

### Εκπαιδευτικά Θέματα

### 13ου ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Ουρολογικός καρκίνος.....	23
Παρακολούθηση μετά από εγχείρηση για καρκίνο μαστού.....	38
Μετεγχειρητική συμπληρωματική θεραπεία συμπαγών όγκων.....	44
Ευρωπαϊκή οδηγία για κλινικές μελέτες: Θέσεις.....	68
Χημειοπροφύλαξη του καρκίνου.....	77
Κοινωνική αντοχή του κόστους θεραπείας του καρκίνου.....	111
Περιεγχειρητική θεραπεία καρκίνων ανωτέρου πεπτικού.....	119
Εξελισσόμενες καινοτόμες θεραπευτικές του καρκίνου.....	133
Molecular Oncology: The coming of age.....	148



# FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 5(B), Issue 1, January - March 2006

# ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ISSN 1107-5384

Περίοδος Β, Τόμος 5, Τεύχος 1 • Ιανουάριος - Μάρτιος 2006



## BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

**President:** D. Bafaloukos  
**Vice President:** G. Aravantinos  
**Secretary:** P. Papakostas  
**Special Secretary:** E. Samantas  
**Treasurer:** G. Samelis  
**Members:** A. Ardabanis  
E. Briasoulis

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

**Πρόεδρος:** Δ. Μπαφαλιούκος  
**Αντιπρόεδρος:** Γ. Αραβαντινός  
**Γενικός Γραμματέας:** Π. Παπακώστας  
**Ειδικός Γραμματέας:** Ε. Σαμαντάς  
**Ταμίας:** Γ. Σαμέλης  
**Μέλη:** Α. Αρδαβάνης  
Ε. Μπριασούλης

## 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

δός μοι πά στώ... ..	23
<i>Ε. Μπριασούλης</i>	
<b>ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ</b>	
Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης .....	24
<i>Δ. Πεκτασίδης, Α. Γαγλία, Ε. Πεκτασίδη</i>	
Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση προχωρημένου καρκίνου του νεφρού .....	35
<i>Δ. Ματθαίος, Κ. Αμαραντίδης, Σ. Κακολύρης</i>	
<b>ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΠΟΥ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ</b>	
Παρακολούθηση γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού: [Εντατική] .....	38
<i>Ε. Ραζή</i>	
Παρακολούθηση ασθενών με αρχόμενο καρκίνο μαστού: [Μη εντατική] .....	41
<i>Μ. Βασιλομανωλάκης</i>	
<b>ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΜΠΑΓΩΝ ΟΓΚΩΝ</b>	
Τελευταίες εξελίξεις στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία συμπαγών όγκων:.....	44
<b>Καρκίνος του μαστού</b>	
<i>Χ.Π. Καλόφωνος, Α.Κ. Κούτρας</i>	
Επικουρική χημειοθεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου: State of the art .....	48
<i>Α. Αρδαβάνης</i>	
Εξελίξεις στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα .....	53
<i>Χ.Σ. Κουρούσης</i>	
Νεότερα δεδομένα και εξελίξεις στην συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου .....	58
<b>κεφαλής-τραχήλου</b>	
<i>Κ.Δ. Δηλανά, Κ.Ν. Συρίγος</i>	
<b>ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΟΔΗΓΙΑ ΓΙΑ ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ: ΘΕΣΕΙΣ</b>	
Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες: Οφέλη και προκλήσεις.....	68
<b>Η άποψη της φαρμακευτικής βιομηχανίας</b>	
<i>Δ. Θωμαΐδου</i>	
Η άποψη της Ιατρικής κοινότητας για την Ευρωπαϊκή Οδηγία για κλινικές μελέτες .....	72
<b>σε ανθρώπους. Τροχοπέδη ή πρόοδος;</b>	
<i>Δ. Σκάρλος</i>	
<b>ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ</b>	
Πρόληψη του καρκίνου - ο ρόλος της χημειοπροφύλαξης .....	77
<i>Μ.Β. Καραμούζης</i>	
Χημειοπροφύλαξη σε ορμονοευαίσθητους όγκους .....	88
<i>Α.Κ. Κούτρας</i>	
Εμβόλια – το παράδειγμα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας .....	100
<i>Β. Μποζιονέλου</i>	

<b>Νέοι Μοριακοί Στόχοι Χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο</b> .....	104
<i>I.Σ. Μπάκα</i>	
<b>ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΑΝΤΟΧΗ ΤΟΥ ΚΟΣΤΟΥΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ</b>	
<b>Εκτίμηση του κόστους θεραπείας των κακοηθών όγκων</b> .....	111
<i>Γ. Αραβαντινός</i>	
<b>Η δυνατότητα κάλυψης του κόστους από τις υπηρεσίες υγείας και οι προοπτικές της</b> .....	115
<i>N. Μανιαδάκης</i>	
<b>Μηχανισμοί έγκρισης κυκλοφορίας νέων αντικαρκινικών φαρμάκων από διεθνείς οργανισμούς</b> ....	117
<i>Γ.Π. Σταθόπουλος</i>	
<b>ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟ-ΑΚΤΙΝΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΑΝΩΤΕΡΟΥ ΠΕΠΤΙΚΟΥ</b>	
<b>Περιεγχειρητική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του οισοφάγου</b> .....	119
<i>B. Μπαρμπούνης</i>	
<b>Περιεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του οισοφάγου</b> .....	123
<i>Π.Γ. Τσέκερης</i>	
<b>Περιεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία στον καρκίνο στομάχου</b> .....	127
<i>A. Μπάμας</i>	
<b>Η ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου</b> .....	130
<i>Γ.Α. Πλατανιώτης</i>	
<b>ΕΞΕΛΙΣΣΟΜΕΝΕΣ ΚΑΙΝΟΤΟΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ</b>	
<b>Αναστολείς πρωτεασώματος και φαρνεσουλτρανσφεράσης</b> .....	133
<i>Γ. Πενθερουδάκης</i>	
<b>Μετρονομική Χημειοθεραπεία</b> .....	136
<b>MOLECULAR ONCOLOGY: THE COMING OF AGE</b>	
<b>Molecular oncology: the coming of age</b> .....	148
<i>Martin F Fey</i>	
<b>Οδηγίες για τους συγγραφείς</b> .....	150

2006  
Vol 5(B)  
No 1

# FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

## Contents

*Educational Themes*

*of the  
13rd Hellenic Congress of Clinical Oncology*

## δός μοι πά στώ...

Στην “κινούμενη άμμο” έντονα περιδινούμενης βιοϊατρικής επιστήμης και δυναμικά εξελισσόμενων βιοτεχνολογικών δυνατοτήτων και υπό την πίεση γιγαντούμενης πληροφόρησης και συσσώρευσης πολλά υποσχόμενων δεδομένων της προκλινικής έρευνας που αναζητούν διεξόδους κλινικής δοκιμής επαλήθευσης και μετάφρασης, η κλινική ογκολογία αντιδρά με διαρκή επανατοποθέτηση. Αξιολογεί και αφομοιώνει παραγόμενα δεδομένα και επανακαθορίζει σταθερά σημεία αναφοράς της ορθής κλινικής πρακτικής της.

Σε αυτό το τεύχος καταγράφεται επικαιροποιημένη γνώση κλινικής ογκολογίας που αφορά σε θέματα βέλτιστης μέριμνας του ογκολογικού αρρώστου και επιστημονικός προβληματισμός και κριτική πάνω στις σύγχρονες ερευνητικές ροές που τέμνουν κλινική και μεταφραστική έρευνα. Πρόκειται για θέσεις και ερωτήματα, προσανατολισμούς και ανιχνεύσεις που παρουσιάστηκαν στο 13ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας δίπλα στην λίμνη της Παμβώτιδας τον Απρίλιο του 2006

Η ογκολογική έρευνα αναζητά σημεία προσανατολισμού στους ορίζοντες της επιστήμης και του κλινικού προβληματισμού και η κλινική πράξη χρειάζεται σημεία αναφοράς στην επιστημονική έρευνα και συμφωνία για να προχωρεί, να ορθοπατεί.

### Ε. Μπριασούλης



## Σύγχρονες απόψεις για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Δ. Πεκτασίδης<sup>1</sup>, Α. Γαγλία, Ε. Πεκτασίδα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι ο 5<sup>ος</sup> συχνότερος καρκίνος στις ΗΠΑ. Το 2002 καταγράφηκαν στις ΗΠΑ 56500 νέες περιπτώσεις καρκίνου της ουροδόχου κύστης και 12600 θάνατοι<sup>1</sup>. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση καταγράφονται ετησίως 23 νέες περιπτώσεις/100000κατοίκους και 10 θάνατοι/100000 κατοίκους. Περίπου το 20% των νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι τοπικά εκτεταμένα διηθητικά καρκινώματα και το 5% μεταστατικά. Επιπλέον, 50% των ασθενών που υποβάλλονται σε ριζική κυστεκτομή για διηθητικό καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης θα υποτροπιάσουν και συνήθως οι υποτροπές αυτές θα χρειασθούν αντιμετώπιση με συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Επομένως ο ανεγχείρητος καρκίνος της ουροδόχου κύστης αποτελείται από 3 ευδιάκριτες υποομάδες: την ανεγχείρητη νόσο με τοπική επέκταση και διήθηση των πυελικών ή παρα-αορτικών λεμφαδένων, τη μεταστατική νόσο κατά την πρωτοδιάγνωση και την υποτροπή της νόσου μετά τη ριζική κυστεκτομή. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (1):24-34.**

### Συστηματική χημειοθεραπεία για τον ανεγχείρητο καρκίνο της ουροδόχου κύστης

#### Μονοθεραπεία

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο είναι χημειοευαίσθητος όγκος. Αρκετοί αντινεοπλασματικοί παράγοντες είναι δραστικοί στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. Στον πίνακα 1 φαίνονται τα δραστικά φάρμακα στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο. Οι ανταποκρίσεις κυμαίνονται από 14% έως 46%, συνήθως είναι μερικές και μικρής διάρκειας, κυμαινόμενες μεταξύ 3-4 μηνών. Μεταξύ των παλαιότερων φαρμάκων η πλατίνα και η μεθοτρεξάτη είναι οι πλέον δραστικοί παράγοντες με ανταποκρίσεις γύρω στο 30%<sup>2</sup>, ενώ η δοξορουβικίνη, η 5-φθοριοουρακίλη, η βινμπλα-

**Πίνακας 1.** Δραστικά φάρμακα στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο

Φάρμακο	Ανταπόκριση (%)
Πλατίνα	24
Καρβοπλατίνα	14
Μεθοτρεξάτη	29
Δοξορουμπικίνη	17
Βινμπλαστίνη	16
Κυκλοφωσφαμίδη	31
5-φθοριοουρακίλη	17
Μιτομυκίνη	13
Ιφωσφαμίδη	28
Δοσιταξέλη	31
Πακλιταξέλη	46
Γεμισταμπίνη	22

στίνη, η ιφωσφαμίδη, η μιτομυκίνη κ.ά. έχουν δώσει μικρότερες ανταποκρίσεις που κυμαίνονται από 13% έως 21%. Η καρβοπλατίνα ως μονοθεραπεία

<sup>1</sup>Πανεπιστήμιο Αθηνών, e-mail: pectacid@otenet.gr

έχει μικρότερη αποτελεσματικότητα από την πλατίνα, με ανταπόκριση κάτω από 20%<sup>3</sup>. Νεότεροι παράγοντες όπως οι ταξάνες (πακλιταξέλη, ντοσιταξέλη) και η γεμοιταμπίνη έχουν δείξει αποτελεσματικότητα στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο με ανταποκρίσεις για την πακλιταξέλη γύρω στο 42% και πλήρεις υφέσεις 27%<sup>4</sup>, η ντοσιταξέλη 38%<sup>5</sup> και η γεμοιταμπίνη 23-29% με πλήρη ύφεση 4-13%<sup>6</sup>.

### Συνδυασμένη χημειοθεραπεία

Τα σχήματα που χρησιμοποιούνται τα τελευταία είκοσι χρόνια έχουν βάση την πλατίνα, αφού έχει αποδειχθεί η συνέργεια της με τα περισσότερα δραστικά φάρμακα. Από το 1983 η βασική θεραπεία του ανεγχείρητου καρκίνου της ουροδόχου κύστης είναι το σχήμα MVAC (Μεθοτρεξάτη, Βινμπλαστίνη, Δοξορουμπικίνη, Πλατίνα) με συνολική ανταπόκριση μέχρι και 70%, 3-ετή επιβίωση 20-25% και μέση επιβίωση 13 μήνες<sup>7</sup>. Ενδιαφέρουσα παρατήρηση ήταν η μακρόχρονη επιβίωση στο 12% των ασθενών στους οποίους αφαιρέθηκε η υπολειπόμενη μετά τη χημειοθεραπεία νόσο. Οι ασθενείς με δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες (ηπατικές και οστικές μεταστάσεις, κακή γενική κατάσταση και αυξημένη αλκαλική φωσφατάση) είχαν πολύ χειρότερη διάμεση επιβίωση (4.4 έναντι 18.2 μήνες). Επιπλέον το σχήμα MVAC βρέθηκε να υπερέχει της μονοθεραπείας με πλατίνα στις ανταποκρίσεις, στο ποσοστό των πλήρων υφέσεων, τη διάρκεια των ανταποκρίσεων και τη συνολική επιβίωση υποδεικνύοντας το ρόλο της συνδυασμένης χημειοθεραπείας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης<sup>8</sup>. Έτσι ήταν φυσικό να αναπτυχθούν διάφοροι συνδυασμοί από τα αποδεδειγμένα δραστικά για τη νόσο φάρμακα. Η μειωμένη πενταετής επιβίωση και η αυξημένη τοξικότητα του MVAC οδήγησαν στη μελέτη και άλλων συνδυασμών με βάση την πλατίνα. Ο συνδυασμός CMV (Πλατίνα, Μεθοτρεξάτη, Βινμπλαστίνη) συγκρίθηκε με το συνδυασμό μεθοτρεξάτη, βινμπλαστίνη σε 214 ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο και βρέθηκε ανώτερος (επιβίωση ελεύθερη υποτροπής 4.5 έναντι 2.5 μήνες, 1-έτους επιβίωση 28% έναντι 16%)<sup>9</sup>. Η προσθήκη της ιφωσφαμίδης στο σχήμα CMV οδήγησε στην ανάπτυξη του σχήματος CMVI και η απομάκρυνση της βινμπλαστίνης από το σχήμα MVAC οδήγησε στο σχήμα CISCA (Πλατίνα, Δοξορουμπικίνη, Κυκλοφωσφαμίδη). Το σχήμα CISCA συγκρίθηκε με το σχήμα MVAC και βρέθηκε υποδεέστερο<sup>10</sup>. Το σχήμα

CMV είναι καλά ανεκτό, θεωρείται από πολλούς κατώτερο του MVAC από πλευράς αποτελεσματικότητας, αλλά ουδέποτε έχει συγκριθεί σε τυχαioποιημένες μελέτες απευθείας με το σχήμα MVAC

Η μειωμένη πενταετής επιβίωση (5-15%) και η αυξημένη τοξικότητα του MVAC (ουδετεροπενία grade II-IV 20-30%, ουδετεροπενική σήψη >10%, σοβαρή θληννογονίτιδα 10-20%, τοξικοί θάνατοι 3-4%) οδήγησαν στη δοκιμασία και άλλων στρατηγικών επιλογών με βάση την πλατίνα. Έγινε περαιτέρω προσπάθεια να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της χημειοθεραπείας με εντατικοποίηση του MVAC και υποστήριξη των ασθενών με αυξητικούς παράγοντες. Αποδείχθηκε ότι η δόση του MVAC μπορεί να αυξηθεί κατά 60% είτε αυξάνοντας τις δόσεις των φαρμάκων είτε μειώνοντας τα χρονικά διαστήματα μεταξύ των κύκλων. Αποτέλεσμα της εντατικοποίησης ήταν να αυξηθούν οι πλήρεις υφέσεις στο 20%<sup>11</sup>. Η καρβοπλατίνη δοκιμάστηκε προκειμένου να αντικαταστάσει την πλατίνα σε κάποια σχήματα ως λιγότερο τοξική και εύκολη στη χορήγηση, αλλά συνολικά αποδείχθηκε λιγότερο αποτελεσματική (ανταποκρίσεις 56% έναντι 39%, επιβίωση 16 έναντι 9 μήνες)<sup>12</sup>. Η πλατίνα βρέθηκε να έχει συνεργική δράση με τη γεμοιταμπίνη και ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης-πλατίνας (GC) σε μελέτες φάσης II ήταν ασφαλής και έδωσε συνολική ανταπόκριση 57%, πλήρεις υφέσεις 19% και διάμεση επιβίωση 13.2 μήνες. Ουδετεροπενία grade III παρουσίασε το 39% των ασθενών, εμπύρετη ουδετεροπενία 2 ασθενείς και θρομβοπενία grade III 55%<sup>13-15</sup>. Ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης-πλατίνας (GC) μετά διάμεση παρακολούθηση 19 μηνών αποδείχθηκε λιγότερο τοξικός (αναιμία grade III-IV 18% έναντι 27%, θρομβοπενία grade III-IV 21% έναντι 57%, ουδετεροπενία grade III-IV 71 έναντι 82%, ουδετεροπενική σήψη 1% έναντι 12%, θληννογονίτιδα grade III-IV 1% έναντι 22%, αλωπεκία 11% έναντι 55%, τοξικός θάνατος 1% έναντι 3%) και ισάξιος με το MVAC όσον αφορά στη συνολική ανταπόκριση (54.3% έναντι 55%) τις πλήρεις υφέσεις (12.2% έναντι 11.9%) και διάμεση επιβίωση 13.8 έναντι 14.8 μήνες), μετά διάμεση παρακολούθηση 19 μηνών σε 405 ασθενείς με T4b νόσο, λεμφαδενικές μεταστάσεις η/και μεταστατική νόσο<sup>16</sup>. Ως αποτέλεσμα ο συνδυασμός GC θεωρείται σήμερα η δεύτερη καθιερωμένη, μαζί με το MVAC, θεραπεία στην τοπικά εκτεταμένη η μεταστατική νόσο. Το μεγαλύτερο κόστος του μπορεί να περιορίσει τη χρήση του σε μερικά κέντρα, αλλά αυτό μπορεί να αντισταθμισθεί από τις λιγότερες μέρες παραμονής στο

**Πίνακας 2.** Τυχαιοποιημένες μελέτες στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Μελέτη	Σχήμα	N	RR (%)	PFS	OS
Loehrer	MVAC	126	39	NR	12.5*
	CDDP	150	12		8.2
Logothetis	MVAC	65	65	NR	12.6*
	CISCA	55	46		10
MRC	CMV	108	46	5.5*	7*
	MV	106	19	3	4.5
Maase	GC	203	49	7.4	13.8
	MVAC	202	46	7.4	14.8
EORTC	HDMVAC	134	62	9.1*	15.5
	MVAC	129	50	8.2	14.1
HeCOC	MVAC	109	54	9.4*	14.2*
	DC	111	37	6.1	9.3

νοσοκομείο για τη χορήγηση του MVAC και τις λιγότερες εισαγωγές για την αντιμετώπιση των παρενεργειών του. Τα μακροχρόνια αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν πρόσφατα επιβεβαίωσαν ότι το ελεύθερο υποτροπής διάστημα και η συνολική επιβίωση δεν διέφεραν μεταξύ των δύο σχημάτων (GC: ελεύθερο υποτροπής διάστημα: 9.8%, συνολική επιβίωση: 13%, MVAC; ελεύθερο υποτροπής διάστημα: 11.3%, συνολική επιβίωση: 15.3%<sup>7</sup> (Πίνακας 2)

Σε μία προσπάθεια να βελτιωθούν τα αποτελέσματα συγκρίθηκε από την EORTC το εντατικοποιημένο MVAC (HD MVAC) με χορήγηση G-CSF με το κλασικό MVAC. Το HD MVAC ήταν λιγότερο τοξικό από το κλασικό MVAC. Η συνολική ανταπόκριση και το ελεύθερο υποτροπής διάστημα ήταν σημαντικά καλύτερα στο HD MVAC, αλλά η συνολική επιβίωση δεν διέφερε μεταξύ των δύο σχημάτων<sup>18</sup>. Με μακρύτερη παρακολούθηση επιβεβαιώθηκαν τα αρχικά αποτελέσματα με hazard ratios για το ελεύθερο υποτροπής διάστημα και τη συνολική επιβίωση 0.73 και 0.76 αντίστοιχα, και ποσοστά 2-ετούς και 5-ετούς επιβίωσης 36% και 21% για το HD MVAC και 26% και 13% για το κλασικό MVAC<sup>19</sup>.

N: αριθμός, RR: ανταπόκριση, PFS: επιβίωση ελεύθερη υποτροπής, OS: συνολική επιβίωση

### Μονοθεραπεία με ταξάνες

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει την αποτελεσματικότητα της πακλιταξέλης ως μονοθεραπεία στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης με μέση ανταπόκριση 42% σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε χημειοθεραπεία και 9% σε προθεραπευθέντες με πλατίνα ασθενείς<sup>20-23</sup>. Επίσης η δοσιταξέλη έδειξε αποτελεσματικό-

τητα ως πρώτης γραμμής μονοθεραπεία, αλλά και σε ασθενείς ανθεκτικούς στην πλατίνα, με αντίστοιχες ανταποκρίσεις 31% και 13%<sup>24,25</sup> (Πίνακας 3)

**Πίνακας 3.** Αποτελέσματα μονοθεραπείας με ταξάνες

	1ης γραμμής	Προθεραπευθέντες
Φάρμακο	RR	RR
Πακλιταξέλη	42%	9%
Ντοσιταξέλη	31%	13%

RR: συνολική ανταπόκριση

### Ταξάνες σε συνδυασμό με πλατίνα

Πολλές μελέτες φάσης II έχουν διερευνήσει το συνδυασμό πακλιταξέλης και πλατίνας στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης. (Πίνακας 4). Σε μία μελέτη της ECOG, 52 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη σε δόση 175 mg/m<sup>2</sup> και πλατίνα σε δόση 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε 21 ημέρες<sup>26</sup>. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 50% και οι πλήρεις υφέσεις 8%. Η τοξικότητα του σχήματος ήταν μέτρια με την ουδετεροπενία (χωρίς πυρετό) και τη νευροτοξικότητα να είναι οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε άλλη μελέτη με μικρότερη δόση πακλιταξέλης (135 mg/m<sup>2</sup>) και πλατίνας (70 mg/m<sup>2</sup>) υπήρξαν 38% μερικές υφέσεις και 32% πλήρεις υφέσεις. Δεν υπήρξε ουδετεροπενία ή θρομβοπενία grade IV<sup>27</sup>.

Τουλάχιστον 3 μελέτες έχουν διερευνήσει την αποτελεσματικότητα και τοξικότητα του συνδυασμού ντοσιταξέλης και πλατίνας. (Πίνακας 5) Σε μία πολυκεντρική μελέτη φάσης II, 38 ασθενείς υποβλήθηκαν σε 1<sup>η</sup> γραμμής χημειοθεραπεία με ντοσιταξέλη σε δόση 75 mg/m<sup>2</sup> και πλατίνα σε δόση 75 mg/m<sup>2</sup> κάθε 21 ημέρες.

**Πίνακας 4.** Μελέτες με πακλιταξέλη και πλατίνα

<i>Taxoi mg/ml</i>	<i>Cisplatin mg/m<sup>2</sup></i>	<i>N</i>	<i>RR %</i>	<i>OS mo</i>
170	70	20	65	NR
135	70	29	72	13
175	75	52	50	10.6

RR: συνολική ανταπόκριση, OS: συνολική επιβίωση, mo: μήνες, NR: δεν αναφέρονται

**Πίνακας 5.** Μελέτες με ντοσιταξέλη και πλατίνα

<i>Taxotere mg/m<sup>2</sup></i>	<i>Cisplatin mg/m<sup>2</sup></i>	<i>N</i>	<i>RR %</i>	<i>OS mo</i>
75	75	66	52	8.0
75	75	25	60	13.6
75	75	26	62	8.2

RR: συνολική ανταπόκριση, OS: συνολική επιβίωση, mo: μήνες

Υπήρξαν 7 (19%) πλήρεις υφέσεις και 15 (39%) μερικές υφέσεις και η συνολική επιβίωση ήταν 10.4 μήνες. Ουδετεροπενία grade = III παρατηρήθηκε σε 27 ασθενείς, ενώ υπήρξαν 5 επεισόδια εμπύρετης ουδετεροπενίας<sup>28</sup>. Στη δεύτερη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ακριβώς το ίδιο σχήμα. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 60% και οι πλήρεις υφέσεις 26%. Ουδετεροπενία grade III-IV καταγράφηκε στο 56%. Λιγότερο συχνές παρενέργειες ήταν η νευροτοξικότητα και η κατακράτηση υγρών<sup>29</sup>. Στην τρίτη μελέτη χορηγήθηκε το ίδιο σχήμα σε συνδυασμό με G-CSF. Η ανταπόκριση ήταν παρόμοια, αλλά η αιματολογική τοξικότητα μικρότερη<sup>30</sup>. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας 224 ασθενείς έλαβαν ντοσιταξέλη 75 mg/m<sup>2</sup> και πλατίνα (DC) 75 mg/m<sup>2</sup> (111 ασθενείς) κάθε 21 ημέρες η το σχήμα MVAC (109 ασθενείς). Αν και το σχήμα DC είχε μικρότερη αιματολογική τοξικότητα και εμπύρετη ουδετεροπενία, η συνολική ανταπόκριση (54.2% έναντι 37.4%), το διάμεσο διάστημα μέχρι την υποτροπή (9.4 έναντι 6.1 μήνες) και η διάμεση επιβίωση (14.3 έναντι 9.3 μήνες) ήταν καλύτερα στο σχήμα MVAC<sup>31</sup>. Πιθανόν το υποδεέστερο αποτέλεσμα να οφείλεται στο γεγονός ότι στο σκέλος DC ήταν μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ECOG PS 2 (DC ~24.5%, MVAC: 12%).

#### Πακλιταξέλη σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη

Σε μία πιλοτική μελέτη με 16 ασθενείς όπου η δόση της καρβοπλατίνης διατηρήθηκε σταθερή (AUC 6) και αυξήθηκε βαθμιαία η δόση της πακλιταξέλης από 150 σε 225 mg/m<sup>2</sup> παρατηρήθη-

καν 2 πλήρεις και 7 μερικές υφέσεις<sup>32</sup>. Η προτεινόμενη δόση της πακλιταξέλης για μελέτες φάσης II ήταν τα 225 mg/m<sup>2</sup>. Ακολούθησαν πολλές μελέτες φάσης II όπου χορηγήθηκαν δόσεις πακλιταξέλης από 150-225 mg/m<sup>2</sup> και καρβοπλατίνης με AUC 5-6 και επιτεύχθηκαν συνολικές ανταποκρίσεις 14-65% και πλήρεις υφέσεις 0-40%.

Το σχήμα ήταν καλά ανεκτό με ήπια αιματολογική και νευρολογική τοξικότητα. Η ECOG συνέκρινε σε μία μελέτη φάσης III το σχήμα MVAC με το συνδυασμό καρβοπλατίνης (AUC 6) και πακλιταξέλης 225 mg/m<sup>2</sup>. Μετά 2.5 έτη η μελέτη έκλεισε λόγω μειωμένου αριθμού εισαγωγών στο πρωτόκολλο<sup>33</sup>.

#### Πακλιταξέλη σε συνδυασμό με ιφωσφαμίδη

Οι Sweeney και συν χορήγησαν σε 26 ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο, εκ των οποίων 13 ήταν προθεραπευθέντες με πλατίνα, το συνδυασμό ιφωσφαμίδης σε δόση 1 g/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1-4 και πακλιταξέλης 135 mg/m<sup>2</sup> σε 24h έγχυση την ημέρα 4 με υποστήριξη G-CSF<sup>34</sup>. Αιματολογική τοξικότητα grade III παρατηρήθηκε σε 12 ασθενείς, χωρίς να σημειωθεί εμπύρετη ουδετεροπενία. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 30.7% με 3 πλήρεις υφέσεις και 1 μερική ύφεση στους 13 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία.

#### Πακλιταξέλη σε συνδυασμό με γεμοιταμπίνη

Σε δύο μελέτες φάσης II ο συνδυασμός πακλιταξέλης με γεμοιταμπίνη σε προθεραπευθέντες ασθενείς έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>35,36</sup>.

Σε άλλη μελέτη φάσης II σε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενα χημειοθεραπεία, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με πακλιταξέλη 110 mg/m<sup>2</sup> και γεμοιταμπίνη 1000 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1, 8 και 15<sup>37</sup>. Λόγω πνευμονικής τοξικότητας οι δόσεις των φαρμάκων μειώθηκαν σε 90 mg/m<sup>2</sup> και 800 mg/m<sup>2</sup>. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 69% και οι πλήρεις υφέσεις 41%. Παρά το υψηλό ποσοστό ανταπόκρισης οι συγγραφείς δεν προτείνουν το σχήμα αυτό για τη θεραπεία του ουροθηλιακού καρκίνου λόγω της αυξημένης πνευμονικής τοξικότητας.

#### *Ντοσιταξέλη σε συνδυασμό με γεμοιταμπίνη*

Ο συνδυασμός ντοσιταξέλης 40 mg/m<sup>2</sup> και γεμοιταμπίνης 800 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 8 κάθε 21 ημέρες μελετήθηκε σε 29 προθεραπευθέντες ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο<sup>38</sup>. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 17% με 1 πλήρη ύφεση και διάμεση επιβίωση 7.7 μήνες. Η τοξικότητα ήταν μέτρια και περιλάμβανε ουδετεροπενία, ανορεξία και αδυναμία.

#### *Συνδυασμοί πακλιταξέλης σε τριπλέτες*

Σε μία προσπάθεια να βελτιωθούν τα αποτελέσματα χρησιμοποιήθηκαν σχήματα τριπλέτες. Ο συνδυασμός ιφωσφαμίδης (1.5 g/m<sup>2</sup> για 3 ημέρες), πακλιταξέλης (200 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1) και πλατίνας (70 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1) κάθε 28 ημέρες (ITP) σε 30 ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο έδωσε συνολική ανταπόκριση 68% και διάμεση επιβίωση 18 μήνες<sup>39</sup>. Η μελέτη συνεχίστηκε σε άλλους 15 ασθενείς χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες με υποστήριξη G-CSF<sup>40</sup>. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην τοξικότητα μεταξύ των 2 σχημάτων. Αν και η ουδετεροπενία grade III-IV ήταν 45%, η εμπύρετη ουδετεροπενία ήταν μόνο 3.3%. Η διάμεση επιβίωση ήταν 20 μήνες, από τις υψηλότερες στον ουροθηλιακό καρκίνο<sup>41</sup>. Ακολούθησε από την ίδια ομάδα η διαδοχική χορήγηση με πέντε φάρμακα, ήτοι 6 κύκλους αδριαμυκίνης και γεμοιταμπίνης κάθε 2 εβδομάδες με υποστήριξη G-CSF ακολουθούμενους από 4 κύκλους ITP κάθε 21 ημέρες με υποστήριξη G-CSF<sup>42</sup>. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 73%, η οποία είναι μεγαλύτερη από εκείνη που επιτυγχάνεται από το κάθε σχήμα χωριστά. Εναλλασόμενο σχήμα αδριαμυκίνης και γεμοιταμπίνης με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη διερευνάται σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Επίσης οι Bellmunt και συν. και η Ισπανική Ογκολογική για τον

ουρολογικό καρκίνο χρησιμοποίησαν το συνδυασμό πακλιταξέλης (80 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1 και 8), γεμοιταμπίνης (800 mg/m<sup>2</sup> τις ημέρες 1, 8) και πλατίνας (70 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1) κάθε 21 ημέρες (GCP) σε 58 ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο, ο οποίος έδωσε συνολική ανταπόκριση 77.6%, πλήρη ύφεση 27.6% και διάμεση επιβίωση 24 μήνες για το τμήμα της φάσης I της μελέτης<sup>43</sup>. Όμως, οι Lorusso και συν χρησιμοποίησαν τον ίδιο συνδυασμό και πέτυχαν συνολική ανταπόκριση 43% και πλήρη ύφεση 12%<sup>44</sup>. Οι Pectasides και συν χρησιμοποίησαν το συνδυασμό ντοσιταξέλης, γεμοιταμπίνης και πλατίνας σε εβδομαδιαία βάση σε 35 ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο και πέτυχαν συνολική ανταπόκριση 65% και διάμεση επιβίωση 15.5 μήνες<sup>45</sup>. Σε μία μελέτη φάσης II διερευνήθηκε η αποτελεσματικότητα του συνδυασμού καρβοπλατίνης AUC 5, πακλιταξέλης 200 mg/m<sup>2</sup> την ημέρα 1 και γεμοιταμπίνης 800 mg/m<sup>2</sup> την 1<sup>η</sup> και 8<sup>η</sup> ημέρα<sup>34</sup>. Από τους 47 αξιολογηθέντες ασθενείς 15 (32%) είχαν πλήρη ύφεση, 17 (36%) μερική ύφεση και η διάμεση επιβίωση 14.7 ημέρες. Ανταποκρίσεις υπήρξαν σε όλες τις μεταστάσεις και μάλιστα 15 από τους 22 ασθενείς είχαν σπλαγχνικές μεταστάσεις. Το σχήμα αυτό χρησιμοποιείται συχνά σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, αλλά δεν έχει συγκριθεί ακόμη σε τυχαίοποιημένες μελέτες με συνδυασμούς με 2 φάρμακα<sup>46</sup>. Οι Hainsworth και συν χρησιμοποίησαν τον ίδιο συνδυασμό σε 60 ασθενείς και πέτυχαν υποδεέστερα αποτελέσματα, ήτοι συνολική ανταπόκριση 43%, πλήρη ύφεση 12% και διάμεση επιβίωση 11 μήνες<sup>47</sup>. Επίσης οι Lara και συν χρησιμοποίησαν την τριπλέτα πακλιταξέλης (100 mg/m<sup>2</sup>), γεμοιταμπίνης (800-1000 mg/m<sup>2</sup>) και μεθοτρεξάτης (30 mg/m<sup>2</sup>) τις ημέρες 1 και 8 κάθε 21 ημέρες<sup>48</sup>. Από τους 21 αξιολογηθέντες ασθενείς υπήρξαν 6 πλήρεις και 6 μερικές υφέσεις με συνολική ανταπόκριση 57%. Η διάμεση χωρίς υποτροπή επιβίωση ήταν 9.2 μήνες και η συνολική επιβίωση 18 μήνες. Η κύρια παρενέργεια ήταν η ουδετεροπενία (grade III 39%, grade IV 17%).

Ασθενείς με ανεγχείρητη η υποτροπιάζουσα νόσο χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις παριστούν μίας ευνοϊκής πρόγνωσης ομάδα σε σύγκριση με τους ασθενείς με σπλαγχνικές μεταστάσεις<sup>49-51</sup>. Οι ασθενείς αυτοί έχουν σταθερό όφελος από σχήματα που περιέχουν πλατίνα, με πλήρεις υφέσεις και 5-ετή επιβίωση σταθερά μεγαλύτερα από 10% και 30%, αντίστοιχα. Δυστυχώς, πολλοί ασθενείς θα υποτροπιάσουν και θα πεθάνουν από τη νόσο. Οι ασθενείς που θα πετύχουν

πλήρη ύφεση με τη χημειοθεραπεία έχουν μεγάλη πιθανότητα να επιζήσουν επί μακρόν<sup>52</sup>. Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς πετυχαίνουν μερική ύφεση, μεγάλη σημασία για την υπολειπόμενη νόσο έχει η τοπική αντιμετώπιση με ακτινοθεραπεία και χειρουργική επέμβαση. Ασθενείς που έχουν πλήρη ύφεση με χημειοθεραπεία και χειρουργική αφαίρεση της υπολειπόμενης νόσου έχουν 5-ετή επιβίωση που ξεπερνά το 30%<sup>52,53</sup>. Σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν είναι κατάλληλοι για χειρουργική επέμβαση τότε η υπολειπόμενη νόσος θα πρέπει να ακτινοβολείται<sup>54</sup>.

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης εμφανίζεται κατά μέσο όρο στα 65 έτη με 10% των ασθενών να είναι μεγαλύτεροι των 85 ετών. Στους ασθενείς αυτής της ηλικίας αυξάνεται η πιθανότητα να συνυπάρχουν παθήσεις που εμποδίζουν τη λήψη της πλατίνας, όπως καρδιολογικά και νεφρολογικά προβλήματα. Έτσι σχήματα με καρβοπλατίνη φυλάσσονται για ασθενείς με αδυναμία να λάβουν πλατίνα. Μόνο η αυξημένη ηλικία δεν αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της θεραπείας. Αντιθέτως, ανεξάρτητοι αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι το PS (performance status) <80 (κλίμακα Karnofsky) και οι σπλαχνικές μεταστάσεις. Τελευταία οι ταξάνες έχουν δώσει ανταποκρίσεις 38-42% ως πρώτης γραμμής μονοθεραπεία και μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ηλικιωμένους ασθενείς με κακό PS και επηρεασμένη νεφρική λειτουργία γιατί οι ταξάνες καθαίρονται μέσω του ήπατος. Επίσης σε ασθενείς με αδυναμία να λάβουν πλατίνα έχει χρησιμοποιηθεί και γεμοιταμπίνη. Σε 3 μελέτες χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός καρβοπλατίνης και γεμοιταμπίνης<sup>55-57</sup>. Οι Linardou και συν<sup>55</sup> χρησιμοποίησαν το συνδυασμό καρβοπλατίνης (AUC 4, ημέρα 1) και γεμοιταμπίνης (1000 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8) σε 56 ασθενείς με ECOG PS 2, ηλικία > 75 ετών και κάθαρση κρεατινίνης < 50 ml/min. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 36%, το διάμεσο μέχρι την υποτροπή διάστημα 4.8 μήνες, η συνολική επιβίωση 7.2 μήνες και η επιβίωση 1-έτους 26%. Ουδετεροπενία grade III-IV παρατηρήθηκε στο 27% των ασθενών, 2 ασθενείς ανέπτυξαν εμπύρετη ουδετεροπενία, ενώ υπήρξαν και 2 τοξικοί θάνατοι. Σε άλλη μελέτη σε 17 ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγήθηκε ο συνδυασμός καρβοπλατίνης (AUC 5, ημέρα 1) και γεμοιταμπίνης (1000 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8) κάθε 21 ημέρες<sup>56</sup>. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 56%, με 2 πλήρεις και 7 μερικές υφέσεις. Η πιο σημαντική τοξικότητα ήταν η μυελοκαταστολή, ενώ υπήρξε και 1 τοξικός θάνα-

τος από εμπύρετη ουδετεροπενία. Τέλος, στην 3<sup>η</sup> μελέτη σε 16 ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγήθηκε ο συνδυασμός καρβοπλατίνης (AUC 4.5-5, ημέρα 1) και γεμοιταμπίνης (1000 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8) κάθε 21 ημέρες<sup>57</sup>. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 44%, με 1 πλήρη και 6 μερικές υφέσεις. Σε 3 άλλες μελέτες σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία χορηγήθηκε πακλιταξέλη (175-225 mg/m<sup>2</sup>) η ντοσιταξέλη (100 mg/m<sup>2</sup>) ως μονοθεραπεία<sup>58-60</sup>. Υπήρξαν 5/11 μερικές υφέσεις και διάμεση επιβίωση 11 μήνες με τη ντοσιταξέλη<sup>58</sup>, ενώ με την πακλιταξέλη οι αντίστοιχοι αριθμοί ήταν 30.8% και 9 μήνες<sup>60</sup>.

Η έρευνα τελευταία έχει επικεντρωθεί στην ανακάλυψη νέων μοριακών στόχων στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης με σκοπό την εξατομίκευση θεραπείας, όπως έχει γίνει με άλλα νεοπλασμάτα, πχ τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου και το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Πολλές μελέτες έχουν δείξει την προγνωστική αξία στο μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης των ογκογονιδίων, των ογκοκατασταλτικών γονιδίων και της υπερέκφρασης πρωτεϊνών, ενζύμων ή παραγόντων που σχετίζονται με την αγγειογένεση<sup>61</sup>. Πρόσφατα, δείχθηκε ότι μεταβολές στην έκφραση του p53 συνδυάζονται με αντίσταση στην εισαγωγική χημειοθεραπεία<sup>62</sup>, αντίθετα όμως σε άλλη αναδρομική μελέτη οι μεταλλάξεις του p53 συνδυάστηκαν με όφελος στην προφυλακτική με βάση την πλατίνα χημειοθεραπεία<sup>63</sup>. Ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) έχει βρεθεί να υπερεκφράζεται στο 31-48% των καρκίνων της ουροδόχου κύστης και έχει συσχετιστεί με χειρότερη πρόγνωση και προχωρημένο στάδιο νόσου<sup>64</sup>. Η gefinitib βρέθηκε να έχει δραστηριότητα σε προκλινικά μοντέλα (2 κυτταρικές σειρές) ουροδόχου κύστης<sup>65</sup>. Βάσει των δεδομένων αυτών δοκιμάστηκε ο αναστολέας της τυροσινικής κίνησης gefinitib ως μονοθεραπεία σε προθεραπευμένους ασθενείς, με πτωχά όμως αποτελέσματα<sup>66</sup>. Αναμένονται τα αποτελέσματα φάσης II για το συνδυασμό του gefinitib (500/ημερησίως) με πλατίνα (70 mg/m<sup>2</sup>) και γεμοιταμπίνη (1000 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8) σε σταθερό ρυθμό έγχυσης 10 mg/m<sup>2</sup>/min. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα λόγω μεγάλης τοξικότητας (2 ασθενείς grade 5 αιματολογική και 3 ασθενείς grade 4 μη αιματολογική τοξικότητα) και συνεχίστηκε με τη συνήθη δόση της γεμοιταμπίνης<sup>67</sup>. Σε άλλη μικρή μελέτη φάσης II η lapatinib σε δόση 1250 x 4 ημερησίως, αναστολέας συγχρόνως του EGFR και του Her2/neu, σε 59 προθερα-

πνευμονούς ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο πέτυχε 2% μερική ύφεση και 31% σταθεροποίηση της νόσου, ελεύθερο υποτροπής διάστημα 8.6 εβδομάδες και επιβίωση 17.9 εβδομάδες<sup>68</sup>. Έμετος grade III/IV παρατηρήθηκε στο 7% των ασθενών και διάρροια στο 3%. Η ογκοπρωτεΐνη Her2/neu επίσης υπερεκφράζεται στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης χωρίς όμως ταυτόχρονη ενίσχυση του αντίστοιχου γονιδίου, όπως συμβαίνει στον καρκίνο του μαστού<sup>69-71</sup>. Σε μια μικρή μελέτη από το NCI με 44 ασθενείς που έλαβαν γεμισιταμπίνη (800 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8) καρβοπλατίνη (AUC 5) πακλιταξέλη (200 mg/m<sup>2</sup>) και το μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του Her2/neu, trastuzumab αρχικά σε δόση 4 mg/kg και στη συνέχεια 2 mg/kg τις ημέρες 1, 8, 15, ανταποκρίθηκε το 72,7% (5 ασθενείς με πλήρη, 27 με μερική ύφεση) των ασθενών το ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν 8.5 μήνες και η μέση επιβίωση 15,2 μήνες<sup>72</sup>. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι 54% των όγκων υπερέκφραζαν το Her2/neu, αλλά μόνο το 13% αυτών που ήταν έντονα θετικοί στο Her2/neu (+2/+3) έδειξαν ενίσχυση του γονιδίου. Η τοξικότητα περιελάμβανε τη μυελοκαταστολή, τη διάρροια και τη νευροτοξικότητα, ενώ υπήρξαν 3 θάνατοι πιθανόν σχετιζόμενοι με τη θεραπεία.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jemal A, Thomas A, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2002; 52(1):23-47. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2002; 52(2):119. *CA Cancer J Clin* 2002; 52(3):181-2.
- Merrin C. Treatment of advanced bladder cancer with cis-diamminedichloroplatinum (II NSC 119875): a pilot study. *J Urol*. 1978; 119(4): 493-5.
- Trump DL, Elson P, Madajewicz S, Dickman SH, Hahn RG, Harris JE, Vogl SE. Randomized phase II evaluation of carboplatin and CHIP in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. The Eastern Cooperative Oncology Group. *J Urol*. 1990; 144(5):1119-22.
- Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, Hudes GR, Schultz SM, Loehrer PJ. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1994; 12(11):2264-70.
- de Wit R, Kruit WH, Stoter G, de Boer M, Kerger J, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer*. 1998; 78(10):1342-5.
- Stadler WM, Kuzel T, Roth B, Raghavan D, Dorr FA. Phase II study of single-agent gemcitabine in previously untreated patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15(11):3394-8.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, Watson RC, Herr HW, Morse MJ, Sogani PC, Vaughan ED Jr, Bander N, Weiselberg LR, et al. M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol*. 1988; 139(3):461-9.
- Loehrer PJ Sr, Einhorn LH, Elson PJ, Crawford ED, Kuebler P, Tannock I, Raghavan D, Stuart-Harris R, Sarosdy MF, Lowe BA, et al. A randomized comparison of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1992; 10(7):1066-73.
- Mead GM, Russell M, Clark P, Harland SJ, Harper PG, Cowan R, Roberts JT, Uscinska BM, Griffiths GO, Parmar MK. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. *Br J Cancer*. 1998; 78(8):1067-75.
- Logothetis CJ, Dexeus FH, Finn L, Sella A, Amato RJ, Ayala AG, Kilbourn RG. A prospective randomized trial comparing MVAC and CISCA chemotherapy for patients with metastatic urothelial tumors. *J Clin Oncol*. 1990; 8(6):1050-5.
- Gabrilove JL, Jakubowski A, Scher H, Sternberg C, Wong G, Grous J, Yagoda A, Fain K, Moore MA, Clarkson B, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional-cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med*. 1988; 318(22):1414-22.
- Skarlos DV, Aravantinos G, Linardou E, Kostakopoulos CA, Kastriotis I, Christodoulou C, Pircramenos D, Giannakakis T, Dimopoulos K, Fountzilias G. Chemotherapy with methotrexate, vinblastine, epirubicin and carboplatin (Carbo-MVE) in transitional cell urothelial cancer. A Hellenic Co-Operative Oncology Group study. *Eur Urol*. 1997;31(4):420-7.
- Moore MJ, Winkvist EW, Murray N, Tannock IF, Huan S, Bennett K, Walsh W, Seymour L. Gemcitabine plus cisplatin, an active regimen in advanced urothelial cancer: a phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1999; 17(9):2876-81.

