ήταν αντικείμενο της μελέτης ATAC. Έως ότου γίνουν γνωστά τα αποτελέσματα από όλες αυτές τις μελέτες, η ιδανική θεραπευτική αγωγή αλλά και η ιδανική ακολουθία χορήγησης ορμονικών χειρισμών παραμένουν υπό έρευνα.

- Οι στατίνες μειώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου

Τα αποτελέσματα μιας επιδημιολογικής μελέτης, με ομάδα ελέγχου, έδειξαν ότι η μακροχρόνια χρήση στατινών (HMG CoA αναστολείς ρεντουκτάσης) μπορεί να μειώσει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου παχέος εντέρου, και αυτή η προστατευτική τους δράση φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από την παρουσία άλλων παραγόντων που μειώνουν τον κίνδυνο. Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι οι ασθενείς που χρησιμοποιούσαν στατίνες είχαν μια συνολική μείωση 51% του κινδύνου καρκίνου παχέος εντέρου και μετά από εξαίρεση άλλων παραγόντων όπως χρήση ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, διατροφή, και οικογενειακό ιστορικό, η μείωση του κινδύνου ήταν 46% με μια αναλογία πιθανοτήτων 0.54 (odds ratio), που ήταν στατιστικά σημαντική ( $P<0.0001$ ). Η μελέτη έγινε στο βόρειο Ισραήλ από τις 31 Μαρτίου 1998 έως τις 31 Μαρτίου 2004. Έλαβαν μέρος 1.849 άτομα, και 1.959 άτομα-ελέγχου, που είχαν αντίστοιχη ηλικία, φύλο, και εθνικότητα (εβραϊκή έναντι μηεβραϊκής). Όλοι οι συμμετέχοντες πέρασαν από συνέντευξη, και αξιολογήθηκε το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου καθώς επίσης και το ατομικό ιστορικό συμμετοχής σε προγράμματα πρόληψης καρκίνου, ιατρικό ιστορικό, διατροφή, άσκηση και η χρήση φαρμάκων. Η χρήση στατινών μετρήθηκε με βάση τις ατομικές αναφορές των συμμετε-

χόντων και επιβεβαιώθηκε στην πλειοψηφία των περιπτώσεων από αντίστοιχους ασθενείς και συνταγές μέσω μιας βάσης δεδομένων που διατηρεί το εθνικό σύστημα υγείας του Ισραήλ. Στατίνες χρησιμοποιήθηκαν από 267 συμμετέχοντες στη μελέτη. Το όφελος φαίνεται ότι είναι συγκεκριμένο για τις στατίνες, αλλά δεν συνδέθηκε με κάποια συγκεκριμένη από αυτές. Τα Simvastatin και pravastatin είναι τα δύο φάρμακα αυτής της κατηγορίας που χρησιμοποιούνται συνθεστέρα στο Ισραήλ και δεν υπήρξε καμία διαφορά μεταξύ τους. Έτσι φαίνεται ότι πρόκειται για ένα όφελος που προσφέρουν συνολικά τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας. Σε μια αρχική εκτίμηση για τον πιθανό μηχανισμό αυτής της προστατευτικής δράσης, σημειώθηκε ότι οι στατίνες εμποδίζουν το μηχανισμό πρενυλίωσης (prenylation) των RAS και RHO, γεγονός το οποίο μπορεί να εξηγήσει αυτήν την επίδραση, αλλά σίγουρα υπάρχουν μηχανισμοί πέρα από αυτόν που πρέπει να διερευνηθούν. Τα συμπεράσματα δείχνουν την ανάγκη για μια μεγαλύτερη προοπτική μελέτη για να επιβεβαιωθεί το προφανές όφελος των φαρμάκων αυτών ως χημειοπροφύλαξη (chemoprevention). Στο μεταξύ, οι ερευνητές σημείωσαν ότι θα ήταν πολύ πρόωρο να δίνονται κλινικές συστάσεις για τη χρήση των στατινών βασισμένες στα στοιχεία μιας επιδημιολογικής μελέτης παρατήρησης. Επιπλέον στοιχεία για τις στατίνες έρχονται από μελέτες σε ζώα, που δείχνουν ότι η χρήση στατινών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαφόρων τύπων καρκίνου. Επίσης, ερευνητές από την Ολλανδία ανέφεραν πέρυσι ότι η χρήση στατινών για περισσότερο από 4 έτη συνδέθηκε με μια μείωση 36% του κινδύνου καρκίνου προστάτη και νεφρών, και μία συνολική μείωση 20% του κινδύνου καρκίνου γενικά, σε μία επιδημιολογική μελέτη παρατήρησης σε 3129 ασθενείς με 16976 αντίστοιχα άτομα ελέγχου, που δημοσιεύθηκε φέτος στο περιοδικό *Journal of Clinical Oncology* (JCO 2004; 22: 2388-2394).