14. von der Maase H, Andersen L, Crino L, Weinknecht S, Dogliotti L. Weekly gemcitabine and cisplatin combination therapy in patients with transitional cell carcinoma of the urothelium: a phase II clinical trial. *Ann Oncol.* 1999; 10(12):1461-5.
15. Kaufman D, Raghavan D, Carducci M, Levine EG, Murphy B, Aisner J, Kuzel T, Nicol S, Oh W, Stadler W. Phase II trial of gemcitabine plus cisplatin in patients with metastatic urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18(9):1921-7.
16. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Bodrogi I, Albers P, Knuth A, Lippert CM, Kerbrat P, Sanchez Rovira P, Wersall P, Cleall SP, Roychowdhury DF, Tomlin I, Visseren-Grul CM, Conte PF. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(17):3068-77.
17. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, Zimmermann A, Arning M. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol.* 2005 Jul 20; 23(21):4602-8.
18. Sternberg CN, de Mulder PH, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes F, Spina M, van Groeningen CJ, de Balincourt C, Collette L; European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. *J Clin Oncol.* 2001; 19(10):2638-46.
19. Sternberg CN, de Mulder P, Schornagel JH, Theodore C, Fossa SD, van Oosterom AT, Witjes JA, Spina M, van Groeningen CJ, Duclos B, Roberts JT, de Balincourt C, Collette L; EORTC Genito-Urinary Cancer Group. Seven year update of an EORTC phase III trial of high-dose intensity M-VAC chemotherapy and G-CSF versus classic M-VAC in advanced urothelial tract tumours. *Eur J Cancer.* 2006; 42(1):50-4.
20. Dreicer R, Gustin DM, See WA, Williams RD. Paclitaxel in advanced urothelial carcinoma: its role in patients with renal insufficiency and as salvage therapy. *J Urol.* 1996; 156(5):1606-8.
21. Roth BJ, Dreicer R, Einhorn LH, Neuberg D, Johnson DH, Smith JL, Hudes GR, Schultz SM, Loehrer PJ. Significant activity of paclitaxel in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 1994; 12(11):2264-70.
22. Vaughn DJ, Broome CM, Hussain M, Gutheil JC, Markowitz AB. Phase II trial of weekly paclitaxel in patients with previously treated advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2002 Feb 15; 20(4):937-40.
23. Papamichael D, Gallagher CJ, Oliver RT, Johnson PW, Waxman J. Phase II study of paclitaxel in pretreated patients with locally advanced/metastatic cancer of the bladder and ureter. *Br J Cancer.* 1997; 75(4):606-7.
24. de Wit R, Kruit WH, Stoter G, de Boer M, Kerger J, Verweij J. Docetaxel (Taxotere): an active agent in metastatic urothelial cancer; results of a phase II study in non-chemotherapy-pretreated patients. *Br J Cancer.* 1998; 78(10):1342-5.
25. McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Sadan S, Kelly WK, Scher HI, Bajorin DF. Phase II trial of docetaxel in patients with advanced or metastatic transitional-cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1997; 15(5):1853-7.
26. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, Cohen MB, Hatfield AK, Wilding G. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2000; 18(5):1058-61.
27. Burch PA, Richardson RL, Cha SS, Sargent DJ, Pitot HC 4th, Kaur JS, Camoriano JK. Phase II study of paclitaxel and cisplatin for advanced urothelial cancer. *J Urol.* 2000; 164(5):1538-42.
28. Garcia del Muro X, Marcuello E, Guma J, Paz-Ares L, Climent MA, Carles J, Parra MS, Tisaire JL, Maroto P, Germa JR. Phase II multicentre study of docetaxel plus cisplatin in patients with advanced urothelial cancer. *Br J Cancer.* 2002; 86(3):326-30.
29. Sengelov L, Kamby C, Lund B, Engelholm SA. Docetaxel and cisplatin in metastatic urothelial cancer: a phase II study. *J Clin Oncol.* 1998; 16(10):3392-7.
30. Dimopoulos MA, Bakoyannis C, Georgoulas V, Papadimitriou C, Mouloupoulos LA, Deliveliotis C, Karayannis A, Varkarakis I, Aravantinos G, Zervas A, Pantazopoulos D, Fountzilias G, Bamias A, Kyriakakis Z, Anagnostopoulos A, Giannopoulos A, Kosmidis P. Docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in advanced carcinoma of the urothelium: a multicenter phase II study

- of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Ann Oncol.* 1999; 10(11):1385-8.
31. Bamias A, Aravantinos G, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Kalofonos C, Xiros N, Zervas A, Mitropoulos D, Samantas E, Pectasides D, Papakostas P, Gika D, Kourousis C, Koutras A, Papadimitriou C, Bamias C, Kosmidis P, Dimopoulos MA; Hellenic Cooperative Oncology Group. Docetaxel and cisplatin with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) versus MVAC with G-CSF in advanced urothelial carcinoma: a multicenter, randomized, phase III study from the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2004; 22(2):220-8.
  32. Vaughn DJ, Malkowicz SB, Zoltick B, Ramchandani P, Tonkonow B, Armstead B, Wein A. Phase I trial of paclitaxel/carboplatin in advanced carcinoma of the urothelium. *Semin Oncol.* 1997; 24(1 Suppl 2):S2-47-S2-50.
  33. Dreicer R, Manola J, Roth BJ, See WA, Kuross S, Edelman MJ, Hudes GR, Wilding G. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer.* 2004; 100(8):1639-45.
  34. Sweeney CJ, Williams SD, Finch DE, Bihle R, Foster RS, Collins M, Fox S, Roth BJ. A Phase II study of paclitaxel and ifosfamide for patients with advanced refractory carcinoma of the urothelium. *Cancer.* 1999; 86(3):514-8.
  35. Meluch AA, Greco FA, Burris HA 3rd, O'Rourke T, Ortega G, Steis RG, Morrissey LH, Johnson V, Hainsworth JD. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase II trial of the Minnie pearl cancer research network. *J Clin Oncol.* 2001; 19(12):3018-24.
  36. Sternberg CN, Calabro F, Pizzocaro G, Marini L, Schnetzer S, Sella A. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer.* 2001; 92(12):2993-8.
  37. Li J, Juliar B, Yiannoutsos C, Ansari R, Fox E, Fisch MJ, Einhorn LH, Sweeney CJ. Weekly paclitaxel and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium: a phase II Hoosier Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23(6):1185-91.
  38. Dreicer R, Manola J, Schneider DJ, Schwerkoske JF, George CS, Roth BJ, Wilding G; Eastern Cooperative Oncology Group. Phase II trial of gemcitabine and docetaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium: a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer.* 2003; 97(11):2743-7.
  39. Bajorin DF, McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Kelly WK, Scher HI, Spicer J, Herr H, Higgins G. Treatment of patients with transitional-cell carcinoma of the urothelial tract with ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin: a phase II trial. *J Clin Oncol.* 1998; 16(8):2722-7.
  40. Bajorin DF, McCaffrey JA, Dodd PM, Hilton S, Mazumdar M, Kelly WK, Herr H, Scher HI, Icasiano E, Higgins G. Ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract: final report of a phase II trial evaluating two dosing schedules. *Cancer.* 2000; 88(7):1671-8.
  41. Dodd PM, McCaffrey JA, Hilton S, Mazumdar M, Herr H, Kelly WK, Icasiano E, Boyle MG, Bajorin DF. Phase I evaluation of sequential doxorubicin gemcitabine then ifosfamide paclitaxel cisplatin for patients with unresectable or metastatic transitional-cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol.* 2000; 18(4):840-6.
  42. Small EJ, Halabi S, Dalbagni G, Pruthi R, Phillips G, Edelman M, Bajorin D; Cancer and Leukemia Group B. Overview of bladder cancer trials in the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer.* 2003; 97(8 Suppl):2090-8.
  43. Bellmunt J, Guillem V, Paz-Ares L, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, Batiste-Alentorn E, Saenz A, Lopez-Brea M, Font A, Nogue M, Bastus R, Climent MA, de la Cruz JJ, Albanell J, Banus JM, Gallardo E, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J. Phase I-II study of paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine in advanced transitional-cell carcinoma of the urothelium. *Spanish Oncology Genitourinary Group.* *J Clin Oncol.* 2000; 18(18):3247-55.
  44. Lorusso V, Crucitta E, Silvestris N, Rosati G, Manzione L, De Lena M, Palmeri S, Gebbia V, Mancarella S, Sobrero A, Pezzella G, Comella P, Mangiameli A, Muci D; Italian Bladder Cancer Group. Randomised, open-label, phase II trial of paclitaxel, gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Oncol Rep.* 2005; 13(2):283-7.
  45. Pectasides D, Glotsos J, Bountouroglou N, Koulobinis A, Mitakidis N, Karvounis N, Ziras N, Athanassiou A. Weekly chemotherapy with docetaxel, gemcitabine and cisplatin in advanced transitional cell urothelial cancer: a phase II trial. *Ann Oncol.* 2002; 13(2):243-50.
  46. Hussain M, Vaishampayan U, Du W, Redman B, Smith DC. Combination paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine is an active treatment for advanced urothelial cancer. *J Clin Oncol.* 2001;

- 19(9):2527-33.
47. Hainsworth JD, Meluch AA, Litchy S, Schnell FM, Bearden JD, Yost K, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and gemcitabine in the treatment of patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelium. *Cancer*. 2005; 103(11):2298-303.
  48. Lara PN Jr, Meyers FJ, Law LY, Dawson NA, Houston J, Lauder I, Edelman MJ. Platinum-free combination chemotherapy in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma. *Cancer*. 2004; 100(1):82-8.
  49. Bellmunt J, Albanell J, Paz-Ares L, Climent MA, Gonzalez-Larriba JL, Carles J, de la Cruz JJ, Guillem V, Diaz-Rubio E, Cortes-Funes H, Baselga J; Spanish Oncology Genitourinary Group. Pretreatment prognostic factors for survival in patients with advanced urothelial tumors treated in a phase I/II trial with paclitaxel, cisplatin, and gemcitabine. *Cancer*. 2002; 95(4):751-7.
  50. Saxman SB, Propert KJ, Einhorn LH, Crawford ED, Tannock I, Raghavan D, Loehrer PJ Sr, Trump D. Long-term follow-up of a phase III intergroup study of cisplatin alone or in combination with methotrexate, vinblastine, and doxorubicin in patients with metastatic urothelial carcinoma: a cooperative group study. *J Clin Oncol*. 1997; 15(7):2564-9.
  51. Bamias A, Efstathiou E, Mouloupoulos LA, Gika D, Hamilos G, Zorzou MP, Kakoyiannis C, Kastiritis E, Bozas G, Papadimitriou C, Dimopoulos MA. The outcome of elderly patients with advanced urothelial carcinoma after platinum-based combination chemotherapy. *Ann Oncol*. 2005; 16(2):307-13.
  52. Bajorin DF, Dodd PM, Mazumdar M, Fazzari M, McCaffrey JA, Scher HI, Herr H, Higgins G, Boyle MG. Long-term survival in metastatic transitional-cell carcinoma and prognostic factors predicting outcome of therapy. *J Clin Oncol*. 1999; 17(10):3173-81.
  53. Herr HW, Donat SM, Bajorin DF. Post-chemotherapy surgery in patients with unresectable or regionally metastatic bladder cancer. *J Urol*. 2001; 165(3):811-4.
  54. Fossa SD, Sternberg C, Scher HI, Theodore CH, Mead B, Dearnaley D, Roberts JT, Skovlund E. Survival of patients with advanced urothelial cancer treated with cisplatin-based chemotherapy. *Br J Cancer*. 1996; 74(10):1655-9.
  55. Linardou H, Aravantinos G, Efstathiou E, Kalofofos C, Anagnostopoulos A, Deliveliotis C, Bafaloukos D, Athanasios Dimopoulos M, Bamias A; Phase II study of Hellenic Co-operative Oncology Group. Gemcitabine and carboplatin combination as first-line treatment in elderly patients and those unfit for cisplatin-based chemotherapy with advanced bladder carcinoma: Phase II study of the Hellenic Co-operative Oncology Group. *Urology*. 2004; 64(3):479-84.
  56. Carles J, Nogue M, Domenech M, Perez C, Saigi E, Villadiego K, Guasch I, Ibeas R. Carboplatin-gemcitabine treatment of patients with transitional cell carcinoma of the bladder and impaired renal function. *Oncology*. 2000; 59(1):24-7.
  57. Bellmunt J, de Wit R, Albanell J, Baselga J. A feasibility study of carboplatin with fixed dose of gemcitabine in "unfit" patients with advanced bladder cancer. *Eur J Cancer*. 2001; 37(17):2212-5.
  58. Dimopoulos MA, Deliveliotis C, Mouloupoulos LA, Papadimitriou C, Mitropoulos D, Anagnostopoulos A, Athanassiades P, Dimopoulos C. Treatment of patients with metastatic urothelial carcinoma and impaired renal function with single-agent docetaxel. *Urology*. 1998; 52(1):56-60.
  59. Vaughn DJ, Manola J, Dreicer R, See W, Levitt R, Wilding G. Phase II study of paclitaxel plus carboplatin in patients with advanced carcinoma of the urothelium and renal dysfunction (E2896): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer*. 2002; 95(5):1022-7.
  60. Yang MH, Yen CC, Chang YH, Hsieh RK, Liu JH, Chiou TJ, Fan FS, Lin AT, Huang WJ, Wang WS, Chen KK, Chen PM. Single agent paclitaxel as a first-line therapy in advanced urothelial carcinoma: its efficacy and safety in patients even with pretreatment renal insufficiency. *Jpn J Clin Oncol*. 2000; 30(12):547-52.
  61. Raghavan D. Molecular targeting and pharmacogenomics in the management of advanced bladder cancer. *Cancer*. 2003 Apr 15;97(8 Suppl):2083-9.
  62. Sarkis AS, Bajorin DF, Reuter VE, Herr HW, Netto G, Zhang ZF, Schultz PK, Cordon-Cardo C, Scher HI. Prognostic value of p53 nuclear overexpression in patients with invasive bladder cancer treated with neoadjuvant MVAC. *J Clin Oncol*. 1995; 13(6):1384-90.
  63. Cote RJ, Esrig D, Groshen S, Jones PA, Skinner DG. p53 and treatment of bladder cancer. *Nature*. 1997; 385(6612):123-5.
  64. Neal DE, Sharples L, Smith K, Fennelly J, Hall RR, Harris AL. The epidermal growth factor receptor and the prognosis of bladder cancer. *Cancer*. 1990; 65(7):1619-25.
  65. Nutt JE, Lazarowicz HP, Mellon JK, Lunec J. Gefitinib ('Iressa', ZD1839) inhibits the growth response of bladder tumour cell lines to epidermal growth factor and induces TIMP2. *Br J Can-*

- cer. 2004; 90(8):1679-85.
66. Petrylak D, Faulkner JR, Van Veldhuizen PJ, Mansukhani M, Crawford ED. Evaluation of ZD1839 for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelium: A Southwest Oncology Group Trial. *Proc ASCO 2003*; 22;403 (abstr 1619).
67. Philips G, Halabi S, Sanford B, Bajorin D, Small E. Phase II trial of cisplatin (C), fixed-dose rate gemcitabine (G) and gefitinib for advanced transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract: Preliminary results of CALGB 90102. *Proc ASCO 2004*; 22: 391 (abstr 4540).
68. Wölfing C, Machiels J, Richel D, Grimm M, Treiber U, de Groot M, Beuzeboc P, Farrell J, Stone NL, Leopold L, El-Hariry I. A single arm, multicenter, open label, phase II study of lapatinib as 2L treatment of pts with locally advanced/metastatic transitional cell carcinoma (TCC) of the urothelial tract. *Proc ASCO 2005*; 23;401 (abstr 4594).
69. Latif Z, Watters AD, Dunn I, Grigor K, Underwood MA, Bartlett JM. HER2/neu gene amplification and protein overexpression in G3 pT2 transitional cell carcinoma of the bladder: a role for anti-HER2 therapy? *Eur J Cancer*. 2004; 40(1):56-63.
70. Coogan CL, Estrada CR, Kapur S, Bloom KJ. HER-2/neu protein overexpression and gene amplification in human transitional cell carcinoma of the bladder. *Urology*. 2004; 63(4):786-90.
71. Latif Z, Watters AD, Dunn I, Grigor KM, Underwood MA, Bartlett JM. HER2/neu overexpression in the development of muscle-invasive transitional cell carcinoma of the bladder. *Br J Cancer*. 2003; 89(7):1305-9.
72. Hussain M, Petrylak D, Dunn R, Vaishampayan U, Lara PN, Chatta G, Nanus D, Glode LM, Trump D, Chen H, Smith DC. Trastuzumab (T), Paclitaxel (P), Carboplatin (C), and Gemcitabine (G) in Advanced HER2-positive Urothelial Carcinoma: Results of a Multi-Center Phase II NCI Trial.

## Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση προχωρημένου καρκίνου του νεφρού

Δ. Ματθαίος, Κ. Αμαραντίδης, Σ. Κακολύρης<sup>1</sup>

Είναι γεγονός ότι η αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού αποτελεί ακόμη και σήμερα ένα δύσκολο πεδίο τόσο για τους ογκολόγους όσο και για τις λοιπές ειδικότητες που εμπλέκονται στην αντιμετώπιση του. Σχεδόν 50-60% των ασθενών στους οποίους μόλις διαγνώστηκε καρκίνος του νεφρού έχει ή θα αποκτήσει μεταστατική νόσο. Τα κλασικά χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν αποτύχει να δώσουν ικανοποιητικά ποσοστά ανταποκρίσεων, ενώ η χρήση των ανοσολογικών θεραπειών που φαίνεται να πρωταγωνιστεί την τελευταία εικοσαετία δεν έχει δώσει ιδιαίτερα ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Σήμερα ως στρατηγική τείνει να εδραιωθεί η τακτική της ογκομειωτικής νεφρεκτομής σε συνδυασμό με μετεγχειρητική ανοσοθεραπεία με IFN- $\alpha$ <sup>1,2</sup>. Όσον αφορά τα χημειοθεραπευτικά, κανένα χορηγούμενο σαν μονοθεραπεία δεν παρουσίασε ποσοστά ανταπόκρισης πάνω από 6%<sup>3</sup>. Δύο θεωρίες προσπάθησαν να εξηγήσουν μερικώς αυτά τα αποτελέσματα. Η πρώτη στηρίχθηκε στο γεγονός ότι η αργή και απροσδιόριστη πολλές φορές αύξηση των νεφρικών όγκων τους προστατεύει από φάρμακα σχεδιασμένα να δρουν σε ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Παρόλα αυτά παρατεταμένη έγχυση αντιμεταβολιτών όπως η φλοξουριδίνη έδωσε μέτριες ανταποκρίσεις<sup>4,5</sup>. Η δεύτερη θεωρία προτείνει το γονίδιο MDR-1 ως αιτία της μη ανταπόκρισης<sup>6</sup>. Εν τούτοις, οι αναστολείς του MDR όπως η κυκλοσπορίνη A ή/και ταμοξιφαίνη σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες απέδωσαν ελάχιστα<sup>7</sup>. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι

η έκφραση της B7-H1 γλυκοπρωτεΐνης συνδέεται με φτωχή πρόγνωση σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικά καρκινώματα του νεφρού και η αναστολή της είναι υπό διερεύνηση<sup>8</sup>.

Από τις πιό πρόσφατες μελέτες που ανέλαβαν να διερευνήσουν τον ρόλο της χημειοθεραπείας στον νεφρικό καρκίνο, ο Ryan et al<sup>9</sup> συνέκριναν την χορήγηση γεμοιταμπίνης με 5-FU σε σύγκριση με ανοσοθεραπεία και 5-FU και βρήκαν συνολικές ανταποκρίσεις 17% και 14.6%, αντίστοιχα. Ο Porta et al<sup>10</sup> έδειξαν σε μελέτη φάσης II ότι ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης και οξαλιπλατίνης παρουσίασε μερικές ανταποκρίσεις της τάξης του 14% σε ασθενείς με καρκίνο ανθεκτικό σε ανοσοθεραπεία. Καλή αποτελεσματικότητα έδειξε και η χορήγηση εβδομαδιαίου σχήματος γεμοιταμπίνης με 5-FU<sup>11</sup>.

Η ορμονοθεραπεία που επίσης δοκιμάστηκε σε αυτούς τους ασθενείς αποδείχθηκε αναποτελεσματική οδηγώντας σε μερικές ανταποκρίσεις σε ποσοστό μικρότερο του 5 %<sup>12</sup>. Μελέτες φάσης II του συνδυασμού megestrol acetate και IFN- $\alpha$  έδειξαν αντιφατικά αποτελέσματα<sup>13,14</sup>. Η χρήση της τορεμιφένης έδειξε ενθαρρυντικά αποτελέσματα (15, 16). Ο Liu et al<sup>17</sup> συνδύασαν ταμοξιφήνη με κολχικίνη και βιμπλαστίνη ακολουθούμενη από 5-FU με καλά αποτελέσματα.

Όσον αφορά την ανοσοθεραπεία, αυτή αποτελεί τη βάση της συστηματικής θεραπείας του προχωρημένου καρκίνου του νεφρού<sup>18</sup>. Η IFN- $\alpha$  ήταν η πρώτη κυτταροκίνη που μελετήθηκε. Μια μετα-ανάλυση από μελέτες που αφορούσαν την χορήγηση IFN- $\alpha$  έδωσε συνολικά ποσοστά ανταπόκρισης περίπου 14% με το ελεύθερο υποτροπής διάστημα σπάνια να ξεπερνά τα 2 έτη<sup>19</sup>. Δύο τυχαίο-

<sup>1</sup>Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης,  
e-mail: skakol@her.forthnet.gr

ποημένες μελέτες επιβεβαίωσαν επίσης το όφελος στην επιβίωση των ασθενών με καρκίνο του νεφρού με τη χρήση της IFN- $\alpha$ <sup>20,21</sup>. Εν τούτοις, μία άλλη ανάλυση 3 μελετών έδωσε μέση διάρκεια ανταπόκρισης 12.2 μήνες με μόνο το 3% των ασθενών να ξεπερνούν την πενταετή επιβίωση<sup>22</sup>. Η IL-2 έχει επίσης πάρει έγκριση για την αντιμετώπιση του μεταστατικού νεφρικού καρκίνου με παρόμοια αποτελεσματικότητα και συγκρίσιμα ποσοστά επιβίωσης με αυτά της IFN- $\alpha$ . Η έγκριση της IL-2 βασίστηκε κυρίως σε πρώιμες μελέτες με ποσοστά ανταπόκρισης 14 % και μέση διάρκεια ανταπόκρισης τους 19 μήνες<sup>23</sup>. Σύμφωνα με τον Rosenberg<sup>24</sup> τα ποσοστά της συνολικής ανταπόκρισης φτάνουν το 20% σε πρωτόκολλα που χρησιμοποίησαν την διακεκομμένη χορήγηση υψηλών δόσεων της IL-2, αλλά με αρκετές ανεπιθύμητες παρενέργειες. Η πιθανή συνεργική δράση της IL-2 με την IFN- $\alpha$  διερευνήθηκε σε διάφορες μελέτες, πλην όμως ο συνδυασμός δεν βρέθηκε να υπερέχει της μονοθεραπείας<sup>25</sup>. Σε μια παρόμοια μελέτη ασθενείς με μεταστατικό ca νεφρού τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε συνεχή έγχυση IL-2 είτε υποδόρια IFN- $\alpha$  είτε και τα δύο. Παρόλο που ο συνδυασμός έδωσε καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης δεν παρατηρήθηκε πλεονέκτημα επιβίωσης, ενώ η τοξικότητα ήταν αυξημένη σε όσους έλαβαν την IL-2<sup>26</sup>. Επίσης διαπιστώθηκε ότι αν κάποιος έχει λάβει IL-2 τότε οι πιθανότητες ανταπόκρισης στην Ifn- $\alpha$  μειώνονται σε <5% και αντίθετα<sup>27</sup>. Έχει διαπιστωθεί ότι η παρουσία πνευμονικών μεταστάσεων συνδυάζεται με καλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης σε σχέση με εγκεφαλικές, ηπατικές ή οστικές μεταστάσεις. Πέντε παράγοντες έχει βρεθεί ότι καθορίζουν την πιθανότητα ωφέλειας από την ανοσοθεραπεία: 1)η χαμηλή αιμοσφαιρίνη 2)η υψηλή γαλακτική δευδρογενάση 3) υψηλά επίπεδα ασβεστίου 4)απουσία νεφρεκτομής 5)χαμηλός δείκτης φυσικής κατάστασης Karnofsky<sup>28</sup>. Το σχήμα Atzrodien αποτελούμενο από 5-FU, IL-2 και IFN θεωρείται από πολλούς ως το gold standard και η σύγκριση αυτού του σχήματος με την χορήγηση μονοθεραπείας με IFN- $\alpha$  είναι υπό διερεύνηση<sup>29</sup>. Η χορήγηση 13-cis ρετινοϊκού οξέος έδωσε αντιφατικά αποτελέσματα αν και έχει κάποια δραστηκότητα. Ο Neri et al<sup>30</sup> κατέδειξαν ότι η χορήγηση γεμοιταμπίνης με IFN και IL-2 έχει καλή αποτελεσματικότητα. Δεδομένης της απουσίας κάποιας δραστηκότητας μέχρι σήμερα το ενδιαφέρον της έρευνας έχει στραφεί πλέον σε νέες στοχευμένες θεραπείες. Η αναστολή της αγγειογένεσης στον νεφρικό καρκίνο αποτελεί ένα γοη-

τευτικό πεδίο έρευνας. Η θαλιδομίδη, ένας γνωστός αναστολέας της αγγειογένεσης έχει βρεθεί ότι οδηγεί σε σταθεροποίηση του όγκου και έχει δοκιμασθεί σε συνδυασμό με IL-2 και IFN- $\alpha$ <sup>31</sup>. Επιπλέον, υψηλά επίπεδα του VEGF έχουν βρεθεί σε νεφρικούς όγκους<sup>32</sup>. Το bevacizumab, ένα συνθετικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VEGF δοκιμάστηκε σε μια μελέτη φάσης II με αξιολογούμενη παράταση στην επιβίωση<sup>33</sup>. Αυτή τη στιγμή εξετάζονται οι πολυμορφισμοί του μορίου του VEGF ή του υποδοχέα του και η συσχέτιση τους με την ανταπόκριση στην θεραπεία. Το θέμα της δόσης και του καλύτερου τρόπου χορήγησης αυτών των παραγόντων είναι επίσης υπό εντατική διερεύνηση.

Η απορρύθμιση στο σύστημα Raf/MEK/ERK εμπλέκεται επίσης στο νεφρικό καρκίνωμα<sup>34</sup>. Έτσι η αναστολή αυτής της οδού στο επίπεδο της Raf κινάσης μέσω του sorafenib (BAY 43-9006) φαίνεται ότι αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό<sup>35</sup>. Μελέτες φάσης II και III έδωσαν για το sorafenib σημαντικά ελεύθερα νόσου διαστήματα<sup>36,37</sup>. Οι αναστολείς των υποδοχέων τυροσινικής κινάσης συγκεντρώνουν πλέον το ενδιαφέρον της σύγχρονης έρευνας<sup>38</sup>. Φάρμακα όπως ο PTK/ZK που στοχεύει τον VEGFR<sup>39</sup>, ο ABXEGF και ο CI-1033 που στοχεύουν τον EGFR, και τέλος ο SU11248 ένας αναστολέας των VEGFR, PDGFR, KIT, και FLT3<sup>40</sup> είναι μερικοί από τους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης που είναι υπό διερεύνηση με ενδιαφέρουσες ανταποκρίσεις που έφτασαν το 33%<sup>41</sup>. Ένας εστέρας της ραπαμυκίνης ο CCI-779 έχει επίσης δείξει κάποια δραστηκότητα.

Ένα άλλο πεδίο της έρευνας στρέφεται σε ανοσοτροποποιητικές στρατηγικές που έχουν σαν σκεπτικό την κινητοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του αρρώστου ώστε να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα. Ευρήματα μελετών φάσης I και II που χρησιμοποίησαν δενδριτικά κύτταρα τροποποιημένα με κύτταρα του όγκου είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικά<sup>42</sup> ενώ εμβόλια που αξιοποιούν τις heat shock πρωτεΐνες αξιολογούνται ήδη σε μελέτες φάσης II<sup>43</sup>. Αυτό που τονίζεται με έμφαση είναι η ανάγκη ανεύρεσης νέων προγνωστικών παραγόντων ανταπόκρισης(surrogate markers) στις νέες στοχευμένες θεραπείες ώστε να επιλεγούν σωστά ασθενείς για μελέτες φάσης II και III και να ερμηνευθούν σωστά τα αποτελέσματα<sup>44</sup>.

## REFERENCES

1. Flanigan RC et al. N Engl J Med 2001; 345:1655–9.
2. Mickisch GH, et al. Lancet 2001; 358:966–70.

3. Amato RJ. *Semin Oncol* 2000; 27:177–86.
4. Bjarnason GA et al *Proc Am Soc Clin Oncol*1994; 13. Abstract 233
5. Dexeus FH et al *J Urol* 1991; 146:709–13.
6. Figlin RA. *J Urol* 1999; 161:381–6.
7. Warner E et al. *Am J Clin Oncol* 1995; 18:251–6.
8. R. Houston et al *Urology* 66 (Suppl 5A): 10–14, 2005.
9. Ryan CW et al (2002) *Cancer* 94:2602–2609
10. Porta C et al. (2004) *Cancer* 100:2132–2138
11. Rini BI et al. (2000) *J Clin Oncol* 18:2419–2426
12. Bono AV In: deKernion J, Pavone-Maculoso M, editors. *Tumors of the kidney*. Baltimore (MD): Williams & Williams; 1986. p. 205–27.
13. Voravud N et al *J Med Assoc Thai*2000; 83:123–8.
14. Collichio FA et al *Am J Clin Oncol* 1998; 21:209–11.
15. Braybrooke JP et al. (2000) *Cancer Chemother-Pharmacol* 46:27–34
16. Gershanovich MM et al.(1997).*Cancer Chemother Pharmacol* 39:547–551
17. Liu JH et al. (2001). *Urology*57:650–654
18. Godley PA et al. *Curr Opin Oncol*2000; 12:260–4.
19. Wirth MP *Urol Clin North Am* 1993; 20:283–95.
20. Pyrhonen S et al.. *J Clin Oncol* 1999; 17:2859–67.
21. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet*1999; 353:14–7.
22. Minasian LM et al.. *J Clin Oncol* 1993; 11:1368–75.
23. Fyfe G et al.. *J Clin Oncol* 1995; 13:688–96.
24. Rosenberg SA et al. *JAMA*1994; 271:907–13.
25. Atkins MB et al..*J Clin Oncol* 1993; 11:661–70.
26. Negrier S et al. Groupe Francaisd’Immunotherapie. *N Engl J Med* 1998; 338:1272–8.
27. Escudier B, et al Groupe Francais d’Immunotherapie. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2039–43.
28. Motzer RJ et al. *J Clin Oncol* 2000; 18:1928–35.
29. Bleumer I et al. (2003). *Eur Urol* 44:65–75
30. Neri B et al *J Urol* 2002 Sep; 168<sup>3</sup>:956-8
31. Amato RJ. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003; 46(Suppl):S59–65.
32. Brown LF et al. *Am J Pathol* 1993; 143:1255–62
33. Yang JC et al. *N Engl J Med*2003; 349:427–34.
34. Oka H et al.. *Cancer Res* 1995; 55:4182–7
35. Wilhelm SM et al.. *Cancer Res* 2004; 64:7099–109.
36. Escudier B et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:1093s.
37. Ratain MJ et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23:388s.
38. Stadler WM. *Kidney Cancer J* 2004; 1:7–10.
39. George D et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:385. (Abstract 1548) – See also oral presentation at [www.asco.org](http://www.asco.org).
40. Mendel DB et al. *Clin Cancer Res*2003; 9:327–37.
41. Motzer RJ et al. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:381.
42. Marten A et al. *Hum Gene Ther* 2003; 14:483–94.
43. Gattinoni L et al. *Tumori* 2003; 89:476–84.
44. Motzer RJ et al. *J Clin Oncol* 2004; 22:454–63.

## Παρακολούθηση γυναικών με πρώιμο καρκίνο του μαστού: [Εντατική]

*Ε. Ραζή*

Ο καρκίνος του μαστού διαγιγνώσκεται συνήθως σε πρώιμα στάδια. Ασθενείς με σταδίου I και II καρκίνο του μαστού υποβάλλονται συνήθως σε τοπική θεραπεία, και μετά σε συστηματική θεραπεία που μπορεί να περιλαμβάνει χημειοθεραπεία και/ή ορμονοθεραπεία και πρόσφατα, για μερικές γυναίκες, και μονοκλωνικά αντισώματα. Μετά την ολοκλήρωση της τοπικής θεραπείας και χημειοθεραπείας η ασθενής τίθεται σε παρακολούθηση είτε λαμβάνει ορμονοθεραπεία και/ή μονοκλωνικά είτε όχι.

Σύμφωνα με διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές η παρακολούθηση αυτή μπορεί να γίνεται από ειδικό ή μη και περιλαμβάνει κλινική εξέταση και ιστορικό ανά 3μηνο για 3 έτη, ανά 6μηνο επί 2 έτη και ετησίως μετά την 5ετία καθώς και μαστογραφία ετησίως<sup>1</sup>. «**Εντατική**» παρακολούθηση μπορεί να θεωρηθεί η συστηνόμενη σε σύγκριση με την λιγότερο στενή παρακολούθηση ή αντίθετα οποιαδήποτε πιο στενή από τη συστηνόμενη παρακολούθηση.

Θα εξετάσουμε και τις δύο αυτές ερμηνείες ξεκινώντας από τη δεύτερη που είναι και η συχνότερη.

Καταρχήν η παρακολούθηση έχει στόχο την αξιολόγηση της ασθενούς για τοπική υποτροπή, για δεύτερο πρωτοπαθή όγκο, για συμπτώματα συστηματικής υποτροπής. Επίσης η παρακολούθηση έχει στόχο να εντοπίσει όψιμες επιπλοκές της θεραπείας, να ενθαρρύνει τη συνέχιση της ορμονοθεραπείας, να αξιολογήσει συμπτώματα που

μπορεί (ή όχι) να σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία, να στηρίξει ψυχολογικά την ασθενή και να βοηθήσει σε αποφάσεις που σχετίζονται και με τον καρκίνο ή τη θεραπεία του (κύηση, γονιδιακός έλεγχος κλπ)<sup>2</sup>.

«Στενότερη» από τη συστηνόμενη παρακολούθηση συνήθως θεωρείται η παρακολούθηση με εξετάσεις όπως οι αξονικές, σπινθηρογράφημα και δείκτες. Κάθε τέτοιου είδους απεικονιστική και εργαστηριακή αξιολόγηση έχει ως τώρα αποδειχθεί ανώφελη καθώς 2 τυχαιοποιημένες μελέτες και όλες οι αναδρομικές δεν έχουν διαπιστώσει επιμήκυνση στην επιβίωση των ασθενών που ελέγχονται με τον τρόπο αυτό. Καταρχήν υποστηρίζεται ότι η πρώιμη διάγνωση της υποτροπής οδηγεί εσφαλμένα στην εντύπωση μακρύτερης επιβίωσης λόγω του lead time βίας (πρωιμότερο σημείο «εκκίνησης» όταν μετράμε επιβίωση από την υποτροπή) και το length βίας (πρωιμότερη διάγνωση μόνο των πιο αργά εξελισσόμενων μεταστάσεων). Φαίνεται μάλιστα ότι οι υποτροπές γενικά και οι επιθετικές μεταστάσεις ιδιαίτερα διαγιγνώσκονται συνήθως από την ασθενή ανάμεσα στις επισκέψεις στο γιατρό<sup>3</sup>.

Το lead time βίας αντιμετωπίζεται με το να μετρήσουμε την επιβίωση από τη διάγνωση και όχι από την υποτροπή, αλλά και οι δύο παράμετροι εξουδετερώνονται σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες. Η αλήθεια είναι ότι παρ'όλα όσα θα περίμενε κανείς οι 2 δημοσιευμένες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες δεν έχουν δείξει όφελος στην επιβίωση από την εντατικότερη παρακολούθηση παρότι στις μελέτες αυτές φαίνεται να γίνεται πρωιμότερη διάγνωση της υπο-

<sup>1</sup>Παθολόγος Ογκολόγος, Νοσοκομείο "Υγεία",  
e-mail: edrazis@hol.gr

τροπής<sup>4,5,6</sup>. Μπορεί λοιπόν κανείς να υποθέσει ότι δεν υπήρξε διαφορά διότι όταν διεξήχθησαν οι μελέτες αυτές **δεν υπήρχε θεραπεία για την υποτροπή που να βελτιώνει τη διάρκεια της ζωής της ασθενούς**.

Έτσι πρώτο επιχείρημα **υπέρ της εντατικής παρακολούθησης** είναι ότι μέσα στα τελευταία 5 χρόνια έχει βελτιωθεί η επιβίωση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο μαστού χάρη σε αποτελεσματικότερη θεραπεία (Trastuzumab, μεταστασεκτομή κ.α)<sup>7</sup>. Θα έπρεπε τουλάχιστον να τεθεί το ερώτημα ξανά με βάση τις σημερινές στρατηγικές αντιμετώπισης της μεταστατικής νόσου. Ήδη γνωρίζουμε ότι τοπικές υποτροπές ενίοτε ιώνται και έτσι, οι γυναίκες με υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής πρέπει να παρακολουθούνται ιδιαίτερα στενά. Άλλωστε σε ασθενείς με σταδίου IV νόσο σε πλήρη ύφεση, συνιστάται στενή παρακολούθηση ώστε να γίνει έγκαιρα η έναρξη θεραπείας δεύτερης γραμμής παρότι εδώ δεν έχει διαφανεί αύξηση της επιβίωσης με τη θεραπεία.

Πέραν όμως της επιβίωσης, η έγκαιρη διάγνωση της υποτροπής μπορεί να **επηρεάζει και την ποιότητα ζωής**. Καταρχήν έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία των μεταστατικών σταδίων βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών και δεύτερον υποστηρικτικές θεραπείες όπως τα διψωσφονικά μπορούν να μειώσουν τις επιπλοκές της ασθένειας.

Επίσης σημαντική είναι η εντατική παρακολούθηση για επιπλοκές της θεραπείας όπως εμμηνόπαυση, οστεοπόρωση, καρδιακή ανεπάρκεια, καρκίνος ενδομητρίου, δευτερογενείς λευχαιμίες. Επιπλέον γυναίκες με BRCA 1 ή 2 γονίδιο έχουν ιδιαίτερο υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν νέο πρωτοπαθή όγκο στον άλλο μαστό ή στην ωοθήκη και πρέπει να παρακολουθούνται στενά και μάλιστα με μαγνητική μαστογραφία<sup>8</sup>.

Επιχειρήματα ενάντια στην εντατική παρακολούθηση σχετίζονται συχνά με το βιολογικό, ψυχολογικό και οικονομικό κόστος των επιπλέον εξετάσεων. Σίγουρα θα είναι πιο πρόθυμη μια γυναίκα να υποβληθεί σε μια αιματολογική εξέταση που θα είναι ακριβής στη διάγνωση της υποτροπής χωρίς να είναι επικίνδυνη ή επώδυνη. Έτσι καθώς αναπτύσσονται μοριακοί δείκτες για την ανίχνευση της υποτροπής, η ανίχνευση αυτή θα είναι ασφαλής, ανώδυνη, πιθανόν ακριβέστερη και σαφώς **«πρώιμη»**. Ίσως μάλιστα τότε θα είναι **τόσο έγκαιρη** η διάγνωση της υποτροπής που θα είναι και πιο μεγάλο το όφελος από τη θεραπεία.

Το ψυχολογικό κόστος είναι συχνά μεγάλο την

περίοδο αμέσως πριν τις εξετάσεις αλλά γενικά οι περισσότερες γυναίκες καθησυχάζονται από τη στενή παρακολούθηση διότι πιστεύουν ότι σε περίπτωση υποτροπής θα αντιμετωπιστούν έγκαιρα. Βέβαια οι μελέτες αυτές έχουν γίνει σε χώρες της βόρειας Ευρώπης και βόρειας Αμερικής και πιθανόν να είχαν άλλα αποτελέσματα σε άλλες χώρες καθώς η στάση σε τέτοια θέματα εξαρτάται και από τη νοοτροπία των ασθενών. Άλλωστε μελέτες έχουν δείξει ότι γυναίκες με ιστορικό Ca μαστού πρώιμου σταδίου χρησιμοποιούν κατά πολύ περισσότερο τις υπηρεσίες υγείας από γυναίκες χωρίς ιστορικό καρκίνου για τα πρώτα τουλάχιστον χρόνια διότι συχνά προσέρχονται στο γιατρό με νέα συμπτώματα ή κατάθλιψη<sup>9</sup>.

Ένα ακόμα όφελος της εντατικής παρακολούθησης είναι η δυνατότητα να ενημερωθεί η ασθενής για καινούργιες εξελίξεις που μπορεί να οδηγήσουν στην τροποποίηση της αγωγής της (όπως παραδείγματος χάρη η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης στην θεραπεία του πρώιμου καρκίνου μαστού) ή και η ενημέρωση για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Πως όμως μπορεί να σχολιαστεί η ανάγκη για εντατική παρακολούθηση όταν «εντατική» θεωρήσαμε την διεθνώς συστηνόμενη και τη συγκρίνουμε με λιγότερο εντατικά προγράμματα;

Η περισσότερη βιβλιογραφία στον τομέα αυτό αφορά στην ετήσια μαστογραφία και οι μελέτες αναμφισβήτητα υποστηρίζουν ότι η μαστογραφία πρέπει οπωσδήποτε να γίνεται ετησίως. Παρόλα αυτά φαίνεται ότι ~30% των γυναικών με Ca μαστού και ιδιαίτερα αυτές που είναι υπερήλικες και αυτές που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή **δεν** προσέρχονται για μαστογραφία, ενώ αυτό σαφώς θα τις ωφελοούσε<sup>10,11</sup>. Αντίθετα μια μελέτη που αξιολόγησε την ψυχολογική επίδραση της λιγότερο στενής από τη συστηνόμενης από τις κατευθυντήριες γραμμές παρακολούθησης απέδειξε ότι η συχνή επαφή όπως ορίζεται από τις κατευθυντήριες γραμμές καθυσχάζε τις άρρωστες<sup>12</sup>.

Συνολικά η εντατική παρακολούθηση πρέπει να επαναξιολογηθεί με τις σημερινές δυνατότητες θεραπείας και τις μελλοντικές, μη-παρεμβατικές και πιο ευαίσθητες μοριακές μεθόδους ανίχνευσης, καθώς οι σημερινές κατευθυντήριες γραμμές στηρίζονται σε παλαιότερες διαγνωστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Emens LA and Davidson NA. The follow-up of breast cancer. *Seminars In Oncology*. Issue 3

- (June 2003); 30:338-348.
2. Peppercorn J, Partridge A, Burstein HJ, et al. Standards for follow-up care of patients with breast cancer. *The Breast* (2005); 14:500-508.
  3. Mollick JA and Carlson RW. Rational surveillance programs for early stage breast cancer patients after primary treatment. *Breast diseases* (2004); 21:47-54.
  4. Roselli del Turco M, Palli D, Cariddi A, et al. Intensive diagnostic follow-up after treatment of primary breast cancer-A randomized trial: National research council project on breast cancer follow-up. *JAMA*. (1994); 271:1587-1592. Medline
  5. GIVIO Investigators. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. *JAMA*. (1994); 271:1587-1592.
  6. Imoto S and Jitsuiki Y. Detection of the first recurrence during intensive follow-up of breast cancer patients. *Japanese Journal of clin. Oncol.* 28:597-600.
  7. Brenda K, Edwards ML, Brown PA, et al. Annual report to the Nation on the status of cancer 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *JNCI*. (2005); 97:1407-27.
  8. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol* (2005 Nov 20); 23:8469-76.
  9. Mandelblatt JS, Lawrence WF, Cullen J, et al. Patterns of care in early-stage breast cancer survivors in the first year after cessation of active treatment. *J Clin Oncol* (2006); 24:77-84.
  10. Keating NL, Landrum MB, Guadagnoli E, et al. Factors related to underuse of surveillance mammography among breast cancer survivors. *J Clin Oncol* (2006); 24:85-94.
  11. Grunfeld E, Noorani H, McGahan L, et al. Surveillance mammography after treatment of primary breast cancer: a systematic review. *The Breast* (2002); 11:228-235.
  12. Lash TL, Clough-Gorr C and Silliman RA. Reduced rates of cancer-related Worries and mortality associated with guideline surveillance after breast cancer therapy. *Breast Cancer Research and Treatment* (2005); 89:61-67.

## Παρακολούθηση ασθενών με αρχόμενο καρκίνο μαστού: [Μη εντατική]

*M. Βασιλομανωλάκης*

Μεταξύ των σκοπών της παρακολούθησης των ασθενών με αρχόμενο καρκίνο μαστού που φαίνονται στον πίνακα 1, είναι να παρατηρούμε την έκβαση της νόσου και σε περίπτωση υποτροπής να διαγνωσθεί έγκαιρα και να αντιμετωπισθεί όσο γίνεται καλύτερα. Πέραν της πιθανής υποτροπής υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για εμφάνιση ετερόπλευρου καρκίνου μαστού που εκτιμάται ότι είναι 0.5%-1% ανά έτος<sup>1</sup>

Οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν συμπτώματα σαν αποτέλεσμα της αρχικής θεραπείας τους δηλαδή της εγχείρησης, της ακτινοθεραπείας ή της συστηματικής αγωγής με χημειοθεραπεία ή και ορμονοθεραπεία όπως πχ λεμφοίδημα ή οξεία λευχαιμία. Μια περιοδική αλλά συνεχής επαφή της ασθενούς με τον κλινικό ιατρό εξασφαλίζει και διευκολύνει την ανάδειξη των προβλημάτων και ερωτημάτων. Οι ασθενείς έχουν αίσθημα πόνου και θλίψης μετά τη διάγνωση, άγχος για υποτροπή μετά τη θεραπεία και αίσθημα αβεβαιότη-

**Πίνακας 1.** Σκοποί παρακολούθησης ασθενών με αρχόμενο καρκίνο μαστού

1. Παρακολούθηση για τοπικο-περιοχική υποτροπή
2. Έλεγχος για δεύτερο πρωτοπαθές νεόπλασμα
3. Συνεχής επαφή με ασθενή για έγκαιρη ενημέρωση συμπτωμάτων
4. Θεραπεία επιπλοκών από την προηγούμενη αγωγή
5. Ενθάρρυνση για συνέχιση αγωγής
6. Ψυχοκοινωνική υποστήριξη
7. Συμβουλευτική σε θέματα υγείας που αφορούν το καρκίνο μαστού

τας που επιμένει για πολλά χρόνια. Πολλές φορές επομένως είναι απαραίτητη η ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών αλλά και η ενθάρρυνση για συνέχιση της αγωγής που τυχόν λαμβάνεται. Τέλος αρκετά συχνά χρειάζεται συμβουλευτική παρέμβαση σε θέματα που αφορούν τον καρκίνο μαστού όπως πχ μια επιθυμητή εγκυμοσύνη ή τη λήψη ορμονοθεραπείας υποκατάστασης.

Η παρακολούθηση των ασθενών γίνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα που είναι πυκνότερα τα 3 πρώτα χρόνια και μετά αραιότερα έτσι η ESMO και η ASCO προτείνουν παρακολούθηση κάθε 3-6 μήνες και μετά τα 3 πρώτα χρόνια κάθε 6-12 μήνες. Χρειάζεται η διενέργεια μαστογραφίας κάθε χρόνο, ενώ κατά την προσέλευση απαιτείται η σωστή λήψη ιστορικού και η λεπτομερής φυσική εξέταση, η ASCO επιπλέον προτείνει και ετήσια γυναικολογική εξέταση, αλλά συστήνει και μηνιαία αυτοεξέταση. Η ESMO τα δυο αυτά τελευταία δεν τα προτείνει όπως φαίνεται και στον πίνακα 2.

Το 1994 δημοσιεύθηκαν οι μοναδικές 2 μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες εντατικής ή μη παρακολούθησης που αποδεικνύουν ότι η εντατική παρακολούθηση δεν έχει κανένα κλινικό όφελος. Στην πρώτη μελέτη 1320 ασθενείς με Ca μαστού τυχαιοποιήθηκαν για εντατική παρακολούθηση όπου πλην του ιστορικού και της φυσικής εξέτασης, γινόταν ακτινογραφία θώρακος, scanning οστών και υπέρηχο ήπατος ή μόνο για κλινική εξέταση/ λήψη ιστορικού στα ίδια τακτά χρονικά διαστήματα. Όλες έκαναν ετήσια μαστογραφία. Μετά από 7 έτη παρακολούθησης δεν υπήρχε διαφορά στο Disease free survival στο Overall survival αλλά ούτε στο Quality of life. Στη 2η

**Πίνακας 2.** Συστάσεις για την παρακολούθηση

<i>ESMO</i>	<i>ASCO</i>
-	Μηνιαία αυτοεξέταση
Ετήσια μαστογραφία	Ετήσια μαστογραφία
Περιοδικά ιστορικό και Φ/Ε	Περιοδικά ιστορικό και Φ/Ε
- κάθε 3-6 μήνες τα 3 πρώτα έτη,	- κάθε 3-6 μήνες τα 3 πρώτα έτη,
- μετά κάθε 6-12 μήνες	- μετά κάθε 1έτος
Έλεγχος για απώτερη τοξικότητα	Ετήσια γυναικολογική εξέταση
	Επιπλέον screening σε high risk ασθενείς με MRI μαστού

τυχαιοποιημένη μελέτη (εντατικής παρακολούθησης) έλαβαν μέρος 1243 ασθενείς. Όλες έκαναν ετήσια μαστογραφία ενώ οι μισές επιπλέον έκαναν ακτινογραφία θώρακος και scanning οστών. Μετά από 5 και 10 έτη παρακολούθηση βρέθηκε ίδια επιβίωση<sup>3</sup>.

Οι νεοπλασματικοί δείκτες CEA και Ca 15-3 έχουν χαμηλή ειδικότητα και ευαισθησία και για τον λόγο αυτόν δεν συνιστώνται. Έτσι ασθενείς σταδίου IV παρουσιάζουν αυξημένες τιμές CEA στο 64% και Ca 15-3 στο 75% των περιπτώσεων αντίστοιχα. Η διενέργεια αυτών των δεικτών προσφέρουν μόνο έντονο άγχος και άσκοπο κόστος.

Το σπινθηρογράφημα οστών δεν προσφέρει στην επιβίωση όπως φάνηκε από το NSABP clinical trial B-09 στη οποία έλαβαν μέρος 2967 ασθενείς με στάδιο II (LN+) που έκαναν 7984 bone scan. Από αυτές 163 εμφάνισαν οστικές μεταστάσεις. Μόνο τα 52 scan (0.6%) ήταν διαγνωστικά σε συμπτωματικές ασθενείς<sup>5</sup>.

Η τοπικοπεριοχική υποτροπή γίνεται συνήθως με την κλινική εξέταση και τη μαστογραφία δηλαδή με το standard follow up, ενώ οι απομακρυσμένες μεταστάσεις με απεικονιστικό έλεγχο. Η τοπική υποτροπή όταν συμβαίνει επί συντηρητικής επεμβάσεως έχει καλύτερη πρόγνωση από ότι αν συμβεί επί εδάφους μαστεκτομής. Αντιμετωπίζεται με εγχείρηση, ακτινοθεραπεία και συστηματική αγωγή πολλές φορές με επιτυχία αφού συχνά έχουν μακρές υφέσεις. Ο Galper και συν<sup>6</sup> παρατήρησαν ότι οι γυναίκες που εμφάνισαν τοπική υποτροπή μετά από συντηρητική επέμβαση είχαν 5ετή επιβίωση 81%. Από μια μετα-ανάλυση 12 μελετών τοπικοπεριοχικής υποτροπής βρέθηκε ότι το 40% των διαγνώσεων κατά την επίσκεψη με το standard follow up σε συμπτωματικές γυναίκες<sup>7</sup>.

Αντίθετα η έγκαιρη διάγνωση των απομακρυσμένων μεταστάσεων όπως φάνηκε με τις 2 προαναφερθείσες τυχαιοποιημένες μελέτες δεν μεταφράζεται σε κέρδος στην επιβίωση. Αυτό οφείλεται στη φυσική πορεία της νόσου. Πέραν αυτού

όμως ο κλινικός ιατρός θα πρέπει με τη λήψη του ιστορικού, τη φυσική εξέταση και επί θετικών ευρημάτων με τον απαραίτητο απεικονιστικό έλεγχο να βάλει έγκαιρα τη διάγνωση ώστε να γίνει η διάγνωση πριν το φορτίο της νόσου αυξηθεί.

Το 1991 δημοσιεύθηκε στο περιοδικό JAMA<sup>8</sup> μια μελέτη κόστους που συνέκρινε το κόστος της εντατικής παρακολούθησης έναντι μιας μινιμαλιστικής εργαστηριακής παρακολούθησης που εκτός της ετήσιας μαστογραφίας περιλάμβανε μόνο αιμοληψία για γενική αίματος, βιοχημικά και τον νεοπλασματικό δείκτη CEA. Η μελέτη διενεργήθηκε στις ΗΠΑ και η παρακολούθηση γινόταν ανά 3μηνο τα τρία πρώτα έτη και ανά 4μηνο το πέμπτο και έκτο έτος. Το κόστος στην εντατική ανήλθε σε 5735 \$ έναντι 1025 \$ της μη εντατικής δηλαδή ήταν 5πλάσια, το όφελος για την οικονομία θα ήταν 815 εκατομμύρια \$, με τιμές 1995.

Οι ασθενείς πολύ συχνά εκπλήσσονται όταν τις ενημερώνουμε ότι η εντατική παρακολούθηση δεν είναι απαραίτητη. Στην ενημέρωση ότι δεν επηρεάζει θετικά την επιβίωση μπορεί να συναντήσουμε ακόμη και καχυποψία. Θα πρέπει λοιπόν όταν ολοκληρωθεί η αρχική θεραπεία να συζητήσουμε μαζί τους σκοπούς της παρακολούθησης όπως προαναφέρθηκαν και αναγράφονται στον πίνακα 1.

Η μελλοντικά αποτελεσματικότερη διαχείριση της μεταστατικής νόσου με τις νεώτερες θεραπευτικές μεθόδους, ενδεχόμενα θα μας οδηγήσει και σε αλλαγή των οδηγιών παρακολούθησης.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Rosen PR, Groshen S. Factors influencing survival and prognosis in early breast carcinoma. Assessment of 644 patients with median follow up of 18 years. Surg Clin North Am 1990; 70:937-62.
2. Rosselli Del Turco M; Palli D; Cariddi A; Ciatto S; Pacini P; Distante V Intensive diagnostic fol-

- low-up after treatment of primary breast cancer. A randomized trial. National Research Council Project on Breast Cancer follow-up. JAMA 1994 May 25; 271(20):1593-7.
3. Impact of follow-up testing on survival and health-related quality of life in breast cancer patients. A multicenter randomized controlled trial. The GIVIO Investigators. JAMA 1994 May 25; 271(20):1587-92.
  4. Emens LA; Davidson NE. The follow-up of breast cancer. Semin Oncol 2003 Jun; 30(3):338-48.
  5. Chaudary MA; Maisey MN; Shaw PJ; Rubens RD; Hayward JL Sequential bone scans and chest radiographs in the postoperative management of early breast cancer. Br J Surg 1983 Sep; 70(9):517-8
  6. Galper S, Blood E, Gelman B et al. Prognosis after local recurrence after conservative surgery and radiation for early stage breast cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 61:348-57.
  7. De Block GH, Bonnema J, van der Hage J et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated recurrences after treatment for early stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systemic review. J Clin Oncol 2004; 22:4010-8.
  8. Schapira DV; Urban N A minimalist policy for breast cancer surveillance. JAMA 1991 Jan 16; 265(3):380-2.

# Τελευταίες εξελίξεις στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία συμπαγών όγκων: Καρκίνος του μαστού

Χ.Π. Καλόφωνος<sup>1</sup>, Α.Κ. Κούτρας

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι το συχνότερο νεόπλασμα στις γυναίκες<sup>1</sup>. Η πρώιμη διάγνωση και η έγκαιρη αντιμετώπιση έχουν καθοριστικό ρόλο στην πρόγνωση των ασθενών. Οι ασθενείς ταξινομούνται σε προγνωστικές ομάδες ανάλογα με την ανεύρεση διηθημένων ή μη λεμφαδένων από τη νόσο σε N 0, 1 έως 3, 4 έως 9 και άνω των 10. Με την αύξηση του αριθμού των διηθημένων από τη νόσο λεμφαδένων αυξάνεται παράλληλα η συχνότητα υποτροπής της νόσου<sup>2</sup>. Επί του παρόντος η διήθηση των μασχαλιαίων λεμφαδένων αποτελεί τον ισχυρότερο προγνωστικό παράγοντα στον καρκίνο του μαστού. Σε ασθενείς όπου η νόσος εντοπίζεται στο μαστό χωρίς διήθηση στους επιχώριους λεμφαδένες, το ποσοστό ίασης μετά από συμπληρωματική θεραπεία ανέρχεται σε 75-90%. Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνει συνδυασμούς θεραπευτικών μεθόδων, όπως χειρουργικής, χημειοθεραπείας, ακτινοθεραπείας και ορμονικών χειρισμών. Η αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού στα πρώιμα στάδια έχει ως θεραπευτικό στόχο την εκρίζωση της νόσου, ενώ σε προχωρημένα στάδια την αύξηση της επιβίωσης, την ανακούφιση από τα συμπτώματα και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

## Συμπληρωματική χημειοθεραπεία

Συμπληρωματική χημειοθεραπεία μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση του πρώιμου καρκίνου του

μαστού χορηγείται στην πλειοψηφία των ασθενών. Ο στόχος της συμπληρωματικής θεραπείας είναι να εξαλείψει πιθανές μικροσκοπικές εστίες της νόσου. Σε ασθενείς χωρίς διήθηση των λεμφαδένων, οι βασικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι το μέγεθος του όγκου, ο βαθμός διαφοροποίησης (grade), η ύπαρξη αγγειακής διήθησης, η υπερέκφραση ή γονιδιακή ενίσχυση του HER2 και η ηλικία. Στη διεθνή συνάντηση για συναίνεση στη συμπληρωματική θεραπεία στον καρκίνο του μαστού που πραγματοποιήθηκε τον Ιανουάριο του 2005, παρατηρείται μία σημαντική στροφή σε σχέση με τις αντίστοιχες προηγούμενων ετών<sup>3</sup>. Συγκεκριμένα, ενώ οι συστάσεις για χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας στηρίζονταν κυρίως στον κίνδυνο υποτροπής της νόσου, στην τελευταία συνάντηση αναβαθμίζεται σημαντικά ο ρόλος της ορμονικής ευαισθησίας του όγκου ως κριτήριο θεραπευτικών αποφάσεων. Ειδικότερα, για όγκους των οποίων τα μοριακά χαρακτηριστικά δεν αφήνουν αμφιβολίες σχετικά με την πιθανότητα ανταπόκρισης σε ορμονικούς χειρισμούς, η επιλογή της ενδοκρινικής θεραπείας αποτελεί προτεραιότητα. Στην ομάδα αυτή, προσθήκη ενός περιορισμένου αριθμού κύκλων χημειοθεραπείας προ έναρξης της συμπληρωματικής ορμονοθεραπείας ενδείκνυται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή (π.χ.  $\geq 4$  διηθημένοι λεμφαδένες). Προκειμένου για όγκους για τους οποίους υπάρχει αβεβαιότητα σχετικά με την πιθανότητα ανταπόκρισης στην ορμονοθεραπεία, μεγαλύτερη έμφαση πρέπει να δίνεται στο ρόλο της διαδοχικής χημειοθεραπείας-ενδοκρινικής θεραπείας. Τέλος, σε ασθενείς με ορμονοανθεκτικούς όγκους, ιδιαίτερη προσοχή επιβάλλεται στην επιλογή του σχή-

<sup>1</sup>Ογκολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πάτρας, e-mail: kalofon@med.upatras.gr

ματος συμπληρωματικής χημειοθεραπείας, δεδομένου ότι αποτελεί την κύρια μέθοδο αντιμετώπισης πιθανών μικρομεταστάσεων. Με στόχο την ορθή λήψη θεραπευτικών αποφάσεων, είναι απαραίτητη από μέρους του θεράποντος ιατρού η καλή γνώση του αντικειμένου και ιδιαίτερα του οφέλους και των κινδύνων που συνοδεύουν τις διαθέσιμες συμπληρωματικές θεραπευτικές επιλογές.

Είναι πλέον τεκμηριωμένο ότι η συμπληρωματική χημειοθεραπεία βελτιώνει σημαντικά το ελεύθερο από υποτροπή της νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση των ασθενών, καθώς επίσης και την πιθανότητα ανάπτυξης ετερόπλευρου καρκίνου του μαστού. Η Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG) μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με χρονικό διάστημα παρακολούθησης 15 ετών, κατέδειξε ότι η χορήγηση περίπου για 6 μήνες συμπληρωματικής χημειοθεραπείας βασισμένης σε ανθρακυκλίνες (CAF ή FEC), ελαττώνει τη θνητότητα από τη νόσο κατά 38% σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 50 ετών και κατά 20% σε γυναίκες ηλικίας 50 έως 69 ετών, ανεξάρτητα από τη χρήση ταμοξιφένης, την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων, τη διήθηση ή μη μασχαλιαίων λεμφαδένων και άλλων χαρακτηριστικών του όγκου<sup>4</sup>. Προκειμένου για ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 70 ετών, τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι σχετικά περιορισμένα και ως εκ τούτου, η χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας σε ηλικιωμένες ασθενείς με καρκίνο του μαστού εξατομικεύεται και περιορίζεται κυρίως σε γυναίκες χωρίς σημαντικά συνοδά προβλήματα υγείας με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς ή άλλους δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες.

Με ένταξη ασθενών σε τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες γίνονται προσπάθειες να καθορισθούν τα καταλληλότερα σχήματα χημειοθεραπείας και οι δόσεις των φαρμάκων για τη συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών μετά από εγχείρηση της πρωτοπαθούς νόσου. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι 4-6 (διάρκεια 3-6 μήνες) κύκλοι χημειοθεραπείας επαρκούν, ενώ η συνέχιση της αγωγής για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα συνοδεύεται από αύξηση της τοξικότητας χωρίς περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων. Η μετανάλυση της EBCTCG έδειξε ότι η χρήση σχημάτων χημειοθεραπείας που συμπεριλαμβάνουν ανθρακυκλίνη (CAF ή FEC) παρουσιάζει μικρό αλλά σημαντικό όφελος στην πιθανότητα των ασθενών να εμφανίσουν υποτροπή της νόσου και στη θνητότητα έναντι του CMF (κυκλοφωσφαμίδη,

μεθοτρεξάτη, 5-φθοριουρακίλη), το όφελος δε αυτό είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες<sup>4</sup>. Από τα δεδομένα φαίνεται επίσης ότι υπάρχει ένα κατώτερο όριο στη δοσολογία των φαρμάκων κάτω από το οποίο τα αποτελέσματα της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας περιορίζονται σημαντικά και δεν υποστηρίζεται η χρήση ιδιαίτερα εντατικοποιημένων σχημάτων<sup>5</sup>.

### Ταξάνες

Οι ταξάνες, πακλιταξέλη και δοσεταξέλη, έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως στην αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Ο ρόλος των ταξάνων στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία εξακολουθεί να είναι υπό διερεύνηση, παρά τα πρώτα ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στη μελέτη CALGB 9344, διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα από την προσθήκη 4 κύκλων πακλιταξέλης μετά τη χορήγηση 4 κύκλων δοξορουμπισίνης με κυκλοφωσφαμίδη (AC) σε ασθενείς με διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες. Συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών όπου χορηγήθηκε πακλιταξέλη διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του κινδύνου υποτροπής (17%) και βελτίωση της επιβίωσης (18%), το όφελος δε αφορούσε κυρίως τις ασθενείς με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (6). Στη μελέτη NSABP B-28, στην οποία 3060 ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 4 κύκλους AC έναντι 4 κύκλων AC και στη συνέχεια 4 κύκλων πακλιταξέλης, διαπιστώθηκε μετά από παρακολούθηση 64 μηνών σημαντική ελάττωση στον κίνδυνο υποτροπής αλλά όχι στη συνολική επιβίωση (7). Αντίθετα, σε μία μικρή μελέτη από το M.D. Anderson στην οποία τυχαιοποιήθηκαν 524 ασθενείς και υποβλήθηκαν σε 8 κύκλους CAF (κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουμπισίνη, 5-φθοριουρακίλη) έναντι 4 κύκλων πακλιταξέλης και ακολούθως 4 κύκλων CAF, δε διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στο ελεύθερο από υποτροπή της νόσου διάστημα και στη συνολική επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων<sup>8</sup>.

Σε άλλη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη (BCIRG 001) με 1491 ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού και θετικούς λεμφαδένες, διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του κινδύνου υποτροπής (28%) και βελτίωση της επιβίωσης (30%) στις ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη/δοξορουμπισίνη/κυκλοφωσφαμίδη (TAC), έναντι αυτών που έλαβαν CAF. Το όφελος από τη χορήγηση δοσεταξέλης φάνηκε να είναι

μεγαλύτερο σε ασθενείς με 1 έως 3 διηθημένους λεμφαδένες, σε σχέση με ασθενείς με μεγαλύτερο αριθμό διηθημένων λεμφαδένων<sup>9</sup>. Στη μελέτη PACS 01 έγινε σύγκριση 6 κύκλων FEC100 (5-φθοριουρακίλη, επιρουμπισίνη 100 mg/m<sup>2</sup>, κυκλοφωσφαμίδη) έναντι 3 κύκλων FEC100 και στη συνέχεια 3 κύκλων δοσεταξέλης σε 1999 γυναίκες με θετικούς λεμφαδένες. Μετά από 60 μήνες παρακολούθησης, διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση του κινδύνου υποτροπής και θανάτου στο σκέλος της δοσεταξέλης, 17% και 23% αντίστοιχα<sup>10</sup>. Αντίθετα, σε άλλη τυχαioποιημένη μελέτη με 1016 ασθενείς έγινε σύγκριση μεταξύ 4 κύκλων AC έναντι 4 κύκλων δοσεταξέλης/κυκλοφωσφαμίδης (TC) όπου δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά ως προς το ελεύθερο από υποτροπή της νόσου διάστημα και τη συνολική επιβίωση, αν και παρατηρήθηκε τάση για μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερο νόσου στις ασθενείς που έλαβαν TC<sup>11</sup>. Ομοίως, στη μελέτη Intergroup/E2197, δε διαπιστώθηκε πλεονέκτημα από τη χορήγηση 4 κύκλων AT (δοξορουμπισίνη/δοσεταξέλη) έναντι 4 κύκλων AC<sup>12</sup>. Εκτός από τις ταξάνες, άλλοι παράγοντες που διερευνώνται τα τελευταία χρόνια στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία του καρκίνου του μαστού είναι η καπεσιταμπίνη, η γεμοιταμπίνη και τα πλατινούχα.

### Trastuzumab

Με 4 μεγάλες, τυχαioποιημένες κλινικές μελέτες διερευνήθηκε ο ρόλος του μονοκλωνικού αντισώματος trastuzumab (Herceptin) στη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με καρκίνο του μαστού. Οι μελέτες αυτές συμπεριέλαβαν ασθενείς με HER2 (+) πρώιμο καρκίνωμα του μαστού και διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες ή ασθενείς υψηλού κινδύνου με βάση το μέγεθος του όγκου και αρνητικούς λεμφαδένες.

Στη NSABP B-31, οι ασθενείς τυχαioποιήθηκαν να λάβουν είτε 4 κύκλους AC και ακολούθως 4 κύκλους πακλιταξέλης ανά 3 εβδομάδες, είτε το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με trastuzumab ανά εβδομάδα, συνολικά για 1 έτος. Στη NCCTG N9831, η τυχαioποίηση των ασθενών περιλάμβανε 3 ομάδες: α) AC για 4 κύκλους και στη συνέχεια εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης για 12 εβδομάδες, β) το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας και ακολούθως εβδομαδιαία χορήγηση trastuzumab για 1 χρόνο και γ) το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας και εβδομαδιαία χορήγηση trastuzumab για 1 χρόνο με έναρξη ταυτόχρονα με την πακλιταξέλη. Από τη συνδυασμένη ανάλυ-

ση των αποτελεσμάτων των δύο αυτών μελετών, μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 2 ετών, διαπιστώθηκε ότι η χρήση trastuzumab, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ελάττωσε σημαντικά την πιθανότητα υποτροπής της νόσου κατά 52%, την πιθανότητα εμφάνισης απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά 53% και τη θνητότητα των ασθενών κατά 33%. Ωστόσο, στη μελέτη NSABP B-31, η επίπτωση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (κατηγορίας III ή IV κατά New York Heart Association) ή θανάτου από καρδιακά αίτια, ήταν 0.8% στην ομάδα ελέγχου και 4.1% στην ομάδα που έλαβε trastuzumab<sup>13</sup>.

Η μελέτη HERA είναι τυχαioποιημένη κλινική μελέτη στην οποία διερευνήθηκε ο ρόλος του trastuzumab μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας, ανεξάρτητα από το είδος του χημειοθεραπευτικού σχήματος. Οι ασθενείς τυχαioποιήθηκαν να λάβουν trastuzumab ανά 3 εβδομάδες για 1 ή 2 χρόνια, ενώ το τρίτο σκέλος αποτελούσε την ομάδα ελέγχου. Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης ενός έτους, η χορήγηση trastuzumab για 1 χρόνο συνοδεύθηκε από σημαντική ελάττωση της πιθανότητας υποτροπής κατά 46% και της πιθανότητας απομακρυσμένων μεταστάσεων κατά 51%. Αν και διαπιστώθηκε επίσης ελάττωση της θνητότητας κατά 24%, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική<sup>14</sup>. Σε ό,τι αφορά τη συμπληρωματική χορήγηση trastuzumab για 2 χρόνια, δεν υπάρχουν προς το παρόν διαθέσιμα δεδομένα.

Στην BCIRG, οι ασθενείς τυχαioποιήθηκαν σε μία από τις παρακάτω 3 ομάδες: α) Η πρώτη ομάδα έλαβε 4 κύκλους AC και ακολούθως 4 κύκλους δοσεταξέλης, β) το ίδιο σχήμα χημειοθεραπείας και χορήγηση trastuzumab για 1 χρόνο με έναρξη παράλληλα με τη δοσεταξέλη και γ) καρβοπλατίνη και δοσεταξέλη για 6 κύκλους ταυτόχρονα με χορήγηση trastuzumab, διάρκειας 1 έτους. Στη μελέτη αυτή, η χρήση του trastuzumab συνοδεύθηκε από σημαντική ελάττωση της πιθανότητας υποτροπής της νόσου κατά 51% και 39% για τις ομάδες β και γ, αντίστοιχα.

Συμπερασματικά, με τις 4 κλινικές μελέτες διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στο ελεύθερο από υποτροπή της νόσου διάστημα με τη χρήση του trastuzumab, παράλληλα με τη συμπληρωματική θεραπεία γυναικών με HER2 (+) πρώιμο καρκίνωμα του μαστού

- Η ταυτόχρονη χορήγηση trastuzumab με πακλιταξέλη μετά από AC, συνοδεύεται από πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση των ασθενών
- Η ανάδειξη της επίδρασης άλλων σχημάτων

χορήγησης trastuzumab στη συνολική επιβίωση, απαιτεί αυξημένο διάστημα παρακολούθησης των ασθενών στις παραπάνω μελέτες. Η σχολαστική επιλογή των ασθενών και η τακτική παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, αποτελούν ουσιαστικά μέτρα για την αποφυγή καρδιοτοξικότητας από τη συμπληρωματική χορήγηση του trastuzumab.

## Συμπεράσματα

Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει την πρόγνωση ασθενών με πρώιμο καρκίνο του μαστού. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι ελαττώνει τη συχνότητα υποτροπής της νόσου και αυξάνει την επιβίωση των ασθενών. Ένας μεγάλος αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών που θα συμπεριλάβουν συνολικά περισσότερες από 30.000 ασθενείς βρίσκεται σε εξέλιξη με την ελπίδα να αποσαφηνισθεί πλήρως ο ρόλος των ταξανών στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία, αν και τα διαθέσιμα έως αυτή τη στιγμή δεδομένα είναι ενθαρρυντικά. Μετά τα πρώιμα και πολύ θετικά αποτελέσματα τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, αναμένεται ότι το trastuzumab θα αποτελέσει μία ιδιαίτερα σημαντική θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER2. Η ανάπτυξη και εφαρμογή νέων μεθόδων εκτίμησης της βιολογίας του καρκίνου προσδιορίζοντας την έκφραση γονιδίων με τη χρήση της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών και γενικότερα, η πρόοδος στον τομέα της μεταφραστικής έρευνας, αναμένεται ότι θα βελτιώσει την ικανότητα καθορισμού υποομάδων ασθενών με μεγαλύτερο κίνδυνο για υποτροπή της νόσου και θα οδηγήσει στην εξατομίκευση της συμπληρωματικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Greenlee RT, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 2000. *CA Cancer J Clin* 2000;50:7-33.
2. Saez RA, McGuire WL, Clark GM. Prognostic factors in breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1989;5:102-10.
3. Goldhirsch A, Glick J, Gelber R, et al. Meeting Highlights: International Expert Consensus Panel on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2005. *Ann Oncol* 2005;16:1569-83.
4. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Effects of chemotherapy and hormonal therapy for early breast cancer on recur-

- rence and 15-year survival: an overview of the randomised trials. *Lancet* 2005;365:1687-1717.
5. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II, node positive breast carcinoma. *N Engl J Med* 1994;330:1253-9.
6. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD, et al. Improved outcomes from adding sequential paclitaxel but not from escalating doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-83.
7. Mamounas EP, Bryant J, Lembersky C, et al. Paclitaxel after doxorubicin plus cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABPB-28. *J Clin Oncol* 2005;23:3686-96.
8. Buzdar AU, Singletary SE, Valero V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. *Clin Cancer Res* 2002;8:1073-9.
9. Martin M, Pienkowski T, Mackey J, et al. TAC improves disease free survival and overall survival over FAC in node positive early breast cancer patients, BCIRG 001: 55 months follow-up. *Breast Cancer Res Treat* 2003;82, abstr 43.
10. Fumoleau RH, Spielmann M, Canon JL, et al. Five years of the PACS 01 trial : 6 cycles of FEC100 vs 3 cycles of FEC100 followed by 3 cycles of docetaxel for the adjuvant treatment of node positive breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88, abstr 27.
11. Jones SE, Savin MA, Asmar L, et al. Three year results of a prospective randomized trial of adjuvant chemotherapy for patients with Stage I-III operable, invasive breast cancer comparing 4 courses of doxorubicin/cyclophosphamide to 4 courses of docetaxel/cyclophosphamide. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:15, abstr 59.
12. Goldstein L, O'Neill A, Sparano J, et al. E2197 : Phase III AT (doxorubicin/docetaxel) vs. AC (doxorubicin/cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node positive and high risk node negative breast cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005, abstr 512.
13. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1673-84.
14. Piccart-Gebhart M, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:1659-72.

## Επικουρική χημειοθεραπεία του καρκίνου παχέος εντέρου: State of the art

A. Αρδαβάνης

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΚΠΕ) και του ορθού αποτελεί μία από τις κύριες αιτίες θνητότητας από κακοήθεις νεοπλασίες στον Δυτικό κόσμο. Μολονότι η χειρουργική αποτελεί τη βάση της αντιμετώπισης της νόσου, σημαντικό ποσοστό ασθενών πεθαίνει από τοπική/περιοχική υποτροπή ή συστηματική διασπορά του νεοπλασματος, υποδεικνύοντας την αναγκαιότητα επικουρικών τοπικών και συστηματικών χειρισμών. Ο καρκίνος του ορθού διαφέρει σημαντικά από τον ΚΠΕ, όσον αφορά τη φυσική εξέλιξη και βέβαια τη θεραπευτική προσέγγιση. Δεδομένου ότι η βάση της συμπληρωματικής θεραπείας του πρώτου είναι η ακτινοθεραπεία επικουρούμενη από τη χημειοθεραπεία, ενώ στον δεύτερο η μοναδική δυνατότητα είναι η συστηματική θεραπεία, στο παρόν κείμενο θα επιχειρηθεί συνοπτική ανασκόπηση της τελευταίας στον ΚΠΕ.

Είναι σημαντική η διαπίστωση μέσα από αναδρομικές αναλύσεις, ότι όλοι οι ασθενείς στα στάδια II και III (B και C κατά Dukes/ Astler-Coller modification) δεν έχουν την ίδια πρόγνωση. Περισσότερες προγνωστικές υποομάδες εντός του σταδίου II π.χ. μπορεί να προκύψουν από τον προσδιορισμό βιολογικών δεικτών, όπως το μέγεθος και η επέκταση του όγκου (T status), ο βαθμός διαφοροποίησης (Grade), η λεμφαγγειακή διήθηση, η περινευριδιακή διήθηση, η μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability), η εξάλειψη (deletion) του χρωμοσώματος 18q και άλλων, ανιχνεύοντας έτσι ασθενείς με επιθετικό-

τερη νόσο που αναμένεται να ωφεληθούν από την ΕΧΜΘ. Εξάλλου, η εισαγωγή στη θεραπευτική πληθώρας νέων κυτταροτοξικών και βιολογικών παραγόντων μοριακής στόχευσης, ανοίγει νέους ορίζοντες αλλά και κάνει πιο περίπλοκο το τοπίο της συμπληρωματικής θεραπείας του ΚΠΕ.

### Μελέτες Επικουρικής ΧΜΘ

Η ΕΧΜΘ του ΚΠΕ ευρίσκεται στο επίκεντρο του ενδιαφέροντος για περισσότερα από 35 χρόνια με τη 5-fluorouracil (5FU) να διατηρεί αξονική θέση στη θεραπεία. Η τελευταία μελέτη με χειρουργική αντιμετώπιση μόνο στο σκέλος ελέγχου δημοσιεύτηκε το 1990 από τους Moertel et al, και έδειξε ότι η χορήγηση 5FU/levamisol σε στάδια II και III αύξησε την ελεύθερη υποτροπή επιβίωση από 55% σε 71%, στα 3.5 έτη, ενώ η διαφορά ήταν μεγαλύτερη στο στάδιο III.

Όσον αφορά το στάδιο II, στην ίδια μελέτη φάνηκε διαφορά αλλά όχι σημαντική (77 έναντι 84%). Στην μελέτη IMPACT B2 διαπιστώθηκε επίσης διαφορά υπέρ της ΕΧΜΘ (73 έναντι 76%) και πάλι όμως όχι σημαντική. Πιο πρόσφατα, το 2004, στη μελέτη QUASAR-1 δείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του RFS από την ΕΧΜΘ σε στάδιο II κατά 2.6%.

Επομένως, βάσει της υπάρχουσας βιβλιογραφίας, τεκμηριωμένα σημαντικό όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία (ΕΧΜΘ) έχουν οι ασθενείς σταδίου III (Dukes C), ενώ για ασθενείς σταδίου II (Dukes B), που έχουν συμπεριληφθεί σε μελέτες μαζί με στάδιο III, έχει δείχθει σαφής τάση καλύτερης έκβασης. Να σημειωθεί ότι οι αριθμοί ασθενών σταδίου II που έχουν ενταχθεί

σε μελέτες είναι συγκριτικά μικροί για την ανίχνευση διαφορών στην έκβαση (έχει υπολογιστεί ότι για να επιτευχθεί αυτό απαιτούνται 3-4000 ασθενείς με αρνητικούς λεμφαδένες στην ίδια μελέτη, για να ανιχνευθεί απόλυτη διαφορά 3-4% στην υποτροπή ή την επιβίωση σε 5 χρόνια).

Ε συνόψει, η αναγκαιότητα της ΕΧΜΘ στο στάδιο III είναι αναμφισβήτητη, ενώ στο στάδιο II απαιτείται προσεκτική επιλογή των ασθενών υποψηφίων για θεραπεία προκειμένου το τίμημα να μην υπερανισταθμίζει το αναμενόμενο όφελος.

### Διαθέσιμοι παράγοντες και συνδυασμοί

Μέσα από μεγάλο αριθμό μελετών την τελευταία 15ετία, αναδείχθηκαν τρία βασικά σχήματα συμπληρωματικής θεραπείας με βάση τον συνδυασμό 5FU και λευκοβορίνης (LV), που έχει καθιερωθεί ως σημείο αναφοράς και σύγκρισης τόσο για την προχωρημένη όσο και για την πρώιμη νόσο: Το γνωστό ως Mayo Clinic regimen ( LV PO, 5FU IV bolus X 5 ημέρες/4 εβδομάδες X6 μήνες), το Roswell Park regimen (LV και 5FU IV bolus /εβδομάδα X 6 μήνες), πιο δημοφιλή στις ΗΠΑ και το γνωστό ως de Gramont regimen (48h IV continuous 5FU infusion+IV bolus 5FU/LV

D1+D2, ανά 2 εβδομάδες επί 6 μήνες), πιο δημοφιλές στην Ευρώπη.

Η σημαντική δραστηριότητα των νεοτέρων παραγόντων ιρινοτεκάνη και οξαλιπλατίνη στον προχωρημένο ΚΠΕ ώθησε τους ερευνητές να τους ενσωματώσουν στα σχήματα επικουρικής θεραπείας με βάση τον συνδυασμό 5FU/LV, στις εκδοχές bolus ή συνεχούς 48ωρης χορήγησης. Εξάλλου, οι από του στόματος φθοριοπυριμιδίνες, καπεσιταμπίνη,(προφάρμακο της 5FU) και UFT (Uracil/Tegafur), αφού έδειξαν ισοδυναμία με τον συνδυασμό 5FU/LV, σε μονοθεραπεία ή συνδυασμούς για την προχωρημένη νόσο, διεκδικούν μια θέση στην επικουρική θεραπεία του ΚΠΕ.

Κατωτέρω θα παρουσιαστούν συνοπτικά τα αποτελέσματα των πλέον πρόσφατων σημαντικών μελετών ΕΧΜΘ του ΚΠΕ (Πιν 1).

### Πρόσφατα περαιωμένες μελέτες φάσης III

#### A. Προσθήκη οξαλιπλατίνης ή ιρινοτεκάνης στον συνδυασμό 5FU/LV

##### 1. Οξαλιπλατίνη

##### MOSAIC trial

Η μελέτη αυτή δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο 2004

**Πίνακας 1.** Πρόσφατες μελέτες επικουρικής χημειοθεραπείας

Study	Regimen	DFS (%)	OS (m)	Follow up (m)	Side Effects			Death without Relapse (%)	Comments
					Neutropenia Grade %	Neuropathy Grade %	Diarrhea Grade %		
PETACC 3 ASCO 2005	LV5FU2 (Infusion 2w) vs. FOLFIRI n=3278	62 68 HR=0.82 p=0.009	NA	38			5,6% 12% p=0.001	0,2% 0,4%	All Subgroups better OXA
MOSAIC De Gramont ASCO 2005	LV5FU2 (Infusion 2w) vs. FOLFOX4 n=2246	65 72 HR=0.75 (Stage III) p=0.002	NA	48		0,7%			
Saltz CALGB 89803 ASCO 2004 Abstract	Roswell Park (Bolus weekly) vs. IFL n=1264	No improvement	No improvement	31	5% 42% p=0.00001		31% 35% p=0.11	1% 2,8%	
X-ACT Asco 2005 Abstract	Mayo Clinic (Bolus d1-5) vs. Xeloda 1250 bid d1-14 3w n=1987	RFS superior DFS equal? HR=0.86 p=0.04 (RFS)	?	51	19 m Follow up 2,7% 13,3%		19 m Follow up 10,6% 5,8%	0,4% 0,5%	
NSABP C-07 ASCO 2005	Roswell Park (Bolus weekly) vs. Roswell Park + OXA (FLOX) FLOX=IFL n=2492	71,6 76,5 HR=0.79 p=0.004	NA	34	NA	1% vs. 8%	NA	0.2% 0,6%	

και παρουσιάστηκε με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης στο ASCO meeting 2005.

Εντάχθηκαν 2246 ασθενείς με ΚΠΕ σταδίου II και III, οι οποίοι έλαβαν LV5FU2 (de Gramont) μόνο ή με Οξαλιπλατίνη 85 mg/m<sup>2</sup> (FOLFOX4) ανά 2 εβδομάδες επί 12 κύκλους. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 4 ετών διαπιστώθηκε ελάττωση κατά 24% του σχετικού κινδύνου υποτροπής (p=0.0008). Η ελάττωση του κινδύνου ήταν σημαντική και για τα δύο (III και II) στάδια, 25% και 20% αντιστοίχως. Η τοξικότητα ήταν γενικά χαμηλή, αν και πρέπει να σημειωθεί ότι στην τετραετία 2.7% των ασθενών παρουσιάζουν νευροτοξικότητα (παραισθησίες) μέτριας έντασης ενώ σε μόνο 0.7% επηρεάζει την λειτουργικότητά τους.

Διαφορά στην ολική επιβίωση δεν έχει ανιχνευθεί αν και η κύρια ανάλυση θα πραγματοποιηθεί στην πενταετία. Εντούτοις, 84.3% και 82.7% επιβιώνουν στην τετραετία στο σκέλος FOLFOX4 και LV5FU2 αντιστοίχως.

#### NSABP C-07

Η μελέτη αυτή παρουσιάστηκε στο ASCO meeting 2005.

Εντάχθηκαν 2407 ασθενείς σταδίου II και III, οι οποίοι έλαβαν FULV (5-FU, 500 mg/m<sup>2</sup> IV bolus, ανά εβδομάδα X 6; LV, 500 mg/m<sup>2</sup> IV bolus, ανά εβδομάδα X 6, κύκλος 8 εβδομάδων X 3) ή FLOX (FULV + Οξαλιπλατίνη 85 mg/m<sup>2</sup> D1, D3, D5 ανά 8 εβδομάδες). Μετά διάμεση παρακολούθηση 34 μηνών, στο σκέλος FLOX υπήρχε ελάττωση του κινδύνου 21% (DFS στην τριετία 71.6 και 76.5 για το FULV και το FLOX αντιστοίχως, p=0.004). Η τοξικότητα ήταν αυξημένη στο σκέλος FLOX (νευροαισθητηριακή: 8% έναντι 1% του FULV) αλλά σε παραδεκτά όρια.

## 2. Ιρινοτεκάνη

#### CALGB C89803 Intergroup trial

Η μελέτη παρουσιάστηκε στο ASCO meeting 2004.

Εντάχθηκαν 1264 ασθενείς σταδίου III, οι οποίοι έλαβαν Ιρινοτεκάνη 125 mg/m<sup>2</sup>, LV 20 mg/m<sup>2</sup> bolus και 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> bolus, ανά εβδομάδα X 4, 2 εβδομάδες παύση X 5 κύκλους (30 εβδομάδες) ή το σχήμα Roswell Park.

Η μελέτη διεκόπη λόγω υψηλής τοξικότητας και θανάτων στο σκέλος της ιρινοτεκάνης.

#### PETACC-3 trial

Η μελέτη αυτή παρουσιάστηκε στο ASCO meeting 2005.

Εντάχθηκαν 3278 ασθενείς σταδίου II και III,

οι οποίοι έλαβαν LV5FU2 (de Gramont) μόνο ή με Ιρινοτεκάνη 180 mg/m<sup>2</sup> (FOLFIRI) ανά 2 εβδομάδες επί 12 κύκλους. Με διάμεση παρακολούθηση 32 μηνών δεν υπήρξε σημαντική διαφορά (p=0.09) μεταξύ των δύο σκελών όσον αφορά το κύριο καταληκτικό σημείο (DFS), όμως η διαφορά στο δευτερεύον (RFS) ήταν οριακά σημαντική (p=0.045) υπέρ του FOLFIRI. Εξάλλου σε μεταγενέστερη ανάλυση με διάμεση παρακολούθηση 38 μηνών, στο στάδιο III, μετά από διόρθωση για το T και N status, η υπεροχή του FOLFIRI φτάνει στο επίπεδο της σημαντικότητας τόσο για το RFS (p=0.009) όσο και για το DFS (p=0.02), ενώ δεν υπάρχει διαφορά στο στάδιο II.

Η τοξικότητα ήταν γενικά παραδεκτή.

#### ACCORD -2

Η μελέτη παρουσιάστηκε στο ASCO meeting 2005.

Εντάχθηκαν 400 ασθενείς με ΚΠΕ υψηλού κινδύνου για υποτροπή (χειρουργική επέμβαση μετά από ειλέο ή διάτρηση). Η θεραπεία ήταν και εδώ LV5FU2 (de Gramont) μόνο ή με Ιρινοτεκάνη 180 mg/m<sup>2</sup> (FOLFIRI) ανά 2 εβδομάδες επί 12 κύκλους και το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το EFS (Event-Free Survival). Η μελέτη ήταν αρνητική. Εν τούτοις επισημαίνεται ότι δεν υπήρχε ικανοποιητική στάθμιση του δείγματος (περισσότεροι ασθενείς με δυσμενή χαρακτηριστικά -T status, N status, περιαγγειακή/περινευριδιακή διήθηση στο σκέλος του FOLFIRI- ενώ η πρόβλεψη μη χορήγησης G-CSF ή EPO ελάττωσε σημαντικά την σχετική ένταση δόσης στο σκέλος του FOLFIRI.

Τα τελικά αποτελέσματα αυτής της μελέτης θα παρουσιαστούν μετά από περισσότερη ωρίμανση.

## Σχόλια στις μελέτες με οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη

- Η αξία της προσθήκης οξαλιπλατίνης στο infusional ή bolus 5FU/LV είναι αδιαμφισβήτητη με βάση τις μελέτες MOSAIC και NSABP C07.
- Η αξία της προσθήκης Ιρινοτεκάνης δεν αποδείχθηκε με τα μέχρι στιγμής αποτελέσματα, ωστόσο εδώ απαιτείται λεπτομερέστερη ανάλυση.
  - a) Η προσθήκη στο US-IFL συνοδεύθηκε από αναμφισβήτητη μεγάλη τοξικότητα και η μελέτη διεκόπη.
  - b) Στην ACCORD2, ο σχεδιασμός εμπεριείχε μεθοδολογικά σφάλματα εις βάρος του σκέ-

λους με Ιρινοτεκάνη, ενώ τα αποτελέσματα είναι ακόμα ανώριμα.

ο) Ο συνδυασμός FOLFIRI της PETACC-3, δεν έδειξε στατιστικά σημαντική υπεροχή στο DFS, εντούτοις στο RFS υπήρχε οριακή διαφορά. Εξάλλου, μεταγενέστερη ανάλυση με μεγαλύτερη παρακολούθηση και μετά από διόρθωση της στάθμησης του δείγματος βάσει του T status/N status, προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά τόσο για το RFS όσο και για το DFS υπέρ του FOLFIRI. Τέλος να σημειωθεί ότι σύμφωνα με τον καθορισμό των καταληκτικών σημείων των μελετών MOSAIC και PETACC-3 το RFS της δεύτερης είναι ουσιαστικά το DFS της πρώτης.

- Η 5ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση και η ολική επιβίωση δεν έχει ανακοινωθεί σε καμία από τις παραπάνω μελέτες. Ωστόσο, καθώς η τριετία θεωρείται ως αντιπροσωπευτικός δείκτης για την πενταετία, υπάρχουν προσδοκίες για βελτιωμένη ολική επιβίωση, τόσο για τους ασθενείς της ήδη τεκμηριωμένης MOSAIC όσο και για εκείνους της αμφιλεγόμενης PETACC-3, με την αναμενόμενη περαιτέρω απόκλιση των καμπυλών.

## B. PO φθοριοπυριμιδίνες

### X-ACT trial

Η μελέτη δημοσιεύθηκε τον Ιούνιο 2005, ενώ τα αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια ήδη το 2003.

Εντάχθηκαν 1987 ασθενείς, με ΚΠΕ σταδίου III, οι οποίοι έλαβαν είτε Mayo regimen X 6 κύκλους (6 μήνες) είτε καπεσιταμπίνη (Xeloda) 1250 mg/m<sup>2</sup> D1-14 X 8 κύκλους (6 μήνες). Με κύριο καταληκτικό σημείο την ισοδυναμία με το Mayo regimen στο DFS και την βελτιωμένη ασφάλεια, και διάμεση παρακολούθηση 3.8 έτη, διαπιστώθηκε ισοδυναμία DFS (p=0.05), οριακή υπεροχή στο RFS (p=0.04), και ισοδυναμία στην επιβίωση (p=0.07). Σε ασφάλεια υπερείχε το Xeloda (p=0.001).

Με βάση τα ευρήματα αυτά το Xeloda προτάθηκε από τους συγγραφείς ως εναλλακτική θεραπεία αντί του Mayo regimen για την επικουρική θεραπεία του ΚΠΕ.

### NSABP C-06

Η μελέτη αυτή παρουσιάστηκε στο ASCO meeting 2004. Επειδή το σκεύασμα UFT που ερευνηθήκε δεν χρησιμοποιείται στη χώρα μας και

την Ευρωπαϊκή Ένωση, περιοριζόμαστε σε απλή αναφορά.

Εν συνόψει συγκρίθηκε το UFT με IV bolus 5FU/LV (5FU 500 mg/m<sup>2</sup> και LV mg/m<sup>2</sup> ανά εβδομάδα X 6 ανα 8 εβδομάδες X3) και διαπιστώθηκε ισοδυναμία (78.7% 5ετής επιβίωση και στα δύο σκέλη).

## Μελέτες σε εξέλιξη

Υπάρχει μεγάλος αριθμός ανοικτών μελετών επικουρικής θεραπείας με τους συνδυασμούς οξαλιπλατίνης/καπεσιταμπίνης, ιρινοτεκάνης/καπεσιταμπίνης.

Εξάλλου, η δραστικότητα που έχουν δείξει η Cetuximab (Erbix) και η Bevacizumab (Avastin), δύο νέα φάρμακα μοριακής στόχευσης, σε προχωρημένη νόσο, έχει δώσει το έναυσμα για την ενσωμάτωσή τους στην συμπληρωματική θεραπεία, δια μέσου νέων μελετών (USA adjuvant trial N0147, European ERBIHCOL study κ.ά.)

## Συμπεράσματα και κατευθυντήριες οδηγίες

- Η επικουρική χημειοθεραπεία αποτελεί αναπόσπαστο μέρος της θεραπείας του πλήρως εξαιρεθέντος ΚΠΕ, σταδίου III.
- Η βέλτιστη επικουρική χημειοθεραπεία του ΚΠΕ δεν έχει ακόμα προσδιοριστεί.
- Τα διαθέσιμα και εγκεκριμένα προς το παρόν φάρμακα και σχήματα χημειοθεραπείας για την επικουρική θεραπεία του ΚΠΕ στην Ευρωπαϊκή Ένωση και την Ελλάδα είναι:
  1. Η 5FU και η LV σε όλους τους συνδυασμούς και σχήματα bolus ή συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης (Mayo regimen, Roswell Park regimen, de Gramont)
  2. Η Οξαλιπλατίνη (Eloxatin) σε συνδυασμό με 5FU και LV (FOLFOX η FLOX)
  3. Η καπεσιταμπίνη (Xeloda) σε μονοθεραπεία σε επιβαρυσμένους ασθενείς σταδίου III.
- Μέρος των ασθενών σταδίου II αναμένεται να ωφεληθεί από την επικουρική χημειοθεραπεία. Η επιλογή αυτών των ασθενών εξατομικεύεται με βάση παθολογοανατομικά/βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου, την ηλικία και τη γενική κατάσταση του ασθενούς και προσεκτική στάθμηση της τοξικότητας έναντι του αναμενόμενου οφέλους.
- Η αναγκαιότητα ένταξης του μεγαλύτερου δυνατού ποσοστού ασθενών στα πλαίσια καλά σχεδιασμένων πολυκεντρικών πρωτοκόλλων είναι αυτονόητη.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Cassidy J. Adjuvant chemotherapy for colon cancer. Educational book of 41<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, Orlando USA, 2005.
2. Moertel CG, Fleming TR, Mc Donald JS et al. L Levamisol and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322: 352-58.
3. Bleiberg H. Adjuvant treatment of colon cancer. *Curr Opin Oncol.* 2005 Jul;17(4):381-5.
4. Diaz-Rubio Carcia E, Abad EA, Anton A, et al. A panel discussion of controversies and challenges in the adjuvant treatment of colon cancer. *Clin Transl Oncol.* 2005 Jan-Feb;7(1):3-11.
5. Douillard JY. Irinotecan-based regimens in the adjuvant therapy of colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Apr;5 Suppl 1:S34-7.
6. Hobday TJ. An overview of approaches to adjuvant therapy for colorectal cancer in the United States. *Clin Colorectal Cancer.* 2005 Apr;5 Suppl 1:S11-8.
7. Patrick G. Johnston. Stage II Colorectal Cancer: To Treat or not to Treat. *The Oncologist*, Vol. 10, No. 5, 332-334, May 2005
8. T Andre, C Boni, L Mounedji-Boudiaf et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51. de Gramont, C. Boni, M. Navarro, et al. Oxaliplatin/5FU/LV in the adjuvant treatment of stage II and III colon cancer: efficacy results with a median follow-up of 4 years. 41<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, Orlando USA, 2005.
9. N. Wolmark, H. S. Wieand, J. P. Kuebler, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV + oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: Results of NSABP Protocol C-07. 41<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, Orlando USA, 2005.
10. L. B. Saltz, D. Niedzwiecki, D. Hollis, Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin (IFL) versus fluorouracil/leucovorin alone (FL) in stage III colon cancer (intergroup trial CALGB C89803). 40<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, New Orleans USA, 2004.
11. E. Van Cutsem, R. Labianca, D. Hossfeld, E. Van Cutsem, R. Labianca, D. Hossfeld, et al. Randomized phase III trial comparing infused irinotecan / 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (IF) versus 5-FU/FA (F) in stage III colon cancer patients (pts). (PETACC 3). 41<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, Orlando USA, 2005.
12. M. Ychou, J. Raoul, J. Douillard, A phase III randomized trial of LV5FU2+CPT-11 vs. LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FN-CLCC Accord02/FFCD9802). 41<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, Orlando USA, 2005
13. C Twelves, A. Wong, M. Nowacki, et al. Updated efficacy findings from the X-ACT phase III trial of capecitabine (X) vs. bolus 5-FU/LV as adjuvant therapy for patients (pts) with Dukes' C colon cancer. 41<sup>st</sup> ASCO Annual meeting, Orlando USA, 2005.
14. C Twelves, A. Wong, M. Nowacki, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352: 2696-704.

# Εξελίξεις στη συμπληρωματική χημειοθεραπεία του μη-μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα

Χ.Σ. Κουρούσης

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (~80%) πρόκειται για μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα (ΜΜΚΠ).

Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι γενικά πτωχή και η εγχείρηση, που αποτελεί τη μόνη θεραπευτική επιλογή για μακροχρόνια επιβίωση, είναι εφικτή μόνο σε ένα μικρό ποσοστό εξ αυτών (~30-35%). Παρά ταύτα, η 5-ετής επιβίωση σε ασθενείς με στάδιο νόσου IB-IIIΑ είναι κάτω του 50% ακόμη και μετά από πλήρη χειρουργική εκτομή<sup>1</sup>. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών θα εμφανίσει απομακρυσμένες μεταστάσεις λόγω της παρουσίας ήδη κατά τη διάγνωση μη-ανιχνεύσιμης μικρομεταστατικής νόσου<sup>2</sup>.

Στα δεδομένα αυτά, στηρίζεται η λογική της χορήγησης επικουρικής χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας είτε του συνδυασμού και των δύο, προκειμένου αφενός να μειωθούν τα ποσοστά της τοπικής και συστηματικής υποτροπής και αφετέρου να αυξηθεί το ποσοστό της συνολικής επιβίωσης.

## Επικουρική ακτινοθεραπεία

Η χορήγηση όμως μόνο επικουρικής ακτινοθεραπείας, όπως έδειξε η μετανάλυση PORT, είχε δυσμενή επίδραση στη συνολική επιβίωση των ασθενών σταδίου I και II, ενώ στους ασθενείς σταδίου IIIΑ δεν είχε ούτε θετική ούτε αρνητική επίδραση<sup>3</sup>. Η δυσμενής επίδραση ήταν μεγαλύτερη

σε ασθενείς με στάδιο I ή N0 νόσο και μικρότερη στους ασθενείς με στάδιο II και N1 νόσο. Με τις σύγχρονες τεχνικές ακτινοθεραπείας που εμφανίζουν σαφώς μικρότερη τοξικότητα είναι βέβαιο ότι η δυσμενής αυτή επίδραση είναι μικρότερη. Παρά ταύτα, αρκετές τυχαίοποιημένες μελέτες μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας απέτυχαν να δείξουν όφελος στην συνολική επιβίωση παρά το γεγονός ότι ουσιαστικά δεν υπήρχαν τοπικές υποτροπές. Έτσι, θεωρείται απίθανο ότι οιαδήποτε τεχνική μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας θα μπορούσε να βελτιώσει την συνολική επιβίωση<sup>4</sup>.

## Επικουρική χημειοθεραπεία

Το 1995, μία μετανάλυση που περιλάμβανε 52 τυχαίοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η επικουρική χημειοθεραπεία με βάση το cisplatin εμφανίζει μείωση της πιθανότητας θανάτου κατά 13% και βελτίωση της 5-ετούς επιβίωσης κατά 5%<sup>5</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά, αν και ήταν παρόμοια με εκείνα του καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου, στα οποία η επικουρική χημειοθεραπεία είναι standard θεραπεία, επειδή δεν ήταν στατιστικά σημαντικά δεν καθιέρωσαν την επικουρική χημειοθεραπεία στο ΜΜΚΠ σαν standard θεραπεία.

Προς επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων της μετανάλυσης αυτής διεξήχθησαν στη συνέχεια πολλές τυχαίοποιημένες μελέτες (Πίνακας 1). Στην πρώτη εξ αυτών, την Adjuvant Lung Project of Italy (ALPI), 1209 ασθενείς σταδίου I-IIIΑ τυχαίοποιήθηκαν να υποβληθούν είτε μόνο σε εγχείρηση είτε σε εγχείρηση και σε επικουρική χημειοθεραπεία με mitomycin C, vindesine και cisplatin

**Πίνακας 1.** Τυχαιοποιημένες μελέτες επικουρικής θεραπείας με βάση το cisplatin σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου I-III A

Μελέτη	Στάδιο	Αρ.ασθενών	Hazard/ratio	p
Μετανάλυση (1995)	I-III A	1394	0.87	.08
ALPI	I-III A	1209	0.96	ns
BLT	I-III A	381	1.0	ns
IALT	I-III A	1867	0.86	.03
NCI-C	IB-II	482	0.69	.011
CALGB	IB	344	0.62	.028
ANITA I	IB-III A*	840		.013

ns: μη-στατιστικά σημαντική διαφορά

\* στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο για τα στάδια IIA-III A

(MVP). Οι ασθενείς μπορούσαν επίσης να υποβληθούν και σε επικουρική ακτινοθεραπεία ανάλογα με την πολιτική του κάθε κέντρου που συμμετείχε στην μελέτη. Συνολικά, 43% των ασθενών έλαβε και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 64.5 μήνες οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία είχαν ελαφρά καλύτερη συνολική επιβίωση (HR=0.96) και καλύτερο διάστημα χωρίς υποτροπή της νόσου (HR=0.89) σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε εγχείρηση χωρίς, όμως, οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές ( $p=0.53$  και  $0.12$ , αντίστοιχα)<sup>6</sup>. Η έλλειψη θετικών αποτελεσμάτων της μελέτης αυτής μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι μόνο το 69% των ασθενών έλαβε, λόγω τοξικότητας, τους τρεις προγραμματισθέντες κύκλους χημειοθεραπείας με MVP και επί πλέον ότι χορηγήθηκε, για τον ίδιο λόγο, μόνο το 56% των προγραμματισθέντων δόσεων χημειοθεραπείας. Είναι γνωστό πλέον ότι οι συνδυασμοί τριών φαρμάκων ενώ είναι περισσότερο τοξικοί δεν είναι και περισσότερο δραστηκοί<sup>7,8</sup>.

Αρνητικά ήταν και τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης από το Ηνωμένο Βασίλειο, της μελέτης Big Lung Trial (BLT). Επρόκειτο για μία μικρή μελέτη, στην οποία 381 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου I-III A τυχαιοποιήθηκαν μετά από πλήρη χειρουργική εκτομή ή να τεθούν σε παρακολούθηση ή να λάβουν συμπληρωματική χημειοθεραπεία με ένα από τέσσερις συνδυασμούς με βάση το cisplatin<sup>9</sup>. Οι συνδυασμοί αυτοί ήταν: 1) mitomycin C, ifosfamide και cisplatin 2) mitomycin C, vinblastine και cisplatin 3) vinblastine και cisplatin και 4) vindesine και cisplatin. Η ομάδα των ασθενών που έλαβε χημειοθεραπεία εμφάνισε περισσότερους θανάτους που δεν σχετιζόνταν με την πρωτοπαθή νόσο αυτών.

Αντίθετα, σε τέσσερις άλλες μεγάλες μελέτες

η επικουρική χημειοθεραπεία αύξησε κατά στατιστικά σημαντικό βαθμό την συνολική επιβίωση στον πρώιμο ΜΜΚΠ μετά από πλήρη χειρουργική εκτομή.