- *Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία προσφέρει βελτίωση της επιβίωσης σε μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα αρχικού σταδίου*

Δύο μεγάλες μελέτες-ορόσημα στην επικουρική θεραπεία του ΜΜΚΠ έδειξαν ότι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα χορηγούμενοι επικουρικά σε ασθενείς με εξαιρετικό αρχικού σταδίου ΜΜΚΠ, μπορούν να βελτιώσουν την 5-ετή επιβίωση κατά 12-15%. Στην πρώτη μελέτη από τον Καναδά, οι ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν επικου-

ρικά το συνδυασμό Vinorelbine/ Cisplatin είχαν ποσοστά επιβίωσης 69%, ενώ οι ασθενείς που δεν έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία είχαν ένα ποσοστό επιβίωσης 54% στα πέντε έτη. Οι ερευνητές υποστήριξαν ότι τα αποτελέσματα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά, και σημείωσαν ότι είναι συγκρίσιμα με τα αποτελέσματα που έχουν δώσει προηγούμενες μελέτες επικουρικής θεραπείας καρκίνου του μαστού και καρκίνου παχέος εντέρου. Στη δεύτερη μελέτη, από την Αμερική (CALGB), χορηγήθηκε επικουρική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό paclitaxel/ carboplatin, και διαπιστώθηκε μείωση 38% της θνησιμότητας από κάθε αίτιο στα 4 έτη καθώς και μείωση 49% του κινδύνου θανάτου από τον καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, μετά από 4 έτη ο κίνδυνος από τον καρκίνο πνεύμονα ήταν 15% στην ομάδα χημειοθεραπείας και 26% στην ομάδα παρακολούθησης. Αυτές οι μελέτες αναμένεται να ασκήσουν μεγάλη επίδραση στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, καθιερώνοντας την επικουρική χημειοθεραπεία ως standard of care σε ασθενείς με εξαιρετικά μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα αρχικού σταδίου (IB-II). Στην καναδική μελέτη, 243 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε VIN για τέσσερις κύκλους (25 mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαία για 16 εβδομάδες) και CIS 50 mg/m<sup>2</sup> για 16 εβδομάδες, ενώ 239 ασθενείς υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μόνο και στη συνέχεια τέθηκαν σε στενή παρακολούθηση. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη, και 65% ήταν άνδρες. Όλοι οι ασθενείς είχαν νόσο σταδίου I ή II. Η διάμεση επιβίωση στην ομάδα που τυχαιοποιήθηκε σε VIN/CIS ήταν 94 μήνες ενώ η μέση επιβίωση στην ομάδα παρακολούθησης ήταν 73 μήνες. Επιπλέον, ενώ οι περισσότεροι από τους ασθενείς στην ομάδα VIN/CIS δεν εμφάνισαν υποτροπή κατά τη διάρκεια της μελέτης, ο μέσος χρόνος εμφάνισης υποτροπής στην ομάδα παρακολούθησης ήταν 46.7 μήνες. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και στην αμερικανική μελέτη. Συμμετείχαν συνολικά 344 ασθενείς με στάδιο IB ΜΜΚΠ. 173 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος της επικουρικής χημειοθεραπείας με paclitaxel/ carboplatin για 16 εβδομάδες και οι υπόλοιποι σε παρακολούθηση. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 61 έτη, 64% ήταν άνδρες, και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν 31 μήνες. Μετά από 4 έτη, 19 ασθενείς στην ομάδα χημειοθεραπείας πέθαναν έναντι 34 ασθενών στην ομάδα ελέγχου. Οι ερευνητές σημειώνουν ότι είναι ιδιαίτερα σημαντικό ότι επετεύχθει ένα σημαντικό όφελος επιβίωσης χρη-