Στην πρώτη εξ αυτών που αποτελεί και την μεγαλύτερη, την International Adjuvant Lung Cancer Trial (IALT), 1867 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε να υποβληθούν μόνο σε εγχείρηση είτε σε εγχείρηση και επικουρική χημειοθεραπεία με βάση το cisplatin<sup>10</sup>. Τα σχήματα της επικουρικής χημειοθεραπείας της μελέτης αυτής ήταν: cisplatin/etoposide (56%), cisplatin/vinorelbine (27%), cisplatin/vindesine (6%) και cisplatin/vinblastine (11%). Ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (30%) υποβλήθηκε και σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 56 μηνών, το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία ήταν 44.5% έναντι 40.4% αυτών που τέθηκαν μόνο σε παρακολούθηση (HR=0.86;  $p<0.03$ ). Δυστυχώς, δεδομένου ότι δεν υπήρχε στρωματοποίηση των ασθενών ανάλογα με το θεραπευτικό σχήμα δεν μπορεί να εξακριβωθεί ποιο από τα χρησιμοποιηθέντα σχήματα εμφάνιζε την μεγαλύτερη αναλογία οφέλους/κόστους. Η συμμόρφωση των ασθενών στην χημειοθεραπεία ήταν καλύτερη σε σύγκριση με εκείνη των ασθενών της μελέτης ALPI με το 74% των ασθενών να έχει λάβει τουλάχιστον 240 mg/m<sup>2</sup> cisplatin. Οι θάνατοι επίσης που δεν οφειλονταν στην πρωτοπαθή νόσο ήταν λιγότεροι σε σύγκριση με την ALPI μελέτη. Η μελέτη IALT ήταν η πρώτη μελέτη που έδειξε ότι η επικουρική θεραπεία με βάση το cisplatin προσφέρει στατιστικά σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση.

Θετικά ήταν και τα αποτελέσματα δύο άλλων μεγάλων τυχαιοποιημένων μελετών επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση το cisplatin. Στην μία από αυτές, την National Cancer Institute of Canada BR10 trial, συμπεριλήφθηκαν 482 ασθενείς

με ΜΜΚΠ σταδίου IB-II και σαν επικουρική χημειοθεραπεία χρησιμοποιήθηκε ο συνδυασμός cisplatin και vinorelbine. Η συνολική επιβίωση των ασθενών που έλαβε επικουρική χημειοθεραπεία ήταν 94 μήνες έναντι μόνο 73 μήνες των ασθενών που υποβλήθηκαν μόνο σε εγχείρηση (HR=0.69, p=0.011)<sup>11</sup>. Παρομοίως, στατιστικά σημαντική διαφορά στην συνολική επιβίωση υπήρχε και στη μελέτη της Cancer and Leukemia Group B (CALGB) που εντάχθηκαν 344 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου IB<sup>12</sup>. Το ποσοστό συνολικής επιβίωσης στα 4 χρόνια ήταν για μεν τους ασθενείς που έλαβαν σαν επικουρική θεραπεία carboplatin και paclitaxel 71% έναντι μόνο 59% στην ομάδα της παρακολούθησης (HR=0.62, p=0.028).

Πρόσφατα ανακοινώθηκαν επίσης τα αποτελέσματα της μελέτης Adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA I). Σε αυτήν την τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III εντάχθηκαν 840 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου IB-III A και συγκρίθηκε η διάρκεια της επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν σαν επικουρική χημειοθεραπεία 4 κύκλους cisplatin και vinorelbine με εκείνη που υποβλήθηκαν μόνο σε παρακολούθηση<sup>13</sup>. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 70 μηνών, η επιβίωση χωρίς υποτροπή ήταν 20.7 μήνες στην ομάδα της παρακολούθησης έναντι 36.3 μήνες στην ομάδα της χημειοθεραπείας (p=0.002). Στατιστικά σημαντική διαφορά υπήρχε και στην συνολική επιβίωση που ήταν 43.8 μήνες στην ομάδα της παρακολούθησης και 65.8 μήνες στην ομάδα της χημειοθεραπείας (p=0.013). Ένα σημαντικό εύρημα επίσης της μελέτης αυτής, που έρχεται σε αντίθεση με τα ευρήματα της προηγούμενης μελέτης (CALGB), ήταν ότι οι ασθενείς σταδίου IB δεν φαίνεται να ωφελούνται από την επικουρική χημειοθεραπεία.

Η ερμηνεία μερικών από τις μελέτες αυτές εμφανίζει σημαντικά προβλήματα, όπως ο αυξημένος αριθμός θανάτων που δεν σχετίζονται με την πρωτοπαθή νόσο ή η χαμηλή συμμόρφωση, λόγω τοξικότητας, με τη χημειοθεραπεία (μελέτες ALPI και BLT). Στις μελέτες επίσης ALPI και IALT, σε αντίθεση με τις μελέτες CALGB και NCI-C, χρησιμοποιήθηκε και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία που δεν ήταν ισότιμα κατανομημένη ανάμεσα στα σκέλη των μελετών.

Εκτός από τις μελέτες αυτές, αρκετές Ιαπωνικές μελέτες έχουν διερευνήσει τον ρόλο του UFT, ενός από του στόματος παραγώγου της fluorouracil, σαν επικουρική θεραπεία στο ΜΜΚΠ. Οι περισσότερες από τις μελέτες αυτές έχουν περιληφθεί σε μία ειδική μετανάλυση που ανακοινώ-

θηκε το 2003<sup>14</sup>. Η μετανάλυση αυτή περιλάμβανε 2003 ασθενείς, το 90% εκ των οποίων ήταν σταδίου I. Η χορήγηση του UFT συνοδευόταν από βελτίωση κατά 4.6% της 5-ετούς επιβίωσης (HR=0.77; p=0.01) και κατά 7% της 7-ετούς επιβίωσης (HR=0.74; p=0.001). Στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές το UFT εχορηγείτο για δύο συνεχή χρόνια και με μεγαλύτερη συμμόρφωση σε σύγκριση με εκείνη που έχει παρατηρηθεί στις μελέτες με βάση το cisplatin. Τα αποτελέσματα αυτά πρέπει όμως, να επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες εκτός της Ιαπωνίας.

### **Επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία**

Το όφελος της ταυτόχρονης χορήγησης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας εξετάστηκε σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη από τις ΗΠΑ. Στην μελέτη αυτή εντάχθηκαν 488 ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου II και III A και τυχαιοποιήθηκαν είτε να υποβληθούν σε επικουρική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία με cisplatin και etoposide είτε μόνο σε ακτινοθεραπεία. Μολονότι η ολική τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα ασθενών που έλαβε και χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία δεν υπήρχε διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών της μελέτης<sup>15</sup>. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, αν και είναι σχετικά περιορισμένα αφενός από το σχετικά μέτριο δείγμα ασθενών της μελέτης και αφετέρου από την έλλειψη και ενός τρίτου σκέλους με ασθενείς που θα είχαν υποβληθεί μόνο σε εγχείρηση, δεν υποστηρίζουν τη χρήση της ταυτόχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σαν επικουρικής θεραπείας στο ΜΜΚΠ.

### **Επικουρική χημειοθεραπεία σε ηλικιωμένους ασθενείς**

Τα θετικά όμως αυτά αποτελέσματα είναι αμφίβολο εάν μπορούν να οδηγήσουν στη χρήση της επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση το cisplatin και στους ηλικιωμένους ασθενείς (>70 ετών), που αποτελούν και την πλειοψηφία των ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνωμα, λόγω της αυξημένης τοξικότητας που την συνοδεύει. Το ζήτημα αυτό είναι ανοικτό και απαιτεί μελέτες που να απευθύνονται αποκλειστικά σε ηλικιωμένους ασθενείς είτε με μονοθεραπεία με τους νεότερους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες είτε με τον συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων σε μικρότερες δόσεις. Η αναδρομική ανάλυση

πάντως των δεδομένων ανάλογα με την ηλικία σε προηγούμενες μελέτες δεν έδειξε να υπάρχει διαφορά στις διάφορες ηλικιακές υποομάδες αναφορικά με το όφελος της επικουρικής χημειοθεραπείας<sup>5</sup>. Τέτοια δεδομένα όμως από προοπτικές μελέτες επικουρικής χημειοθεραπείας για ηλικιωμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ δεν υπάρχουν επί του παρόντος. Έτσι, με ενδιαφέρον αναμένονται τα αποτελέσματα της μελέτης Adjuvant Navelbine International Trialist Association 02 (ANITA II), που περιλάμβανε ασθενείς που δεν μπορούσαν να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση το cisplatin και στους οποίους χορηγήθηκε μόνο vinorelbine 30mg/m<sup>2</sup>/εβδομάδα για ένα σύνολο 16 χορηγήσεων.

### Στοχευμένες θεραπείες

Οι πρόοδοι της Μοριακής Βιολογίας στον καρκίνο τα τελευταία χρόνια έχει οδηγήσει στον προσδιορισμό νέων στόχων της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Πολλοί τέτοιοι βιολογικοί παράγοντες ήδη βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικής ανάπτυξης στη θεραπεία του προχωρημένου ΜΜΚΠ. Οι παράγοντες αυτοί ως περισσότερο εκλεκτικοί έναντι των όγκων αναμένεται να έχουν μικρότερη τοξικότητα έναντι των φυσιολογικών ιστών.

Οι νέοι παράγοντες gefitinib (Iressa) και erlotinib (Tarceva), εκλεκτικοί αναστολείς της λειτουργίας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα ήδη χρησιμοποιούνται σε πολλές χώρες σαν θεραπεία τρίτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ.

Με βάση την αποτελεσματικότητα των παραγόντων αυτών στην προχωρημένη νόσο σχεδιάστηκε στην Ιαπωνία μία τυχαίοποιημένη μελέτη με σκοπό την διερεύνηση του οφέλους στην συνολική επιβίωση της χορήγησης gefitinib 250 mg/ημέρα για 2 χρόνια σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου IB-IIIa μετά από πλήρη χειρουργική εκτομή έναντι της χορήγησης placebo<sup>16</sup>. Η μελέτη αυτή σταμάτησε πρόωρα μετά την ένταξη 38 ασθενών λόγω των αυξημένων περιπτώσεων διαμέσου πνευμονικής νόσου σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ανάμεσα στον Ιαπωνικό πληθυσμό. Σε μία μελέτη φάσης II που συμμετείχαν 42 ασθενείς, τέσσερις εξ αυτών απεβίωσαν λόγω διαμέσου πνευμονικής νόσου<sup>17</sup>. Στον περιορισμένο πάντως αριθμό των ασθενών που το gefitinib χορηγήθηκε σαν επικουρική θεραπεία δεν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενες παρενέργειες.

Ένας άλλος νέος μοριακός παράγοντας που έχει χρησιμοποιηθεί σε Ιαπωνικές μελέτες σαν

επικουρική θεραπεία στο ΜΜΚΠ είναι το ubenimex (bestatin) ένας αναστολέας των αμινοπεπτιδασών που εμπλέκονται στην αγγειογένεση και στην μεταστατική διαδικασία. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη 400 ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα πνεύμονα σταδίου I, το ποσοστό 5-ετούς επιβίωσης στην ομάδα των ασθενών που έλαβε ubenimex ήταν 81% ενώ στην ομάδα που έλαβε placebo 74% (p=0.02)<sup>18</sup>. Αντίθετα, μία άλλη μεγαλύτερη μελέτη στην Ευρώπη δεν έδειξε όφελος με τη χορήγηση ubenimex σαν επικουρική θεραπεία<sup>19</sup>.

Είναι φανερό ότι τα ερωτήματα από τις προαναφερθείσες μελέτες είναι αρκετά.

1. Ποιες ομάδες ασθενών φαίνεται τελικά να ωφελούνται ; Τα στάδια των ασθενών που ωφελούνται ποικίλουν ανάμεσα στις διάφορες μελέτες.
2. Ποιο είναι το καλύτερο χημειοθεραπευτικό σχήμα ;
3. Μπορεί να αυξηθεί περαιτέρω το θεραπευτικό όφελος της επικουρικής θεραπείας με τη χρήση συγκεκριμένων μοριακών δεικτών και διαφόρων κλινικών προγνωστικών παραγόντων;

**Συμπερασματικά**, η επικουρική χημειοθεραπεία για 3-4 κύκλους φαίνεται ότι προσφέρει ένα μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό όφελος σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίου IB-IIIa και με καλή γενική κατάσταση (PS=0-1). Το είδος του χημειοθεραπευτικού σχήματος φαίνεται ότι επηρεάζει το εύρος του οφέλους αυτού και επί πλέον οι συνδυασμοί τριών φαρμάκων δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται λόγω αυξημένης τοξικότητας. Προκειμένου για τους ηλικιωμένους ασθενείς, που είναι σε καλή γενική κατάσταση και χωρίς συνοδά νοσήματα, μπορεί επίσης να έχουν όφελος από την επικουρική θεραπεία αν και το είδος αυτής μένει να καθοριστεί από τυχαίοποιημένες και προοπτικές μελέτες. Αναφορικά με την μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σαν επικουρική θεραπεία δεν υπάρχουν δεδομένα που να δείχνουν ότι έχει όφελος στη συνολική επιβίωση. Τέλος, νέοι μοριακοί δείκτες και κλινικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι αναγκαίοι για τον προσδιορισμό εκείνων των ασθενών που μπορούν να ωφεληθούν από την επικουρική θεραπεία.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Xie L, Ugnat AM, Morriss J, et al: Histology-related variation in the treatment and survival of patients with lung carcinoma in Canada. Lung Cancer 2003, 42:127-139.

2. Feld R, Rubenstein I, Weissenberger T, et al: Sites of recurrence in resected stage I non-small cell lung cancer: A guide for future studies. *J Clin Oncol* 1984, 2: 1352-1358.
3. PORT Meta-Analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet* 1998, 352:257-263.
4. PORT Meta-Analysis Trialists Group: Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, CD002142.
5. Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group: Chemotherapy in non-small cell lung cancer: A meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* 1995, 311:899-909.
6. Scagliotti G, Fossati R, Torri V, et al: Randomized study of adjuvant chemotherapy for completely resected stage I, II, or IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95:1453-1461.
7. Crino L, Scagliotti G, Ricci S, et al: Gemcitabine and cisplatin versus mitomycin, ifosfamide, and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized phase III study of the Italian Lung Cancer Project. *J Clin Oncol* 1999, 17:3522-3530.
8. Melo MJ, Barradas P, Costa A, et al: Results of a randomized phase III trial comparing 4 cisplatin (P)-based regimens in the treatment of locally advanced and metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Mitomycin/vinblastin/cisplatin (MVP) is no longer a therapeutic option. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21:302a (abstr 1205).
9. Waller D, Stephens RJ, Spiro SG, et al: The Big Lung Trial (BLT): Determining the value of cisplatin-based chemotherapy for all patients with non-small cell lung cancer (NSCLC)-Preliminary results in the surgical setting. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22:632a (abstr 2543).
10. Arriagata R, Bergman B, Dunant A, et al: Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2004, 350:351-360.
11. Winton TL, Livingston R, Johnson D, et al: A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in completed resected stage IB and II non small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR 10. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:621s, 2004 (abstr 7018).
12. Strauss GM, Herndon J, Maddaus MA, et al: Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC): Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:621s, 2004 (abstr 7019).
13. Douillard JY, Rosell R, Delena M, et al: ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association. *Proc Am Soc Clin Oncol* 23:16s, 2005 (abstr 7013).
14. Hamada C, Ohta M, Wada H, et al: Efficacy of oral UFT for adjuvant chemotherapy after complete resection of non-small cell lung cancer: Meta-analysis of six randomized trials in 2003 patients. *Eur J Cancer* 1 (suppl 5): S231, 2003 (abstr 768).
15. Keller SM, Adak S, Wagner H, et al: A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIA non-small cell lung cancer. Eastern Cooperative Oncology Group. *N Engl J Med* 2000, 343:1217-1222.
16. Tsuboi M, Kato H, Nagai K, et al: Gefitinib in the adjuvant setting: safety results from a phase III study in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *Anticancer Drugs* 2005, 16:1123-1128.
17. Niho S, Kubota K, Goto K, et al: First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer: A phase II study. *J Clin Oncol* 2006, 24: 64-69.
18. Ichinose Y, Genka K, Koike T, et al: Randomized double-blind placebo-controlled trial of bestatin in patients with resected stage I squamous-cell lung carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003, 95: 605-610.
19. Mouritzen C: Bestatin as adjuvant treatment in operated stage I and stage II non-small cell lung cancer: European Lung Cancer Study Group. *Acta Oncol* 1990, 29:817-820.

# Νεότερα δεδομένα και εξελίξεις στην συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου

Κ.Δ. Δηλανά, Κ.Ν. Συρίγος<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα πλακώδη καρκινώματα κεφαλής-τραχήλου (SCCHN, squamous cell head and neck cancer) αποτελούν την 7<sup>η</sup> αιτία θανάτου από κακοήθεια παγκοσμίως με ταχέως αυξανόμενη επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες. Οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένο, χειρουργήσιμο SCCHN παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων μετά την αρχική θεραπευτική αντιμετώπισή τους. Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία αποτέλεσε τις δύο τελευταίες δεκαετίες την ενδεδειγμένη προσέγγιση για τον χειρουργήσιμο SCCHN, χωρίς ωστόσο να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής. Κατά καιρούς έχουν χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικά, χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία τα οποία κατάφεραν να μειώσουν την πιθανότητα μεταστάσεων, χωρίς όμως ουσιαστική συμβολή στον έλεγχο της νόσου τοπικά και στην συνολική επιβίωση. Το 2004 δύο μεγάλης κλίμακας, τυχαιοποιημένες, ανεξάρτητες μελέτες (EORTC/Ευρώπη και RTOG/ΗΠΑ), εδραίωσαν “Τεκμηρίωση επιπέδου I” στην υπεροχή της επικουρικής ταυτόχρονης χημειοακτινοθεραπείας έναντι της ακτινοθεραπείας όσον αφορά στον τοπικό έλεγχο και στο διάστημα ελεύθερο νόσου (DFS). Νέοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, όπως οι ταξάνες (με δράση στα μεταστατικά SCCHN) θα έπρεπε να εξετασθούν εκτενέστερα μέσα από το πρίσμα των συμπληρωματικών θεραπειών με απώτερο στόχο τον έλεγχο των απομακρυσμένων μεταστάσεων και την βελτίωση της επιβίωσης. Οι νέες θεραπείες\_στόχευσης διευρύνοντας το θεραπευτικό πεδίο, προάγοντας την δράση των χημειοθεραπευτικών καθώς και δρώντας σε ορισμένες περιπτώσεις ως ευαισθητοποιητές της ακτινοθεραπείας, αποτελούν πρόκληση για περαιτέρω έρευνα. Αν και τα σχήματα με βάση την πλατίνα αποτελούν τον κανόνα στην σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία, αναγκαίος είναι ο καθορισμός νέων χημειοθεραπευτικών συνδυασμών. Η ανάδειξη νέων ειδικών ακτινοθεραπευτικών τεχνικών με υπεροχή ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ενδέχεται να αποτελέσουν στο μέλλον άξιο αντίπαλο της συμπληρωματικής χημειοακτινοθεραπείας. Παρόλη την πρόοδο, τα αποτελέσματα των θεραπειών παραμένουν αρκετές φορές απογοητευτικά, καθιστώντας αναγκαία την έρευνα με στόχο την αύξηση της επιβίωσης, την ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τελικά την καλύτερη ποιότητα ζωής. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (1):58-67.**

## Εισαγωγή

Ογκολογική Μονάδα, Γ΄ Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, e-mail: ksyrigos@med.uoa.gr

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου πλακώδους τύπου (SCCHN) αποτελεί σχεδόν το 4% όλων των νεοδιαγνωσθέντων νεοπλασμάτων ετησίως<sup>1</sup>.

Ο αριθμός των νέων περιπτώσεων παγκοσμίως για το 2002 ήταν 550.000 ενώ στην Ευρώπη οι νέες περιπτώσεις αριθμούνταν σε 143.000 και οι θάνατοι σε 68.000<sup>2</sup>. Παρουσιάζει μεγαλύτερη επίπτωση στους άνδρες. Περιλαμβάνει νεοπλασμάτα του λάρυγγα, του φάρυγγα, του ρινοφάρυγγα και της στοματικής κοιλότητας. Τουλάχιστον το 40% των ασθενών με εντόπιση την στοματική κοιλότητα ή τον φάρυγγα παρουσιάζουν τοπικά εκτεταμένη νόσο και η αντίστοιχη πρόγνωση παραμένει απογοητευτική: για την περίοδο 1989-1995 στις ΗΠΑ τα επίπεδα πενταετούς επιβίωσης για την παραπάνω ομάδα ασθενών δεν ξεπέρασαν το 45%. Τα παραπάνω δεδομένα αντανακλούν την τοπικά εκτεταμένη φύση της νόσου κατά την διάγνωση, γνωρίζοντας ότι σε λιγότερο από 10% των περιπτώσεων βρίσκονται απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά την διάγνωση.

Η πρόγνωση των ασθενών με HNSCC μετά την αρχική χειρουργική αντιμετώπιση καθορίζεται από το κλινικό στάδιο της νόσου καθώς και από την παρουσία ή μη δυσμενών παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών. Πράγματι, έχει επανειλημμένως παρατηρηθεί ότι ενώ οι περισσότεροι όγκοι σταδίου T1-2, χωρίς εμφανή λεμφαδενική συμμετοχή αντιμετωπίζονται επαρκώς με χειρουργικές μεθόδους ή χημειοθεραπεία, οι τοπικά εκτεταμένοι όγκοι παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Στην τελευταία περίπτωση η μετεγχειρητική επικουρική ακτινοθεραπεία αποδεδειγμένα βοηθά στον έλεγχο της νόσου ασθενών με δυσμενή πρόγνωση<sup>3</sup>. Το ιστολογικό στάδιο καθώς και η έκταση των αρχικών χειρουργικών χειρισμών είναι οι κύριοι προγνωστικοί παράγοντες όσο αφορά στον τοπικό έλεγχο της νόσου και τη συνολική επιβίωση<sup>4</sup>.

Μετεγχειρητικά ένα ποσοστό ασθενών αντιμετωπίζει προβλήματα όσον αφορά στην κατάποση, την εκφορά του λόγου καθώς και κοσμητικής φύσης αλλαγές. Χωρίς να παραβλέπεται ο παράγων "ποιότητα ζωής" θα πρέπει η επιλογή των χειρουργικών χειρισμών (ριζικών, περιορισμένων, διάσωσης) σε συνδυασμό με επικουρικές ακτινοθεραπευτικές τεχνικές να γίνεται με στόχο την ίαση.

Τις δεκαετίες '60 και '70 ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση της τοπικά εκτεταμένης νόσου αποτέλεσε η χειρουργική προσέγγιση και/ή η ακτινοθεραπεία. Τα απογοητευτικά αποτελέσματα τα επόμενα χρόνια από την χρήση εισαγωγικής καθώς και επικουρικής χημειοθεραπείας οδήγησαν την δεκαετία του '80 πλήθος ερευνητών στην

ταυτόχρονη χρήση επικουρικής χημειο και ακτινοθεραπείας μετεγχειρητικά. Μια σειρά από πιθανές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην χημειοθεραπεία και στην ακτινοθεραπεία κατά την συγχρόνηση τους δικαιολογούν την παραπάνω προσέγγιση: α) μεταβολές στην καμπύλη επιβίωσης των κυττάρων β) συνέργεια στην αποτροπή εμφάνισης ανθεκτικών κλώνων γ) μείωση καρκινικού φορτίου και επαναοξυγόνωση δ) επιλεκτική τοξικότητα για υποξικά κύτταρα ε) επιλεκτική τοξικότητα εξαρτώμενη από τις φάσεις του κυτταρικού κύκλου, στ) κυτταροκινητικές αλληλεπιδράσεις ζ) επίδραση στους μηχανισμούς επιδιόρθωσης DNA η) αύξηση στην διεργασία απόπτωσης. Οι ερευνητές στόχευαν με άλλα λόγια στη συνεργική και ακτινο-ευαισθητοποιό δράση του παραπάνω συνδυασμού (η κυτταροτοξική επίδραση του συνδυασμού είναι μεγαλύτερη από το άθροισμα των επιδράσεων της ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας ξεχωριστά)<sup>3</sup>. Μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι ο παραπάνω συνδυασμός αύξησε σημαντικά τόσο τον έλεγχο της νόσου τοπικά όσο και τα επίπεδα επιβίωσης<sup>5,20</sup>. Την τελευταία δεκαετία, με βάση την παραπάνω παρατήρηση, οι ερευνητές έστρεψαν το ενδιαφέρον τους στην διενέργεια κλινικών μελετών σχετικά με τον ρόλο χρήσης κυτταροτοξικών φαρμάκων ως επικουρική μετεγχειρητική θεραπεία.

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες η αντιμετώπιση ασθενών με SCCHN σταδίου III/IV υπήρξε αντικείμενο διαμάχης ειδικά όσον αφορά την ένταση και την αλληλουχία των θεραπευτικών στρατηγικών. Απογοητευτικά παρέμειναν τα αποτελέσματα της χειρουργικής και/ή ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με τοπικά εκτεταμένη νόσο, με ποσοστά τοπικής υποτροπής, απομακρυσμένων μεταστάσεων και πενταετούς επιβίωσης 30%, 25% και 40% αντίστοιχα<sup>6</sup>. Με στόχο την βελτίωση της πρόγνωσης μετά την ριζική χειρουργική αντιμετώπιση χρησιμοποιήθηκαν πλατινούχοι συνδυασμοί στο διάστημα μεταξύ χειρουργείου και ακτινοθεραπείας ή μετά την ακτινοθεραπεία. Η δραστηριότητα των παραπάνω σε μετα-αναλύσεις έδειξε περιορισμένη ωφέλεια<sup>7</sup>.

Το 2004 δύο ανεξάρτητες, μεγάλης κλίμακας, προοπτικές τυχαίοποιημένες μελέτες που διεξήχθησαν παράλληλα στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ δημοσιεύθηκαν στο *New England Journal of Medicine*<sup>8,9</sup>. Και οι δύο μελέτες έδειξαν την υπεροχή της ταυτόχρονης επικουρικής χημειοακτινοθεραπείας (συνδυασμός υψηλών δόσεων πλατίνας και ακτινοβολίας) έναντι της επικουρικής ακτινοθεραπείας όσον αφορά τον τοπικό έλεγχο, το διά-

στημα ελεύθερο νόσου, καθώς και στην επιβίωση (σε μια από τις μελέτες) σε ασθενείς πτωχής πρόγνωσης.

Όσον αφορά στην επιβίωση προγνωστικούς παράγοντες αποτελούν η εντόπιση (στοματική κοιλότητα, θετικά ή στενά χειρουργικά όρια, διήθηση νευρικών κλάδων) του όγκου, το στάδιο (αριθμός και μέγεθος διηθημένων λεμφαδένων, διηθημένη κάψα κτλ), το είδος – έκταση των χειρουργικών χειρισμών, καθυστερημένη έναρξη θεραπείας (> 6 εβδομάδες) και σε μερικές μελέτες το φύλο και η ηλικία των ασθενών. Οι παραπάνω παράγοντες κινδύνου βοηθούν στην επιλογή των ασθενών που θα υποβληθούν σε επικουρική μετεγχειρητική θεραπεία. Επιπλέον προγνωστικούς παράγοντες που επιδρούν στην πορεία της νόσου αποτελούν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης κατά την έναρξη της θεραπείας, η κλινική κατάσταση του ασθενή (PS), η χρήση καπνού<sup>3,7</sup>.

### Επικουρική ακτινοθεραπεία

Μέχρι τη δεκαετία του '80 οι ασθενείς με χειρουργήσιμο SCCHN, ιδιαίτερα με δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά υποβάλλονταν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία με ποσοστά τοπικού ελέγχου της νόσου να κυμαίνονται στην βιβλιογραφία από 35-75% αναλόγως του σταδίου και του παθολογοανατομικού προφίλ.<sup>10</sup> Δόσεις 50 Gy αποδείχθηκαν ικανές στην εξάλειψη μικρομεταστατικής νόσου στο 95% των περιπτώσεων με ελεύθερα χειρουργικά όρια, ενώ υψηλές δόσεις έως και 70Gy χρησιμοποιήθηκαν για νεοπλάσματα στοματικής κοιλότητας και οροφάρυγγα με θετικά χειρουργικά όρια. Όπως έδειξαν οι Turchong et al (μελέτη φάσης III), το αποτέλεσμα της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας δόσης 60Gy σε όγκους του λάρυγγα (υπεργλωττιδικής μοίρας) καθώς και του υποφάρυγγα, υπερείχε συγκριτικά με τη χορήγηση χαμηλής δόσης (50Gy) ακτινοθεραπείας προεγχειρητικά.<sup>11</sup>

Αναφέρονται ακτινοθεραπευτικές μέθοδοι όπως: α) Accelerated fractionation RT και β) Hyperfractionation RT: Η πρώτη αφορά σε μείωση του συνολικού χρόνου θεραπείας με ή χωρίς μεταβολή στην δόση των συνεδριών και στην συνολική δόση. Η δεύτερη αφορά στη χρήση πολλαπλών μικρών δόσεων(συνεδριών) (<2Gy) με μεγάλη συχνότητα (δix συνήθως ημερησίως). Και οι δύο τεχνικές ωστόσο δεν υπολείπονται σε πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες<sup>12,14</sup>.

Σημαντικό πρόβλημα αποτελεί η συμμόρφωση

των ασθενών στην χημειοακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία τύπου IMRT (Intensity modulated RT) θα μπορούσε να αποτελέσει χρήσιμο εργαλείο στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που προκύπτουν και επιτυγχάνεται με την αυξημένη δόση ακτινοβολίας στους καρκινικούς ιστούς και ταυτόχρονα την περιορισμένη απορρόφησή της από τους υγιείς ιστούς<sup>12,13</sup>.

Τέλος, η χρήση νέων στοχευμένων θεραπειών με καλώς ανεκτό προφίλ παρενεργειών σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία θα ήταν εύλογη με σκοπό την αυξημένη δραστηριότητα της θεραπείας χωρίς αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>31</sup>.

### Επικουρική χημειοθεραπεία

Η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο χειρουργήσιμο SCCHN βασίστηκε σε τρεις παρατηρήσεις: α) Αν και το 70-75% των ασθενών παραμένουν ελεύθεροι νόσου μετά από διετία, η πρόγνωση τους παραμένει πτωχή. Μόνο το 1/3 των ασθενών επιτυγχάνει 5ετή επιβίωση. β) Πρόσφατες μελέτες φάσης II και III επιβεβαιώνουν την δραστηριότητα νέων κυτταροτοξικών παραγόντων χωρίς ωστόσο την επιλεκτική επίδραση στον όγκο έναντι των υγιών ιστών. Η βελτίωση του ελέγχου της νόσου τοπικά καθώς και του ελεύθερου νόσου διαστήματος συνήθως επιτυγχάνεται με τίμημα αυξημένες τοξικότητες (πρώιμες και όψιμες). γ) Αν και η χρήση ταυτόχρονης χημειοθεραπείας είχε αποτέλεσμα στον έλεγχο της νόσου για τοπική υποτροπή, η παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε ποσοστό 15-20% των περιπτώσεων παραμένει σημαντικό πρόβλημα<sup>15</sup>.

Πληθώρα σχημάτων επικουρικής χημειοθεραπείας δοκιμάστηκαν αρχικά διαδοχικά και στην πορεία ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι ο πραγματικός ρόλος της διαδοχικής χημειοθεραπείας παρέμενε ασαφής όταν κατά την δεκαετία του '90 ερευνητές αποφάσισαν να προχωρήσουν στην ταυτόχρονη χρήση χημειοακτινοθεραπείας<sup>6</sup>.

Παρόλα τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μη τυχαιοποιημένων μελετών που μιλούν για καλή ανοχή και βελτίωση επιβίωσης, απογοητευτικά παραμένουν τα αποτελέσματα τυχαιοποιημένων μελετών όσον αφορά στη χρήση χημειοθεραπείας. Η συμμόρφωση του ασθενή κατά την χημειοθεραπεία, ειδικά μετά την χορήγηση ακτινοθεραπείας, δεν είναι ιδανική, με αναφερόμενο ποσοστό ~9% των ασθενών που ολοκλήρωσαν 6 κύκλους μονοθεραπείας με οισπλατίνη (HN Contract

Intergroup 0034)[16]. Η επικουρική χημειοθεραπεία μπορεί να αλλάξει το επίπεδο υποτροπής (μείωση απομακρυσμένων μεταστάσεων) (HN Contract, Intergroup 0034) όμως η βελτίωση στην συνολική επιβίωση είναι πλασματική. Η πρόσφατη αναθεωρημένη MACH-NC (τυχαιοποιημένες μελέτες) μιλά για μόνο 2% επίπτωση στην 5 ετή επιβίωση από την προσθήκη επικουρικής χημειοθεραπείας στην τοπική αντιμετώπιση της νόσου<sup>17</sup>.

Στην μελέτη Intergroup Study 0034<sup>6</sup> φάνηκε ότι η επικουρική χημειοθεραπεία που ακολουθεί την μετεγχειρητική ακτινοβολία δεν έχει επίδραση στην πρόγνωση όσον αφορά την τοπική υποτροπή και τα επίπεδα επιβίωσης. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου φαίνεται να επωφελούνται περισσότερο από τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου. Η προσθήκη χημειοθεραπείας φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής σε επίπεδο λεμφαδένων και στην δημιουργία απομακρυσμένων μεταστάσεων σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία.

Η λήψη υψηλών δόσεων επικουρικής χημειοθεραπείας υπερέχει τόσο στον έλεγχο της τοπικής νόσου όσο και των μικρομεταστάσεων σε συστηματικό επίπεδο, συγκριτικά με την προσθήκη ακτινοευαισθητοποιών παραγόντων μετά την χημειοθεραπεία χαμηλών δόσεων και πριν την ακτινοθεραπεία.

### **Επικουρική ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία**

Τη δεκαετία του 90' τα απογοητευτικά αποτελέσματα της επικουρικής χημειοθεραπείας οδήγησαν τους ερευνητές στη χρήση ταυτόχρονης επικουρικής χημειοακτινοθεραπείας. Πλατινούχα σκευάσματα συχνά σε συνδυασμό με 5-φθοριουρακίλη παράλληλα με ακτινοθεραπεία έχουν χρησιμοποιηθεί σε προοπτικές μελέτες<sup>18,19</sup>. Ενθαρρυντικά προκλινικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν με συνδυασμούς ακτινοθεραπείας με ταξάνες, νουκλεοσιδικά ανάλογα (φλουνταραμπίνη, τζεμοιταμπίνη)<sup>21</sup>, αν και οι παραπάνω συνδυασμοί χρησιμοποιήθηκαν σε περιορισμένο αριθμό τυχαιοποιημένων μελετών.

Έχει παρατηρηθεί ότι σε ασθενείς με επιθετικούς όγκους η θεραπευτική δραστηριότητα είναι μεγαλύτερη όσο μικρότερο είναι το συνολικό διάστημα θεραπείας. Είναι γνωστό ότι λίγες εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας η επιτάχυνση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού ελαττώνει τις πιθανότητες για έλεγχο της νόσου. Πάνω σε αυτό το υπόβαθρο έχει στηριχτεί η χρήση τα-

χέων ακτινοθεραπευτικών σχημάτων. Η ταυτόχρονη χρήση χημειο-ακτινοθεραπείας βασίζεται στο παραπάνω σκεπτικό (επιτάχυνση θεραπείας ώστε θεωρητικά να ξεπεράσει το φαινόμενο της "επίδρασης του χρόνου" (time effect) με τις αυξημένες χρησιμοποιούμενες δόσεις)<sup>22,23</sup>.

Κατά τις τελευταίες 3 δεκαετίες πληθώρα παραγόντων φάνηκαν δραστικοί σε ασθενείς με SCCHN. Η χρήση πλατινούχων παραγώνων φάνηκε να αυξάνει σημαντικά την επιβίωση σε σύγκριση με την χρήση μπλεομυκίνης. Η προσθήκη μπλεομυκίνης στην σισπλατίνα δεν προσέφερε επιπλέον βελτίωση στην επιβίωση. Λίγα χρόνια αργότερα η χρήση σισπλατίνας σε σύγκριση με την χρήση μεθοτρεξάτης παρουσίασε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση αν και υπήρξαν μελέτες που δεν επιβεβαίωσαν την παραπάνω υπεροχή. Η προσθήκη 5-φθοριουρακίλης στη σισπλατίνα δεν προσέφερε βελτίωση στην επιβίωση<sup>24-27</sup>.

Τα ανάλογα της πλατίνας με κύριους εκπροσώπους την σισπλατίνα και την καρβοπλατίνα είναι οι πιο συχνά χορηγούμενοι παράγοντες ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία. Οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης τους με τους ακτινοθεραπευτικούς παράγοντες δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητοί. Πολλές μελέτες έχουν επικεντρωθεί στην διαχείριση τους πριν ή μετά την ακτινοβολία. Ανάμεσα στους πιθανούς μηχανισμούς που σχετίζονται με την ακτινοευαισθητοποίηση δράση της σισπλατίνας και καρβοπλατίνας σε υποξικές και μη συνθήκες, είναι ο σχηματισμός τοξικών διαμέσων των πλατινούχων παραγόντων παρουσία ακτινοβολίας και η αύξηση της επαγόμενης από την ακτινοβολία κυτταρικής πρόσληψης της πλατίνας<sup>23</sup>.

Τα πλατινούχα παράγωγα αποτελούν παράγοντες αναφοράς σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Σε μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί τα παρακάτω σχήματα: σισπλατίνα σε δόση 100mg/m<sup>2</sup> q21 καθώς και χαμηλής δόσης ημερήσια λήψη σισπλατίνας 6mg/m<sup>2</sup><sup>21</sup>. Σε μία από τις πρώτες προοπτικές μελέτες Bachaud et al<sup>28</sup> χρησιμοποιήθηκε σισπλατίνα 50mg εβδομαδιαίως (7-9 κύκλοι) παράλληλα με ακτινοβολία με ημερήσια δόση 1,7Gy για τις πρώτες 54 και 1,8-2 Gy έως την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι παράγοντες σε μελέτες της δεκαετίας '80-'90 ήταν η σισπλατίνα και η μιτομυκίνη C. Σχήμα αναφοράς αποτελεί από τους Al-Sarraf et al<sup>29</sup>: σισπλατίνα στη υψηλή δόση 100mg/m<sup>2</sup> επαναλαμβανόμενη κάθε 3 εβδομάδες (D1,22,43).

Η ταυτόχρονη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων πιθανώς παίζει σημαντικό ρόλο σε συνθήκες που ανταγωνίζονται την ακτινοευαισθησία

όπως: η υποξία η οφειλόμενη στους χειρουργικούς χειρισμούς των αγγείων, ο ταχύς κυτταρικός πολλαπλασιασμός από την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων κατά την άμεση μετεγχειρητική περίοδο καταστάσεις δηλαδή στις οποίες αποδίδεται κατά ένα μεγάλο ποσοστό η αποτυχία της ακτινοθεραπείας.

Μηχανισμοί με βάση τους οποίους δρά η υψηλής δόσης ακτινοθεραπεία είναι οι ακόλουθοι: 1) ανεξάρτητος κυτταρικός θάνατος, από χημειοθεραπεία (χωρίς αλληλεπίδραση με ακτινοθεραπεία) 2) ανεξάρτητος κυτταρικός θάνατος από ακτινοθεραπεία (χωρίς αλληλεπίδραση με ακτινοθεραπεία) 3) αλληλεπίδραση ακτινοθεραπείας (συνεργική δράση) 4) αυξημένες δόσεις - μειωμένος συνολικός χρόνος θεραπείας 5) συνεργασία χημειο και ακτινοθεραπείας τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο. Ενώ η χημειοακτινοθεραπεία που βασίζεται σε χαμηλές δόσεις κυτταροστατικών φαρμάκων παρουσιάζει χημειο και/ή ακτινοευαισθητοποιό δράση, ο στόχος της χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων είναι να επιτύχει καλύτερο έλεγχο της νόσου τοπικά, να αποτρέπει την δημιουργία μεταστάσεων και κυρίως να αντιμετωπίσει επιτυχώς την μικρομεταστατική νόσο.

Πρόσφατα δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις<sup>5</sup> έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία (με χρήση σισπλατίνης) υπερέρχει της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (70Gy σε 7 εβδομάδες) όσον αφορά τον έλεγχο της τοπικής νόσου όσο και την επιβίωση σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο SCCHN. Στη μελέτη EORTC 22931 που χρησιμοποιήθηκε χημειοακτινοθεραπεία (σισπλατίνη 100mg/m<sup>2</sup> D1,22,43 για 3 κύκλους και ακτινοβολία 66 Gy σε 33 συνεδρίες για 6,5 εβδομάδες) έναντι μόνον ακτινοθεραπείας, υπήρξε σημαντική διαφορά υπέρ της χημειο-ακτινοθεραπείας όσον αφορά το ελεύθερο διάστημα νόσου, την τοπική υποτροπή και την συνολική επιβίωση<sup>30</sup>. Στην μελέτη RTOG95-01 που διεξήχθη παράλληλα με την EORTC (ίδια σχήματα στις δύο μελέτες, με διαφορά στις δόσεις boost ακτινοθεραπείας-12 και 6Gy αντίστοιχα- και στην επιλογή των παραγόντων κινδύνου), υπήρξε σημαντική διαφορά υπέρ της χημειοακτινοθεραπείας όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου<sup>59</sup>.

### **Τοξικότητες σχετιζόμενες με χημειο-ακτινοθεραπεία**

Η ακτινοευαισθητοποιός δράση της χημειοθεραπείας κατά την ταυτόχρονη επικουρική χημειοακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση τόσο

των πρώιμων όσο και των όψιμων ανεπιθύμητων ενεργειών. Τα ακτινοθεραπευτικά πεδία συνήθως περιλαμβάνουν ευρεία περιοχή κεφαλής και τραχήλου στην προσπάθεια να διασφαλίσουν την επαρκή πρόσληψη ακτινοβολίας τόσο από τον όγκο όσο και από τους επιχώριους λεμφαδένες. Κριτικής σημασίας δομές για την εκφορά του λόγου και την κατάποση μπορεί να προσλάβουν υψηλή δόση ακτινοβολίας. Το παραπάνω οδηγεί σε ενεργοποίηση του εξαλλακτικού αυξητικού παράγοντα TGFβ1, ένα πεπτιδίδιο που σχετίζεται με την εναπόθεση κολλαγόνου και την εκφύλιση των υποκείμενων δομών. Εκτεταμένη ίνωση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της κινητικότητας των μυών που βοηθούν στην κατάποση με αποτέλεσμα την δυσφαγία, στένωση, εισρόφηση<sup>32-38</sup>. Η ποιότητα ζωής του ασθενή ως εκ τούτου επηρεάζεται δυσμενώς. Συχνά ακόμη είναι τα επεισόδια θλεννογονίτιδας του πεπτικού σωλήνα (grade 3-4) που οδηγούν σε αδυναμία σίτισης από το στόμα και επακόλουθη απώλεια βάρους, οδηγώντας σε ορισμένες περιπτώσεις στην ανάγκη γαστροστομίας. Φαινόμενα σοβαρής δυσφαγίας καθώς και πνευμονίας από εισρόφηση (σε συνδυασμό με την ουδετεροπενία εκ της χημειοθεραπείας), μπορεί να απαιτήσουν παρεντερική σίτιση, ενδοσκοπικές μεθόδους διαστολής, τεχνητού αερισμού έως και διασωλήνωση σε περιπτώσεις σήψης και βαριάς αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ως όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες της ακτινοθεραπείας αναφέρονται ακόμη η ξηροστομία, οι διαταραχές γεύσης (δυσγευσία, αγευσία), οι οδοντικές βλάβες και σπανίως η οστεοακτινονέκρωση<sup>32-38</sup>.

Οι Buntzel et al πρόσφατα ανέφεραν σημαντική μείωση της πρώιμης δυσφαγίας και της ίνωσης σε ασθενείς που έλαβαν αμιφοστίνη (Ethylol) κατά την χημειο-ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς που δεν έλαβαν. Ο παράγων πιλοκαρπίνη βρίσκεται υπό διερεύνηση ως προς την πιθανή του ικανότητα στη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών σχετικά με τους σιελογόνους αδένες από την χημειο-ακτινοθεραπεία<sup>39,40,43</sup>.

Οι Browman et al<sup>41</sup> δημοσίευσαν τις πρώιμες τοξικότητες από 6 μελέτες χημειο-ακτινοθεραπείας με βάση την πλατίνη συσχετίζοντας τις με αυξημένα επίπεδα επιβίωσης. Οι τοξικότητες σχετίστηκαν κυρίως με την χορήγηση hyperfractionated RT καθώς και με χρήση καρβοπλατίνης και συνεχούς έγχυσης 5-φθοριουρακίλης<sup>42</sup>. Σε αντίθεση η τοξικότητες οι σχετιζόμενες με μικρές ημερήσιες δόσεις σισπλατίνης ή καρβοπλατίνης, καθώς και με split-course alternating RT ήταν πιο ήπιες.

## Θεραπείες στοχεύσεις και νέες προοπτικές

Η παθογένεση του SCCHN αποτελεί διαδικασία πολλαπλών σταδίων που περιλαμβάνει γενετικές και επιγενετικές μετατροπές του φυσιολογικού πλακώδους επιθηλίου σε κακόηθες. Πολλές κυτταρογενετικές αλλαγές έχουν περιγραφεί. Το γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση και την επιθετική συμπεριφορά των SCCHN<sup>46,47</sup>. Ως εκ τούτου ο EGFR, ένας υποδοχέας με δράση τη τυροσινικής κινάσης αποτελεί πιθανό θεραπευτικό στόχο στην αντιμετώπιση του SCCHN. Ο συνδυασμός αναστολέων του EGFR με κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά ή ακτινοθεραπεία φαίνεται να βελτιώνει την ανταπόκριση στη θεραπεία και στην επιβίωση. Η επικουρική χρήση για 2 έτη γκεφτινίμπης, ενός αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του EGFR, χρησιμοποιήθηκε σε μελέτη φάσης II στο Πανεπιστήμιο του Σικάγο μετά από ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένα SCCHN [44]. Πλήρης ανταπόκριση και μερική ανταπόκριση, επιτεύχθηκαν στο 89,1% και 9,1% των ασθενών αντίστοιχα. Η συνολική επιβίωση μετά από 1 και 2 έτη ήταν 92% και 89% αντίστοιχα. Η τακτική παρακολούθηση των ασθενών εξακολουθεί μέχρι και σήμερα.

Πρόσφατα η RTOG ξεκίνησε μια τυχαioποιημένη μελέτη φάσης II χρήσης του cetuximab (χημειο-μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του EGFR) μετεγχειρητικά σε συνδυασμό με χημειοακτινοθεραπεία (σισπλατίνη ή ντοσεταξέλη). Οι ασθενείς τυχαioποιούνται για να λάβουν είτε σισπλατίνη (30mg/m<sup>2</sup>, εβδομαδιαίως, τις εβδομάδες 2-7) είτε ντοσεταξέλη (15mg/m<sup>2</sup>, τις εβδομάδες 2-7), ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία και εγχύσεις cetuximab (400mg/m<sup>2</sup> δόση εφόδου την εβδομάδα 1, 250mg/m<sup>2</sup> εβδομαδιαίως, τις εβδομάδες 2-7).

Διεθνής τυχαioποιημένη μελέτη φάσης III έδειξε υπεροχή της χρήσης cetuximab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία έναντι ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με τοπικά εκτεταμένο SCCHN όσον αφορά στον έλεγχο της νόσου τοπικά μετά από 1 και 2 έτη, καθώς και την διετή και τριετή επιβίωση<sup>45</sup>. Αν και η χρήση του cetuximab φαίνεται πολλά υποσχόμενη θα πρέπει να μελετηθεί διεξοδικά σε σύγκριση ή/και σε συνδυασμό με χημειοακτινοθεραπευτικά σχήματα πριν αποτελέσει νέα θεραπευτική προσέγγιση. Η χρήση αναστολέων του EGFR φαίνεται να ενισχύει την ανταπόκριση των ασθενών στην ακτινοθεραπεία μέσα από μηχανι-

σμούς που επηρεάζουν την απόπτωση, την επιδιόρθωση του DNA, την αγγειογένεση κτλ<sup>46-48</sup>.

## Επικουρική θεραπεία καρκίνου του ρινοφάρυγγα

Ο καρκίνος του ρινοφάρυγγα (NPC) αποτελεί σπάνια νόσο με ετήσια επίπτωση μικρότερη του 1:100000. Ωστόσο στην Νότια Κίνα, την Ανατολική Ασία και την Μεσόγειο αποτελεί ενδημική νόσο με επίπτωση 10-30 :100000. Αιτιολογικούς παράγοντες αποτελούν η γενετικά καθορισμένη προδιάθεση, η έκθεση σε αρχικά στάδια σε καρκινογόνα και η λοίμωξη από τον ιό Epstein-Barr (EBV). Αναγνωρίζονται τρεις ιστολογικοί τύποι: ο τύπος I (πλακώδης), ο τύπος II (μη-κερατινοποιούμενο), και ο τύπος III (αδιαφοροποίητο καρκίνωμα). Οι τύποι II και III (UCNT) αποτελούν περισσότερο από 95% των περιπτώσεων στις ενδημικές περιοχές και παρουσιάζουν μετά από ακτινοθεραπεία καλύτερο έλεγχο τοπικής νόσου αλλά μεγαλύτερη τάση για απομακρυσμένες μεταστάσεις.[49].

Η ακτινοθεραπεία αποτελεί την καθιερωμένη θεραπευτική προσέγγιση για τον καρκίνο του ρινοφάρυγγα, με υψηλά ποσοστά 5 ετούς επιβίωσης και ελεύθερου διαστήματος νόσου. Ωστόσο >60% των ασθενών παρουσιάζουν προχωρημένη νόσο, με σημαντικά ποσοστά τοπικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων μετά την ακτινοθεραπεία. Η νόσος είναι σε μεγάλο ποσοστό χημειοεαίσθητη<sup>54-57</sup>. Δύο τυχαioποιημένες μελέτες [Rossi et al study, Taiwan study], απέτυχαν να δείξουν βελτίωση στη συνολική επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε επικουρική χημειοθεραπεία μετά την ακτινοβολία, έναντι αυτών που υποβλήθηκαν μόνο σε ακτινοθεραπεία<sup>50,51</sup>. Ωστόσο και οι δύο μελετές παρουσιάζουν μεγάλους περιορισμούς όσον αφορά την χαμηλή δραστηριότητα των χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών (βινκριστίνη, κυκλοφωσφαμίδη και αδριαμικίνη), την καθυστερημένη έναρξη της χημειοθεραπείας, τη μη ολοκλήρωση των προβλεπόμενων κύκλων σε μεγάλο ποσοστό ασθενών κτλ. Στη μελέτη Intergroup 0099 μόνο το 55% των ασθενών ολοκλήρωσαν την προγραμματισμένη χημειοθεραπεία<sup>52,53</sup>. Την κύρια τοξικότητα αποτέλεσε η εμφάνιση στοματοφαρυγγικής μυκητίασης, με παροξύνσεις κατά την χημειοθεραπεία που οδήγούσε σε δυσκολία στη λήψη τροφής και την κατάποση. Συμπερασματικά, μετά την ακτινοθεραπεία η ανοχή στην χημειοθεραπεία των ασθενών είναι πτωχή.

Ακόμη αναφέρεται υπεροχή όσον αφορά στην

επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία (σισπλατίνη 80mg/m<sup>2</sup>, D1 και 5-φθοριοουρακίλη 1gr/m<sup>2</sup>, D1-4, για 3 κύκλους) μετά από ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία (σισπλατίνη 100mg/m<sup>2</sup> τρεις φορές εβδομαδιαίως, για 3 κύκλους, ταυτόχρονα με RT), συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία (Intergroup study 0099)<sup>52,53</sup>.

### Συμπεράσματα

Το πρώτο βήμα στην επικουρική θεραπεία ασθενών με χειρουργήσιμο SCCHN, αποτελεί η ανάλυση, κατά τη διάγνωση, του σταδίου, των παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών προγνωστικών παραγόντων, δηλαδή, που καθορίζουν με ακρίβεια το επίπεδο κινδύνου τόσο για τοπική υποτροπή όσο και για απομακρυσμένες μεταστάσεις. Μικροσκοπικά διηθημένα όρια, διήθηση 2 ή περισσότερων λεμφαδένων, διήθηση της κάψας, παρουσία διήθησης νευρικών κλάδων, αγγειακών εμβόλων σχετίζονται με ~25-30% πιθανότητα τοπικής υποτροπής.

Η παρουσία αριθμού δυσμενών προγνωστικών παραγόντων επιβάλει τον συνδυασμό χημειοακτινοθεραπείας στα πλαίσια μετεγχειρητικής αντιμετώπισης. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες αναφοράς αποτελούν τα παράγωγα πλατίνας τα οποία χορηγούνται ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία. Οι μελέτες EORTC και RTOG έδειξαν ότι ασθενείς με τοπικά εκτεταμένη νόσο επωφελούνται όσον αφορά στον έλεγχο της νόσου τοπικά και την επιβίωση όταν λαμβάνουν ταυτόχρονα υψηλές δόσεις σισπλατίνης και ακτινοβολία (δόσεις τουλάχιστον 60 Gy) σε επίπεδο επικουρικής θεραπείας. Τα παραπάνω αποτελέσματα οδήγησαν σε “τεκμηρίωση επιπέδου I”<sup>30,58</sup>.

Είναι φανερό ότι οι συνήθειες πολύπλευρες μέθοδοι αντιμετώπισης που χρησιμοποιούν υψηλές δόσεις, επιδρούν σημαντικά στην συμμόρφωση και ανοχή των ασθενών. Στις περισσότερες μελέτες μόνο το 50-75% των ασθενών που υποβάλλονται σε χημειοακτινοθεραπεία με υψηλές δόσεις σισπλατίνης, καταφέρνουν να ολοκληρώσουν τους 3 προγραμματισμένους κύκλους χημειοθεραπείας, ενώ οι 2 από τους 3 κύκλους ολοκληρώνονται στο 50-60% των περιπτώσεων. Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι η συμμόρφωση στην χημειοακτινοθεραπεία παραμένει πρόβλημα ιδιαίτερα για σχήματα που απαρτίζονται από πολλαπλούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που οδηγούν σε πρώιμες ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως των βλεννογόνων.

Κίνδυνος 25% για απομακρυσμένη υποτροπή μετά 5 ετία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν υψηλή δόση σισπλατίνης χορηγείται ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία. Το παραπάνω αποτελεί απόδειξη του πόσο αναγκαία είναι η περαιτέρω έρευνα για νέους παράγοντες και νέους θεραπευτικούς συνδυασμούς περισσότερο δραστικούς σε συστηματικό επίπεδο και πόσο σημαντική θα ήταν η στροφή της έρευνας προς πολυδιάστατες μορφές θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Ίσως θα έπρεπε να διερευνηθεί προοπτικά εκτενέστερα το ενδεχόμενο περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας (έναρξης όχι αργότερα από 10 ημέρες από το χειρουργείο, επαναλαμβανόμενη εβδομαδιαία), έως την έναρξη χημειοακτινοθεραπείας.

Στόχο της επικουρικής θεραπείας του SCCHN αποτελεί πάντα η ίαση, εάν αυτό θεωρηθεί εφικτό, ο έλεγχος της νόσου τοπικά και συστηματικά, το διάστημα ελεύθερο νόσου και τελικά η αυξημένη επιβίωση με γνώμονα πάντα τη διασφάλιση για τον ασθενή μας “ποιότητας ζωής”.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J. Cancer incidence in five continents, Vol. 6. Lyon: IARC; 1992.
2. GLOBOCAN 2002. <http://www-dep.iarc.fr>
3. Jacques Bernier, David G. Pfister, Jay S. Cooper. Adjuvant chemo and radiotherapy for poor prognosis head and neck squamous cell carcinomas. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 56 (2005) 353–364.
4. O. Pradier et al. Adjuvant radiotherapy after transoral laser microsurgery for advanced squamous carcinoma of the head and neck. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, Vol. 63, No. 5, pp. 1368–1377, 2005.
5. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ, Bestic N, Zuraw L. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: a systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23:579– 89.
6. Laramore GE, Scott CB, al-Sarraf M et al. Adjuvant chemotherapy for resectable squamous cell carcinomas of the head and neck: report on Intergroup Study 0034. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:705–713.
7. Jacques Bernier, Jay S. Cooper. Chemoradiation after surgery for high-risk head and neck cancer patients: How strong is the evidence?

- The Oncologist 2005;10:215–224.
8. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–1952.
  9. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937–1944.
  10. Byers RM, Clayman GL, Guillaumondegui OM, et al. Resection of advanced cervical metastasis prior to definitive radiotherapy for primary squamous carcinomas of the upper aerodigestive tract. *HeadNeck* 1992;14:133–8.
  11. Tupchong L, Scott CB, Blitzer PH, et al. Randomized study of preoperative versus postoperative radiation therapy in advanced head and neck carcinoma: long-term follow-up of RTOG study 73-03. *IntJ Radiat Oncol Biol Phys* 1991;20:21–8.
  12. P.M. Harari. Promising new advances in head and neck radiotherapy. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 6): vi13-vi19, 2005.
  13. Hong TS, Tome WA, Chappell RJ et al. The impact of daily setup variations on head-and-neck intensity-modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 779-788.
  14. J. Widder, W. Dobrowsky, R. Schmid, B. Pokrajac, E. Selzer, R. Pöfner. Hyperfractionated accelerated radiochemotherapy (HFA-RCT) with mitomycin C for advanced head and neck cancer. *Radiotherapy and Oncology* 73 (2004) 173–177.
  15. Bernier J, Bentzen SM. Head and neck cancer management: which postoperative treatment best serves your patient? *ASCO 2003 Educational Book*, 306–312.
  16. Contracts HN. Adjuvant chemotherapy for advanced head and neck squamous carcinoma. Final report of the Head and Neck Contracts Program. *Cancer* 1987;60(3):301–11.
  17. Bourhis J, et al. *Proc ASCO Annu Meet* 2004;489s:5505.
  18. Wendt TG. The radiochemotherapy of advanced head and neck tumors. What is certain? *Strahlenther Onkol* 1996;172:409–16.
  19. Brizel DM, Albers ME, Fisher SR, et al. Hyperfractionated irradiation with or without concurrent chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 1998;338:1798–804.
  20. Bourhis J, Mornex F. The biological basis for chemoradiation. In: Mornex F, Mazon JJ, Droz JP, Marty M, editors. *Concomitant chemoradiation: current status and future*. Paris: Editions Scientifiques et m'edicales Elsevier SAS; 1999. p. 16–25.
  21. Bernier J, Bentzen SM. Altered fraction and radio-chemotherapy approaches: pioneering new opportunities in head and neck oncology. *Eur J Cancer* 2003;39:560-71.
  22. Horiot JC, Bontemps P, Van den Bogaert W, et al. Accelerated fractionation (AF) compared with conventional fractionation (CF) improves locoregional control in the radiotherapy of advanced head and neck cancers: results of the EORTC 22851 randomized trial. *Radiother Oncol* 1997;44:111–21.
  23. Marcial VA, Pajak TF, Mohiuddin M, et al. Concomitant cisplatin chemotherapy and radiotherapy in advanced mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck: long-term results of the RTOG study 81–17. *Cancer* 1990;66:1861–8.
  24. Morton RP, Rugman F, Stell PM, et al. Cisplatin and bleomycin for advanced or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck: a randomized factorial phase III controlled trial. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15:283–9.
  25. Liverpool Head and Neck Oncology Group. A phase III randomized trial with cisplatin, methotrexate, cisplatin + methotrexate, and cisplatin + 5-FU in end stage squamous carcinoma of the head and neck. *Br J Cancer* 1990;61:311–5.
  26. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10:1245–51.
  27. Vogl SE, Schoenfeld DA, Kaplan BH, Lerner HJ, Engstrom PF, Horton JA. randomized prospective comparison of methotrexate with a combination of methotrexate, bleomycin, and cisplatin in head and neck cancer. *Cancer* 1985;56:432–42.
  28. Bachaud JM, Cohen-Jonathan E, Alzieu C, et al. Combined postoperative radiotherapy and weekly cisplatin infusion for locally advanced head and neck carcinoma: final report of a randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;36:999–1004;
  29. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers:

- RTOG 88-24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:777–82.
30. Bernier J, Domenge C, Eschwege F, et al. Chemo-radiotherapy, as compared to radiotherapy alone, significantly increases disease-free and overall survival in head and neck cancer patients after surgery: results of EORTC phase III trial 22931. *Int J Rad Oncol Biol Phys* 2001;51(Suppl. 1):1 (Abstract).
  31. J. Bourhis. Redefining 'state of the art' in head and neck cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 6): vi5-vi6, 2005
  32. Calais G, Bardet E, Sire C, et al. Radiotherapy with concomitant weekly docetaxel for Stages III/IV oropharynx carcinoma. Results of the 98-02 GORTEC Phase II trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:161–6.
  33. Al-Sarraf M. Treatment of locally advanced head and neck cancer, historical and critical review. *Cancer Control* 2002; 9: 387–399.
  34. Lawrence TS, Blackstock AW, McGinn C. The mechanism of action of radiosensitization of conventional chemotherapeutic agents. *Semin Radiat Oncol* 2003; 13: 13–21.
  35. Nguyen NP, Sallah S. Combined chemotherapy and radiation in the treatment of locally advanced head and neck cancers. *In Vivo* 2000; 14: 35–39.
  36. Nguyen NP, Antoine JE, Dutta S et al. Current concept in radiation enteritis and implications for future clinical trials. *Cancer* 2002; 95: 1151–1163.
  37. Smith RV, Kotz T, Beitler JJ, Wadler S. Long-term swallowing problems after organ preservation therapy with concomitant radiation therapy and intravenous hydroxyurea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126: 384–389.
  38. Nguyen NP, Sallah S, Karlsson U, Antoine JE. Combined chemotherapy and radiation therapy for head and neck malignancies: quality of life issues. *Cancer* 2002; 94: 1131–1141.
  39. Buntzel J, Glatzel M, Kuttner K et al. Amifostine in simultaneous radiochemotherapy of advanced head and neck cancer. *Semin Radiat Oncol* 2002; 12: 4–13.
  40. N. P. Nguyen, C. C. Moltz, C. Frank, P. Vos, H. J. Smith, U. Karlsson, S. Dutta, F. A. Midyett, J. Barloon & S. Sallah. Dysphagia following chemoradiation for locally advanced head and neck cancer. *Annals of Oncology* 15: 383–388, 2004
  41. Browman GP, Hodson DI, Mackenzie RJ et al. Choosing a concomitant chemotherapy and radiotherapy regimen for squamous cell head and neck cancer: A systematic review of the published literature with subgroup analysis. *Head Neck* 2001;23: 579-589.
  42. Olivier Pradier, Hans Christiansen, Petra Ambrosch, Martina Kron, Heinz Schmidberger, Clemens F. Hess. A Long-Term Follow-Up Study after Split-Course Irradiation with Concurrent Chemotherapy (Carboplatin) for Locally Advanced Head and Neck Cancer and a Review of the Literature. *ORL* 2004;66:325–331
  43. Bardet E, Martin L, Calais G, et al. Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumors treated by external radiotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:57–60.
  44. Cohen EE, Haraf DJ, Stenson KM, et al. Integration of Gefitinib (G), into a Concurrent Chemoradiation (CRT) Regimen Followed by G Adjuvant Therapy in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer (HNC)—a Phase II Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005 [Abstract 5506].
  45. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Cetuximab prolongs survival in patients with locoregionally advanced squamous cell carcinoma of head and neck: a phase III study of high dose radiation therapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol* 2004;22 (Abstract 5507).
  46. P.M. Harari, S. Huang. Radiation Combined With EGFR Signal Inhibitors: Head and Neck Cancer Focus. *Semin Radiat Oncol* 16:38-44, 2006.
  47. N.W. Choong<sup>1</sup>, E.E.W. Cohen. Epidermal growth factor receptor directed therapy in head and neck cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 57 (2006) 25–43.
  48. E.Vokes. Current treatments and promising investigations in a multidisciplinary setting. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 6): vi25-vi30, 2005.
  49. A.T.C. Chan. Head and Neck cancer: treatment of nasopharyngeal cancer. *Annals of Oncology* 16 (Supplement 2): ii265-ii268, 2005.
  50. Rossi A, Molinary R, Boracchi P et al. Adjuvant chemotherapy with vincristine, cyclophosphamide and doxorubicine after radiotherapy in local-regional nasopharyngeal cancer: results of a 4-year multicenter randomized study. *J Clin Oncol* 1988;1401-1410.
  51. Chi KH, Chang Y, Guo W et al. A phase III of radiotherapy with or without adjuvant chemotherapy in advanced stage nasopharyngeal carcinoma patients- Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG) Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 889 (abstract).
  52. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P et al. Chemoradiotherapy versus radiotherapy in patients with advanced nasopharyngeal cancer: phase III ran-

- domized intergroup study 0099. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1310–1317.
53. Al-Sarraf M, LeBlanc M, Giri P et al. Superiority of five year survival with chemo-radiotherapy vs radiotherapy in patients with locally advanced nasopharyngeal cancer NPC Intergroup 0099. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 905 (Abstr).
  54. D. Hao, M.A. Ritter, T. Oliver, G.P. Browman. Platinum-Based Concurrent Chemoradiotherapy for Tumors of the Head and Neck and the Esophagus. *Semin Radiat Oncol* 16:10-19, 2005.
  55. Koichi Isobe, Takashi Uno, Takashi Aruga, Hiroyuki Kawakami, Naoyuki Ueno Toyoyuki Hanazawa, Yoshitaka Okamoto, Hisao Ito. Weekly cisplatin administration concurrent with radiation therapy for locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Int J Clin Oncol* (2005) 10:201–203.
  56. K. Isobe, T. Uno, H. Kawakami, N. Ueno, T. Aruga, S. Yasuda, T. Hanazawa, Y. Okamoto, H. Ito and N. Shigematsu. Hyperfractionated Radiation Therapy for Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35(3)116–120.
  57. A.T. C. Chan, S. F. Leung, R K. C. Ngan, P.M. L. Teo et al. Overall Survival After Concurrent Cisplatin – Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Locoregionally Advanced Nasopharyngeal Carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 97, No. 7, 2005.
  58. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Post-operative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial. *J Clin Oncol* 2002;21:226a (Abstract).
  59. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Post-operative concurrent radiochemotherapy in high-risk SCCA of the head and neck: initial report of RTOG 9501/intergroup phase III trial. *J Clin Oncol* 2002;21:226a (Abstract).

## Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες: Οφέλη και προκλήσεις. Η άποψη της φαρμακευτικής βιομηχανίας

Δ. Θωμαΐδου

Η κλινική έρευνα αποτελεί το κύριο μέσο μέσα από τον οποίο οι επιστημονικές ανακαλύψεις μεταφράζονται σε καινοτόμες ιατρικές θεραπείες. Τις τελευταίες δεκαετίες έχουμε γίνει μάρτυρες μιας άνευ προηγουμένου αύξησης γνώσεων των βασικών μηχανισμών παθογένειας καθώς και της ανάπτυξης της μοριακής βιολογίας και των γενετικών επιστημών. Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών διαδραματίζουν έναν σημαντικότατο ρόλο στη διαμόρφωση της κλινικής πρακτικής καθώς και στις συνταγογραφικές συνήθειες και την πολιτική της υγείας γενικότερα.

Παρόλαυτα πολλά πεδία της ιατρικής παραμένουν ανεπαρκώς εξερευνημένα από την κλινική έρευνα. Για παράδειγμα υπάρχει έλλειψη επαρκών πληροφοριών για τη συχνότητα εμφάνισης και το αληθινό μέγεθος του προβλήματος συγκεκριμένων νοσημάτων. Η κλινική έρευνα γίνεται ολοένα και πιο δαπανηρή και έτσι η συνεργασία με τη φαρμακευτική βιομηχανία είναι πολλές φορές αναγκαία. Η φαρμακευτική βιομηχανία αποτελεί τον κύριο χορηγό της ιατρικής έρευνας και οδήγησε σε σημαντικό βαθμό την τεχνολογική πρόοδο. Τα οφέλη για τους ασθενείς που προέκυψαν από την ανακάλυψη της συντριπτικής πλειοψηφείας των σύγχρονων φαρμακευτικών σκευασμάτων μέσα από τις διαδικασίες έρευνας της βιομηχανίας είναι αναμφίβολα. Από την μια πλευρά οι επιτυχημένες προσπάθειες ανεύρεσης καινούριων θεραπευτικών προσεγγίσεων έχει προσδώσει στη φαρμακευτική βιομηχανία αρκετούς

πόρους ώστε να συνεχίζεται η προσπάθεια για την ανεύρεση καινούριων φαρμάκων. Από την άλλη όμως οι αναλύσεις καταδεικνύουν ότι η εμφάνιση πραγματικά καινοτόμων φαρμάκων στην αγορά είναι ιδιαίτερα σπάνια.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση είχε να αντιμετωπίσει στο θέμα αυτό την πρόκληση των Η.Π.Α. κυρίως λόγω της δυσκολίας εκπόνησης Πανευρωπαϊκών κλινικών μελετών, κυρίως λόγω της έλλειψης τυποποίησης των διαδικασιών.

Η απάντηση ήλθε με την οδηγία 2001/20/ΕΚ της 4<sup>ης</sup> Απριλίου 2001 για την “προσέγγιση των νομοθετικών κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των κρατών μελών όσον αφορά την εφαρμογή ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο”, με την οποία εναρμονίστηκαν οι σχετικές νομοθεσίες των χωρών μελών της Ε.Ε. στον τομέα αυτό και στη χώρα μας μεταφράστηκε σε Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3/89292/2003 που δημοσιεύθηκε στο φύλλο της Εφημερίδας της Κυβερνήσεως στις 31 Δεκεμβρίου του 2003, ενώ η εφαρμογής τέθηκε σε ισχύ από την 1<sup>η</sup> Μαΐου του 2004. Το σκεπτικό πίσω από την οδηγία ήταν η αναγκαιότητα για απλοποίηση και ομογενοποίηση των διαδικασιών που διέπουν τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών στις χώρες μέλη της ευρωπαϊκής ένωσης ενώ ο πρωταρχικός σκοπός της είναι η διασφάλιση σε υψηλό επίπεδο της προστασίας των ασθενών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες καθώς και η ποιότητα και εγκυρότητα των δεδομένων που προκύπτουν από αυτές.

Επιπρόσθετα στόχος της οδηγίας ήταν να επιταχύνει τις διαδικασίες έγκρισης των κλινικών

πρωτοκόλλων και κατέπεκταση το ρυθμό ένταξης ασθενών στις μελέτες ώστε να αυξήσει την ανταγωνιστικότητα της Ευρώπης σε διεθνές επίπεδο στον τομέα αυτό. Πριν από την 1<sup>η</sup> Μαΐου 2004 δεν υπήρχε μία ενιαία Ευρωπαϊκή νομοθεσία που να κατευθύνει τη διεξαγωγή των κλινικών μελετών και έτσι οι επιμέρους απαιτήσεις σε αυτόν τον τομέα των χωρών μελών είχαν σημαντικές διαφορές. Η Ευρωπαϊκή οδηγία είναι η πρώτη προσπάθεια της Ε.Ε. να επιφέρει διαδικασίες νομικής προστασίας των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες, την εμπιστευτικότητα και την προστασία των προσωπικών δεδομένων, το δικαίωμα πλήρους ενημέρωσης που θεσμοθετούνται πλέον από νομικό πλαίσιο. Επιπρόσθετα η Ευρωπαϊκή οδηγία αποσκοπεί στην τυποποίηση των διαδικασιών κατάθεσης για τις κλινικές μελέτες. Η πλήρωση αυτού του σκοπού θα διευκόλυνε ιδιαίτερα τη διεξαγωγή πανευρωπαϊκών μελετών χορηγούμενες από τη φαρμακευτική βιομηχανία.

Για την πραγματοποίηση κλινικών μελετών απαιτείται και η προηγούμενη θετική γνωμοδότηση της εκάστοτε Εθνικής Επιτροπής Δεοντολογίας, η γνωμοδότηση των οποίων δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 60 ημέρες. Προηγουμένως η αντίστοιχη διαδικασία μπορεί να απαιτούσε πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα

Από τα αξιοσημείωτα χαρακτηριστικά της ευρωπαϊκής οδηγίας είναι οι σημαντικές αλλαγές στον τρόπο με τον οποίο οι κλινικοί ερευνητές σχεδιάζουν, οργανώνουν και διεξάγουν τις μελέτες τους. Σε αυτά τα χαρακτηριστικά ανήκουν ο μεταβαλλόμενος ρόλος των αρχών υγείας και των επιτροπών δεοντολογίας, η παρουσίαση των βάσεων δεδομένων Eudract και Eudravigilance καθώς και οι επιπρόσθετες απαιτήσεις ως προς την ορθή κλινική πρακτική (GCP) και την ορθή παρασκευαστική πρακτική (GMP).

Η Ευρωπαϊκή βάση Κλινικών Μελετών (European Clinical Trials Database) γνωστή ως Eudract, είναι μια νέα βάση δεδομένων στην οποία ο χορηγός εισάγει βασικά στοιχεία σχετικά με την μελέτη και λαμβάνει έναν μοναδικό αριθμό αναγνώρισης που αντιστοιχεί στη συγκεκριμένη κλινική μελέτη. Το Σύστημα αυτό είναι σε ισχύ από το 2004 και τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι λειτουργεί σε ικανοποιητικό επίπεδο χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα. Αποτέλεσμα της εφαρμογής αυτής της βάσης δεδομένων είναι να υπάρχει απόλυτη διαφάνεια ως προς την διεξαγωγή των μελετών καθώς και έλεγχος των στοιχείων που δημοσιεύονται και προκύπτουν από τις μελέτες.

Η βάση Eudravigilance έχει θεσπισθεί ώστε να επιτρέψει την ηλεκτρονική αναφορά όλων των Ύποπτων Σοβαρών Απροσδόκητων Ανεπιθύμητων (SUSAR) ενεργειών οι οποίες συμβαίνουν κατά τη διάρκεια διεξαγωγής των κλινικών μελετών. Η ευρωπαϊκή ένωση έχει αποφανθεί ότι απαιτείται μια αποτελεσματικότερη ανάλυση των δεδομένων ασφάλειας από αυτή που συνέβαινε πριν από την εφαρμογή της οδηγίας. Σκοπός αυτής της λεπτομερειακής απαίτησης αναφοράς των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι η όσο το δυνατόν καλύτερη καταγραφή του προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων κατά τη στιγμή εισαγωγής τους στην αγορά. Επιπρόσθετα με την εφαρμογή του συστήματος Eudravigilance, η ευρωπαϊκή επιτροπή θα είναι σε θέση να απομακρύνει ένα μη-ασφαλές προϊόν από την αγορά μέσα σε 3 ημέρες από τη στιγμή διαπίστωσης του προβλήματος ενώ προηγουμένως απαιτούνταν 3 μήνες μέχρι να αναλυθούν όλες οι έγγραφες αναφορές.

Ως προς την Ορθή Κλινική Πρακτική (GCP), και τις απαιτήσεις σχετικά με την εφαρμογή της, η Ευρωπαϊκή οδηγία δεν έχει επιφέρει σημαντικές αλλαγές, καθώς το GCP ήταν ήδη εφαρμοσμένο στις χώρες μέλη βάση των προηγούμενων διαδικασιών.

Σχετικά με την Ορθή Παρασκευαστική Πρακτική (Good Manufacturing Practice, GMP), η Ευρωπαϊκή οδηγία θεσπίζει νέες απαιτήσεις σχετικά με την παραγωγή των σκευασμάτων τα οποία χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες. Η οδηγία και η αντίστοιχη νομοθεσία επιφέρουν την απαίτηση ύπαρξης ενός ειδικευμένου προσώπου το οποίο είναι υπεύθυνο να μεριμνά για την παρασκευή και διάθεση των φαρμακευτικών σκευασμάτων. Το ειδικευμένο πρόσωπο πρέπει να πιστοποιεί σε μητρώο ή άλλο έγγραφο ότι κάθε παρτίδα παραγωγής τηρεί τους όρους της ορθής παρασκευαστικής πρακτικής.

Η αισιόδοξη άποψη από την πλευρά της φαρμακευτικής βιομηχανίας είναι ότι η εφαρμογή της ευρωπαϊκής οδηγίας ακόμη και αν πετύχει μια μικρότερου βαθμού τυποποίηση των διαδικασιών από αυτή που αρχικά είχε προβλεφθεί, θα διευκολύνει τελικά την πραγματοποίηση διεθνών πολυκεντρικών διαδικασιών στην Ευρώπη. Υπάρχουν ωστόσο ερωτηματικά σχετικά με τις διαδικασίες που θα ακολουθηθούν από τα νεότερα μέλη της διευρυμένης Ευρωπαϊκής Ένωσης όπου και οι δυσκολίες εφαρμογής της οδηγίας προβλέπονται μεγαλύτερες. Η προθεσμία για την εφαρμογή της οδηγίας άλλωστε έληξε την 1<sup>η</sup> Μαΐου του 2004, μια ημερομηνία που συνέπεσε με την Ευρωπαϊκή

### Διεύρυνση.

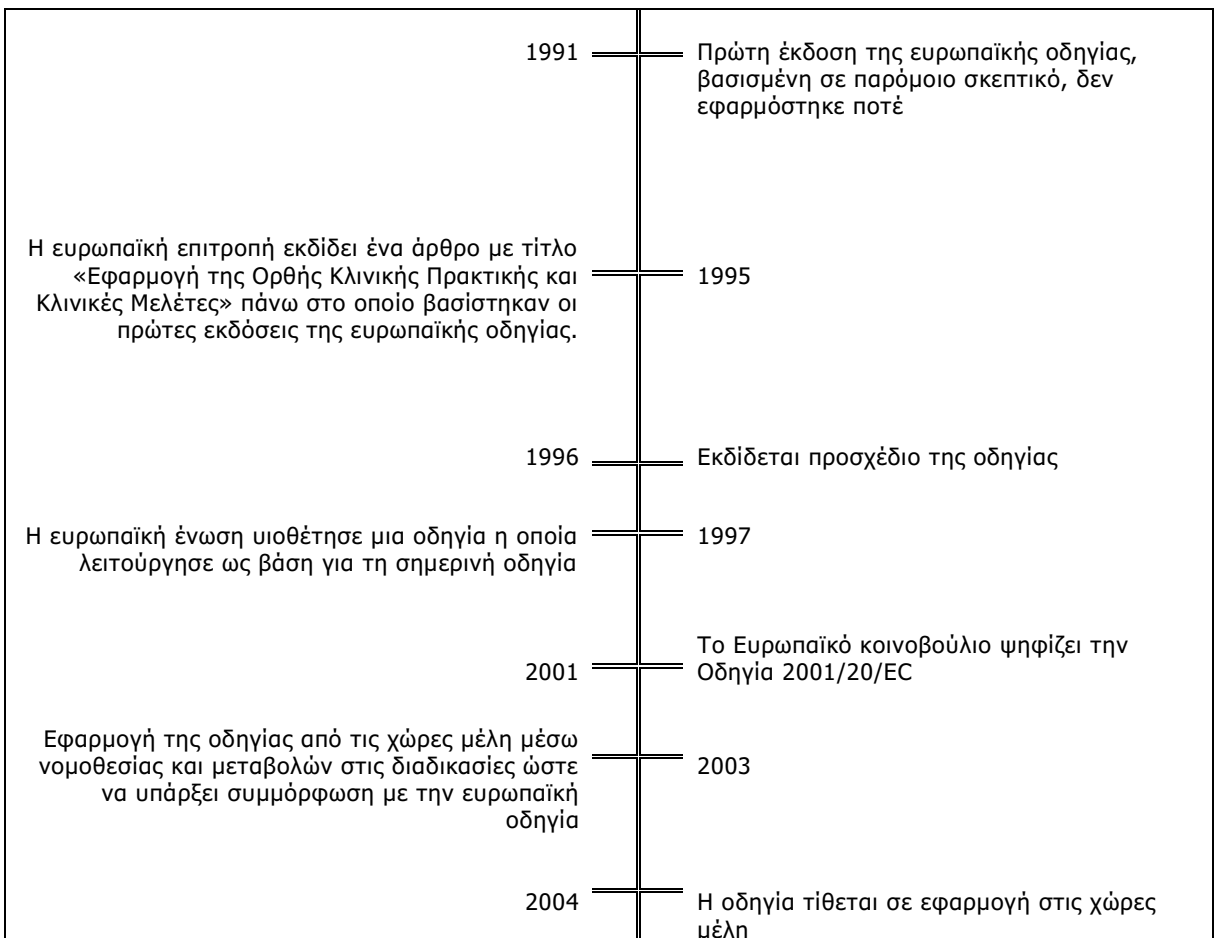
Η προσέγγιση και η τυποποίηση των διαδικασιών οι οποίες προκύπτουν από την Ευρωπαϊκή οδηγία μακροπρόθεσμα μπορεί να προσφέρουν σημαντικά οφέλη. Το χρονοδιάγραμμα των 60 ημερών για τις διαδικασίες αξιολόγησης των κλινικών μελετών, εφόσον τηρηθεί θα βοηθήσει τη φαρμακευτική βιομηχανία να σχεδιάζει και να διεξάγει αποτελεσματικά και με ευκολία πολυκεντρικές και πολυεθνικές μελέτες στην Ευρώπη.

Στην πράξη, από τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα φαίνεται ότι σε αρκετές χώρες μέλη, συμπεριλαμβανομένης και της Ελλάδας, οι αρχές υγείας και η Εθνική Επιτροπή Δεοντολογίας σ'αυτή τη βρεφική ηλικία της μετά την οδηγία εποχή δεν τηρούν το χρονοδιάγραμμα αυτό. Αναμένουμε λοιπόν βελτίωση στις διαδικασίες. Η ικανότητα της ΕΕΔ και του ΕΟΦ να ανταποκριθεί στο χρονοδιάγραμμα των 60 ημερών θα πρέπει να κριθεί εκ του αποτελέσματος και αφού το σύστη-

μα τεθεί σε πλήρη λειτουργία για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα.

Σήμερα υπάρχουν αρκετά αναπάντητα ερωτήματα, κυρίως καθώς βρισκόμαστε σε μια μεταβατική περίοδο προσαρμογής στην καινούρια πραγματικότητα. Σε κάθε περίπτωση η προστασία της ασφάλειας των ασθενών και εθελοντών που συμμετέχουν στις κλινικές μελέτες θα πρέπει να λειτουργεί ως βασική προτεραιότητα πριν ακόμη και από το επιστημονικό ενδιαφέρον.

Στο πλαίσιο αυτό πρέπει να ενταχθούν και τα Επιστημονικά Συμβούλια και οι Διοικήσεις των ΔΥΠΕ (Διοικήσεις Υγειονομικής Περιφέρειας) των επιμέρους νοσηλευτικών ιδρυμάτων, που οφείλουν να ενημερώσουν την ΕΕΔ για τυχόν προβλήματα σχετικά με την επάρκεια του ερευνητή και των συνεργατών του και την καταλληλότητα των εγκαταστάσεων του ιδρύματος στο οποίο θα διεξαχθεί η κλινική μελέτη μέσα σε 30 ημέρες κατά ανώτατο όριο από την ημερομηνία παραλα-



**Εικόνα 1.** Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες: η σταδιακή εξέλιξη

θής της αίτησης και του αντίστοιχου φακέλου της υπό έγκριση μελέτης. Επειδή κάθε ΔΥΠΕ, διαθέτει διαφορετικά συστήματα αξιολόγησης των υπό έγκριση πρωτοκόλλων σε πολλές περιπτώσεις επιβάλλεται μια γραφειοκρατία που μαζί με τις καθυστερήσεις στην έγκριση της διεξαγωγής των κλινικών μελετών από τον ΕΟΦ, τοποθετεί την Ελλάδα, τουλάχιστον την δεδομένη χρονική στιγμή σε ιδιαίτερα δυσμενή θέση ως προς τον χρόνο που απαιτείται για να εγκριθεί μια κλινική μελέτη. Με τη καθυστέρηση στην ανταπόκριση των διαδικασιών που περιγράφει η Ευρωπαϊκή οδηγία και την υποτιθέμενη τυποποίηση τους σε όλη την Ευρωπαϊκή Ένωση, η χώρα μας έχει σημαντικές απώλειες ως προς την ανταγωνιστικότητα της σε σύγκριση με άλλες χώρες οι οποίες έχουν καταφέρει να εφαρμόσουν τους απαιτούμενους μηχανισμούς ώστε να τηρούν το χρονοδιάγραμμα των 60 ημερών. Το γεγονός αυτό έχει ήδη δημιουργήσει ανησυχία στο χώρο της φαρμακευτικής βιομηχανίας στην Ελλάδα, καθώς οι συνέπειες μπορεί να είναι η μη επιλογή της χώρας μας σε πανευρωπαϊκά προγράμματα, γεγονός που θα στερήσει τη δυνατότητα σε ασθενείς να έχουν πρόσβαση σε νέες θεραπείες, στους ερευνητές να συμμετέχουν σε καινούρια ερευνητικά πρωτόκολλα, καθώς και σημαντική απώλεια πόρων από τα νοσηλευτικά μας ιδρύματα.

Υπάρχουν δυο ακόμα σημεία που απαιτούν προσοχή από την πλευρά των αρχών. Το πλαίσιο της οδηγίας περιορίζεται από το γεγονός ότι αφορά μόνο σε στις μελέτες παρεμβατικού χαρακτήρα. Έτσι οι μη παρεμβατικές μελέτες δεν καλύπτονται από την ευρωπαϊκή οδηγία. Με τον όρο μη παρεμβατικές μελέτες περιγράφονται οι μελέτες κατά τις οποίες το φαρμακευτικό προϊόν συνταγογραφείται ως συνήθως, σύμφωνα με τους όρους που προβλέπονται στην άδεια κυκλοφορίας, η ένταξη του ασθενούς σε συγκεκριμένη θεραπευτική στρατηγική δεν αποφασίζεται εκ των

προτέρων από το πρωτόκολλο της μελέτης, αλλά καθορίζεται από την τρέχουσα ιατρική πρακτική, η δε απόφαση για τη χορήγηση του φαρμακευτικού προϊόντος διαχωρίζεται σαφώς από την απόφαση για τη συμμετοχή τους ασθενούς στη μελέτη. Στους ασθενείς που συμμετέχουν σε μη παρεμβατικές μελέτες δεν θα πρέπει να εφαρμόζονται επιπρόσθετες διαδικασίες διάγνωσης ή παρακολούθησης για την ανάλυση δε των συλλεγμένων πληροφοριών πρέπει να εφαρμόζονται επιδημιολογικές μέθοδοι. Αναμένουμε ότι θα υπάρξει σύντομα ρύθμιση για την απρόσκοπτη έγκρισή τους.

Το άλλο είναι το κενό της οδηγίας από την έλλειψη διαχωρισμού ανάμεσα στις εμπορικές και μη-εμπορικές μελέτες, δηλαδή στις μελέτες που διεξάγονται από τη φαρμακευτική βιομηχανία με σκοπό την απόρροια κλινικών δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν για την λήψη της άδειας κυκλοφορίας ενός σκευάσματος, από τις μελέτες εκείνες που διεξάγονται με στόχο να απαντήσουν σε σημαντικά επιστημονικά ερωτήματα και διενεργούνται από ανεξάρτητους φορείς, από ακαδημαϊκούς φορείς ή ιατρικές εταιρίες. Στη χώρα μας δεν υπάρχει κάποια οδηγία η οποία να διαχωρίζει τις διαδικασίες που ακολουθούνται για τις μη εμπορικές μελέτες. Πρόκειται για ένα σημαντικό κενό το οποίο θα πρέπει να καλυφθεί ούτως ώστε να είναι δυνατό να συνεχισθεί η παράδοση των επιτυχημένων ερευνητικών εργασιών που έχουν διεξαχθεί στο παρελθόν στη χώρα μας.

Θέλουμε να πιστεύουμε ότι σύντομα θα υπάρχει μία ξεκάθαρη εικόνα για τα οφέλη από τη νέα Ευρωπαϊκή οδηγία για τις κλινικές μελέτες. Μακροπρόθεσμα και με κατάλληλες ρυθμίσεις η οδηγία αν υλοποιηθεί σωστά και επιφέρει την πραγματική εναρμόνιση των χωρών μελών θα μπορούσε να λειτουργήσει προς όφελος της ενωμένης Ευρώπης υποστηρίζοντας τη διεξαγωγή της κλινικής έρευνας υψηλού επιπέδου.

# Η άποψη της Ιατρικής κοινότητας για την Ευρωπαϊκή Οδηγία για κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Τροχοπέδη ή πρόοδος;

Δ. Σκάρλος

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Την 31-12-03, δημοσιεύτηκε στην Ελληνική Εφημερίδα της Κυβερνήσεως (τεύχος δεύτερο, Αρ. Φύλλου 1973 31-12-2003) η Κοινοτική Οδηγία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου Υπουργών για τη προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των Κρατών-Μελών όσον αφορά την εφαρμογή της ορθής κλινικής πρακτικής κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζομένων για τον άνθρωπο. Οι σκοποί της κοινοτικής οδηγίας ήταν α) η απλούστευση και εναρμόνιση των διαφορετικών διαδικασιών που υφίστανται στα διάφορα Κράτη-Μέλη και είναι απαραίτητα για την έναρξη της μελέτης β) η εγκαθίδρυση μίας ξεκάθαρης και διαφανούς διαδικασίας γ) η δημιουργία συνθηκών συνεργασίας στα διάφορα Κράτη-Μέλη δ) η καλύτερη προστασία των δικαιωμάτων και της ασφάλειας των συμμετεχόντων και ε) η διευκόλυνση και ενθάρρυνση της διαδικασίας ανάπτυξης των φαρμάκων στην Ευρώπη μέσα από συνθήκες υγιούς ανταγωνισμού. Παράλληλα όμως, η δημοσίευση της κοινοτικής οδηγίας δημιούργησε έντονο σκεπτικισμό και ερωτηματικά σε σχέση με τον ανάδοχο (sponsor), τη διαδικασία συγκατάθεσης (informed consent) τη φαρμακο-επαγρύπνιση και την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας. Το πλέον σημαντικό όμως είναι η ανησυχία των κλινικών ερευνητών για τον ουσιαστικό στραγγαλισμό της ανεξάρτητης κλινικής έρευνας. Είναι γνωστό και φυσικό η φαρμακευτική βιομηχανία να πραγματοποιεί και να ενθαρρύνει μόνο κλινικές μελέτες στρατηγικής για τη προώθηση του υπό ανάπτυξη φαρμάκου. Προτάσεις λοιπόν για μελέτες με διαφορετικές υποθέσεις και στόχους δεν ενθαρρύνονται. Ακόμη τυχόν αρνητικές μελέτες συνήθως δεν δημοσιεύονται. Τέλος φάρμακα που αφορούν σπάνια νοσήματα, απευθύνονται σε μειοψηφίες πληθυσμών και έχουν χαμηλό κόστος δεν φαίνεται να συγκινούν τις φαρμακευτικές βιομηχανίες. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (1):xxx-xxx.**

## Εισαγωγή

- Η φαρμακοβιομηχανία υπήρξε πάντοτε ο κύριος προμηθευτής φαρμάκων στη Κοινωνία. Η ανακάλυψη των φαρμάκων πραγματοποιείται είτε στα

Ερευνητικά Εργαστήρια των Φαρμακοβιομηχανιών είτε σε διάφορα Ερευνητικά Εργαστήρια από τα οποία οι Φαρμακευτικές Εταιρείες αγοράζουν το ελπιδοφόρο φάρμακο εξασφαλίζοντας παράλληλα την αποκλειστικότητα (πατέντα) για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

- Τις τελευταίες 10ετίες η ραγδαία εξέλιξη στη Βιοτεχνολογία και στη Μοριακή Βιολογία, είχε

σαν συνέπεια το ξέφρενο ανταγωνισμό μεταξύ των Φαρμακευτικών Εταιρειών και την εντυπωσιακή αύξηση της κερδοφορίας τους. Έτσι, προσπάθησαν να διεισδύσουν όσον το δυνατό περισσότερο στα Ερευνητικά Κέντρα και έναντι πολύ αδρής αμοιβής, να οικειοποιηθούν το νέο ελπιδοφόρο φάρμακο, με αντάλλαγμα την εκ των προτέρων καταχώρηση της πολυπύθητης ευρεσιτεχνίας (πατέντα), που θα είχε σαν συνέπεια την αποκλειστική εκμετάλλευση του φαρμάκου για συγκεκριμένο χρονικό διάστημα.

- Παράλληλα οι Φαρμακευτικές εταιρείες ανέθεταν, έναντι οικονομικού ανταλλάγματος, τη πραγματοποίηση στρατηγικών (pivotal) μελετών με το υπό ανάπτυξη αποκτηθέν φάρμακο με σκοπό αυτό να εγκριθεί και να γίνει, το συντομότερο δυνατόν, εμπορικά διαθέσιμο. Η τιμή του νέου φαρμάκου στην Αγορά κατά τεκμήριο ήταν πολύ υψηλή ώστε αφενός να καλύψει το υψηλό κόστος της ανάπτυξης του και αφ' ετέρου η Εταιρεία να καρπωθεί όσο το δυνατόν υψηλότερα κέρδη για το χρονικό διάστημα της ισχύος της πατέντας.

Την 31.12.03, δημοσιεύθηκε στην Ελληνική Εφημερίδα της κυβερνήσεως (τεύχος Δεύτερο, Αρ. φύλλου 1973 31.12.03) η Κοινοτική οδηγία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου Υπουργών για τη προσέγγιση των νομοθετικών, κανονιστικών και διοικητικών διατάξεων των Κρατών –Μελών, όσον αφορά την εφαρμογή της ορθής κλινικής Πρακτικής, κατά τις κλινικές μελέτες φαρμάκων προοριζόμενων για τον άνθρωπο<sup>1</sup>.

Οι σκοποί της Κοινοτικής οδηγίας ήταν α) η απλούστευση και εναρμόνιση των διαφορετικών διαδικασιών που υφίστανται στα διάφορα Κράτη-Μέλη και είναι απαραίτητα για την έναρξη της μελέτης β) η εγκαθίδρυση μίας ξεκάθαρης και διαφανούς διαδικασίας γ) η δημιουργία συνθηκών συνεργασίας μεταξύ των Κρατών- Μελών δ) η καλύτερη προστασία των δικαιωμάτων και της ασφάλειας των συμμετεχόντων και ε) η διευκόλυνση και ενθάρρυνση της διαδικασίας ανάπτυξης των φαρμάκων στην Ευρώπη μέσα από συνθήκες υγιούς ανταγωνισμού (Πίνακας 1).

Με πρώτη ματιά η Κοινοτική Οδηγία φαίνεται να είναι ρεαλιστική, λογική και να αποκαθιστά τη σύγχυση, τις εκκρεμότητες και τις ατέλειες που υπήρχαν στο χώρο αυτό. Μία πιο προσεκτική όμως ανάλυση δημιουργεί έντονο προβληματισμό και σκεπτικισμό σχετικά με το **Φορέα** (ανάδοχος, χορηγός, sponsor), τη **συγκατάθεση μετά από ενημέρωση** (informed consent) και τη **φαρμακοεπαγρύπνιση** (pharmacovigilence).

Το σημαντικότερο όμως είναι ότι δημιουργεί

### Πίνακας 1. Στόχοι κοινοτικής οδηγίας

1. Απλούστευση και εναρμόνιση των διαφορετικών διαδικασιών που υφίστανται στα Κράτη-Μέλη και είναι απαραίτητα για την έναρξη της μελέτης.
2. Εγκαθίδρυση μιας ξεκάθαρης και διαφανούς διαδικασίας πραγματοποίησης μελετών.
3. Προαγωγή συνθηκών συνεργασίας μεταξύ Κρατών-Μελών.
4. Καλύτερη προστασία των δικαιωμάτων και της ασφάλειας των συμμετεχόντων σε κλινικές μελέτες (συμπεριλαμβανομένων και των υγιών εθελοντών)
5. Διευκόλυνση και ενθάρρυνση της διαδικασίας ανάπτυξης των φαρμάκων (drug development) στην Ευρώπη μέσα από συνθήκες υγιούς ανταγωνισμού.

εντονότερες επιφυλάξεις σχετικά με την πορεία της **ανεξάρτητης κλινικής έρευνας**.

Η κλινική έρευνα είναι θεμελιώδους σημασίας γιατί γεφυρώνει τα επιτεύγματα της Βασικής Έρευνας με τη βελτίωση της καθημερινής ιατρικής πρακτικής **‘το λαιμό του επιστημονικού μπουκαλιού’**, μέσω του οποίου πρέπει να ρέουν όλες οι εξελίξεις της Βιοιατρικής πριν μεταφρασθούν σε όφελος για τους ασθενείς.

Οι κλινικές μελέτες μπορεί να διαχωριστούν σε **‘Εμπορικές’** και σε **‘Μη- Εμπορικές Κλινικές Μελέτες’**<sup>2</sup>.

- Οι **Εμπορικές Κλινικές Μελέτες** πραγματοποιούνται και υποστηρίζονται από τις Φαρμακοβιομηχανίες με σκοπό να αποκτήσει το Φάρμακο έγκριση για την αγορά (marketing authorization). Είναι σαφές ότι οι συγκεκριμένες μελέτες είναι μεν θεμελιώδεις (pivotal), είναι όμως οι ελάχιστες δυνατές, τόσο για να περιορισθεί το κόστος, όσο και να κυκλοφορήσει το φάρμακο το συντομότερο δυνατό.

- Οι **Μη- Εμπορικές Κλινικές Μελέτες**, πραγματοποιούνται για να απαντήσουν σε σημαντικά επιστημονικά ερωτήματα που έχουν σχέση με τη δραστηριότητα του φαρμάκου, τη τοξικότητα (βραχυπρόθεσμη-μακροπρόθεσμη) και την αλληλεπίδραση (θετική-αρνητική) με άλλα φάρμακα. Οι μελέτες αυτές συνήθως δεν χρηματοδοτούνται από τις Φαρμακευτικές Εταιρείες ή το Κράτος, έχουν όμως τεράστια σημασία για την Επιστημονική Κοινότητα. Σαν παράδειγμα μη-εμπορικών κλινικών μελετών, αναφέρονται οι μελέτες της Ταμοξιφένης στο καρκίνο μαστού (Πίνακας 2).

### **Φορέας**

**Ο Φορέας (sponsor)** μπορεί να είναι φυσικό πρόσωπο, Επιχείρηση, Ινστιτούτο ή Οργανισμός

**Πίνακας 2.** Μη-εμπορικές κλινικές μελέτες ταμοξιφένης στον καρκίνο μαστού

1. Σύγκριση TAM με μη-φαρμακευτικές θεραπείες (χειρουργική, ακτινοθεραπεία)
2. Διάρκειες χορήγησης TAM (στο πρώιμο και μεταστατικό καρκίνο)
3. Μακροπρόθεσμη έκθεση (5-10-20 χρόνια χορήγησης)
4. Καινούργιοι ρόλοι TAM (χημειοπροφύλαξη καρκίνου μαστού, συνδυασμοί LH-RH + TAM)

και είναι υπεύθυνος για την έναρξη, διαχείριση και τη χρηματοδότηση της μελέτης. Πρακτικά, ο φορέας αναλαμβάνει εξ' ολοκλήρου την ευθύνη της πραγματοποίησης της μελέτης, διεκπεραιώνοντας τις διάφορες αιτήσεις στις Αρμόδιες Υπηρεσίες, την αποδοχή από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας, ελέγχοντας τη σωστή καταγραφή στο φάκελο Νοσηλείας και ενημερώνοντας για τη φαρμακο-επαγρύπνηση<sup>3</sup>.

- Για τη Φαρμακοβιομηχανία η διαδικασία αυτή είναι γνωστή και πραγματοποιείται με το εξειδικευμένο προσωπικό τους, από ετών στις κλινικές μελέτες. Για την Ακαδημαϊκή Κοινότητα όμως η διαδικασία φαίνεται μη-λειτουργική, γραφειοκρατική και εμπειρόχουσα κινδύνους, ακόμη και νομικής εμπλοκής. Πριν την ενεργοποίηση της Κοινοτικής Οδηγίας το ρίσκο της Υπευθυνότητας για τις ανεξάρτητες μελέτες, ήταν συλλογικό και κανένα φυσικό πρόσωπο ή ινστιτούτο ή οργανισμός δεν απαιτείτο να αναλάβει τη συλλογική υπευθυνότητα. Το ρίσκο της ανάληψης της ευθύνης και κυρίως οι νομικές συνέπειες που επικρέμονται, δεν φαίνεται να είναι διατεθειμένα να το αναλάβουν τα Πανεπιστήμια, τα μη-κερδοσκοπικού χαρακτήρα Ιδρύματα και οι Επιστημονικές Ομάδες.

- Επομένως με τους υπάρχοντες προβληματισμούς, σήμερα φαίνεται ότι μόνο οι Φαρμακευτικές Εταιρείες μπορεί ρεαλιστικά να πραγματοποιήσουν κλινικές μελέτες.

Σημειώνεται με έμφαση, ότι απαιτείται όχι μόνο έγκριση της μελέτης (trial authorization), αλλά και μακροχρόνια παρακολούθηση (Long-term monitoring).

**Έντυπο Συγκατάθεσης (Informed Consent)**

Υπάρχουν άτομα που αδυνατούν να υπογράψουν το έντυπο συγκατάθεσης, και αυτό το ρόλο αναλαμβάνει ο νόμιμος εκπρόσωπος του ασθενούς. Όμως οι νόμιμοι εκπρόσωποι δεν πρέπει

να εμπλέκονται στη μελέτη, που στις περισσότερες των περιπτώσεων αποκλείουν ακόμη και τη συμμετοχή του θεράποντα ιατρού, αλλά θα πρέπει να παίρνουν την απόφασή τους βασισμένοι 'στη φύση, σημαντικότητα των συνεπειών και κινδύνων της μελέτης'. Υπάρχει έντονος σκεπτικισμός, ότι τυχόν άρνηση των νομίμων εκπροσώπων να συμμετάσχουν οι ασθενείς στις μελέτες, θα μπορούσε ενδεχομένως να στερήσει τη βοήθεια στους συγκεκριμένους ασθενείς ή την ωφέλεια σε μελλοντικούς ασθενείς<sup>4</sup>.

**Φαρμακο-επαγρύπνηση**

Η κοινοτική οδηγία απαιτεί όχι μόνο βραχυπρόθεσμη, αλλά και μακροπρόθεσμη διαδικασία παρακολούθησης των δεδομένων της μελέτης και της φαρμακοεπαγρύπνισης.