σιμοποιώντας το συνδυασμό carboplatin/ paclitaxel, αφού αυτή είναι η πρώτη μεγάλη μελέτη με αυτό το θεραπευτικό συνδυασμό σε τέτοιους ασθενείς. Στην κοινότητα της ογκολογίας, η cisplatin θεωρείται γενικά πιά ισχυρός παράγοντας στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, αλλά με αυτά τα στοιχεία δεν μπορούμε πλέον να ισχυριστούμε κάτι τέτοιο. Είναι σαφές ότι τόσο η carboplatin όσο και η cisplatin είναι αποτελεσματικά.

- *Το Erlotinib αυξάνει την επιβίωση σαν δεύτερης ή τρίτης γραμμής θεραπεία μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα*

Σε μια τυχαιοποιημένη, με ομάδα ελέγχου, κλινική μελέτη, το erlotinib (Tarceva), ένας αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), βελτίωσε τα συμπτώματα και αύξησε την επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ. Όπως σημείωσαν οι ερευνητές, ο νέος αυτός μοριακός παράγοντας χορηγούμενος από το στόμα, αύξησε την επιβίωση και βελτίωσε την ποιότητα ζωής χωρίς να αυξήσει την τοξικότητα. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που έρχεται να τεκμηριώσει ένα πλεονέκτημα επιβίωσης με τέτοιους παράγοντες, σε ένα πληθυσμό ασθενών που δεν είχαν καμία θεραπευτική επιλογή. Η διάμεση επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν erlotinib ήταν 6.7 μήνες έναντι 4.7 μηνών για τους ασθενείς στην ομάδα plac-

ebo. Η αναλογία κινδύνου (hazard ratio) για θάνατο από καρκίνο πνεύμονα ήταν 0.71, το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ( $P=0.001$ ). Η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν κατά μέσο όρο 2.23 μήνες στην ομάδα erlotinib και 1.84 μήνες στην ομάδα placebo ( $P<0.001$ ). Ο χρόνος έως την επιδείνωση του βήχα ήταν 4.9 μήνες, της δύσπνοιας 4.73 μήνες και του πόνου 2.79 μήνες στην ομάδα erlotinib ενώ ήταν 3.68 μήνες, 2.89 μήνες και 1.91 μήνες, αντίστοιχα, στην ομάδα placebo. Όλες οι διαφορές ήταν στατιστικά σημαντικές. Η μελέτη περιέλαβε 731 ασθενείς με προχωρημένο στάδιο III ή IV ΜΜΚΠ που εμφάνισαν προοδευτική νόσο μετά από μία ή δύο προηγούμενες σειρές χημειοθεραπείας. 488 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο erlotinib και 243 σε placebo. Όπως και σε άλλες μελέτες με αναστολείς του EGFR, οι πιο συχνές παρενέργειες ήταν εξάνθημα και διάρροια, αλλά, αντίθετα από άλλες μελέτες, η σύνδεση μεταξύ του εξανθήματος και της απάντησης στη θεραπεία δεν ήταν σαφής. Αρκετοί ασθενείς στην ομάδα placebo ανέπτυξαν επίσης εξάνθημα. Ανάλυση υποομάδων και σε αυτήν την μελέτη, όπως και στις μελέτες του gefitinib (Iressa), έδειξε ότι οι γυναίκες, οι ασθενείς χωρίς ιστορικό καπνίσματος και οι ασθενείς με ιστολογικό τύπο αδενοκαρκινώματος ανταποκρίθηκαν καλύτερα.

## ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου

### ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2004

*5 – 11 Σεπτεμβρίου 2004*

#### **ESO Course: Oncology for Medical Students**

*University of Ioannina Campus, Ioannina Greece*

Chair: N. Pavlidis, GR – J.B. Vermorken, BE

Course Co-ordinator: A. Filipovic, S&M

Tel & Fax 26510-99394

Email: [npavlid@cc.uoi.gr](mailto:npavlid@cc.uoi.gr)

*22-25 Σεπτεμβρίου 2004*

#### **The 4<sup>th</sup> European Conference: Perspectives in Breast Cancer**

Hotel Melia- Castilla, Madrid, Spain

Chairmen: M. S. Aapro, M. Martin

Tel. +1(770)7517332 Fax. +1(770)7517334

e-mail: [meetings@imedex.com](mailto:meetings@imedex.com) website: [www.imedex.com](http://www.imedex.com)

*23-25 Σεπτεμβρίου 2004*

#### **4<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο “Καρκίνος του Μαστού. Από το Γονίδιο στη Θεραπεία”**

Ξενοδοχείο ‘Μακεδονία Παλλάς’, Θεσσαλονίκη

Πρόεδρος: Καθ. Γ. Φούντζηλας

Γραμματεία Συνεδρίου: Σ. Δαλλίδου

Τηλ./ Fax. 2310 994617

e-mail: [dalliste@med.auth.gr](mailto:dalliste@med.auth.gr)

*24-25 Σεπτεμβρίου 2004*

#### **Perspectives in Melanoma VIII**

Berlin, Germany

Chairmen: A.M.M. Eggermont, J.M. Kirkwood, U. Keilholz

Tel. +1(770)7517332 Fax. +1(770)7517334

e-mail: [meetings@imedex.com](mailto:meetings@imedex.com) website: [www.imedex.com](http://www.imedex.com)

*28 Σεπτεμβρίου-1 Οκτωβρίου 2004*

#### **EORTC-NCI-AACR Symposium on Molecular Targets and Cancer Therapeutics**

<sup>1</sup>Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

Geneva, Switzerland

Contact Information: FECS Conference Unit, Avenue E.

Mounier 83 B-1200 Brussels

Tel. 32-2-7750202 Fax: 32-2-7750200

e-mail: [ena2002@fecf.be](mailto:ena2002@fecf.be) website: <http://www.aacr.org>

### ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2004

*2 Οκτωβρίου 2004*

#### **7<sup>η</sup> Διεθνής Ημερίδα: ‘Εξελίξεις στην Ορμονική Θεραπεία του Πρώιμου Καρκίνου Μαστού: ο Ρόλος των Αναστολέων της Αρωμάτωσης’**

Αμφιθέατρο Νοσοκομείου ΝΙΜΤΣ, Αθήνα

Υπεύθυνος Οργάνωσης: Καθ. Χ. Μαρκόπουλος

Γραμματεία Συνεδρίου: PRC Congress & Travel, Κέντρο

Δημοσίων Σχέσεων, Ελένη Χαλυβίδου, Μιχαλακοπούλου

102, 11528 Αθήνα

Τηλ. 210 7711673 Fax. 210 7711289

*2-5 Οκτωβρίου 2004*

#### **24<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής**

Ξενοδοχείο ‘Μακεδονία Παλλάς’, Θεσσαλονίκη

Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία

Γραμματεία Συνεδρίου: Διάσταση Travel, Κων/νου

Καραμανλή 24, Θεσ/νίκη 54639

Τηλ. 2310 889244-45 Fax. 2310 889246

e-mail: [diastasi@diastasisitavel.gr](mailto:diastasi@diastasisitavel.gr)

*4-9 Οκτωβρίου 2004*

#### **10<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Εσωτερικής Παθολογίας**

Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα

Ελληνική Εταιρεία Εσωτερικής Παθολογίας

Γραμματεία Συνεδρίου: C&C International S.A.,

Παραδείσου 16, 15125 Αθήνα

Τηλ. 210 6889100 Fax. 210 6844777

e-mail: [internal-medicine2004@cnc.gr](mailto:internal-medicine2004@cnc.gr) website:

[www.internal-medicine2004.gr](http://www.internal-medicine2004.gr)

*14-17 Οκτωβρίου 2004*

#### **5<sup>th</sup> Congress of the Balkan Union of Oncology (BUON)**

Belgrade, Serbia and Montenegro  
Sava Centar, Milentija Popovića 9 11070 Belgrade  
Tel: +381 11 136 028 Fax: +381 11 135 919  
e-mail: [congress@scentar.co.yu](mailto:congress@scentar.co.yu) website: [www.ncrc.ac.yu/buon2004.htm](http://www.ncrc.ac.yu/buon2004.htm)