Αυτό θα έχει σαν συνέπεια τη παραπέρα εκτόξευση του κόστους της μελέτης, σε επίπεδα που μόνο οι Φαρμακευτικές Εταιρείες και όχι άλλοι μη-κερδοσκοπικοί Οργανισμοί μπορεί να επωμισθούν<sup>4</sup>.

**Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας**

Ερωτηματικά και σκεπτικισμός υφίστανται στο κατά πόσο οι επιτροπές αυτές, μπορεί με την υπάρχουσα δομή και λειτουργία, να ανταποκριθούν στις πολλές υποχρεώσεις που συνεπάγεται ο ρόλος τους<sup>4</sup>.

**Ανεξάρτητη Κλινική Έρευνα**

Κάθε καλόπιστος κλινικός ερευνητής, δεν μπορεί παρά να αναγνωρίζει τον σημαντικό θετικό ρόλο των Φαρμακευτικών Εταιρειών στη πρόοδο της Ιατρικής Επιστήμης, όσον αφορά τη θεραπεία διαφόρων νοσημάτων. Δεν μπορεί όμως να μην επισημανθεί το γεγονός ότι, ο ξέφρενος ανταγωνισμός και η προσπάθεια μεγιστοποίησης του κέρδους σε σύντομο χρονικό διάστημα, δημιουργούν κίνδυνο στραγγαλισμού και ποδηγέτησης της ανεξάρτητης κλινικής έρευνας, σύμφωνα με τα

**Πίνακας 3.** Κλινική έρευνα

1. Αναγνώριση του σημαντικού ρόλου της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας στην πρόοδο
2. Συσσώρευση τεράστιων κερδών
3. Ξέφρενος ανταγωνισμός
4. Προσπάθεια μεγιστοποίησης του κέρδους σε σύντομο χρονικό διάστημα (ισχύς πατέντας)

οικονομικά συμφέροντα των Εταιρειών<sup>3</sup> (Πίνακας 3).

Έτσι είναι σπάνια πλέον η εμφάνιση νέων φαρμάκων στην αγορά, πλην ίσως των νέων βιολογικών φαρμάκων για την αντιμετώπιση του καρκίνου (Gefitinib, Imatinib, Erlotinib, Rituximab, Trastuzumab, Cetuximab, Bevasucimab)<sup>5</sup>.

Τα περισσότερα φάρμακα είναι αντίγραφα ή ανάλογα παλαιών (me-too drugs), ενώ υπάρχει χάσμα μεταξύ ανάπτυξης νέων φαρμάκων και των πραγματικών αναγκών των ασθενών. Παρά την ανάπτυξη αντοχής, ελάχιστα νέα αντιβιοτικά έχουν παραχθεί τα τελευταία χρόνια (Πίνακας 4).

Παράλληλα υπάρχει απροθυμία χρηματοδότησης έρευνας για σπάνια ενδημικά νοσήματα όπως και αδυναμία αγοράς φαρμάκων από φτωχές χώρες<sup>3</sup>.

Η επιστημονική πληροφόρηση είναι κατά τεκμήριο χαμηλής ποιότητας ενώ προβάλλεται κατά τεκμήριο η φαρμακοκεντρική άποψη της θεραπευτικής αντιμετώπισης με προσπάθεια υποβάθμισης άλλων προσεγγίσεων ενδεχομένως πιο δραστικών και με μειωμένο κόστος<sup>3</sup> (Πίνακας 5).

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως οι φαρμακευτικές εταιρίες προσπαθούν να προωθήσουν το νέο φάρμακο με τις ελάχιστες δυνατές στρατηγικές (pivotal) μελέτες ενώ παρατηρείται απροθυμία για υποστήριξη και χρηματοδότηση ανεξάρτητων κλινικών μελετών. Αυτό σηματοδοτεί ενδεχόμενα συμβιβασμούς, όσον αφορά τον αρχικό σχεδιασμό και τη δημοσίευση των αποτελεσμάτων.

Έτσι στο σχεδιασμό συχνά αναφέρεται ότι στόχος είναι η απόδειξη ισοδυναμίας (equivalenc-

#### **Πίνακας 4.** Κλινική Έρευνα

1. Σπάνια εμφάνιση νέων φαρμάκων
2. Τα περισσότερα είναι αντίγραφα ή ανάλογα παλαιών (me-too drugs)
3. αύξηση του χάσματος μεταξύ ανάπτυξης καινούργιων φαρμάκων και πραγματικών αναγκών των ασθενών
  - Ελάχιστα νέα αντιβιοτικά παρά την αναπτυσσόμενη αντοχή
  - Απροθυμία χρηματοδότησης έρευνας για σπάνια ή ενδημικά νοσήματα
  - Αδυναμία αγοράς του φαρμάκου από φτωχές χώρες

#### **Πίνακας 5.** Κλινική Έρευνα

1. Φαρμακοκεντρική άποψη
2. Χαμηλής ποιότητας επιστημονική πληροφόρηση

ε) ή μη-κατωτερότητας (non-inferiority) και όχι η υπεροχή (superiority) του υπό έρευνα φαρμάκου. Ακόμη στο σχεδιασμό αναφέρονται σαν στόχοι ενδιάμεσοι (surrogate) δείκτες και όχι τεκμηριωμένοι δείκτες υπεροχής (π.χ. επιβίωση)<sup>3</sup> (Πίνακας 6).

Διαφορετικά θα απαιτείτο, πολύ μεγαλύτερος αριθμός περιστατικών ενώ συγχρόνως η υπεροχή της νέας φαρμακευτικής αγωγής θα ήταν αμφίβολη.

Οι φαρμακευτικές εταιρίες για να περιορίσουν το κόστος των μελετών και να διευκολύνουν την γρήγορη έγκριση του φαρμάκου στρέφονται πλέον με διαρκώς αυξανόμενο ρυθμό σε κερδοσκοπικούς οργανισμούς κλινικής έρευνας (for-profit Clinical Research Organizations, CROs) και όχι στα Ακαδημαϊκά Κέντρα για την πραγματοποίηση των Μελετών. (Πίνακας 6). Αυτό δημιουργεί σκεπτικισμό όσον αφορά την ανεπηρέαστη, λεπτομερή παρακολούθηση και καταγραφή των δεδομένων. Δημιουργεί επίσης ενδεχόμενα κίνδυνο παρέμβασης στην ανάλυση αποτελεσμάτων.

Η εκβιομηχάνιση της κλινικής έρευνας (industrialization of Clinical Research) έχει σαν συνέπειες:

- α) την υποβάθμιση των αποτελεσμάτων που δεν θεωρούνται ικανοποιητικά β) την ανακοίνωση ή δημοσίευση μη τεκμηριωμένων αποτελεσμάτων γ) τις επανειλημμένες ανακοινώσεις ή δημοσιεύσεις μίας<sup>1</sup> μοναδικής μελέτης δ) συγγραφείς-φαντάσματα στα επιστημονικά άρθρα, κύρια από ιατρούς μη-Ακαδημαϊκών Κέντρων στους οποίους η δημοσίευση ιατρικών εργασιών δεν είναι ισχυρό κίνητρο ε) μη-Δημοσίευση αρνητικών μελετών και στ) άσκηση πίεσης ή παρενόχλησης κλινικών Ερευνητών (Πίνακας 1).

#### **Πίνακας 6.** Κλινική Έρευνα

1. Κριτική και ποιότητα δημοσιευμένης κλινικής έρευνας
2. Συνήθης η επιλογή placebo και όχι της δραστικής φαρμακευτικής επιλογής (gold standard)
3. Επιλογή ενδιάμεσων(surrogate) τελικών στόχων
4. Ψεγάδια στο σχεδιασμό και πραγματοποίηση μελέτης
5. Στροφή σε CROs (for-profit clinical research organizations) που διευκολύνουν την γρήγορη πραγματοποίηση μελετών και, κατά συνέπεια, τη γρήγορη έγκριση φαρμάκων
6. Οικονομική εξάρτηση κλινικών ερευνητών(conflict of interest)
7. Υποχρέωση 13 εκδοτών για δηλώσεις αποκλεισμού εξάρτησης

**Πίνακας 7.** Εκβιομηχάνιση κλινικής ερευνάς. (Industrialization of Clinical research)

1. Υποβάθμιση αποτελεσμάτων που δεν ικανοποιούν τις εταιρίες
2. Προκατάληψη στην ερμηνεία μη-τεκμηριωμένων αποτελεσμάτων
3. Πολλαπλές αναφορές αποτελεσμάτων μιας (1) μοναδικής μελέτης
4. Συγγραφείς-φαντάσματα
5. Μη-Δημοσίευση αρνητικών μελετών
6. Άσκηση πίεσης ή παρενόχληση κλινικών ερευνητών

Ακολουθεί το παράδειγμα που περιγράφεται στη βιβλιογραφία σαν θυρεοειδική θύελλα (Thyroid storm).

**ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ (Θυρεοειδική Καταιγίδα)**

1. Synthroid, το πρώτο συνθετικό ανάλογο της θυροξίνης κυριαρχούσε στην αγορά με ετήσια έσοδα 600.000.000\$
2. Χρηματοδοτούσε την Αμερικάνικη Εταιρία Θυρεοειδούς κατά 60%
3. Αποθάρρυνε την κυκλοφορία άλλων σκευασμάτων με αιτιάσεις ότι δεν είναι δραστικά. B. Dong, Pharm D, UCSF, 1986 ευρείας διακύμανσης επίπεδων θυροξίνης σε 1 πρωτότυπο και 7 generics  
**1987:** Έναρξη μελέτης με 4 σκευάσματα (2 πρωτότυπα, 2 generics) για έλεγχο βιοϊσοδυναμίας της θυροξίνης που περιείχαν  
**1989:** Η εταιρία παραγωγής του Synthroid, με την ευκαιρία προσπάθειας εισόδου στην αγορά νέου ανταγωνιστικού σκευάσματος θυροξίνης, ζητά από την Dong Pharm D, UCSF τα προκαταρκτικά in vitro αποτελέσματα από την σύγκριση του Synthroid με το ανταγωνιστικό φάρμακο, Η Dong και οι συνεργευνήτες αρνούνται γιατί αυτό θα συνεπάγετο σπάσιμο των κωδικών της μελέτης και κατά συνέπεια ακύρωση της μελέτης.  
**1990:** Δημοσίευση: “**Τα 4 σκευάσματα ήταν**

**βιολογικά ισοδύναμα”**

**1990-1994:** Εκστρατεία δυσφήμισης της μελέτης και αποτροπής δημοσίευσης από την ενδιαφερόμενη εταιρία

**31.03.94:** Απάντηση της Dong ότι η εργασία έγινε σύμφωνα με το εγκριθέν πρωτόκολλο

**Τμήμα Βιοφαρμακευτικών Επιστημών UCSF**  
 Η μελέτη διεξήχθη και ολοκληρώθηκε σύμφωνα με τους κανόνες της σύμβασης.

**1994: UCSF:** Θεωρεί την επίδραση της εταιρίας στη Dong Pharm D. “παρενόχληση” για να αποτραπεί η δημοσίευση του αποτελέσματος

**Αμερικάνικη Εταιρία Θυρεοειδούς:** ζήτησε από την εταιρία να επιτραπεί να δημοσιευθεί το άρθρο<sup>6</sup>.

Εξαιρετικής σημασίας γεγονός όμως είναι και η ολοένα αυξανόμενη οικονομική εξάρτηση των κλινικών ερευνητών (conflict of interest) από τις φαρμακευτικές εταιρίες που δημιουργεί σκεπτικισμό και ερωτηματικά για την ανεξαρτησία τους. Αυτό οδήγησε 13 εκδότες έγκυρων ιατρικών περιοδικών να προαπαιτούν από τους συγγραφείς δηλώσεις αποκλεισμού εξάρτησης.

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Κοινοτική Οδηγία του Ευρωπαϊκού Κοινοβουλίου και του Συμβουλίου Υπουργών. *Ελληνική Εφημερίδα της Κυβερνήσεως* 2003, τεύχος δεύτερο, Αρ. Φύλλου 1973
2. Richard A. Retting, The Industrialization of Clinical Research. *Health Affairs*, March/April 2000
3. Remuzzi G, Schieppati A, et al, Independent clinical research in Europe. *The Lancet* 2004; 364: 1723-26
4. Editorial. EU clinical trials directive: 0% inspiration, 100% perspiration? *The Lancet Neurology*, 2004; Vol 3: Jun
5. Editorial. Who's afraid of the European Clinical Trials Directive. *The Lancet*, 2003; Vol 361: 28 Jun
6. Thyroid Storm. *JAMA*, 1997; Apr16; 277(15): 1238-43

# Πρόληψη του καρκίνου - ο ρόλος της χημειοπροφύλαξης

*M.B. Καραμούζης*

## Εισαγωγή

Η συνεχής αύξηση της συχνότητας των κακοήθων νεοπλασμάτων, όπως είναι τα καρκινώματα του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου και η σχετική αποτυχία της παραδοσιακής χημειοθεραπείας στην αντιμετώπιση της προχωρημένης διηθητικής νόσου καταδεικνύουν την ανάγκη για νέες στρατηγικές αντιμετώπισης και ελέγχου του καρκίνου. Αν και έχουν πραγματοποιηθεί σημαντικές πρόοδοι στη βασική έρευνα, καθώς και στη θεραπευτική αντιμετώπιση ορισμένων νεοπλασμάτων το συνολικό ποσοστό θνητότητας από κακοήθη νεοπλάσματα συνεχώς αυξάνεται<sup>1</sup>.

Η επαναξιολόγηση των βασικών θεωρήσεων σχετικά με τη φύση του καρκίνου επομένως είναι επιτακτική, όπως επίσης και η υιοθέτηση μίας διαφορετικής προσέγγισης πρόληψης και αντιμετώπισης της νόσου. Προς το παρόν, το μεγαλύτερο ποσοστό της βασικής και κλινικής έρευνας του καρκίνου εστιάζεται στη θεραπεία της προχωρημένης νόσου. Η θεώρηση όμως αυτή, τις περισσότερες φορές, δεν είναι ρεαλιστική λόγω της γενετικής ετερογένειας και του φορτίου της νόσου που χαρακτηρίζει τα τελικά στάδια του καρκίνου<sup>2</sup>.

Επιπλέον, η παραπλανητική θεώρηση του καρκίνου σαν μίας νόσου της οποίας το βασικότερο χαρακτηριστικό είναι ο ανεξέλεγκτος κυτταρικός πολλαπλασιασμός έχει οδηγήσει σε υπερβολική

έμφαση στη δοκιμή και ανάπτυξη κυτταροτοξικών φαρμάκων τα οποία θανατώνουν τα καρκινικά κύτταρα<sup>1</sup>. Δυστυχώς, τα περισσότερα από αυτά τα φάρμακα είναι επίσης τοξικά για ένα μεγάλο αριθμό φυσιολογικών ιστών, όπως του γαστρεντερικού συστήματος, του μυελού των οστών, της καρδιάς, των πνευμόνων, των νεφρών και του εγκεφάλου, η ανεπάρκεια των οποίων αποτελεί συχνά και την αιτία θανάτου των ασθενών με καρκίνο.

Μία εναλλακτική προσέγγιση είναι η θεώρηση του καρκίνου σαν το τελικό στάδιο μίας χρόνιας πολυσταδιακής διαδικασίας, η οποία χαρακτηρίζεται από μη φυσιολογική διαφοροποίηση των κυττάρων και των ιστών. Η διαδικασία που τελικά θα οδηγήσει σε διηθητικό και μεταστατικό καρκίνο ονομάζεται καρκινογένεση<sup>3</sup>. Εκτός από την έως τώρα ιστολογική παρατήρηση, η θεώρηση αυτή μελετάται πλέον και σε μοριακό επίπεδο. Ειδικότερα έχουν βρεθεί αρκετές γενετικές και επιγενετικές διαταραχές που συμβαίνουν όχι μόνο σε καρκινικά κύτταρα, αλλά και σε ιστολογικά οριζόμενες προκαρκινικές βλάβες<sup>4,41</sup>. Για αυτό το λόγο, όλο και περισσότεροι επιστήμονες υποστηρίζουν ότι θα πρέπει να εστιάσουμε στον έλεγχο των αρχικών σταδίων της καρκινογένεσης παρά στην προσπάθεια θεραπείας των τελικών σταδίων της νόσου. Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί την πρακτική προσέγγιση σε αυτό το συλλογισμό.

## Ορισμός της χημειοπροφύλαξης

Η χημειοπροφύλαξη αποτελεί ένα σημαντικό και πολλά υποσχόμενο κομμάτι της συνολικής προ-

σπάθειας πρόληψης και αποτελεσματικής θεραπείας του καρκίνου. Ο όρος χημειοπροφύλαξη χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 1976 από τον Sporn και ορίστηκε ως η χρήση ειδικών φυσικών και συνθετικών χημικών ουσιών, οι οποίες αναστέλλουν, καταστέλλουν ή προλαμβάνουν την εξέλιξη προκαρκινικών βλαβών σε διηθητικό καρκίνωμα<sup>5</sup>.

### Μηχανισμός δράσης παραγόντων χημειοπροφύλαξης

Η χημειοπροφύλαξη του καρκίνου μπορεί να στοχεύει πολλές κυτταρικές διαδικασίες, όπως έχει στοιχειοθετηθεί από πειράματα καρκινογένεσης, προκλινικές και κλινικές μελέτες (Πίνακας 1)<sup>6</sup>. Οι παράγοντες χημειοπροφύλαξης μπορεί να είναι συνθετικές ενώσεις ή φυτικές ουσίες – μακροστοιχεία ή μικροστοιχεία – που περιέχονται στη φυσιολογική διατροφή. Τα τελευταία χρόνια έχει δοθεί ιδιαίτερη έμφαση σε φυτοχημικές ενώσεις, δηλαδή μη διατροφικά συστατικά φυτών που φαίνεται να έχουν ιδιότητες χημειοπροφύλαξης<sup>7</sup>. Πολλοί μηχανισμοί έχουν βρεθεί να συμμετέχουν στην αντι-καρκινογόνο δράση όλων αυτών των ουσιών, ενώ οι συνεχώς αυξανόμενες γνώσεις

μοριακής ογκολογίας είχαν σαν αποτέλεσμα το επιστημονικό ενδιαφέρον να έχει εστιασθεί στα ενδοκυττάρια μονοπάτια μεταγωγής σήματος και την αναζήτηση σημαντικών μοριακών στόχων για νέους παράγοντες χημειοπροφύλαξης<sup>8</sup>.

### Ανάπτυξη παραγόντων χημειοπροφύλαξης

Η διαδικασία ανάπτυξης ενός συγκεκριμένου παράγοντα χημειοπροφύλαξης για κάποια μορφή καρκίνου είναι παρόμοια με αυτή της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου. Ειδικότερα, ξεκινά με την προκλινική αξιολόγηση και σταδιακά προχωρά σε διάφορες φάσεις κλινικών μελετών<sup>2</sup>. Αν και πολλοί από τους παράγοντες χημειοπροφύλαξης είναι φυσικές ουσίες, συνήθως χορηγούνται σε υψηλές δόσεις που θα μπορούσαν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Προς το παρόν, οι άμεσες και οι απώτερες παρενέργειες των περισσότερων παραγόντων δεν είναι γνωστές<sup>9</sup>. Επιπλέον, αν και οι περισσότερες μελέτες χημειοπροφύλαξης έως τώρα είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα, υπάρχουν ορισμένες με αντίθετα αποτελέσματα. Χαρακτηριστικά, βρέθηκε ότι η καθημερινή χορήγηση β-καροτένιου σε καπνιστές

**Πίνακας 1.** Πιθανοί μηχανισμοί δράσης παραγόντων χημειοπροφύλαξης

<b>Μηχανισμός Δράσης</b>	<b>Υπομήφιος Παράγοντας</b>
<b>(Α) Ανασταλτική δράση καρκινογόνων</b>	
Αναστολή πρόσληψης καρκινογόνων	Ασβέστιο
Αναστολή σχηματισμού ή ενεργοποίησης καρκινογόνων	ΜΣΑΦ, Πολυφενόλες, κ.α.
Απενεργοποίηση καρκινογόνων	Oltipraz, κ.α.
Αναστολή σύνδεσης καρκινογόνων με DNA	Oltipraz, Πολυφενόλες, κ.α.
Αύξηση επιπέδου επιδιόρθωσης DNA	Αναστολείς πρωτεασών, κ.α.
<b>(Β) Αντιοξειδωτική δράση</b>	
Αποδόμηση ενεργών ηλεκτρόφιλων	Παράγοντες που επάγουν την GSH
Αποδόμηση ελεύθερων ριζών οξυγόνου	Πολυφενόλες, Βιταμίνη E
Αναστολή μεταβολισμού αραχιδονικού οξέος	ΜΣΑΦ, Γλυκιστερινικό οξύ, Πολυφενόλες, Ταμοξιφένη, κ.α.
<b>(Γ) Ανασταλτική δράση στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό</b>	
Τροποποίηση μεταγωγής ενδοκυττάριου σήματος	ΜΣΑΦ, Γλυκιστερινικό οξύ, Πολυφενόλες, Ρετινοειδή, κ.α.
Τροποποίηση δράσης αυξητικών παραγόντων / ορμονών	ΜΣΑΦ, Ρετινοειδή, Ταμοξιφένη
Αναστολή δράσης ογκογόνων πρωτεϊνών	Γκενιστεΐνη, ΜΣΑΦ, Μονοτερπένες
Αναστολή μεταβολισμού πολυαμινών	Ρετινοειδή, Ταμοξιφένη, κ.α.
Επαγωγή διαφοροποίησης	Ασβέστιο, Ρετινοειδή, Βιταμίνη D
Ενίσχυση ανοσολογικής απόκρισης	ΜΣΑΦ, Ξελίνιο, Βιταμίνη E
Επαγωγή απόπτωσης	Βουτυρικό οξύ, Γκενιστεΐνη, Ρετινοειδή, Ταμοξιφένη
Επιδιόρθωση διαταραχών μεθυλίωσης DNA	Φυλλικό οξύ
Αναστολή αγγειογένεσης	Γκενιστεΐνη, Ρετινοειδή, Ταμοξιφένη
Αναστολή αποδόμησης βασικής μεμβράνης	Αναστολείς πρωτεασών

σχετιζόταν με αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου του πνεύμονα<sup>10,11</sup>. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών υπογραμμίζουν την ανάγκη προσεκτικού σχεδιασμού και αναμονής των τελικών αποτελεσμάτων μεγάλων κλινικών μελετών που θα προσφέρουν ισχυρά συμπεράσματα.

### Εφαρμογή της χημειοπροφύλαξης στα καρκινώματα του αναπνευστικού επιθηλίου

Τα καρκινώματα του αναπνευστικού επιθηλίου, και ειδικότερα του πνεύμονα, αποτελούν το συχνότερο κακόηθες νεόπλασμα και τη πρώτη αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασμάτα στην Ευρώπη<sup>12</sup>, ενώ ανάλογα είναι τα ποσοστά και στις Η.Π.Α.<sup>13</sup>. Επιθετικός τοπικός έλεγχος με χειρουργική εξαίρεση και πιθανά χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας αποτελεί τη βασική θεραπευτική προσέγγιση στα αρχικά στάδια της νόσου<sup>14</sup>. Η συστηματική χορήγηση χημειοθεραπείας και/ή ακτινοθεραπείας έχει χρησιμοποιηθεί σε μία προσπάθεια παράτασης της επιβίωσης των ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνωμα του πνεύμονα<sup>15</sup>. Αυτές οι θεραπευτικές επιλογές έχουν σαν αποτέλεσμα μία μικρή μείωση της θνητότητας. Εντούτοις, φαίνεται μάλλον απίθανο ότι επιπλέον εξελίξεις σε αυτές τις θεραπευτικές επιλογές θα αυξήσουν σημαντικά την επιβίωση των ασθενών με καρκινώματα του πνεύμονα, τουλάχιστο στο άμεσο μέλλον. Αυτό το συμπέρασμα έχει οδηγήσει την επιστημονική κοινότητα στην αξιολόγηση νέων θεραπευτικών επιλογών, όπως είναι οι μοριακά-στοχευμένες θεραπείες και η χημειοπροφύλαξη<sup>16-18</sup>.

Η καρκινογένεση του αναπνευστικού επιθηλίου έχει δύο βασικά χαρακτηριστικά, την πολυσταδική ανάπτυξη των διηθητικών καρκινωμάτων και την αρχή του "field-cancerization". Η τελευταία αναφέρεται στη διάχυτη εκτεταμένη πολυεστιακή ανάπτυξη προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών σε ολόκληρο το επιθήλιο του αναπνευστικού και ανώτερου πεπτικού συστήματος μετά από τη βλάβη που προκαλείται από την έκθεση σε καρκινογόνα, όπως ο καπνός του τσιγάρου<sup>19</sup>. Η κλινική σημασία αυτού του φαινομένου γίνεται καλύτερα κατανοητή από την υψηλή συχνότητα εμφάνισης σύγχρονων ή μετάγχρονων πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε ολόκληρο το αναπνευστικό επιθήλιο. Πολλές ουσίες έχουν χρησιμοποιηθεί σε κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης στην καρκινογένεση του αναπνευστικού επιθηλίου, μεταξύ των οποίων η περισσότερο μελετημένη είναι τα ρετινοειδή.

### Ρετινοειδή

Τα ρετινοειδή είναι μία ομάδα φυσικών και συνθετικών χημικών ουσιών, τα οποία δομικά μοιάζουν με τη βιταμίνη-Α, αλλά δεν έχουν απαραίτητα και όλες τις δράσεις της βιταμίνης-Α. Η βιταμίνη-Α είναι ένας ευρύς όρος που ουσιαστικά περιλαμβάνει τη ρετινόλη, τη ρετινάλη, το ρετινοϊκό οξύ και έναν αριθμό μεταβολιτών τους. Μία από τις κυριότερες φυσιολογικές δράσεις των ρετινοειδών είναι η πρόληψη της πλακώδους μεταπλασίας. Το ενδιαφέρον των ρετινοειδών σε σχέση με την καρκινογένεση στηρίχθηκε σε μελέτες που έγιναν 70 χρόνια πριν και οι οποίες έδειξαν ότι η ανεπάρκεια ρετινόλης είχε σαν αποτέλεσμα υπερπλασία και υπερκεράτωση του στοματικού βλεννογόνου.

Μέχρι το 1987 ήταν γνωστό ότι τα ρετινοειδή συμμετέχουν στη ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, χωρίς όμως να γνωρίζουμε το τρόπο που αυτή επιτυγχάνεται. Τη χρονιά αυτή, δύο ερευνητές με τους συνεργάτες τους, ανεξάρτητα μεταξύ τους, ανακάλυψαν τους υποδοχείς των ρετινοειδών. Έως τώρα έχουν βρεθεί 6 πυρηνικοί υποδοχείς ρετινοειδών. Αυτοί είναι οι RAR (υπότυποι  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), οι οποίοι συνδέονται κυρίως με tRA ή 9-cis-RA και οι RXR (υπότυποι  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), οι οποίοι συνδέονται μόνο με 9-cis-RA. Οι υποδοχείς των ρετινοειδών είναι μέλη της υπεροικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων<sup>20</sup>.

Η ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης γίνεται κυρίως στο επίπεδο της μεταγραφής, όπου η γενετική πληροφορία με τη μορφή του DNA μεταγράφεται στο RNA. Διαφορετικά γονίδια μεταγράφονται στα διάφορα είδη κυττάρων ως απόκριση σε διάφορα ερεθίσματα (π.χ. στρες, φλεγμονή, τραύμα, ορμόνες, αυξητικοί παράγοντες), με αποτέλεσμα ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, της διαφοροποίησης και της "διακυτταρικής επικοινωνίας". Κεντρικό ρόλο στη διαδικασία αυτή έχει μία ομάδα πρωτεϊνών, γνωστή και σαν μεταγραφικοί παράγοντες<sup>8</sup>. Η σημαντική πρόοδος που έχει επιτευχθεί στις τεχνικές γενετικής μηχανικής έδωσαν τη δυνατότητα ταυτοποίησης και καλύτερης κατανόησης της "μοριακής ανατομίας" τους, καθώς και των μονοπατιών μετάδοσης σήματος που ρυθμίζουν τη λειτουργία τους.

Μία ειδική κατηγορία μεταγραφικών παραγόντων που ενεργοποιούνται με τη σύνδεση κάποιου προσδέματος (ligand) είναι η υπεροικογένεια των πυρηνικών υποδοχέων, η οποία ρυθμίζει σημαντικά βήματα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης, επάγοντας ή αναστέλλοντας τον κυτταρικό

πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση και την απόπτωση<sup>8</sup>. Οι λιπόφιλες ορμόνες (π.χ. στεροειδείς, ανάλογα της βιταμίνης-Α, θυρεοειδικές ορμόνες, βιταμίνη D3, κ.α.) διαχέονται διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και αποτελούν δυναμικά προσδέματα για αυτούς τους υποδοχείς, ενώ υπάρχει και μία ομάδα «ορφανών» (orphan) υποδοχέων, για τους οποίους δεν έχει αναγνωρισθεί έως τώρα το πρόσδεμά τους. Πάνω από 100 πυρηνικοί υποδοχείς έχουν αναγνωρισθεί έως σήμερα.

Οι πυρηνικοί υποδοχείς συνήθως βρίσκονται σε “λανθάνουσα φάση” είτε στο κυτταρόπλασμα συνδεδεμένοι ορισμένοι από αυτούς με “heat-shock” πρωτεΐνες (τσαπερόνες) είτε στον πυρήνα. Όταν συνδεθούν με το συμπληρωματικό τους πρόσδεμα, υπόκεινται δομικές αλλαγές που ευνοούν το σχηματισμό ομο- ή έτερο-διμερών (που είναι και η ενεργός μορφή τους) και επάγεται η μετακίνησή τους στον πυρήνα, εφόσον βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα. Στον πυρήνα συνδέονται με ειδικές αλληλουχίες του DNA και ρυθμίζουν την έκφραση συγκεκριμένων γονιδίων<sup>21</sup>. Οι περισσότεροι πυρηνικοί υποδοχείς (άρα και οι υποδοχείς των ρετινοειδών) έχουν παρόμοια δομή.

Η σχέση ρετινοειδών και καρκίνου είναι γνωστή πολλά χρόνια. Φαρμακολογικά, έχει βρεθεί ότι μπορούν να καταστέλλουν την καρκινογένεση σε ποικιλία ιστών σε ζωικά μοντέλα, όπως το δέρμα, η στοματική κοιλότητα και ο πνεύμονας. Κλινικά έχει φανεί ότι είναι ικανά να αναστρέφουν προκαρκινικές βλάβες και να αποτρέπουν την ανάπτυξη δευτέρων πρωτοπαθών όγκων σε ολόκληρο το επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος<sup>22</sup>.

Λόγω της στενής σχέσης των ρετινοειδών και της καρκινογένεσης του αναπνευστικού επιθηλίου αρκετές τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης των καρκίνων του αναπνευστικού επιθηλίου έχουν γίνει με τη χρήση των “παραδοσιακών” ρετινοειδών τα τελευταία χρόνια. Τα αποτελέσματά τους ήταν αντιφατικά<sup>23</sup>. Οι πιο σημαντικές κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης της καρκινογένεσης του αναπνευστικού επιθηλίου ήταν η ATBC και η CARET<sup>24,25</sup>. Οι μελέτες αυτές αφορούσαν βαρείς καπνιστές και αξιολόγησαν τη χρήση του β-καροτένιου και της τοκοφερόλης όσον αφορά στη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου στο αναπνευστικό επιθήλιο, χωρίς όμως θετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, μία πρόσφατη τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη με ρετινοϊκό οξύ σε βαρείς καπνιστές έδειξε ότι η διακοπή του καπνίσματος είχε μεγαλύτερο όφελος από τη χρήση ρετινοει-

δών<sup>26</sup>.

Άρα, παρά τον αρχικό ενθουσιασμό, αποδείχθηκε ότι τα υπάρχοντα ρετινοειδή δεν είχαν τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα. Τουλάχιστο τρία ζητήματα ερευνώνται διεξοδικά και αναμένεται να συμβάλλουν σημαντικά στο σχεδιασμό νέων ρετινοειδών με πιο εκλεκτική δράση και καλύτερη αποτελεσματικότητα: (α) Καλύτερη κατανόηση της “μοριακής ανατομίας” των υποδοχέων των ρετινοειδών, (β) Προσδιορισμός της φύσης και των αποτελεσμάτων της “διασταυρούμενης επικοινωνίας” (cross-talk) των υποδοχέων των ρετινοειδών με άλλα μέλη της υπεροικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων καθώς και άλλων ενδοκυττάρων μονοπατιών μετάδοσης σήματος, και (γ) Ανάπτυξη νέων τεχνικών για εξασφάλιση ικανοποιητικών επιπέδων των νέων ρετινοειδών στους ιστούς στόχους χωρίς σοβαρές παρενέργειες.

Οι ανακάλυψη των υποδοχέων των ρετινοειδών αποτέλεσε ένα μεγάλο άλμα για την κατανόηση της δράσης των ρετινοειδών σε μοριακό επίπεδο. Αφού οι πυρηνικοί υποδοχείς ευθύνονται για τις περισσότερες δράσεις των ρετινοειδών στη γονιδιακή έκφραση, ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει ο καθορισμός των επιπέδων τους κατά τη διάρκεια της καρκινογένεσης. Από διάφορες μελέτες φαίνεται ότι ο υποδοχέας RARβ συγκεντρώνει έως τώρα το μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον, καθώς η έκφρασή του εμφανίζει σημαντική μείωση σε προκαρκινικές βλάβες και καρκινώματα σε διάφορους ιστούς, μεταξύ των οποίων του αναπνευστικού επιθηλίου, ενώ πρόσφατες μελέτες τον κατατάσσουν στους κακούς προγνωστικούς δείκτες αυτών των καρκινωμάτων<sup>27</sup>.

Τα αίτια της ελαττωμένης έκφρασης του RARβ δεν έχουν ακόμη διευκρινισθεί. Το γονίδιο του εντοπίζεται στη θέση 3p21-24, η οποία λείπει συχνά σε καρκινώματα του πνεύμονα, ενώ κάτι αντίστοιχο δεν έχει βρεθεί σε καρκινώματα του λάρυγγα. Άλλες πιθανές αιτίες είναι διαταραχή του μεταβολισμού των ρετινοειδών, μετα-μεταγραφική τροποποίηση ή αλληλεπίδραση με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες<sup>28</sup>. Πρόσφατα επίσης διαπιστώθηκε σε καρκινώματα πνεύμονα και καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου αυξημένη μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα RARβ<sup>20</sup>.

Ένα νέο μοντέλο που προσπαθεί να εξηγήσει τη συμμετοχή των υποδοχέων των ρετινοειδών και της “διασταυρούμενης συνομιλίας” τους με άλλα ενδοκυττάρια μονοπάτια μετάδοσης σήματος στην επαγωγή της καρκινογένεσης μέσω δια-

ταραχής της ισορροπίας κρίσιμων διαδικασιών (διαφοροποίηση, απόπτωση, πολλαπλασιασμός) που εξασφαλίζουν την ομοιόσταση του φυσιολογικού κυττάρου προτάθηκε τελευταία<sup>20</sup>. Το μοντέλο αυτό μπορεί να συμβάλει στο σχεδιασμό νέων πιο ειδικών και αποτελεσματικών ρετινοειδών για τη χημειοπροφύλαξη κακοήθων όγκων, κυρίως του αναπνευστικού επιθηλίου.

### **Εφαρμογή της χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο του παχέος εντέρου**

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί το δεύτερο συχνότερο κακοήθες νεόπλασμα και τη δεύτερη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασματά στην Ευρώπη<sup>12</sup>, ενώ ανάλογα είναι τα ποσοστά και στις Η.Π.Α.<sup>13</sup>. Τα καρκινώματα του παχέος εντέρου είναι το τελικό αποτέλεσμα μίας σειράς ιστοπαθολογικών και μοριακών αλλαγών οι οποίες συμβάλλουν στη μετατροπή του φυσιολογικού εντερικού βλεννογόνου σε καρκίνωμα, με ενδιάμεσο στάδια αυτά της υπερπλασίας, δυσπλασίας και των αδενωματοδών πολυπόδων<sup>29,30</sup>. Η μοριακή ανάλυση των αδενωμάτων και των καρκίνων του παχέος εντέρου ανέδειξε ένα γενετικό μοντέλο καρκινογένεσης, σύμφωνα με το οποίο η καρκινογένεση είναι μία μακρόχρονη πολυσταδιακή διαδικασία, που απαιτεί τη συσσώρευση πολλών γενετικών και επιγενετικών μεταβολών, από το αρχικό έναυσμα της νόσου μέχρι τη τελική ανάπτυξη ενός διηθητικού καρκίνου<sup>31,32</sup>. Έως τώρα, τρία μονοπάτια έχουν περιγραφεί να ενέχονται σε αυτή τη διαδικασία, το μονοπάτι της χρωμοσωμικής αστάθειας, το μονοπάτι της μικροδορυφορικής αστάθειας και το μονοπάτι της μεθυλίωσης<sup>29</sup>.

Η χημειοπροφύλαξη παρέχει τη δυνατότητα παρέμβασης σε αυτή τη διαδικασία με κύριο στόχο την αναστολή ή αναστροφή της ανάπτυξης των αδενωμάτων ή την ανάπτυξη καρκίνου από αδενώματα. Πολλοί υποψήφιοι παράγοντες χημειοπροφύλαξης έχουν προκύψει από τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών. Εντούτοις, πολλοί από αυτούς είχαν απογοητευτικά αποτελέσματα όταν αξιολογήθηκαν σε τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες<sup>29</sup>. Μία δεύτερη μέθοδος επιλογής υποψήφιων παραγόντων χημειοπροφύλαξης είναι από τη δοκιμή τους σε ζωικά μοντέλα καρκινογένεσης του παχέος εντέρου<sup>33</sup>. Τέλος, η σταδιακή κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου έχει στρέψει το ενδιαφέρον στη στόχευση συγκεκριμένων μοριακών γεγονότων που χαρακτηρίζουν

τα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης.

Οι κυριότεροι παράγοντες χημειοπροφύλαξης που έχουν δοκιμασθεί στο καρκίνο του παχέος εντέρου αναφέρονται στον Πίνακα 2.

### *Ασπιρίνη, μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), COXIBs*

Η κατηγορία αυτών των παραγόντων είναι η πιο καλά μελετημένη και όλα τα στοιχεία αναδεικνύουν την αποτελεσματικότητά τους σε όλο το εύρος των ιστολογικών βλαβών που χαρακτηρίζουν τη πολυσταδιακή διαδικασία της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Αν και όλοι οι μηχανισμοί δράσης τους δεν είναι ακόμη τελείως ξεκάθαροι, φαίνεται ότι μία από τις σημαντικότερες δράσεις τους σχετίζεται με την αναστολή των ισομορφών του ενζύμου κυκλοοξυγενάση. Δύο ισομορφές της κυκλοοξυγενάσης (COX), κεντρικού ενζύμου στο μεταβολικό μονοπάτι των εικοσανοϊδών, ήταν γνωστές έως πρόσφατα, η COX-1 και η COX-2, ενώ τελευταία δεδομένα αυξάνουν τον αριθμό τους<sup>34</sup>. Η COX-1 παράγει συνεχώς προστανοειδή που είναι απαραίτητα για φυσιολογικές λειτουργίες του οργανισμού, όπως είναι η προστασία του βλεννογόνου του πεπτικού συστήματος, η ρύθμιση της νεφρικής ροής του αίματος και η λειτουργία των αιμοπεταλίων. Αντίθετα, η COX-2 έχει παρατηρηθεί ότι υπερεκφράζεται συχνά σε ποικιλία προκαρκινικών βλαβών και κακοήθων νεοπλασμάτων<sup>34</sup>. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι υπερεκφράζεται σε περίπου 50% των αδενωμάτων και 85-90% των νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου<sup>35</sup>. Η αιτία της υπερέκφρασης της COX-2 στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου δεν είναι ακόμη γνωστή, αλλά φαίνεται ότι μπορεί να σχετίζεται με γενετικές ή/και επιγενετικές διαταραχές, με διασταυρούμενη συνομιλία (cross-talk) με άλλα μονοπάτια μεταγωγής του ενδοκυττάρου σήματος ή σε συνδυασμό τους<sup>34,36-38</sup>.

Η αναστολή αυτών των ενζύμων έχει πολλαπλά αποτελέσματα, όπως αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, επαγωγή της απόπτωσης, επαγωγή της ανοσολογικής απόκρισης και μείωση της νέο-αγγειογένεσης<sup>34,39</sup>. Τα τελευταία χρόνια, όμως, έγινε κατανοητό ότι υπάρχουν και COX-ανεξάρτητοι μηχανισμοί, μέσω των οποίων η κατηγορία αυτή των παραγόντων χημειοπροφύλαξης ασκεί τη θετική δράση της<sup>40</sup>.

Ανεξάρτητα από το μηχανισμό δράσης τους, πάνω από 90% των δημοσιευμένων μελετών έχει αναδείξει τη σημαντική δράση αυτών των παραγόντων χημειοπροφύλαξης στην καρκινογένεση

**Πίνακας 2.** Σημαντικότερες κλινικές μελέτες χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του παχέος εντέρου

Παράγοντας Χημειοπροφύλαξης	Κύριο Συμπέρασμα	Βιβλιογραφική Αναφορά
<b>Ασπιρίνη &amp; ΜΣΑΦ</b>		
Ασπιρίνη	Μικρή δόση ασπιρίνης (81mg) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με ιστορικό αδενώματος σε μικρό χρονικό διάστημα (1-3 έτη)	41
Ασπιρίνη	Η χορήγηση ασπιρίνης (325mg) μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου σε μικρό διάστημα (1-3 έτη)	42
Ασπιρίνη	Η χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης (100mg κάθε 2 <sup>η</sup> ημέρα) δεν μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στα 5 χρόνια	44
Ασπιρίνη	Η χορήγηση μικρής δόσης ασπιρίνης (100mg κάθε 2 <sup>η</sup> ημέρα) δεν μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στα 10 χρόνια	45
Ασπιρίνη & ΜΣΑΦ	Η συνήθης (>14 χάπια / εβδομάδα), μακροχρόνια (>10 έτη) λήψη ασπιρίνης (325mg) μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου	46
ΜΣΑΦ	Τα ΜΣΑΦ έχουν παρόμοια αποτελέσματα	
	Η συνήθης δόση σουλινδάκης δεν μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αδενώματος σε ασθενείς με FAP 52	
<b>COXIBs</b>		
• Celecoxib	Υποστροφή / Μείωση αριθμού και μεγέθους αδενωμάτων σε ασθενείς με FAP (400mg σελεκοξίμπης δύο φορές την ημέρα για 6 μήνες)	51
• Celecoxib	APC Trial: διακοπή της μελέτης λόγω δόσοεξαρτώμενης αύξησης του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων (800mg > 400mg) – 4/2005 = αλλάζει το SPS του φαρμάκου και τονίζεται ο κίνδυνος αυτός σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο	61
• Rofecoxib	Υποστροφή / Μείωση αριθμού και μεγέθους αδενωμάτων σε ασθενείς με FAP (25mg ημερησίως για 9 μήνες)	53
• Rofecoxib	APPROVE Trial: διακοπή της μελέτης λόγω αυξημένου κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων – 9/2004 = αποσύρεται το φάρμακο από την αγορά διεθνώς	62
• Valdecoxib/Parecoxib	Αύξηση του κινδύνου καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς μετά από εγχείρηση καρδιάς (by-pass) – 7/2005 = το valdecoxib αποσύρεται από την αγορά διεθνώς, το parecoxib δεν έχει έγκριση από το FDA, ενώ στην Ε.Ε. αλλάζει το SPS του φαρμάκου και τονίζεται ο κίνδυνος αυτός σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο	63
<b>Φυλλικό οξύ</b>		
Φυλλικό οξύ	Διαπιστώθηκε ανάστροφη σχέση μεταξύ πρόσληψης φυλλικού οξέος και κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου – Οι καπνιστές βρέθηκαν να ωφελούνται περισσότερο	66
Φυλλικό οξύ	Η χορήγηση φυλλικού οξέος μπορεί να αναστρέψει την υπομεθυλίωση του DNA σε ασθενείς με αδένωμα	67
<b>Ασβέστιο και Βιταμίνη D</b>		
Ασβέστιο	Η χορήγηση ασβεστίου (1200mg ημερησίως) μειώνει στατιστικά σημαντικά το κίνδυνο υποτροπής αδενωμάτων	68
Ασβέστιο	Η χορήγηση ασβεστίου (2000mg ημερησίως) σχετίζεται με μέτρια, αλλά μη-στατιστικά σημαντική μείωση της υποτροπής αδενωμάτων	69
Ασβέστιο	Η χορήγηση ασβεστίου (1200mg ημερησίως) μειώνει στατιστικά σημαντικά το κίνδυνο υποτροπής των πιο προχωρημένων πολυπόδων – Ενδείξεις ότι μεγαλύτερη δόση ίσως είναι απαραίτητη, το αποτέλεσμα θελτιστοποιείται με δίαιτα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες και μέτρια περιεκτικότητα λίπους	70
Ασβέστιο	Οι μεγαλύτερες δόσεις ασβεστίου σχετίζονται με μεγαλύτερη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου	71
Ασβέστιο & Βιτ. D	Ανέδειξε τη συνεργική δράση του ασβεστίου και της βιταμίνης D στην πρόληψη υποτροπής αδενωμάτων του παχέος εντέρου	72
<b>Θεραπεία Ορμονικής Υποκατάστασης (HRT)</b>		
HRT	Έχει προστατευτική δράση αναφορικά με το σχηματισμό μεγάλων αδενωμάτων (>1 εκατοστό διάμετρο)	73
HRT	Μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης αδενωμάτων	74
HRT	Φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο υποτροπής αδενώματος σε ηλικίες >60 ετών και για περιφερικά αδενώματα	75
HRT	Μειώνει σημαντικά τη θνητότητα από καρκίνο παχέος εντέρου, η ευεργετική δράση της διαρκεί τουλάχιστο μία πενταετία μετά τη διακοπή της, ενώ τα καρκινώματα που διαγιγνώσκονται στις γυναίκες που λαμβάνουν ορμονική υποκατάσταση είναι σε πιο προχωρημένο στάδιο	76
<b>Αντι-οξειδωτικές ουσίες</b>		
β-καροτένιο/ βιταμίνες A,C,E/σελίνιο	Μετα-ανάλυση 14 τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών η οποία δεν αναδεικνύει προστατευτικό ρόλο όσον αφορά στην πρόληψη καρκινωμάτων, με πιθανή εξαίρεση το σελίνιο	78
Σελίνιο	Η καθημερινή πρόσληψη σελίνιου συμβάλλει στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου	
Σελίνιο	Υψηλά επίπεδα σελίνιου στο αίμα σχετίζονται με ελαττωμένο κίνδυνο εμφάνισης αδενωμάτων	79
<b>Στατίνες</b>		
Στατίνες	Σχετίζεται με 20% μείωση του κινδύνου ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασμάτων μετά από τουλάχιστο 4 χρόνια λήψης	80
Σιμβαστατίνη	Δε σχετίζεται με μείωση της θνητότητας ή του κινδύνου εμφάνισης κακοήθων νεοπλασμάτων μετά από 10 χρόνια λήψης	81
Σιμβαστατίνη / Πραβαστατίνη	Σχετίζεται με 47% μείωση του σχετικού κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από 5 χρόνια λήψης	82

του παχέος εντέρου. Επιπλέον, πάνω από 35 επιδημιολογικές μελέτες επιβεβαιώνουν μία μείωση της τάξης του 40-50% των αδενωμάτων, των καρκινωμάτων και της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου σε άτομα που λαμβάνουν αυτούς τους παράγοντες σε σχέση με αυτά που δε λαμβάνουν<sup>29</sup>.

Κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση ασπιρίνης και ΜΣΑΦ έχουν την ικανότητα να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος σε ασθενείς με ιστορικό αδενωμάτων ή καρκίνου σε διάστημα 1-3 ετών<sup>41-43</sup>. Αν και η μικρής διάρκειας χορήγησης ασπιρίνης είναι αποτελεσματική για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης αδενωμάτων, δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που έγιναν δεν έδειξαν όφελος όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου στα 5 και 10 χρόνια λήψης ασπιρίνης<sup>44,45</sup>. Αντίθετα, πρόσφατη μεγάλη κλινική μελέτη που αφορούσε περίπου 85.000 γυναίκες έδειξε ότι η συστηματική, κανονική ( $\geq 2$  ταμπλέτες των 325mg/εβδομάδα) και μακροχρόνια χορήγηση ασπιρίνης σχετίζεται με σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>46</sup>. Αξιολογήθηκε ότι το μεγαλύτερο όφελος παρατηρήθηκε όταν η δόση της ασπιρίνης αντιστοιχούσε σε  $>14$  ταμπλέτες των 325mg/εβδομάδα, ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση όσον αφορά στη μείωση της συχνότητας των καρκινωμάτων παρατηρήθηκε μετά από 10 χρόνια συνεχούς λήψης ασπιρίνης. Αν και η συγκεκριμένη μελέτη περιέλαβε μόνο γυναίκες, υπάρχουν προηγούμενες αναφορές για το προστατευτικό ρόλο της ασπιρίνης και στους άνδρες<sup>47</sup>.

Υπάρχουν πλέον αρκετά στοιχεία ότι η αντινεοπλασματική δράση της ασπιρίνης είναι δόσο-εξαρτώμενη. Έτσι, ενώ 81mg ασπιρίνης μπορεί είναι αρκετά για την αναστολή των προσταγλανδινών του παχέος εντέρου, υψηλότερες δόσεις είναι απαραίτητες για την αναστολή της COX-2<sup>48</sup>. Επιπλέον, φαίνεται ότι η ασπιρίνη μπορεί να δρα και με COX-ανεξάρτητους μηχανισμούς και η δράση αυτή μεγιστοποιείται σε υψηλές δόσεις ασπιρίνης<sup>34</sup>. Από τις υπάρχουσες κλινικές μελέτες φαίνεται ότι δόση ασπιρίνης ~50mg/ημέρα θεωρείται ανεπαρκής για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Πάντως, η πραγματοποίηση μίας πραγματικά τυχαίοποιημένης κλινικής μελέτης που θα αξιολογήσει διάφορες δόσεις ασπιρίνης όσον αφορά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μάλλον δεν είναι εφικτή. Και αυτό γιατί απαιτεί μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων, με-

γάλο διάστημα παρακολούθησης, ενώ θα υπάρχουν και ηθικά διλήμματα με δεδομένη την αποτελεσματικότητα του ενδοσκοπικού περιοδικού ελέγχου (screening). Ένα επιπλέον πρόβλημα είναι οι αιμορραγικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση υψηλών δόσεων ασπιρίνης (πιθανά μεγαλύτερων από αυτές που χρησιμοποιούνται για προφύλαξη από καρδιαγγειακά νοσήματα), καθώς φαίνεται ότι αθροιστικά τα αιμορραγικά επεισόδια, τα οποία εμφανίζουν επίσης δόσο-εξαρτώμενη σχέση, είναι περισσότερα από τις περιπτώσεις κακοήθειας που προλαμβάνονται, ειδικά εάν τα μέτρα ενδοσκοπικού προληπτικού ελέγχου ακολουθούνται επαρκώς<sup>49</sup>.

Παρόμοιες κλινικές μελέτες ανέδειξαν ανάλογα αποτελέσματα και για τα ΜΣΑΦ, ότι δηλαδή μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου με δόσο-εξαρτώμενη σχέση, αν και στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες υπάρχουν μεθοδολογικά προβλήματα που θέτουν σε αμφισβήτηση την αξία των αποτελεσμάτων τους<sup>46</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, σε μία προσπάθεια βελτίωσης της δράσης των ΜΣΑΦ, αξιολογείται η χρήση εκλεκτικών αναστολέων του ενζύμου COX-2<sup>50</sup>. Προκλινικά και κλινικά δεδομένα έδειξαν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς του ενζύμου COX-2 (COXIBs) είναι ασφαλείς και αποτελεσματικοί για την πρόληψη και την υποτροπή των αδενωμάτων<sup>51</sup>. Επιπλέον, αρκετά ελπιδοφόρα αποτελέσματα που προέκυψαν από προκλινικές μελέτες οδήγησαν στο σχεδιασμό κλινικών μελετών για την αξιολόγηση αυτών των παραγόντων στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου<sup>34</sup>.

Πρόσφατα, μία μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η σελεκοξίμη (celecoxib) ελαττώνει τον αριθμό των πολυπόδων που εμφανίζονται σε ασθενείς με FAP<sup>51</sup>. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι η θεραπεία με 400mg σελεκοξίμης δύο φορές την ημέρα για 6 μήνες έχει σαν αποτέλεσμα 28% μείωση του αριθμού των πολυπόδων του παχέος εντέρου. Ο πληθυσμός αυτών των ασθενών επιλέχθηκε λόγω της ύπαρξης σημαντικών προκλινικών ευρημάτων, αλλά και κλινικών ενδείξεων ότι η σουλινδάκη, ένας διπλός αναστολέας των COX-1 & COX-2, ελαττώνει τον αριθμό των πολυπόδων σε ασθενείς με FAP<sup>52</sup>. Με βάση αυτά τα αποτελέσματα το FDA ενέκρινε τη χρήση αυτού του COX-IB σαν συμπληρωματική θεραπεία των ασθενών με FAP. Παρόμοια πρόσφατη μελέτη με τη ροφεκοξίμη (rofecoxib) είχε παρόμοια αποτελέσματα<sup>53</sup>. Πάντως, θα πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία σχετικά με τη συμβολή αυτών των παραγόντων στη μείωση της επίπτωσης του καρ-

κίνου του παχέος εντέρου. Επιπλέον, στην υπάρχουσα βιβλιογραφία παρατηρείται μία ανακολουθία των αποτελεσμάτων μεταξύ μεγάλων επιδημιολογικών μελετών που αναφέρουν μείωση της συχνότητας των θανάτων από καρκινώματα παχέος εντέρου με τη χρήση ασπιρίνης και ΜΣΑΦ και αυτών από τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες με χρήση ασπιρίνης, σουλινδάκης και COXIBs, οι οποίες αναφέρουν ένα λιγότερο εντυπωσιακό αποτέλεσμα αναφορικά με τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης αδενωμάτων ή υποστροφής του μεγέθους και του αριθμού τους<sup>34</sup>. Πρώιμα κλινικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου έδειξαν ότι η χρήση COXIBs μπορεί να βελτιώσει τις ανταποκρίσεις<sup>34</sup>, καθώς και τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας<sup>54</sup>, αν και πρόσφατες μελέτες αναφέρουν αντικρουόμενα αποτελέσματα<sup>55</sup>.

Το προφίλ τοξικότητας των COXIBs έχει προκαλέσει πολλές συζητήσεις τα τελευταία χρόνια. Αρκετές μελέτες αξιολόγησαν τον κίνδυνο γαστρεντερολογικών επιπλοκών, αν και γενικά φαίνεται ότι μπορούν να θεωρηθούν ασφαλέστερα από τα κλασσικά ΜΣΑΦ<sup>56,57</sup>. Πάντως, αναφορικά με αυτή τη θεώρηση παραμένουν ακόμη ορισμένα ερωτήματα. Για παράδειγμα, ο διαφορετικός ρόλος των δύο ισομορφών της COX στους ασθενείς με πεπτικό έλκος παραμένει άγνωστος. Επιπλέον, έχει φανεί ότι η ενεργός γαστρίτις που προκαλείται από το *Helicobacter Pylori* σχετίζεται με αυξημένη έκφραση της COX-2, γεγροντας έτσι την ανησυχία ότι οι COXIBs σε αυτή την περίπτωση αναστέλλουν τη σύνθεση προστατευτικών προσταγλανδινών<sup>58</sup>.

Πολλά δεδομένα προέκυψαν τα τελευταία χρόνια αναφορικά με την καρδιοτοξικότητα των COXIBs. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η δράση αυτών των παραγόντων στη συνεχή παραγωγή προστακυκλινών, η οποία παρατηρείται σε κλινικά σύνδρομα που σχετίζονται με ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων<sup>59</sup>. Εκτός από τον πιθανά αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οξέων επεισοδίων, όπως το έμφραγμα του μυοκαρδίου, οι ουσίες αυτές μπορεί να σχετίζονται και με άλλες διαταραχές της καρδιαγγειακής λειτουργίας<sup>60</sup>. Είναι πλέον γενικά αποδεκτό ότι η μακρόχρονη χρήση σελεκοξίμπης, ροφεκοξίμπης, παρεκοξίμπης ή βαλδεκοξίμπης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών αγγειακών επεισοδίων (π.χ. αιφνίδιος θάνατος, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο). Τα στοιχεία αυτά προέκυψαν από δύο μεγάλες κλινικές μελέτες πρόληψης της υποτροπής των αδενωμάτων του παχέος εντέρου<sup>61,62</sup>

και μία τυχαίοποιημένη μελέτη που αφορούσε σε ασθενείς με πρόσφατο χειρουργείο στην καρδιά<sup>63</sup>. Ειδικά, όσον αφορά στη σελεκοξίμπη, φαίνεται ότι αυτός ο κίνδυνος είναι δόσοεξαρτώμενος, δηλαδή εμφανίζεται σε δόσεις των 800mg/ημέρα, ενώ πρώιμα στοιχεία δείχνουν ότι δόσεις 400mg/ημέρα μπορεί να μην αυξάνουν τον κίνδυνο αγγειακών επεισοδίων<sup>64</sup>. Με βάση τα υπάρχοντα στοιχεία, είναι προφανές ότι οι COXIBs αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων, ο οποίος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ήδη γνωστή αθηρωματική νόσο. Η αιτιολογική αυτή σχέση στηρίζεται τόσο στην ύπαρξη δόσο-εξαρτώμενου κινδύνου όσο και στην *in vitro* φαρμακολογία αυτών των παραγόντων. Επομένως, όσοι ιατροί επιθυμούν να συνεχίσουν να χορηγούν COXIBs σε χρόνια καθημερινή βάση, ειδικά σε ηλικιωμένους ασθενείς ή ασθενείς με γνωστή αθηρωματική νόσο, θα πρέπει να αξιολογήσουν το λόγο κινδύνου-οφέλους, ενώ η ταυτόχρονη χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να αποτελεί μία λογική προσέγγιση, αν και έτσι μειώνεται το όφελος της μειωμένης γαστρεντερολογικής τοξικότητας των COXIBs<sup>65</sup>.

### Μελλοντικές προοπτικές

Η κατανόηση της καρκινογένεσης εξελίσσεται ραγδαία με τη βοήθεια της γενομικής (genomics) και της πρωτεομικής (proteomics). Η βασική και μεταφραστική έρευνα χρησιμοποιώντας τα νέα ευρήματα και τις αναπτυσσόμενες τεχνολογίες θα συμβάλει στη ταυτοποίηση μοριακών και γονιδιακών καρκινικών «βιοδεικτών», οι οποίοι θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε προοπτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό ατόμων, καθώς επίσης και σαν δείκτες αποτελεσματικότητας νέων παραγόντων χημειοπροφύλαξης.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν την εκτεταμένη χρήση παραγόντων χημειοπροφύλαξης. Οι κυριότεροι λόγοι για αυτό είναι οι εξής: (α) Η πραγματοποίηση κλινικών μελετών χημειοπροφύλαξης απαιτεί μεγάλο κόστος, (β) Η φαρμακευτική βιομηχανία δε συνεισφέρει σημαντικά στην πραγματοποίηση τέτοιων κλινικών μελετών λόγω του μακροπρόθεσμου προσδοκώμενου κλινικού οφέλους, (γ) Ο πληθυσμός μελέτης τέτοιων κλινικών μελετών αποτελείται από υγιείς εθελοντές ή άτομα με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης συγκεκριμένου νεοπλασματος.

Ιδιαίτερα επιτακτική είναι η ανάγκη ανάπτυξης παραγόντων χημειοπροφύλαξης με νέους

μηχανισμούς δράσης. Αν και η δραστικότητα των υπαρχόντων παραγόντων έχει τεκμηριωθεί σε πειραματικές και κλινικές μελέτες, κανένας από αυτούς δεν αποτελεί ιδανικό παράγοντα χημειοπροφύλαξης είτε λόγω μειωμένης δραστικότητας είτε λόγω της τοξικότητάς τους που αποτελεί σημαντικό εμπόδιο στην ευρεία χρήση τους.

Η χημειοπροφύλαξη δεν είναι απλή διαδικασία και η επιτυχία της είναι μακροπρόθεσμη. Εντούτοις, μελλοντικά πιθανά θα αποτελέσει ένα σημαντικό μέσο μείωσης της επίπτωσης του καρκίνου σε άτομα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου αλλά και στο γενικό πληθυσμό.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Καραμούζης ΜΒ, Ρηγάτος Γ.Α. Νεώτερες εξελίξεις και μελλοντικές προοπτικές στη φαρμακευτική θεραπευτική του καρκίνου. *Ελληνική Ογκολογία*, 40: 107-120, 2004.
- Meyskens FL Jr. Principles of human chemoprevention. *Hematol Oncol Clin North Am*, 12: 935-941, 1998.
- Farber E. The multistep nature of cancer development. *Cancer Res*, 44: 4217-4225, 1984.
- Καραμούζης ΜΒ, Αλεξόπουλος Α. Η θέση της χημειοπροφύλαξης στη σύγχρονη αντιμετώπιση του καρκίνου. *Ελληνική Ογκολογία*, 40: 219-231, 2004.
- Sporn MB, Suh N. Chemoprevention of cancer. *Carcinogenesis*, 21: 525-530, 2000.
- Karamouzis MV. The status of chemoprevention in the current cancer therapeutic armamentarium. *Journal of BUON*, 9: 363-372, 2004.
- Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer*, 3: 768-780, 2003.
- Karamouzis MV, Gorgoulis VG, Papavassiliou AG. Transcription factors and neoplasia: vistas in novel drug design. *Clin Cancer Res*, 8: 949-961, 2002.
- Kucuk O. New opportunities in chemoprevention research. *Cancer Invest*, 20: 237-45, 2002.
- Holick CN, Michaud DS, Stolzenberg-Solomon R, et al. Dietary carotenoids, serum beta-carotene, and retinol and risk of lung cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cohort study. *Am J Epidemiol*, 156: 536-547, 2002.
- Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 334: 1150-1155, 1996.
- Boyle P, Ferlay J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol*, 16: 481-488, 2005.
- Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future. *J Clin Oncol*, 23: 3175-3185, 2005.
- Pisters KMW, Le Chevalier T. Adjuvant Chemotherapy in Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 23: 3270-3278, 2005.
- Farray D, Mirkovic N, Albain KS. Multimodality Therapy for Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 23: 3257-3269, 2005.
- Hirsch FR, Lippman SM. Advances in the Biology of Lung Cancer Chemoprevention. *J Clin Oncol*, 23: 3186-3197, 2005.
- Giaccone G. Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in the Treatment of Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*, 23: 3235-3242, 2005.
- Herbst RS, Onn A, Sandler A. Angiogenesis and Lung Cancer: Prognostic and Therapeutic Implications. *J Clin Oncol*, 23: 3243-3256, 2005.
- Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, et al. Chemoprevention of lung cancer—from biology to clinical reality. *Ann Oncol*, 15: 185-196, 2004.
- Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Retinoid receptor cross-talk in respiratory epithelium cancer chemoprevention. *Trends Mol Med*, 11: 10-16, 2005.
- Bastien J, et al. Nuclear retinoid receptors and the transcription of retinoid-target genes. *Gene*, 328: 1-16, 2004.
- Altucci L, et al. The promise of retinoids to fight against cancer. *Nat Rev Cancer*, 1: 181-193, 2001.
- Khuri FR, Cohen V. Molecularly targeted approaches to the chemoprevention of lung cancer. *Clin Cancer Res*, 20: 4229s-4235s, 2004.
- The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta-carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med*, 330: 1029-1035, 1994.
- Goodman GE, et al. The Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial: Incidence of lung cancer and cardiovascular disease mortality during 6-year follow-up after stopping  $\beta$ -carotene and retinol supplements. *J Natl Cancer Inst*, 96: 1743-1750, 2004.
- Lee JS, et al. Randomised placebo controlled trial of isotretinoin in chemoprevention of bronchial metaplasia. *J Clin Oncol*, 12: 937-945, 1994.
- Toma S, et al. Chemoprevention of tumours: The role of RAR-beta. *Int J Biol Markers*, 18: 78-81, 2003.
- Karamouzis MV, et al. Differential expression of retinoic acid receptor beta (RAR $\beta$ ) and AP-1 transcription factor in normal, premalignant and malignant human laryngeal tissues. *Eur J Cancer*, 40: 761-773, 2004.
- Hawk ET, Levin B. Colorectal cancer prevention.

- J Clin Oncol, 23: 378-391, 2005.
30. Janne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 342: 1960-1968, 2000.
  31. Garcea G, Sharma RA, Dennison A, et al. Molecular biomarkers of colorectal carcinogenesis and their role in surveillance and early intervention. *Eur J Cancer*, 39: 1041-1052, 2003.
  32. Gorgoulis VG, Vassiliou LV, Karakaidos P, et al. Activation of the DNA damage checkpoint and genomic instability in human precancerous lesions. *Nature*, 434: 907-913, 2005.
  33. Corpet DE, Pierre F. Point: from animal models to prevention of colon cancer. Systematic review of chemoprevention in min mice and choice of the model system. *Cancer Epidemiol Biomarkers Rev*, 12: 391-400, 2003.
  34. Karamouzis MV, Papavassiliou AG. COX-2 inhibition in cancer therapeutics: a field of controversy or a magic bullet? *Expert Opin Investig Drugs*, 13: 359-372, 2004.
  35. Subungkot S, Frame D, Leslie W, et al. Selective cyclo-oxygenase-2 inhibition: a target in cancer prevention and treatment. *Pharmacotherapy*, 23: 9-28, 2003.
  36. Karamouzis MV, Papavassiliou AG. Retinoid receptor cross-talk in respiratory epithelium cancer chemoprevention. *Trends Mol Med*, 11: 10-16, 2005.
  37. Karamouzis MV, Sotiropoulou-Bonikou G, Vantoros G, et al. Retinoid-X-receptor alpha (RXR $\alpha$ ) expression during laryngeal carcinogenesis: Detrimental or beneficial event? *Cancer Lett*, 199: 175-183, 2003.
  38. Hull MA. Cyclooxygenase-2: How good is it as a target for cancer chemoprevention? *Eur J Cancer*, 41: 1854-1863, 2005.
  39. Brown JR, DuBois RN. COX-2: A molecular target for colorectal cancer prevention. *J Clin Oncol*, 23: 2840-2855, 2005.
  40. Shureiqi I, Chen D, Lotan R, et al. 15-lipoxygenase-1 mediates nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced apoptosis independently of cyclooxygenase-2 in colon cancer cells. *Cancer Res*, 60: 6846-6850, 2000.
  41. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 348: 891-899, 2003.
  42. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin and prevention of colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med*, 348: 883-890, 2003.
  43. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, et al. Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology*, 125: 328-336, 2003.
  44. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 85: 1220-1224, 1993.
  45. Cook NR, Lee IM, Gaziano JM, et al. Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 294: 47-55, 2005.
  46. Chan AT, Giovanucci ET, Meyerhardt JA, et al. Long-term use of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of colorectal cancer. *JAMA*, 294: 914-923, 2005.
  47. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, et al. Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med*, 121: 241-246, 1994.
  48. Patrono C, Collier B, Dalen JE, et al. Platelet-active drugs: the relationship among dose, effectiveness, and side effects. *Chest*, 119(1 suppl): 39-63, 2001.
  49. Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 348: 879-880, 2003.
  50. Dannenberg AJ, Lippman SM, Mann JR, et al. Cyclooxygenase-2 and epidermal growth factor receptor: pharmacologic targets for chemoprevention. *J Clin Oncol*, 23: 254-266, 2005.
  51. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 342: 1946-1952, 2000.
  52. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med*, 328: 1313-1316, 1993.
  53. Higuchi T, Iwama T, Yoshinaga K, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the effects of rofecoxib, a selective cyclooxygenase-2 inhibitor, on rectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Clin Cancer Res*, 9: 4756-4760, 2003.
  54. Trifan OC, Durham WF, Salazar VS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition with celecoxib enhances anti-tumor efficacy and reduces diarrhea side effect of CPT-11. *Cancer Res*, 62: 5778-5784, 2002.
  55. Becerra CR, Frenkel EP, Ashfaq R, et al. Increased toxicity and lack of efficacy of rofecoxib in combination with chemotherapy for treatment of metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*, 105: 867-872, 2003.
  56. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, 343: 1520-1528, 2000.
  57. Silverstein F, Faich G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib versus nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis

- and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. *JAMA*, 284: 1247-1255, 2000.
58. Wolfe MM. Risk factors associated with the development of gastroduodenal ulcers due to the use of NSAIDs. *Int J Clin Pract Suppl*, 135: 32-37, 2003.
59. Konstam ME, Weir MR. Current perspectives on the cardiovascular effects of coxibs. *Cleve Clin J Med*, 69 (suppl 1): 147-152, 2002.
60. Chiolero A, Maillard MP, Burnier M. Cardiovascular hazard of selective COX-2 inhibitors: myth or reality? *Expert Opin Drug Saf*, 1: 45-52, 2002.
61. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*, 352: 1071-1080, 2005.
62. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med*, 352: 1092-1102, 2005.
63. Nussmeir NA, Whelton AA, Brown MT, et al. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med*, 352: 1081-1091, 2005.
64. Mandani M, Juurlink DN, Lee DS, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitors versus non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs and congestive heart failure outcomes in elderly patients: a population-based cohort study. *Lancet*, 363: 1751-56, 2004.
65. Konstantinopoulos PA, Lehmann DF. The cardiovascular toxicity of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors: comparisons, contrasts, and aspirin confounding. *J Clin Pharmacol*, 45: 742-750, 2005.
66. Larsson SC, Giovannucci E, Wolk A. A prospective study of dietary folate intake and risk of colorectal cancer: modification by caffeine intake and cigarette smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14: 740-743, 2005.
67. Pufulete M, Al-Ghnaniem R, Khushal A, et al. Effect of folic acid supplementation on genomic DNA methylation in patients with colorectal adenoma. *Gout*, 54: 648-653, 2005.
68. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med*, 340: 101-107, 1999.
69. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, et al. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organization Study Group. *Lancet*, 356: 1300-1306, 2000.
70. Wallace K, Baron JA, Cole BF, et al. Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J Natl Cancer Inst*, 96: 921-925, 2004.
71. Flood A, Peters U, Chatterjee N, et al. Calcium from diet and supplements is associated with reduced risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 14: 126-132, 2005.
72. Grau MV, Baron JA, Sandler RS, et al. Calcium supplementation, and colorectal adenomas: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 95: 1765-1771, 2003.
73. Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, et al. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med*, 128: 705-712, 1998.
74. Potter JD, Bostick RM, Grandits GA, et al. Hormone replacement therapy is associated with lower risk of adenomatous polyps of the large bowel: the Minnesota Cancer Prevention Research Unit Case-Control Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 5: 779-784, 1996.
75. Woodson K, Lanza E, Tangrea JA, et al. Hormone replacement therapy and colorectal adenoma recurrence among women in the Polyp Prevention Trial. *J Natl Cancer Inst*, 93: 1799-1805, 2001.
76. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 350: 991-1004, 2004.
77. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, et al. Antioxidant supplements for prevention of gastrointestinal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 364: 1219-1228, 2004.
78. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA*, 276: 1957-1963, 1996.
79. Jacobs ET, Jiang R, Alberts DS, et al. Selenium and colorectal adenoma: Results of a pooled analysis. *J Natl Cancer Inst*, 96: 1669-1675, 2004.
80. Graaf MR, Richel DJ, van Noorden CJ, et al. Effects of statins and farnesyltransferase inhibitors on the development and progression of cancer. *Cancer Treat Rev*, 30: 609-641, 2004.
81. Standberg TE, Pyorala K, Cook TJ, et al. Mortality and incidence of cancer during 10-year follow-up of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet*, 364: 771-777, 2004.
82. Poynter JN, Gruber SB, Higgins PDR, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*, 352: 2184-2192, 2005.

# Χημειοπροφύλαξη σε ορμονοευαίσθητους όγκους

Α.Κ. Κούτρας

## Εισαγωγή

Μέσα από πειραματικά και επιδημιολογικά δεδομένα έχει φανεί ότι η καρκινογένεση στο μαστό αποτελεί μία ορμονοεξαρτώμενη διαδικασία, στην οποία σημαντικό ρόλο κατέχουν τα οιστρογόνα. Η θεωρία της οιστρογονοεξαρτώμενης φύσης του καρκίνου του μαστού ξεκινά το 1896 με την παρατήρηση ότι η ωοθηκεκτομή μπορεί να είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο<sup>1</sup>. Σε αναλογία με το μαστό, τα πρώτα στοιχεία υπέρ της ορμονικής αιτιολογίας του καρκίνου του προστάτη προέρχονται από την ανάδειξη ανταποκρίσεων σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, μετά από ορχεκτομή<sup>2</sup>. Είναι πλέον καλά τεκμηριωμένο ότι τα ανδρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη φυσιολογική ανάπτυξη του προστάτη, όσο και στην καλοήγη υπερπλασία (BPH) και στην καρκινογένεση.

Τα στοιχεία υπέρ της ορμονικής αιτιολογίας στον καρκίνο του μαστού και του προστάτη προέρχονται από *in vitro* και *in vivo* πειραματικά δεδομένα, καθώς επίσης από δεδομένα κλασσικής και γενετικής επιδημιολογίας. Τα επιδημιολογικά στοιχεία στον καρκίνο του προστάτη<sup>3-8</sup> είναι λιγότερο ισχυρά σε σχέση με τα αντίστοιχα του μαστού, όπου μέσα από προοπτικές μελέτες έχει φανεί άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων κυκλοφορούντων οιστρογόνων και του κινδύνου για εμφάνιση της νόσου<sup>9-14</sup>. Γενετικοί πολυμορφισμοί γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση και το μεταβολισμό των οιστρογόνων (CYP17, CYP19, HSD17B1) ή οιστρογονικούς υποδοχείς (ESR1, ESR2) έχουν συσχετισθεί σε μερικές, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού<sup>15-19</sup>.

Πολυμορφισμοί αντίστοιχων γονιδίων που ευθύνονται για τη σύνθεση και τη λειτουργία των ανδρογόνων (CYP17, SRD5A2, AR), έχουν επίσης συσχετισθεί σε κάποιες μελέτες με την πιθανότητα ανάπτυξης καρκίνου του προστάτη<sup>20-24</sup>.

Χημειοπροφύλαξη στον καρκίνο του μαστού  
Η αρχική ιδέα της χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο του μαστού προέρχεται από την πρόταση του Lacassagne για ανάπτυξη αντιοιστρογονικών παραγόντων, με στόχο την πρόληψη εμφάνισης της νόσου σε γυναίκες με προδιάθεση να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού<sup>25</sup>. Η εφαρμογή των παραπάνω παρατηρήσεων σχετικά με την ορμονοεξαρτώμενη φύση της νόσου στη θεραπεία και πιο πρόσφατα στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού, οδήγησε στην ανάπτυξη παραγόντων που τροποποιούν τη λειτουργία των οιστρογονικών υποδοχέων (selective estrogen receptor modulators [SERMs]) ή αναστέλλουν ένζυμα που συμμετέχουν στη σύνθεση των οιστρογόνων (αναστολείς αρωματάσης).

## 1. Selective estrogen receptor modulators (SERMs)

Οι SERMs συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ERs) και τροποποιούν τη λειτουργία τους. Εκτός από την ταμοξιφένη, στην κατηγορία αυτή συμπεριλαμβάνεται η ραλοξιφένη, αλλά και SERMs τρίτης και τέταρτης γενιάς όπως είναι η αρζοξιφένη και η ακολμπιφένη, αντίστοιχα<sup>26</sup>. Οι SERMs συνδεδεμένοι με τους ERs ασκούν είτε ανταγωνιστική, είτε αγωνιστική οιστρογονική δράση. Αυτό καθορίζεται όχι μόνο από τη δομή του SERM, αλλά και από μία ποικιλία άλλων παραγόντων όπως είναι: η αναλογία ERα και ERβ υποδοχέων στο όργανο στόχο, η ποσότητα ρυθμιστι-

κών παραγόντων (co-activators, co-repressors), ο τύπος του υποκινητή (promoter) στο γονίδιο στόχο και το επίπεδο ενεργοποίησης μεμβρανικών υποδοχέων (IGFR, EGFR, HER-2)<sup>26</sup>.

#### a. Ταμοξιφένη

Πειραματικά δεδομένα<sup>27</sup>, αλλά και η παρατήρηση ότι η ταμοξιφένη χορηγούμενη συμπληρωματικά σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού ελαττώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ετερόπλευρου καρκίνου<sup>28</sup>, αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό προοπτικών, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών με στόχο να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της ταμοξιφένης στην χημειοπροφύλαξη της νόσου (Πίνακας 1).

Από τις 4 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, θετικές ήταν η NSABP P-1: Breast Cancer Prevention Trial (BCPT)<sup>29</sup> η οποία αποτελεί και τη μεγαλύτερη σε αριθμό συμμετεχόντων μελέτη και η International Breast Cancer Intervention Study I (IBIS-I)<sup>30</sup>. Ειδικότερα, στη NSABP P-1 η χορήγηση ταμοξιφένης σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού, σε σχέση με το placebo, ελάττωσε την επίπτωση του διηθητικού καρκίνου κατά 49% και του μη διηθητικού κατά 50% ( $P < 0.00001$  και  $P < 0.002$ , αντίστοιχα). Επιπλέον, διαπιστώθηκε ελάττωση της επίπτωσης των ER (+) καρκίνων κατά 69%, ενώ δεν επηρεάστηκε η συχνότητα των ER (-) όγκων. Αντίστοιχα, στην IBIS-I η ταμοξιφένη σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο, σε σχέση με το placebo, ελάττωσε την επίπτωση του καρκίνου του μαστού κατά 32% ( $P = 0.01$ ) και όπως και στη NSABP P-1 δεν επηρεάστηκε η επίπτωση των ER (-) καρκίνων.

Αντίθετα, στη μελέτη του Royal Marsden<sup>31</sup> και στην Ιταλική<sup>32</sup>, αν και παρατηρήθηκε μικρότερος αριθμός καρκίνων στο σκέλος της ταμοξιφένης, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Τα αποτελέσματα αυτά μπορούν πιθανά να αποδοθούν στο μικρότερο μέγεθος και τη μικρότερη στατιστική ισχύ αυτών των μελετών, καθώς επίσης και σε διαφορές στο σχεδιασμό των μελετών π.χ. ως προς τα κριτήρια εισαγωγής και τον καθορισμό του κιν-

δύνου για ανάπτυξη καρκίνου του μαστού.

Μετα-ανάλυση των παραπάνω, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών ανέδειξε σημαντική ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού με την χορήγηση ταμοξιφένης, σε σχέση με το placebo, κατά 38% ( $P < 0.0001$ ). Επίσης, διαπιστώθηκε ελάττωση της εμφάνισης ER (+) καρκίνων κατά 48% ( $P < 0.0001$ ), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους ER (-) όγκους<sup>33</sup>. Σε ότι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η αύξηση του κινδύνου για θρομβοεμβολικά επεισόδια και για καρκίνο του ενδομητρίου με τη χορήγηση ταμοξιφένης, αποτελεί κοινό εύρημα σε όλες τις παραπάνω μελέτες. Στη μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε αύξηση της επίπτωσης των θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά 2 φορές ( $P < 0.0001$ ) και αύξηση της εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου κατά 2.4 φορές ( $P = 0.0005$ ).

Πρόσφατη ανάλυση των δεδομένων της NSABP P-1 με επιμήκυνση του διάμεσου διαστήματος παρακολούθησης από 54.6 σε 74 μήνες, ανέδειξε ανάλογα αποτελέσματα με την αρχική αναφορά τόσο στις θετικές επιδράσεις, όσο και στις ανεπιθύμητες ενέργειες της ταμοξιφένης<sup>34</sup>. Η ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού με τη χορήγηση ταμοξιφένης κατά περίπου 50% στα χρόνια 2 έως 5, περιορίστηκε στο 29% και 14% στον έκτο και έβδομο χρόνο παρακολούθησης, αντίστοιχα. Το εύρημα αυτό φαίνεται να σχετίζεται περισσότερο με ελάττωση της εμφάνισης καρκίνου στο σκέλος του placebo τα τελευταία 2 χρόνια, παρά με αύξηση στην ομάδα της ταμοξιφένης όπου η συχνότητα της νόσου παραμένει σχετικά σταθερή κατά τη διάρκεια των 7 ετών παρακολούθησης.

Δεδομένης της δραστηριότητας της ταμοξιφένης στη χημειοπροφύλαξη ενός σημαντικού ποσοστού ER (+) καρκίνων του μαστού, οι ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αποτελούν ένα σοβαρό περιοριστικό παράγοντα για την ευρεία χρήση σε γυναίκες υψηλού κινδύνου.

Πιθανές προσεγγίσεις για ελάττωση των παρενεργειών της ταμοξιφένης είναι η χρήση του φαρμάκου σε μικρότερη δόση, η ταυτόχρονη χο-

**Πίνακας 1.** Μελέτες χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο του μαστού (Ταμοξιφένη)

Μελέτη	Διάρκεια μελέτης	Αριθμός συμμετεχόντων	Παράγοντας (δόση)	Διάρκεια χορήγησης
Royal Marsden	1986-96	2471	Ταμοξιφένη (20 mg) vs placebo	5-8 χρόνια
NSABP P-1	1992-97	13388	Ταμοξιφένη (20 mg) vs placebo	5 χρόνια
Ιταλική	1992-97	5408	Ταμοξιφένη (20 mg) vs placebo	5 χρόνια
IBIS-I	1992-01	7139	Ταμοξιφένη (20 mg) vs placebo	5 χρόνια

ρήγηση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και ο αποκλεισμός γυναικών με παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών. Σε ότι αφορά τη χορήγηση χαμηλής δόσης ταμοξιφένης, έχει φανεί ότι η συγκέντρωση που επιτυγχάνεται στο μαζικό αδένα με 10 mg ανά δεύτερη ημέρα, υπερβαίνει την *in vitro* ανασταλτική της ανάπτυξης συγκέντρωση σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα σε ζώα έχουν δείξει πλήρη αναστολή της ανάπτυξης καρκίνου σε δόση ισοδύναμη με 1 mg/day στον άνθρωπο<sup>35</sup>. Ακόμα, προεγχειρητική χορήγηση 3 διαφορετικών δόσεων ταμοξιφένης (20, 5 και 1 mg/day) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, συνοδεύθηκε από ανάλογη ελάττωση του δείκτη πολλαπλασιασμού Ki-67 και στα 3 δοσολογικά επίπεδα του φαρμάκου, εύρημα το οποίο εισηγείται ότι η ταμοξιφένη διατηρεί την αντινεοπλασματική της δράση και σε μικρότερες δόσεις. Η ανάδειξη στην ίδια μελέτη δοσοεξαρτώμενης συσχέτισης για μία ποικιλία δεικτών της οιστρογονικής επίδρασης της ταμοξιφένης, υποστηρίζει ότι χαμηλές δόσεις του φαρμάκου συνοδεύονται πιθανά και από λιγότερες ανεπιθύμητες οιστρογονικές επιδράσεις<sup>36</sup>.

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μεγάλων, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, την αποδοχή της ταμοξιφένης ως παράγοντα χημειοπροφύλαξης από σημαντικούς οργανισμούς και εταιρίες (American Society of Clinical Oncology, American College of Obstetrics and Gynecology, National Comprehensive Cancer Network) και την έγκριση που έχει λάβει στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (US FDA) για χημειοπροφύλαξη σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο, υπολογίζεται ότι τελικά μόνο το 5% έως 30% των υποψηφίων γυναικών υψηλού κινδύνου δέχονται να λάβουν χημειοπροφύλαξη με ταμοξιφένη<sup>37</sup>. Παράγοντες σχετιζόμενοι με την ακρίβεια των μεθόδων ανίχνευσης των κατάλληλων υποψηφίων για χημειοπροφύλαξη<sup>38</sup> και την αξιοπιστία των μοντέλων εκτίμησης της σχέσης του αναμενόμενου οφέλους προς τους πιθανούς κινδύνους από τη χρήση της ταμοξιφένης, αποτελούν πιθανούς φραγμούς για την ευρύτερη αποδοχή του φαρμάκου<sup>39</sup>. Το Gail Model, το οποίο χρησιμοποιήθηκε στη NSABP P-1, αποτελεί ένα πρακτικό εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου, αλλά η χρήση του περιορίζεται από το γεγονός ότι δεν περιλαμβάνει όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού, π.χ. μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA-1 και BRCA-2<sup>38</sup>. Η επιφυλακτικότητα της ιατρικής κοινότητας σχετικά με το αν το όφελος από τη χορήγηση της ταμοξιφένης

μεταφράζεται σε πλεονέκτημα επιβίωσης, αποτελεί έναν ακόμα περιορισμό. Είναι σημαντικό όμως να τονισθεί ότι καμία από τις παραπάνω μελέτες χημειοπροφύλαξης δεν σχεδιάστηκε με στόχο να αναδείξει πλεονέκτημα επιβίωσης, καθώς ένας τέτοιος σχεδιασμός θα απαιτούσε πολύ μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων και χρονικό διάστημα παρακολούθησης.

### β. Ραλοξιφένη

Η ραλοξιφένη αποτελεί SERM δεύτερης γενιάς με μεγαλύτερη οιστρογονική αγωνιστική δράση στα οστά και μικρότερη οιστρογονική αγωνιστική επίδραση στο ενδομήτριο, σε σχέση με την ταμοξιφένη<sup>40</sup>. Στη μελέτη Multiple Outcomes of Raloxifene (MORE), η οποία αποτελεί τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, διερευνήθηκε ο ρόλος δύο διαφορετικών δόσεων ραλοξιφένης (60 και 120 mg/day) στην πρόληψη σπονδυλικών καταγμάτων. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της συχνότητας των σπονδυλικών καταγμάτων και για τα δύο δοσολογικά επίπεδα της ραλοξιφένης, σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου<sup>41</sup>. Παράλληλα, παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του μαστού στο σκέλος της ραλοξιφένης, σε σχέση με το placebo, κατά 62%. Η επίπτωση των ER (+) καρκίνων ελαττώθηκε κατά 84%, χωρίς να επηρεασθεί η συχνότητα εμφάνισης ER (-) όγκων. Η χρήση της ραλοξιφένης συνδυάστηκε με αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων, χωρίς όμως να αυξηθεί η επίπτωση του καρκίνου του ενδομητρίου<sup>42</sup>.

Δεδομένων των εντυπωσιακών αποτελεσμάτων της MORE στην ελάττωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, ακολούθησε η μελέτη Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE), η οποία αποτελεί ουσιαστικά επέκταση της MORE κατά 4 χρόνια, με πρωτεύοντα στόχο τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Κατά τη διάρκεια των 4 ετών της CORE, η ραλοξιφένη σε σχέση με το placebo, ελάττωσε την επίπτωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού κατά 59% και του διηθητικού ER (+) καρκίνου κατά 66%. Συνολικά, στη διάρκεια των 8 ετών χορήγησης ραλοξιφένης (MORE + CORE), η ελάττωση του διηθητικού καρκίνου του μαστού και του διηθητικού ER (+) καρκίνου ήταν 66% ( $P < 0.001$ ) και 76% ( $P < 0.001$ ), αντίστοιχα<sup>43</sup>. Σε αναλογία με τις μελέτες χημειοπροφύλαξης με ταμοξιφένη, η χορήγηση ραλοξι-

φένης δεν φάνηκε να επηρεάζει την επίπτωση των ER (-) όγκων, ενώ σε αντίθεση με τη NSABP P-1, στη μελέτη MORE αλλά και στην CORE δεν διαπιστώθηκε ελάττωση στη συχνότητα του *in situ* πορογενούς καρκίνου. Σε ότι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χρήση της ραλοξιφένης, στην CORE, όπως και στη MORE, διαπιστώθηκε αύξηση της συχνότητας θρομβοεμβολικών επεισοδίων, χωρίς όμως να αυξηθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ενδομήτριο, σε αντίθεση με τις μελέτες της ταμοξιφένης.

Η NSABP P-2 (Study of Tamoxifen and Raloxifene [STAR]) αποτελεί τυχαίοποιημένη μελέτη χημειοπροφύλαξης, στην οποία συγκρίνεται άμεσα η ταμοξιφένη με τη ραλοξιφένη ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια, σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση της νόσου και τα αποτελέσματα αναμένονται σύντομα. Στη μελέτη Raloxifen for Use in The Heart (RUTH) διερευνάται ο ρόλος της ραλοξιφένης σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου. Κύριος στόχος της μελέτης είναι η επίπτωση εμφράγματος του μυοκαρδίου, ενώ δευτερευόντως θα μελετηθεί και η επίδραση του φαρμάκου στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

### γ. SERMs τρίτης- και τέταρτης- γενιάς

Εκτός από την ταμοξιφένη και τη ραλοξιφένη, τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί SERMs τρίτης- και τέταρτης- γενιάς όπως είναι η αρζοξιφένη και η ακολμπιφένη, αντίστοιχα. Σε προκλινικά μοντέλα, και οι δύο αυτοί παράγοντες έχουν αποδειχθεί ισχυρότεροι της ταμοξιφένης και της ραλοξιφένης στην αναστολή της ανάπτυξης όγκων ευαίσθητων στην ταμοξιφένη<sup>44-48</sup>. Επιπλέον, έχει φανεί ότι και τα δύο φάρμακα είναι ικανά να καταστέλλουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων σε κάποια μοντέλα ανθεκτικά στην ταμοξιφένη<sup>49-51</sup>. Επίσης, η αρζοξιφένη και η ακολμπιφένη έχουν δείξει δραστηριότητα στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού, με ποσοστά ανταποκρίσεων 5-10% σε όγκους ανθεκτικούς στην ταμοξιφένη<sup>52-55</sup>. Ως προς τις ανεπιθύμητες ενέργειες, και οι δύο παράγοντες ήταν καλά ανεκτοί στις μελέτες, χωρίς ενδείξεις υπερτροφίας του ενδομητρίου. Οι συχνότερες παρενέργειες κατά τη χορήγησή τους περιλαμβάνουν hot flashes, μυαλγίες, οστικά άλγη, κόπωση και ναυτία<sup>52,53,55</sup>. Ακόμα, έχει φανεί ότι οι παράγοντες αυτοί μπορεί να είναι αποτελεσματικότεροι της ραλοξιφένης στην πρόληψη της απώλειας οστικής μάζας<sup>56</sup>.

Σε προκλινικά μοντέλα έχει δείχθει ότι τόσο η

αρζοξιφένη, όσο και η ακολμπιφένη μπορούν να αποτελέσουν δυνητικά χρήσιμους παράγοντες χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο του μαστού<sup>57,58</sup>. Η αρζοξιφένη χορηγούμενη προεγχειρητικά έχει συσχετισθεί με ευνοϊκή τροποποίηση βιολογικών δεικτών (ελάττωση στο λόγο IGF-1:IGFBP-3 ορού και αύξηση SHBG ορού)<sup>59</sup>. Σε τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη, διερευνάται η επίδραση της αρζοξιφένης στην επίπτωση σπονδυλικών καταγμάτων και καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες.

Μελλοντικές εξελίξεις στον τομέα των SERMs θα μπορούσαν να αποτελέσουν η ανάπτυξη εκλεκτικών παραγόντων για τους ERβ υποδοχείς με σκοπό την αποφυγή οιστρογονικής αγωνιστικής επίδρασης μέσω ERα υποδοχέων σε όργανα όπως το ενδομήτριο, η ανάπτυξη SERMs που δεν θα περνούν τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό με στόχο την αποφυγή hot flashes και τέλος η δημιουργία σκευασμάτων διαδερμικής χορήγησης, ώστε να παρακάμπτεται η δίοδος αυτών των ουσιών από το ήπαρ.

## 2. Αναστολείς αρωματάσης (AIs)

Οι παράγοντες αυτοί αναστέλλουν το ένζυμο αρωματάση το οποίο καταλύει τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Στις μελέτες συμπληρωματικής χορήγησης AIs σε ασθενείς με πρώιμο καρκίνο του μαστού, οι παράγοντες αυτοί ελάττωσαν σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ετερόπλευρης νόσου. Στη μελέτη Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC), η αναστροζόλη, σε σχέση με την ταμοξιφένη, ελάττωσε την επίπτωση ετερόπλευρου καρκίνου κατά 42%<sup>60</sup>. Στη μελέτη Intergroup Examestane Study (IES), η χορήγηση εξαμεστάνης, σε σχέση με την ταμοξιφένη, ελάττωσε την εμφάνιση ετερόπλευρων όγκων κατά 56%<sup>61</sup>, ενώ στη MA-17 το ποσοστό ελάττωσης από τη λετροζόλη, σε σχέση με το placebo, ήταν 43%<sup>62</sup>.

Τα παραπάνω ενθαρρυντικά αποτελέσματα αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό κλινικών μελετών, με στόχο να αποσαφηνισθεί ο ρόλος των AIs στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού. Η μελέτη IBIS-II διερευνά την επίδραση της αναστροζόλης στην ελάττωση της εμφάνισης της νόσου και αποτελείται από 2 σκέλη. Στο πρώτο, μετεμμηνοπαισιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου τυχαίοποιούνται να λάβουν αναστροζόλη ή placebo ενώ στο δεύτερο, γυναίκες με ιστορικό *in situ* πορογενούς καρκινώματος τυχαίοποιούνται μεταξύ αναστροζόλης και ταμοξιφένης για 5 χρό-

νια<sup>63</sup>. Τρεις NCIC-CTG μελέτες (MAP.1, MAP.2 και MAP.3) συγκρίνουν την λετροζόλη έναντι placebo, την εξαμεστάνη έναντι placebo και την εξαμεστάνη με ή χωρίς celecoxib έναντι placebo, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Φαίνεται λοιπόν ότι οι Als αποτελούν δυνητικά αποτελεσματικούς παράγοντες χημειοπροφύλαξης και ο ακριβής ρόλος τους αναμένεται να αποσαφηνισθεί μέσα από τις εξελισσόμενες κλινικές μελέτες. Η αντιοιστρογονική τους δράση στα οστά, η οποία έχει δείχθει ξεκάθαρα μέσα από τις μελέτες συμπληρωματικής χορήγησης, θα αποτελέσει ενδεχομένως περιοριστικό παράγοντα για την ευρύτερη αποδοχή τους στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού.

### **Χημειοπροφύλαξη σε φορείς BRCA-1 ή BRCA-2 μεταλλάξεων**

Είναι γνωστό ότι γυναίκες με μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια BRCA-1 ή BRCA-2 έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού ή/και των ωοθηκών, τυπικά σε μικρή ηλικία. Ο ρόλος της χημειοπροφύλαξης σε αυτή την κατηγορία γυναικών αμφισβητείται και αρκετά ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Οι BRCA1 καρκίνοι του μαστού είναι συνήθως ER/PR (-) ενώ οι BRCA-2 όγκοι είναι συνήθως ER/PR (+)<sup>64</sup>. Η παρατήρηση αυτή εισηγείται ότι η χημειοπροφύλαξη με ταμοξιφένη ή άλλους αντιοιστρογονικούς παράγοντες ενδέχεται να μην είναι αποτελεσματική σε γυναίκες με BRCA-1 μεταλλάξεις. Στη μελέτη NSABP-P1 η χορήγηση ταμοξιφένης ελάττωσε την επίπτωση του καρκίνου του μαστού σε φορείς BRCA-2 και όχι σε φορείς BRCA-1 μεταλλάξεων, αλλά πρέπει να τονισθεί ότι οι αριθμοί αυτών των γυναικών ήταν ιδιαίτερα μικροί για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα<sup>65</sup>.

Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ταμοξιφένη μπορεί να είναι αποτελεσματική, ανεξάρτητα από την κατάσταση των ERs, καθώς έχει φανεί ότι μπορεί να επάγει κυτταρικό θάνατο μέσω οξειδωτικού stress σε ER (-) καρκινικά κύτταρα και ότι αυτή η επίδραση ενδέχεται να είναι ισχυρότερη σε κύτταρα που στερούνται wild type BRCA1<sup>66</sup>.

### **Χημειοπροφύλαξη ER (-) καρκίνου του μαστού**

Στις προαναφερθείσες μελέτες χημειοπροφύλαξης με τη χρήση ταμοξιφένης και ραλοξιφένης, διαπιστώθηκε ότι οι SERMs ελαττώνουν την

επίπτωση ER (+) καρκίνων του μαστού, χωρίς να επηρεάζουν την εμφάνιση ER (-) όγκων. Παρόμοια αποτελέσματα αναμένεται να προκύψουν και από τις μελέτες των Als. Δεδομένου ότι ποσοστό 20-30% των διηθητικών καρκίνων του μαστού είναι ER (-), προβάλλει επιτακτική η ανάγκη για ανάπτυξη παραγόντων αποτελεσματικών στη χημειοπροφύλαξη αυτού του σημαντικού ποσοστού καρκίνων. Τα τελευταία χρόνια σχεδιάζονται μελέτες σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση ER (-) όγκων με τη χρήση νέων παραγόντων όπως: παράγωγα ρετινοϊκού οξέος, αναστολείς τυροσινικών κινασών, αναστολείς κυκλινο-εξαρτώμενων κινασών, αναστολείς κυκλοξυγενάσης 2, φυτοοιστρογόνα κ.α.

Τα ανάλογα του ρετινοϊκού οξέος έχει φανεί ότι αποτελούν δυνητικά αποτελεσματικούς παράγοντες χημειοπροφύλαξης τόσο ER (+), όσο και ER (-) καρκίνων<sup>67,68</sup>. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη συμπληρωματικής χορήγησης φενρετινίδης (N-4-hydroxyphenyl retinamide) έναντι κανενός θεραπευτικού χειρισμού σε γυναίκες με καρκίνο μαστού σταδίου I, δεν διαπιστώθηκε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση ετερόπλευρου καρκίνου, αν και υπήρχε τάση για μικρότερη επίπτωση στο σκέλος της φενρετινίδης, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>69</sup>. Προκλινικές μελέτες εισηγούνται πιθανή συνεργική δράση στην προαγωγή απόπτωσης μεταξύ των SERMs και παραγώγων του ρετινοϊκού οξέος. Ο τύπος του SERM και του ρετινοειδούς φαίνεται να έχει κριτική σημασία στην αποτελεσματικότητα του συνδυασμού και μάλιστα, η αρζοξιφένη με το ρετινοειδές LG100268 (targretin analog) φαίνεται ότι αποτελεί τον ισχυρότερο συνδυασμό στην επαγωγή απόπτωσης<sup>70,71</sup>.

Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό ότι τα τελευταία χρόνια έχουν επιτευχθεί σημαντικές πρόοδοι στον τομέα της χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο του μαστού. Παρά όμως τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα των κλινικών μελετών, σημαντικά ερωτήματα παραμένουν αδιευκρίνιστα όπως αυτά που σχετίζονται με την ιδανική δόση και διάρκεια χορήγησης της ταμοξιφένης, την ανάπτυξη νέων, αποτελεσματικότερων SERMs με βελτιωμένο profile ασφάλειας, τη μακροχρόνια αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των Als, την αναγνώριση γυναικών υψηλού κινδύνου για εμφάνιση ER (+) καρκίνου του μαστού, τον αποκλεισμό γυναικών με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση παρενεργειών και τέλος την ανάπτυξη παραγόντων για τη χημειοπροφύλαξη των ER (-) καρκίνων του μαστού.

## Χημειοπροφύλαξη στον καρκίνο του προστάτη

Είναι γνωστό ότι τα ανδρογόνα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη φυσιολογική ανάπτυξη του προστάτη, όσο και στη BPH και στην καρκινογένεση. Η ελεύθερη τεστοστερόνη (T) εισέρχεται στο προστατικό κύτταρο, όπου μετατρέπεται στο ισχυρότερο ανδρογόνο διυδρο-τεστοστερόνη (DHT). Αυτή η μη αναστρέψιμη αντίδραση καταλύεται από το ένζυμο 5-α-ρεδουκτάση<sup>272</sup>.

### 1. Αναστολείς 5-α-ρεδουκτάσης

#### α. Φιναστερίδη

Η φιναστερίδη αποτελεί αναστολέα του ενζύμου 5-α-ρεδουκτάση 2 και έχει ένδειξη για την αντιμετώπιση της BPH, καθώς έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τα συμπτώματα της αποφρακτικής ουροπάθειας και μειώνει τον όγκο του προστατικού αδένου<sup>73,74</sup>. Η μελέτη Prostate Cancer Prevention Trial (PCPT) διερεύνησε την υπόθεση ότι η θεραπεία με φιναστερίδη θα μπορούσε να εμποδίσει την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτη<sup>75</sup>. Στη μελέτη αυτή, 18882 άνδρες ηλικίας > 55 ετών με PSA  $\leq 3$  ng/ml και αρνητική δακτυλική εξέταση από το ορθό (DRE), τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν φιναστερίδη (5 mg/day) ή placebo για 7 χρόνια. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη παρακολουθούνταν ετησίως με PSA και DRE και σε περίπτωση ανόδου της τιμής του PSA ή σε παθολογική DRE, ακολουθούσε περαιτέρω διερεύνηση με βιοψία του προστάτη (for-cause biopsy). Κατά την ολοκλήρωση της μελέτης, όλοι οι άνδρες που παρέμεναν ελεύθεροι νόσου υποβάλλονταν σε βιοψία (end-of-study biopsy), με σκοπό να καθοριστεί η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη. Η μελέτη έκλεισε 15 μήνες νωρίτερα από το προγραμματισμένο χρονικό διάστημα, καθώς η ανάλυση των δεδομένων έδειξε ότι ο κύριος στόχος είχε επιτευχθεί και ότι τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ισχυρά για να αλλάξουν με συνέχιση της παρακολούθησης. Το κύριο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η χορήγηση φιναστερίδης, σε σχέση με το placebo, οδήγησε σε σημαντική ελάττωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του προστάτη κατά 24.8% ( $P < 0.001$ ). Είναι αξιοσημείωτο ότι η μείωση της εμφάνισης της νόσου αφορούσε τόσο τις περιπτώσεις οι οποίες διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια των 7 ετών της μελέτης, στα πλαίσια ανόδου του PSA ή παθολογικής DRE (for-cause biopsy), όσο και εκείνες που διαγνώστηκαν κατά την προγραμματισμένη βιοψία στο τέλος του δια-

στήματος παρακολούθησης (end-of-study biopsy).