*23-24 Οκτωβρίου 2004*

**3<sup>rd</sup> Symposium on New Molecules in Cancer Therapeutics**

Ξενοδοχείο 'Divani Caravel', Αθήνα  
Ελληνική Ογκολογική Ερευνητική Ομάδα  
Τηλ. 210 6448450 Fax. 210 6448330  
e-mail: [basilikh@horg.gr](mailto:basilikh@horg.gr)

*24-28 Οκτωβρίου 2004*

**23<sup>rd</sup> ESTRO (European Society for Therapeutic Radiology and Oncology)**

Amsterdam (The Netherlands)  
Information: ESTRO, Av. E. Mounierlaan 83/12, 1200 Brussels, Belgium  
Tel. +32 2 775 93 40 Fax. +32 2 779 54 94  
e-mail: [info@Estro.be](mailto:info@Estro.be)

*25-30 Οκτωβρίου 2004*

**7<sup>th</sup> International Conference of Anticancer Research**

Chandris Hotels Dassia, Corfu, Greece  
Information: Dr. John G. Delinassios, International Institute of Anticancer Research, 1st km Kapandritiou- Kalamou Rd., P.O.Box 22, Kapandriti, Attiki 19014, Greece.  
Tel/ Fax : +30 22950 53389; +30 22950 52945  
website: <http://www.iar-anticancer.org>

*29 Οκτωβρίου-2 Νοεμβρίου 2004*

**29<sup>th</sup> ESMO Congress (European Society for Medical Oncology)**

Vienna, Austria  
Congress Secretariat: Via La Santa 7, CH-6962 Viganello-Lugano, Switzerland  
Tel. +41 (0) 91 973 1919 Fax. +41 (0) 91 973 1918  
e-mail: [congress@esmo.org](mailto:congress@esmo.org)  
website: [www.esmo.org](http://www.esmo.org)

**ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2004**

*10-14 Νοεμβρίου 2004*

**12<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας**  
Ξενοδοχείο Candia Maris, Ηράκλειο Κρήτης  
Πρόεδρος: Καθ. Β.Α. Γεωργούλιας  
Γραμματεία Συνεδρίου: Τηλ. 2810 394573 Fax. 2810 394582

*26-28 Νοεμβρίου 2004*

**5<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας**

Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα & Κέντρο Αντικαρκινικής Έρευνας, Καπανδρίτι  
Γραμματεία Συνεδρίου: Triaena Tours & Congress, Μεσογείων 15, 11526 Αθήνα  
Τηλ. 210 7499300 Fax. 210 7705752  
e-mail: [congress@triaenatours.gr](mailto:congress@triaenatours.gr)  
website: [www.triaenatours.gr](http://www.triaenatours.gr)

**ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2004**

*3-4 Δεκεμβρίου 2004*

**2<sup>ο</sup> Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο στον Καρκίνο Ωοθηκών**

Ξενοδοχείο 'Divani Caravel', Αθήνα  
Πρόεδροι: Γ. Αραβαντινός, Σ. Φωτίου, P. Harper, Δ. Σκάρλος

*8-11 Δεκεμβρίου 2004*

**27<sup>th</sup> Annual San Antonio Breast Cancer Symposium**

San Antonio Cancer Institute (SACI); Cancer Therapy & Research Center  
Contact Information: Rich Markow Symposium Coordinator, San Antonio Cancer Institute (SACI) 7979 Wurzbach Road, Suite U-531 San Antonio, TX 78229-3219  
Tel. (210) 616-5912 Fax: (210) 949-5009  
e-mail: [RMarkow@saci.org](mailto:RMarkow@saci.org)  
website: <http://www.sabcs.saci.org>

# ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

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

## 1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

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

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

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

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

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

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

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

## 2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

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

- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα.
- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται.
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία (3) αντίτυπα και σε δισκέτα 3,51. Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: **προς Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, (υπόψη Συντακτικής Επιτροπής), Λεωφόρος Αλεξάνδρας 105, 114 75, ΑΘΗΝΑ**, ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [hismo@otenet.gr](mailto: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 ανέφερε<sup>10</sup>" - 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 καμία 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.