Παρά τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα, η PCPT συνοδεύθηκε από έναν αριθμό σημαντικών ερωτημάτων, τα οποία αποτελούν ταυτόχρονα φραγμούς στην ευρύτερη αποδοχή του φαρμάκου στον τομέα της χημειοπροφύλαξης<sup>76</sup>. Η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη και στα δύο σκέλη της μελέτης ήταν μεγαλύτερη από το αναμενόμενο και συγκεκριμένα 24.4% στην ομάδα του placebo και 18.4% στο σκέλος της φιναστερίδης. Βέβαια, εάν απομονώσουμε τους κλινικά εμφανείς καρκίνους που διαπιστώθηκαν λόγω αύξησης της τιμής του PSA ή παθολογικής DRE (for-cause biopsy) κατά τη διάρκεια της μελέτης, το ποσοστό αυτών των περιπτώσεων ήταν 7.2%, το οποίο είναι πιο κοντά στο αναμενόμενο (6%), με βάση το σχεδιασμό της μελέτης. Ένα δεύτερο ερώτημα που προέκυψε είναι εάν οι καρκίνοι που διαγνώστηκαν, ιδιαίτερα εκείνοι που διαπιστώθηκαν κατά την προγραμματισμένη βιοψία στο τέλος της μελέτης, ήταν κλινικά σημαντικοί. Συγκεκριμένα, το 48% του συνόλου των καρκίνων αφορούσαν περιπτώσεις που διαγνώστηκαν ιστολογικά κατά τη βιοψία, μετά την ολοκλήρωση των 7 ετών παρακολούθησης (end-of-study biopsy). Με βάση κάποια στατιστικά στοιχεία της μελέτης, οι ερευνητές της PCPT υποστηρίζουν ότι τουλάχιστον το 90% των όγκων πληρούσε τα κοινώς αποδεκτά κριτήρια για να χαρακτηρισθούν κλινικά σημαντικοί.

Ένα επίσης σημαντικό ερώτημα είναι εάν οι καρκίνοι οι οποίοι προλήφθησαν με τη χορήγηση φιναστερίδης (κυρίως όγκοι με Gleason score 6) θα ήταν κλινικά σημαντικοί, στην περίπτωση που η ανάπτυξή τους δεν είχε ανασταλεί. Δεδομένου ότι δεν υπάρχει τρόπος για να απαντηθεί αξιόπιστα αυτό το ερώτημα, μία εναλλακτική προσέγγιση είναι να εκτιμηθεί το ποσοστό των ασθενών που θα επέλεγαν κάποιας μορφής θεραπεία, εάν εμφάνιζαν ένα τέτοιο εντοπισμένο καρκίνο του προστάτη. Το ποσοστό αυτό υπολογίζεται ότι είναι περίπου 95% στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και έμμεσα θα μπορούσε κάποιος πιθανά να ισχυρισθεί ότι οι καρκίνοι που αποφεύχθηκαν με τη χρήση φιναστερίδης, αποκτούν κλινική σημασία από τη στιγμή που οι ασθενείς προστατεύονται από την ψυχολογική επιβάρυνση, το κόστος και τη νοσηρότητα που θα συνόδεε οποιαδήποτε θεραπευτική επιλογή.

Το σημαντικότερο ίσως ερώτημα που προέκυψε από τα αποτελέσματα της PCPT και που εξακολουθεί να αποτελεί αντικείμενο διχογνωμίας μεταξύ των ερευνητών, σχετίζεται με την αύξη-

ση των high-grade καρκίνων που παρατηρήθηκε στο σκέλος της φιναστερίδης. Ειδικότερα, το ποσοστό όγκων με Gleason score 7-10 στην ομάδα της φιναστερίδης και του placebo, ήταν 6.4% και 5.1%, αντίστοιχα ( $P=0.005$ ). Η διαφορά στους high-grade όγκους υπέρ της φιναστερίδης παρατηρήθηκε μόνο στις περιπτώσεις οι οποίες διαγνώθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης (for-cause biopsy) και όχι σε αυτές που διαπιστώθηκαν στο τέλος (end-of-study biopsy), εύρημα για το οποίο δεν υπάρχει κάποια ικανοποιητική ερμηνεία. Τα τελευταία χρόνια, με αφορμή τα παραπάνω, διερευνάται εάν η φιναστερίδη αυξάνει πραγματικά τον κίνδυνο για εμφάνιση high-grade καρκίνων ή εάν πρόκειται για φαινόμενο artifact που σχετίζεται με το σχεδιασμό της μελέτης. Οι ερευνητές της PCPT υπέθεσαν ότι εάν όντως η φιναστερίδη προκαλεί την ανάπτυξη high-grade όγκων, η εμφάνισή τους θα έπρεπε να είχε αυξηθεί με την πάροδο του χρόνου (dose-effect) στην ομάδα της φιναστερίδης, πράγμα που δεν συνέβη. Θεωρητικά, η φιναστερίδη θα μπορούσε να επάγει την ανάπτυξη high-grade καρκίνων τροποποιώντας το ορμονικό περιβάλλον. Έχει διαπιστωθεί ότι ο υποδοχέας ERβ στον προστάτη αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και επάγει τη διαφοροποίηση των κυττάρων. Ο φυσικός προσδέτης του ERβ στον προστάτη αδένα είναι ο μεταβολίτης της DHT, 3β-androstanediol. Πιθανά, αναστέλλοντας η φιναστερίδη τη μετατροπή της T σε DHT, αναστέλλει και τη σύνθεση 3β-androstanediol, καταστέλλοντας έτσι τη λειτουργία του ERβ και τη διαφοροποίηση του προστατικού επιθηλίου<sup>77</sup>.

Μία άλλη υπόθεση είναι ότι η φιναστερίδη μπορεί να αλλάξει την παθολογοανατομική εικόνα του καρκίνου του προστάτη, δυσχεραίνοντας έτσι την ταξινόμηση κατά Gleason. Είναι γνωστό ότι ο ανδρογονικός αποκλεισμός (LHRH agonists και αντιανδρογόνα) τροποποιεί την ιστολογική εικόνα του καρκίνου του προστάτη προς high grade νόσο<sup>78</sup>. Από τα διαθέσιμα έως σήμερα δεδομένα, φαίνεται ότι η επίδραση της φιναστερίδης στην ιστολογική εικόνα της νόσου, είναι μικρότερη σε σχέση με εκείνη του ανδρογονικού αποκλεισμού<sup>79</sup>. Τα τελευταία χρόνια βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες στο υλικό της PCPT (high-grade όγκοι), οι οποίες αναμένεται να αποσαφηνίσουν εάν το σύστημα ταξινόμησης κατά Gleason είναι αξιόπιστο στον καρκίνο του προστάτη, μετά από χορήγηση φιναστερίδης. Η ελάττωση του μεγέθους του προστατικού αδένα από την επίδραση της φιναστερίδης, ενδέχεται να επηρεάζει την πιθανότητα

τα διάγνωσης της νόσου. Στη μελέτη PCPT, η χορήγηση φιναστερίδης, σε σχέση με το placebo, συνοδεύθηκε από ελάττωση του όγκου του προστάτη κατά 24%. Υπολογίζεται ότι το ποσοστό του προστατικού ιστού που εξετάστηκε ιστολογικά στην ομάδα της φιναστερίδης και του placebo ήταν 0.48% και 0.36%, αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά εισηγούνται ότι η μείωση του μεγέθους του προστάτη από τη χορήγηση φιναστερίδης, συνοδεύεται ενδεχομένως από μεγαλύτερη πιθανότητα ανίχνευσης καρκίνου και αν αυτό αληθεύει, η ελάττωση του κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του προστάτη με τη χρήση φιναστερίδης, μπορεί να είναι μεγαλύτερη από εκείνη που διαπιστώθηκε στην PCPT.

Τα παραπάνω ερωτήματα και ιδιαίτερα η ανησυχία σχετικά με το αν η φιναστερίδη αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση high-grade καρκίνων, αποτελούν σημαντικούς περιοριστικούς παράγοντες για την έγκριση και την ευρύτερη αποδοχή του φαρμάκου, στη χημειοπροφύλαξη της νόσου. Κατά τη λήψη απόφασης για χορήγηση φιναστερίδης, θα πρέπει να σταθμίζονται τα αναμενόμενα οφέλη και οι πιθανοί κίνδυνοι και συγκεκριμένα η αναμενόμενη ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη και η μείωση των αποφρακτικών συμπτωμάτων και επιπλοκών, έναντι της αυξημένης συχνότητας σεξουαλικής δυσλειτουργίας και του πιθανού κινδύνου για ανάπτυξη high-grade νόσου. Με βάση τα παραπάνω, υποψήφιος ομάδες για χορήγηση φιναστερίδης ως χημειοπροφύλαξη θα μπορούσαν να είναι άνδρες με ιστορικό BPH και αποφρακτικά συμπτώματα από το ουροποιητικό, καθώς επίσης άνδρες υψηλού κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του προστάτη, με βάση την ηλικία (>64 ετών), την τιμή του PSA (>2 ng/ml), το οικογενειακό ιστορικό (καρκίνος του προστάτη σε 1<sup>ου</sup> βαθμού συγγενή) και τη φυλή (μαύροι)<sup>80</sup>. Στη μελέτη PCPT επιβεβαιώθηκε η σημασία των παραπάνω ως παράγοντες κινδύνου και επιπλέον, η φιναστερίδη ελάττωσε την επίπτωση της νόσου σε όλες τις προαναφερθείσες ομάδες.

### β. Ντουταστερίδη

Η ντουταστερίδη αναστέλλει τα ισοένζυμα 1 και 2 της 5-α-ρεδουκτάσης και αποτελεί ισχυρότερο αναστολέα του ενζύμου σε σχέση με τη φιναστερίδη. Μετα-ανάλυση τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών χορήγησης ντουταστερίδης σε άνδρες με BPH, έδειξε σημαντική ελάττωση της επίπτωσης καρκίνου του προστάτη με τη χρήση

του φαρμάκου, σε σχέση με το placebo<sup>81</sup>. Τα ευρήματα αυτά, αποτέλεσαν τη βάση για το σχεδιασμό της μελέτης The Reduction by Dutasteride of Prostate Cancer Events (REDUCE) η οποία αποτελεί προοπτική, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με placebo μελέτη χορήγησης 0.5 mg/day ντουσταστερίδης για 4 χρόνια, με στόχο να εκτιμηθεί η επίδραση του φαρμάκου στην εμφάνιση καρκίνου του προστάτη, σε άνδρες υψηλού κινδύνου με βάση την τιμή του PSA. Για την εισαγωγή στη μελέτη απαιτείται αρνητική βιοψία εντός 6 μηνών από την ένταξη, ενώ προγραμματίζεται επανάληψη της βιοψίας στα 2 και 4 χρόνια<sup>82</sup>.

## 2. Αντιοξειδωτικοί παράγοντες

### α. Σελήνιο

Εκτός από τους αναστολείς της 5-α-ρεδοκτάσης, μία ποικιλία άλλων παραγόντων διερευνάται στον τομέα της χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του προστάτη. Το σελήνιο (Se) αποτελεί βασικό συστατικό αντιοξειδωτικών ενζύμων και φαίνεται ότι διαθέτει αντινεοπλασματική δράση, παρεμβαίνοντας σε σημαντικά βήματα, πρώιμα στην καρκινογένεση. Ειδικότερα, έχει αποδειχθεί ότι το methylselenic acid (MSA) το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο της δραστηρικής μορφής του Se σε κυτταρικό επίπεδο (methylselenol), αναστέλλει σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του προστάτη την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου μέσω επαγωγής p19<sup>INK4d</sup>, p21<sup>WAF1</sup> και μέσω καταστολής CDK1, CDK2, cyclin A και οδηγεί τα καρκινικά κύτταρα σε απόπτωση<sup>83</sup>. Επιπλέον, έχει φανεί ότι το MSA καταστέλλει την έκφραση του υποδοχέα ανδρογόνων. Η Nutritional Prevention of Cancer Trial αποτελεί τυχαιοποιημένη μελέτη σε 1312 ασθενείς με καρκίνο του δέρματος. Στη μελέτη αυτή, μετά από διάστημα παρακολούθησης 7.5 ετών, η χορήγηση Se, σε σχέση με το placebo, συνοδεύθηκε από ελάττωση της επίπτωσης του καρκίνου του προστάτη κατά 52%<sup>84</sup>.

### β. Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E αποτελεί τον βασικό αντιοξειδωτικό παράγοντα στις κυτταρικές μεμβράνες και η α-τοκοφερόλη αντιπροσωπεύει την δραστηρική μορφή της. Έχει φανεί σε καρκινικά κύτταρα του προστάτη ότι το παράγωγο της βιταμίνης E, α-tocopherol succinate (VES) αναστέλλει την εξέλιξη του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1 μέσω

καταστολής της έκφρασης CDK2, CDK4, cyclin D1, D3, E<sup>85</sup>, ενώ επίσης έχει διαπιστωθεί και αντιανδρογονική δράση της βιταμίνης. Η Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC) αποτελεί τυχαιοποιημένη μελέτη χημειοπροφύλαξης σε 29133 καπνιστές, με στόχο να εκτιμηθεί η επίδραση στην εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα. Στη μελέτη αυτή η οποία είχε 4 σκέλη (α-τοκοφερόλη vs β-καροτένιο vs α-τοκοφερόλη+β-καροτένιο vs placebo), διαπιστώθηκε ελάττωση της επίπτωσης και της θνητότητας του καρκίνου του προστάτη στην ομάδα της α-τοκοφερόλης κατά 32% και 41%, αντίστοιχα<sup>86</sup>. Σε άλλη τυχαιοποιημένη μελέτη χημειοπροφύλαξης του καρκίνου του πνεύμονα (Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial [CARET]), χαμηλά επίπεδα α-τοκοφερόλης στον ορό συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του προστάτη<sup>87</sup>.

Η Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT) αποτελεί μία μεγάλη, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη η οποία διερευνά το ρόλο των αντιοξειδωτικών παραγόντων Se και βιταμίνη E στη χημειοπροφύλαξη της νόσου. Πρόκειται για προοπτική, ελεγχόμενη με placebo μελέτη σε 32400 άνδρες με PSA <4 ng/ml και φυσιολογική DRE, η οποία περιλαμβάνει 4 σκέλη: Se+placebo, βιταμίνη E+placebo, Se+vitamin E, placebo+placebo.

Η μελέτη αναμένεται να διαρκέσει 12 χρόνια και ο κύριος στόχος είναι να διερευνηθεί η επίδραση των παραπάνω παραγόντων στην επίπτωση του καρκίνου του προστάτη<sup>88</sup>.

## 3. Άλλοι παράγοντες

Ένας άλλος παράγοντας για τον οποίο τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν ότι θα μπορούσε να διερευνηθεί στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του προστάτη είναι η βιταμίνη D. Τα στοιχεία αυτά περιλαμβάνουν επιδημιολογικές παρατηρήσεις, ενώ έχει επίσης φανεί ότι τα καρκινικά κύτταρα του προστάτη εκφράζουν υποδοχείς για τη βιταμίνη D, για την οποία έχει δειχθεί σε κυτταρικές σειρές ότι διαθέτει αντινεοπλασματική δράση<sup>89</sup>.

Άλλοι παράγοντες οι οποίοι διερευνώνται στον τομέα της χημειοπροφύλαξης είναι οι αναστολείς της κυκλοξυγενάσης 2, οι SERMs και ιδιαίτερα η τορεμιφένη η οποία μελετάται σε άνδρες με high-grade ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία του προστάτη, η σόγια, το λυκοπένιο, το πράσινο τσάι κ.α.

## Συμπεράσματα

Ο ρόλος των ορμονών (οιστρογόνα, ανδρογόνα) στην καρκινογένεση (μαστός, προστάτης) είναι πλέον καλά τεκμηριωμένος.

Μέσα από προοπτικές, τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες με placebo κλινικές μελέτες, έχει φανερί ότι οι SERMs και η φιναστερίδη προλαμβάνουν την εμφάνιση ενός σημαντικού ποσοστού καρκίνων του μαστού και του προστάτη, αντίστοιχα. Παρά τα ισχυρά δεδομένα, η κλινική εφαρμογή αυτών των παραγόντων στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου περιορίζεται από ερωτήματα σχετικά με την ασφάλεια, τη διάρκεια χορήγησης και κυρίως τη δυνατότητα ανίχνευσης των κατάλληλων υποψηφίων για χημειοπροφύλαξη. Τέλος, δεν πρέπει να μας διαφεύγει ότι ένα σημαντικό ποσοστό καρκίνων του μαστού και του προστάτη μπορεί να είναι ανθεκτικό σε τέτοιες θεραπευτικές προσεγγίσεις, σαν αποτέλεσμα *de novo* ή επίκτητης αντίστασης

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Beatson G: On the treatment of inoperable cases of carcinoma of the mamma: suggestions for a new method of treatment, with illustrative cases. *Lancet* 1896; 148: 104-107.
2. 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; 168: 9-12.
3. 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.
4. Wu AH, Whittemore AS, Kolonel LN, et al: Serum androgens and sex hormone-binding globulins in relation to lifestyle factors in older African-American, white, and Asian men in the United States and Canada. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 735-741.
5. Platz EA, Rimm EV, Willett WC, et al: Racial variation in prostate cancer incidence and in hormonal system markers among male health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 2009-2017.
6. Shaneyfelt T, Husein R, Bublely G, et al: Hormonal predictors of prostate cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2000; 18: 847-853.
7. Gann PH, Hennekens CH, Ma J, et al: Prospective study of sex hormone levels and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1118-1126.
8. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, et al: Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer* 1999; 80: 930-934.
9. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ: Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8: 922-928.
10. Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer Group: Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 606-616.
11. Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, et al: Re: Plasma sex steroid hormone levels and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 380-381.
12. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet* 1997; 350: 1047-1059.
13. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al: Estrogen-progestin replacement and risk of breast cancer. *JAMA* 2000; 284: 691-694.
14. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
15. Feigelson HS, Coetzee GA, Kolonel LN, et al: A polymorphism in the CYP17 gene increases the risk of breast cancer. *Cancer Res* 1997; 57: 1063-1065.
16. Baxter SW, Choong DY, Eccles DM, et al: Polymorphic variation in CYP19 and the risk of breast cancer. *Carcinogenesis* 2001; 22: 347-349.
17. Wu AH, Seow A, Arakana K, et al: HSD17B1 and CYP17 polymorphisms and breast cancer risk among Chinese women in Singapore. *Int J Cancer* 2003; 104: 450-457.
18. Shin A, Kang D, Nishio H, et al: Estrogen receptor alpha gene polymorphisms and breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 80: 127-131.
19. Zheng SL, Zheng W, Chang BL, et al: Joint effect of estrogen receptor beta sequence variants and endogenous estrogen exposure on breast cancer risk in Chinese women. *Cancer Res* 2003; 63: 7624-7629.
20. Ntais C, Polycarpou A, Ioannidis JP: Association of the CYP17 gene polymorphism with the risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Cancer*

- Epidemiol Biomarkers Prev 2003; 12: 120-126.
21. Makridakis NM, Ross RK, Pike MC, et al: Association of mis-sense substitution in SRD5A2 gene with prostate cancer in African-American and Hispanic men in Los Angeles, USA. *Lancet* 1999; 354: 975-978.
  22. Margiotti K, Sangiuolo F, De Luca A, et al: Evidence for an association between the SRD5A2 (type II steroid 5 alpha-reductase) locus and prostate cancer in Italian patients. *Dis Markers* 2000; 16: 147-150.
  23. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al: The CAG repeat within the androgen receptor gene and its relationship to prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 3320-3323.
  24. Ntais C, Polycarpou A, Tsatsoulis A: Molecular epidemiology of prostate cancer: androgens and polymorphisms in androgen-related genes. *Eur J Endocrinol* 2003; 149: 469-477.
  25. Lacassagne A: Hormonal pathogenesis of adenocarcinoma of the breast. *Am J Cancer* 1936; 27: 217-228.
  26. Fabian CJ, Kimler BF: Selective estrogen-receptor modulators for primary prevention of breast cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1644-1653.
  27. Jordan VC, Lababidi MK, Langan-Fahey S: Suppression of mouse mammary tumorigenesis by long-term tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 492-496.
  28. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351: 1451-1467.
  29. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1371-1388.
  30. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al: First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-I): A randomised prevention trial. *Lancet* 2002; 360: 817-824.
  31. Powles T, Eeles R, Ashley S, et al: Interim analysis of the incidence of breast cancer in the Royal Marsden Hospital tamoxifen randomised chemoprevention trial. *Lancet* 1998; 352: 98-101.
  32. Veronesi U, Maisonneuve P, Costa A, et al: Prevention of breast cancer with tamoxifen: preliminary findings from the Italian randomised trial among hysterectomised women. Italian Tamoxifen Prevention Study. *Lancet* 1998; 352: 93-97.
  33. Cuzick J, Powles T, Veronesi V, et al: Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials. *Lancet* 2003; 361: 296-300.
  34. Fisher B, Constantino JP, Wickerham DL, et al: Tamoxifen for the prevention of breast cancer: current status of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1652-1662.
  35. Gasco M, Argusti A, Bonanni B, et al: SERMs in chemoprevention of breast cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1980-1989.
  36. Decensi A, Robertson C, Viale G, et al: A randomised trial of low-dose tamoxifen on breast cancer proliferation and blood estrogenic biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 779-790.
  37. Port ER, Montgomery LL, Heerdt AS, et al: Patient reluctance toward tamoxifen use for breast cancer primary prevention. *Ann Surg Oncol* 2001; 8: 580-585.
  38. Gail MH, Brinton LA, Byar DP, et al: Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white females who are being examined annually. *J Natl Cancer Inst* 1989; 81: 1879-1886.
  39. Gail MH, Constantino JP, Bryant J, et al: Weighing the risks and benefits of tamoxifen treatment for preventing breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1829-1846.
  40. Black LJ, Sato M, Rowley ER, et al: Raloxifene (LY139481 HCl) prevents bone loss and reduces serum cholesterol without causing uterine hypertrophy in ovariectomized rats. *J Clin Invest* 1994; 93: 63-69.
  41. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al: Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: Results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637-645.
  42. Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, et al: The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: Results from the MORE Randomized Trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation. *JAMA* 1999; 281: 2189-2197.
  43. Martino S, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al: Continuing Outcomes Relevant to Evista: Breast cancer incidence in postmenopausal osteoporotic women in a randomized trial of raloxifene. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1751-1761.
  44. Sato M, Turner CH, Wang T, et al: LY353381.HCl: A novel raloxifene analog with improved SERM potency and efficacy in vivo. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 287: 1-7.
  45. Suh N, Glasebrook AL, Palkowitz AD, et al: Arzoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for chemoprevention of experimental breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8412-8415.

46. Gutman M, Couillard S, Roy J, et al: Comparison of the effects of EM-652 (SCH57068), tamoxifen, toremifene, droloxifene, idoxifene, GW-5638 and raloxifene on the growth of human ZR-75-1 breast tumors in nude mice. *Int J Cancer* 2002; 99: 273-278.
47. Luo S, Labrie C, Bilanger A, et al: Prevention of development of dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in the rat by the new nonsteroidal antiestrogen EM-800 (SCH 57050). *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 1-11.
48. Roy J, Couillard S, Gutman M, et al: A novel pure SERM achieves complete regression of the majority of human breast cancer tumors in nude mice. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 81: 223-229.
49. Schafer JM, Lee ES, Dardes RC, et al: Analysis of cross-resistance of the selective estrogen receptor modulators arzoxifene (LY353381) and LY117018 in tamoxifen-stimulated breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2505-2512.
50. Couillard S, Gutman M, Labrie C, et al: Comparison of the effects of the antiestrogens EM-800 and tamoxifen on the growth of human breast ZR-75-1 cancer xenografts in nude mice. *Cancer Res* 1998; 58: 60-64.
51. Simard J, Labrie C, Bilanger A, et al: Characterization of the effects of the novel non-steroidal antiestrogen EM-800 on basal and estrogen-induced proliferation of T-47D, ZR-75-1 and MCF-7 human breast cancer cells in vitro. *Int J Cancer* 1997; 73: 104-112.
52. Munster PN, Buzdar A, Dhingra K, et al: Phase I study of a third-generation selective estrogen receptor modulator, LY353381.HCL, in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2002-2009.
53. Buzdar A, O'Shaughnessy JA, Booser DJ, et al: Phase II, randomized, double-blind study of two dose levels of arzoxifene in patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1007-1014.
54. Baselga J, Llombart-Cussac A, Bellet M, et al: Randomized, double-blind, multicenter trial comparing two doses of arzoxifene (LY353381) in hormone-sensitive advanced or metastatic breast cancer patients. *Ann Oncol* 2003; 14: 1383-1390.
55. Labrie F, Champagne P, Labrie C, et al: Activity and safety of the antiestrogen EM-800, the orally active precursor of acolbifene, in tamoxifen-resistant breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 864-871.
56. Fabian CF, Lukert B, Chamberlain C, et al: Effects of arzoxifene, a third generation SERM, on serum osteocalcin levels and bone mineral density in pre- and post-menopausal women at increased risk for breast cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2002; 43: 822 (abstr 4081).
57. Suh N, Glasebrook AL, Palkowitz AD, et al: Arzoxifene, a new selective estrogen receptor modulator for chemoprevention of experimental breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61: 8412-8415.
58. Luo S, Labrie C, Bilanger A, et al: Prevention of development of dimethylbenz(a)anthracene (DMBA)-induced mammary tumors in the rat by the new nonsteroidal antiestrogen EM-800 (SCH 57050). *Breast Cancer Res Treat* 1998; 49: 1-11.
59. Fabian CJ, Kimler BF, Anderson J, et al: Breast cancer chemoprevention phase I evaluation of biomarker modulation by arzoxifene, a third generation selective estrogen receptor modulator. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 5403-5417.
60. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al: Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60-62.
61. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al: A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1081-1092.
62. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al: A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 1793-1802.
63. Cuzick J: Aromatase inhibitors in prevention—data from the ATAC (arimidex, tamoxifen alone or in combination) trial and the design of IBIS-II (the second International Breast Cancer Intervention Study). *Recent Results Cancer Res* 2003; 163: 96-103.
64. Loman N, Johannsson O, Bendahl PO, et al: Steroid receptors in hereditary breast carcinomas associated with BRCA1 or BRCA2 mutations or unknown susceptibility genes. *Cancer* 1998; 83: 310-319.
65. King MC, Wieand S, Hale K, et al: Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001; 286: 2251-2256.
66. Ferlini C, Scambia G, Marone M, et al: Tamoxifen induces oxidative stress and apoptosis in

- oestrogen receptor-negative human cancer cell lines. *Br J Cancer* 1999; 79: 257-263.
67. Rubin M, Fenig E, Rosenauer A, et al: 9-Cis retinoic acid inhibits growth of breast cancer cells and down-regulates estrogen receptor RNA and protein. *Cancer Res* 1994; 54: 6549-6556.
68. Wu K, Zhang Y, Xu XC, et al: The retinoid X receptor-selective retinoid, LGD1069, prevents the development of estrogen receptor-negative mammary tumors in transgenic mice. *Cancer Res* 2002; 62: 6376-6380.
69. Veronesi U, DePalo G, Marubini E, et al: Randomized trial of fenretinide to prevent second breast malignancy in women with early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1847-1856.
70. Rendi MH, Suh N, Lamph WW, et al: The selective estrogen receptor modulator arzoxifene and the rexinoid LG100268 cooperate to promote transforming growth factor beta-dependent apoptosis in breast cancer. *Cancer Res* 2004; 64: 3566-3571.
71. Farris MR, Risingsong R, Williams C, et al: The SERM, arzoxifene, and the rexinoid LG100268, synergize to promote apoptosis in estrogen receptor positive and negative breast cancer cells as well as in a rat breast cancer model. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2003; 44: 519-520 (abstr R2642).
72. Makridakis NM, di Salle E, Reichardt JK: Biochemical and pharmacogenetic dissection of human steroid 5 alpha-reductase type II. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 407-413.
73. Gormley GJ, Stoner E, Bruskewitz RC, et al: The effect of finasteride in men with benign prostatic hyperplasia. The Finasteride Study Group. *N Engl J Med* 1992; 327: 1185-1191.
74. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al: The long-term effect of doxazosin, finasteride, and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. *N Engl J Med* 2003; 349: 2387-2398.
75. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al: The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med* 2003; 349: 215-224.
76. Mellon JK: The finasteride prostate cancer prevention trial (PCPT)-What have we learned? *Eur J Cancer* 2005; 41: 2016-2022.
77. Imanov O, Lopatkin NA, Gustafsson J-A: Estrogen receptor  $\beta$  in prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2773-2774.
78. Reuter VE: Pathologic changes in benign and malignant prostatic tissue following androgen deprivation therapy. *Urology* 1997; 49: 16-22.
79. Yang XJ, Lecksel K, Short K, et al: Does long-term finasteride therapy affect the histologic features of benign prostatic tissue and prostate cancer on needle biopsy. *Urology* 1998; 53: 696-700.
80. Parnes HL, Thompson IM, Ford LG: Prevention of hormone-related cancers: prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 368-377.
81. Andriole GL, Roehrborn C, Schulman C, et al: Effect of dutasteride on the detection of prostate cancer in men with benign prostatic hyperplasia. *Urology* 2004; 64: 537-541
82. Andriole GL, Bostwick D, Brawley O, et al: Chemoprevention of prostate cancer in men at high risk: rationale and design of the reduction by dutasteride of prostate cancer events (REDUCE) trial. *J Urol* 2004; 172: 1314-1317.
83. Dong Y, Zhang H, Hawthorne L, et al: Delineation of the molecular basis for Se-induced growth arrest in human prostate cancer cells by oligonucleotide array. *Cancer Res* 2003; 63: 52-59.
84. Duffield-Lillico AJ, Dalkin BL, Reid ME, et al: Se supplementation, baseline plasma Se status, and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the nutritional prevention of cancer study group. *Br J Urol Int* 2003; 91: 608-612.
85. Ni J, Chen M, Zhang Y, et al: Vitamin E succinate inhibits human prostate cancer cell growth via modulating cell cycle regulatory machinery. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 300: 357-363.
86. Virtamo J, Pietinen P, Huttunen JK, et al : ATBC Study Group. Incidence of cancer and mortality following alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation: a postintervention follow-up. *JAMA* 2003; 290: 476-485.
87. Goodman GE, Scheffer S, Omenn GS, et al: The association between lung and prostate cancer risk, and serum micronutrients: results and lessons from both beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 518-526.
88. Klein EA, Thompson IM, Lippman SM, et al: The selenium and Vitamin E cancer prevention trial. *World J Urol* 2003; 21: 21-27.
89. Peehl DM, Krishnan AV, Feldman D: Pathways mediating the growth-inhibitory actions of Vitamin D in prostate cancer. *J Nutr* 2003; 133: 2461S-2469S.

# Εμβόλια – το παράδειγμα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

B. Μποζιονέλου

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος, λόγω της υψηλής νοσηρότητας και θνησιμότητάς του, αποτελεί πεδίο εκτεταμένης έρευνας για την κατανόηση των αιτιών και την πρόληψη της ανάπτυξής του. Η χρήση θεραπευτικών ουσιών/ συστατικών της τροφής ή φαρμάκων με σκοπό την πρόληψη ή καθυστέρηση της ανάπτυξης καρκίνου ορίζεται ως χημειοπροφύλαξη. Με το δεδομένο ότι οι λοιμογόνοι παράγοντες αποτελούν την σημαντικότερη ίσως κατηγορία περιβαλλοντικών καρκινογόνων, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, το ενδιαφέρον της έρευνας εστιάζεται στην παρασκευή αποτελεσματικών εμβολίων ενάντια στους παράγοντες αυτούς. Ο εμβολιασμός διακρίνεται σε *προφυλακτικό* με στόχο την αποφυγή της μόλυνσης ή της οξείας λοίμωξης και σε *θεραπευτικό* για την αντιμετώπιση της ήδη εγκατεστημένης λοίμωξης που μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη κακοήθειας. Το πρότυπο του προφυλακτικού εμβολιασμού αποτελεί αυτό ενάντια στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV), για την προστασία των φορέων του ιού από την ανάπτυξη οξείας ηπατίτιδας και ηπατοκυτταρικού καρκίνου. Πιο πρόσφατο παράδειγμα, το εμβόλιο για την πρόληψη της μόλυνσης από τον human papillomavirus (HPV) που ενέχεται στην παθογένεια του 95% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.

## HPV και τραχηλικός καρκίνος

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα γυναικολογικό καρ-

κίνο παγκοσμίως και μια από τις συχνότερες αιτίες θανάτου γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας<sup>1</sup>. Ποσοστό μεγαλύτερο του 70% των σεξουαλικά δραστήριων γυναικών προσβάλλονται από τον HPV στη διάρκεια της ζωής τους<sup>2</sup>, ενώ η μόλυνση από τον ιό προκαλεί περίπου 470000 νέες περιπτώσεις τραχηλικού καρκίνου και 230000 θανάτους κάθε χρόνο<sup>3</sup>. Παρόλο που η πλειοψηφία των περιπτώσεων εμφανίζονται στον αναπτυσσόμενο κόσμο, όπου δεν εφαρμόζονται οργανωμένα προγράμματα screening με το τεστ Παπανικολάου, περίπου 35000 γυναίκες πεθαίνουν από τη νόσο κάθε χρόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη<sup>3</sup>. Το screening μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, όμως δεν προλαμβάνει τη μόλυνση από τον HPV ούτε την ανάπτυξη προκαρκινικών βλαβών<sup>4</sup>. Από τους 35 και πλέον υπότυπους του ιού που προσβάλλουν το γεννητικό σύστημα<sup>5</sup>, οι τύποι HPV 16 και 18 ευθύνονται για το 70% περίπου των περιπτώσεων τραχηλικού καρκίνου και ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας (CIN)<sup>2</sup>, ενώ οι τύποι HPV 6 και 11 για το 90% των κονδυλωμάτων των γεννητικών οργάνων<sup>6</sup>.

Ο παπιλλόμα ιός του ανθρώπου (human papillomavirus - HPV) είναι ένας DNA ιός με δίκλωνο-κυκλικό DNA μεγέθους 7-8 Kb, που περιλαμβάνει γονίδια πρώιμων (E) και όψιμων (L) περιοχών. Τα πρώιμα γονίδια εκφράζονται μέσα στα προσβεβλημένα κύτταρα του ξενιστή, ενώ τα όψιμα εκφράζονται μόνο μέσα στο «ϊικό σωματίο» (βίριον). Ο ιός δεν φέρει εξωτερικό περίβλημα ή φάκελο (non-enveloped), περιβάλλεται μόνο από καψίδιο (capsid) που αποτελείται από 72 πρωτεϊνικές υπομονάδες, τα καψομέρια (capsomeres), από L1 και L2 πρωτεΐνες.

Η αιτιολογική σχέση ανάμεσα στη μόλυνση από τον HPV και την ανάπτυξη σταδιακά τραχηλικού καρκίνου διαμέσου *in situ* σταδίων (ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία – CIN 1-3) είναι πλέον καλά τεκμηριωμένη. Όμως, σε ανοσοεπαρκή άτομα, η μόλυνση φυσιολογικά παραμένει ασυμπτωματική και αποδράμει. Ακόμη και σε περιπτώσεις που έχει αναπτυχθεί δυσπλασία (CIN 1), οι βλάβες συχνά υποστρέφουν, ιδιαίτερα όταν αυτές είναι ήπιες και αφορούν σε νεαρά άτομα. Αντίθετα η «παρατεταμένη» (persistent) μόλυνση, ανίχνευση δηλαδή του DNA του ιού σε δύο ή περισσότερα διαδοχικά δείγματα, οδηγεί στην ανάπτυξη προοδευτικά σοβαρότερων βλαβών (CIN 2/3) και τελικά διηθητικού τραχηλικού καρκίνου. Το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να ολοκληρωθεί η παραπάνω διαδικασία είναι κατά μέσο όρο 20 και πλέον χρόνια<sup>7</sup>. Συμπερασματικά λοιπόν, η μόλυνση από τον ιό αποτελεί αναγκαία, όχι όμως και ικανή συνθήκη για την ανάπτυξη κακοήθειας. Στην πλειοψηφία των περιπτώσεων η μόλυνση «ελέγχεται» από το ανοσοποιητικό σύστημα, ενώ οι βλάβες είναι συχνότερες σε ανοσοκατεσταλμένα και ανοσοανεπαρκή άτομα<sup>8</sup>. Έτσι, η χρήση ενός εμβολίου που θα κινητοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα προκαλώντας ανοσολογική απάντηση ενάντια σε αντιγόνα-πρωτεΐνες του ιού, θα μπορούσε να προφυλάσσει από τον τραχηλικό καρκίνο ή να τον θεραπεύει.

### Προφυλακτικός εμβολιασμός

Η παρασκευή του προφυλακτικού εμβολίου βασίζεται στην L1 πρωτεΐνη της κάψας του ιού, για την παραγωγή της οποίας χρησιμοποιείται ο ζυμομύκητας *Sacharomyces cerevisiae*. Συγκεκριμένα, προκαλείται ανοσοποίηση με μη-μολυσματικά «ιόμορφα σωμάτια» (τα λεγόμενα virus-like particles – VLPs), δηλαδή «κενά» από DNA καψίδια του ιού που δομούνται από την πρωτεΐνη L1 και μιμούνται το φυσιολογικό θίριον. Στόχος είναι η πρόκληση χημικής ανοσίας, δημιουργία δηλαδή ειδικών αντι-L1 IgG αντισωμάτων που δεν επιτρέπουν τη μόλυνση από τον ιό, δηλαδή την είσοδο του ιού στα κύτταρα του τραχηλικού επιθηλίου<sup>9</sup>.

Το μονοδύναμο HPV-16 L1 VLP εμβόλιο δοκιμάστηκε σε πολυκεντρική, διπλή-τυφλή, placebo-controlled μελέτη<sup>10</sup> σε 2392 HPV 16-αρνητικές γυναίκες ηλικίας 16-23 ετών. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν τρεις ενδομυϊκές ενέσεις HPV-16 εμβολίου ή placebo την ημέρα 0, το μήνα 2 και το μήνα 6. Μεταξύ των 2392

γυναικών που εντάχθηκαν στη μελέτη, 1194 έλαβαν εμβόλιο και 1198 placebo. Από το μήνα 7, δηλαδή ένα μήνα μετά την τελευταία ένεση και ανά 6 μήνες, γινόταν παρακολούθηση με τέστ Παπανικολάου, ανίχνευση του DNA του ιού με PCR σε κολποτραχηλικό επίχρισμα και μέτρηση των HPV-16 αντισωμάτων στον ορό. Ο τίτλος των HPV-16 αντισωμάτων το μήνα 7 αυξήθηκε σημαντικά στις ασθενείς που έλαβαν το εμβόλιο (1510 mMU/mL), ακόμη και αναφορικά με τις HPV-16 οροθετικές ασθενείς την ημέρα 0 που εντάχθηκαν στη μελέτη (25.7 mMU/mL). Μετά από μια αρχική πτώση, ο τίτλος των αντισωμάτων παρέμεινε σταθερός στη διάρκεια των 3.5 ετών που ακολούθησαν τον εμβολιασμό. Το HPV-16 L1 VLP εμβόλιο αποδείχθηκε ασφαλές και αποτελεσματικό στην πρόληψη της HPV 16 μόλυνσης, της εμφάνισης τραχηλικής δυσπλασίας (CIN 2/3) από HPV 16 αλλά και στη μείωση της επίπτωσης CIN 2/3 (ανεξάρτητα του υπότυπου του ιού). Συγκεκριμένα, και οι 41 περιπτώσεις HPV-16 μόλυνσης, συμπεριλαμβανομένων και 9 περιπτώσεων τραχηλικής δυσπλασίας (CIN) από HPV-16, εμφανίστηκαν στην ομάδα του placebo (αποτελεσματικότητα 100%, η οποία διατηρήθηκε σ' όλο το διάστημα των 3.5 ετών της παρακολούθησης).

Προκειμένου να βελτιωθεί η αποτελεσματικότητα του προφυλακτικού εμβολιασμού, δημιουργείται η ανάγκη παρασκευής πολυδύναμων εμβολίων για περισσότερους του ενός υπότυπους του ιού. Σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II, το HPV-16/18 L1 VLP εμβόλιο αποδείχθηκε ασφαλές και αποτελεσματικό<sup>11</sup>, ενώ πιο πρόσφατα χρησιμοποιήθηκε το τετραδύναμο HPV L1 VLP εμβόλιο για τους τύπους 6, 11, 16 και 18<sup>12</sup>. Το τελευταίο στοχεύει στο 70% όλων των περιπτώσεων CIN 2/3 και τραχηλικού καρκίνου (τύποι 16 και 18), στο 90% όλων των περιπτώσεων κονδυλωμάτων (τύποι 6 και 11) και στο 34-50% των περιπτώσεων CIN 1. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου φθάνει το 90%, σ' ότι αφορά στη μείωση της συνολικής επίπτωσης της παρατεταμένης μόλυνσης από HPV 6, 11, 16, ή 18 και των σχετιζόμενων με αυτούς βλαβών. Συμπερασματικά λοιπόν, το τετραδύναμο εμβόλιο είναι αποτελεσματικό σ' όλο το φάσμα των βλαβών που προκαλούνται από τους συχνότερους τύπους HPV, τόσο των πρώιμων (κονδυλωμάτων και CIN 1) όσο και των ενδιάμεσων (CIN 2/3) και των όψιμων (τραχηλικός καρκίνος). Επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων αναμένεται από μελέτες ευρείας κλίμακας που βρίσκονται σε εξέλιξη.

## Θεραπευτικός εμβολιασμός

Ο θεραπευτικός εμβολιασμός απευθύνεται σε άτομα που ήδη έχουν εμφανίσει HPV- θετικές βλάβες, όπως κονδυλωματώδεις αλλοιώσεις και ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία. Ακόμη και στον διηθητικό καρκίνο του τραχήλου θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί, ως συμπλήρωμα βέβαια στην καθιερωμένη θεραπεία<sup>13</sup>. Το εμβόλιο στοχεύει στην πρόκληση κυτταρικής ανοσίας, ενεργοποίησης δηλαδή ειδικών κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων (CTL) τα οποία προσβάλλουν και καταστρέφουν κύτταρα που έχουν μολυνθεί και αλλοιωθεί από τον ιό. Συγκεκριμένα, αντιγονικό στόχο αποτελούν οι ογκοπρωτεΐνες E6 και E7 που παράγονται από τα αντίστοιχα ογκογονίδια των υψηλού κινδύνου (high grade) HPV. Οι πρωτεΐνες αυτές εκφράζονται αποκλειστικά στα προσβεβλημένα από τον ιό δυσπλαστικά και καρκινικά κύτταρα και είναι υπεύθυνες για την κακοήγη εξαλλαγή του φυσιολογικού επιθηλίου. Έτσι, η καταστροφή των εξαλλαγμένων επιθηλιακών κυττάρων μπορεί να εμποδίσει την εξέλιξη της τραχηλικής δυσπλασίας σε διηθητικό καρκίνο<sup>14</sup>.

Η ανάπτυξη των θεραπευτικών εμβολίων βρίσκεται σε εξέλιξη και τα μέχρι στιγμής περιορισμένα διαθέσιμα αποτελέσματα προέρχονται από κλινικές μελέτες φάσης II.

## Συμπεράσματα

Ο καρκίνος του τραχήλου, η τραχηλική δυσπλασία και τα κονδυλώματα της γεννητικής περιοχής αποτελούν ένα σημαντικότατο πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Είναι επομένως εύλογη η προσπάθεια παρασκευής ενός εμβολίου εναντίον της γενεσιουργού αιτίας, δηλαδή του HPV, που θα μπορούσε να περιορίσει ουσιαστικά τη συχνότητα εμφάνισης και τις συνέπειες αυτών των νόσων.

Σε μελέτες φάσεις III τα HPV L1 VLP εμβόλια απεδείχθησαν ασφαλή και αποτελεσματικά εναντίον της μόλυνσης από τον ιό και της εκδήλωσης των σχετιζόμενων νόσων. Σχετικά προγράμματα ευρίσκονται σε εξέλιξη για να αξιολογηθεί η συνολική επίπτωση της εφαρμογής του HPV-εμβολιασμού στη δημόσια υγεία και ιδιαίτερα στη διατήρηση της υγείας των νεαρών και ενήλικων γυναικών.

Το εμβόλιο θα γίνει μέρος του προγράμματος πρόληψης σε συνδυασμό με τον πληθυσμιακό έλεγχο (screening). Ο προφυλακτικός εμβολιασμός είναι προτιμότερο να εφαρμοστεί σε κορί-

τσια και αγόρια σχολικής ηλικίας, πριν την έναρξη της σεξουαλικής τους δραστηριότητας.

Επιπλέον δεδομένα χρειάζονται σχετικά με την ασφάλεια και την επαρκή ανοσοαπάντηση σε μεγάλες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων όλων των πιθανών ομάδων-στόχων προς εμβολιασμό. Τέλος, μένει να επιβεβαιωθεί η επίτευξη του τελικού στόχου, δηλαδή η ελάττωση της εμφάνισης και της θνησιμότητας από τραχηλικό καρκίνο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. A. Mandic, T. Vujkov. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? *Annals of Oncology* 15: 197-200, 2004.
2. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31:3-13.
3. Ferlay J, Bray F, Pisani P. GLOBOCAN 2002: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. IARC CancerBase No5. Version 2.0. Lyon: IARC Press, 2004.
4. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet* 2004; 364: 249-56.
5. de Villiers E-M, Fauquet C, Broker TR, et al. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 ; 324 : 17-27.
6. von Krogh G. Management of anogenital warts (condylomata acuminata). *Eur J Dermatol* 2001; 11:598-604.
7. Stern P, Brown M, Stacey S, Kitchener H, Hampson I, et al. Natural HPV immunity and vaccination strategies. *Journal of Clinical Virology* 2000; 19:57-66.
8. Petry KU, Scheffel D, Bode U, Gabrysiak T, Kochel H, Kupsch E, et al. Cellular immunodeficiency enhances the progression of human papillomavirus-associated cervical lesions. *Int J Cancer* 1994;57:836-40.
9. Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 1991; 185:251-7.
10. Koutsky L, Ault K, Wheeler C, Brown D, Barr E, Alvarez F et al. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347:1645-1651.
11. Harper D, Franco E, Wheeler C, Ferris D, Jenkins D, Schuid A, et al. Efficacy of a bivalent L1 virus-like particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus types 16

- and 18 in young women: a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364:1757-65.
12. Villa L, Costa R, Petta C, Andrade R, Ault K, Giuliano A, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncology* 2005; 6:271-78.
  13. Campo MS, Grindlay GJ, O'Neil BW, Chandra-  
chud LM, McGarvie GM, Jarrett WF. Prophylactic and therapeutic vaccination against a mucosal papillomavirus. *J Gen Virol* 1993; 74(Pt 6):945-53.
  14. Feltkamp MC, Smits HL, Vierboom MP, et al. Vaccination with cytotoxic lymphocyte epitope-containing peptide protects against a tumor induced by human papillomavirus type 16-transformed cells. *Eur J Immunol* 1993; 23:2242-9.

## Νέοι Μοριακοί Στόχοι Χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο

Ι.Σ. Μπάκα

Η πρωτογενής πρόληψη είναι μια από τις βασικές προσεγγίσεις στον έλεγχο του καρκίνου. Περιλαμβάνει (I) την αποφυγή έκθεσης στους γνωστούς καρκινογόνους παράγοντες (II) αύξηση των αμυντικών μηχανισμών (III) τροποποίηση του τρόπου ζωής και (IV) την χημειοπροφύλαξη.

Ως χημειοπροφύλαξη του καρκίνου ορίστηκε το 1976 από τον Sporn, η χρήση φυσικών, συνθετικών, χημικών ή βιολογικών παραγόντων με στόχο την αναστροφή ή πρόληψη της καρκινογένεσης<sup>1</sup>.

Η πορεία προς διηθητικό καρκίνο χαρακτηρίζεται από συσσώρευση μεταλλάξεων και αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.

Οι τρεις σημαντικές διαδικασίες που οδηγούν στην καρκινογένεση είναι η δημιουργία μεταλλάξεων, η φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες. Έχοντας υπόψη πως οι μεταλλάξεις είναι η βάση της καρκινογένεσης, καταλαβαίνουμε πόσο σημαντικό είναι, να ελεγχθεί η καταστροφή του DNA. Παρόλο που η μεταλλάξεις θεωρούνται το πρώτο βήμα στην καρκινογένεση, ενδογενής καταστροφή του DNA συνεχίζει να συμβαίνει. Ακόμα και μετά την έκθεση σε καρκινογόνους παράγοντες όπως προϊόντα του καπνού, η ενδογενής βλάβη συνεχίζει να δημιουργεί μεταλλάξεις. Βασικοί παράγοντες υπεύθυνοι είναι τα κύτταρα φλεγμονής, που παράγουν δραστικές ρίζες οξυγόνου ή δραστικά νιτρικά οξείδια. Επιδρούν απευθείας στο DNA και προκαλούν αλλαγή της δομής και λειτουργίας του<sup>2</sup>. Τα κύτταρα φλεγμονής προωθούν την καρκινογένεση και με την παραγωγή κυτταροκινών και

πρωτεϊνών που προάγουν τον πολλαπλασιασμό τη διείσδυση των νεοπλασματικών κυττάρων και τη δημιουργία νέων αγγείων.

Επειδή η καρκινογένεση αποτελεί πολυσταδιακή διαδικασία και διαρκεί μερικά ή και δεκάδες χρόνια, μας δίνεται η δυνατότητα παρέμβασης.

Η ερευνητική πρόοδος σε επίπεδο μοριακό έχει οδηγήσει στην ταυτοποίηση των γενετικών βλαβών και των κυτταρικών τμημάτων που μπορεί να σχετίζονται με την έναρξη και πρόοδο των κακοηθειών ώστε να αποτελούν δυνητικούς στόχους χημειοπροφύλαξης.

Έχοντας σαν στόχο τον έλεγχο της καταστροφής του DNA σε κλινικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί εξωγενή αντιοξειδωτικά όπως ασκορβικό οξύ, α-τοκοφερόλη, β-καροτένιο), σαν παράγοντες χημειοπροφύλαξης, με όχι ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Τα τελευταία χρόνια η έρευνα για την πρόληψη του καρκίνου έχει στραφεί στον έλεγχο των δραστικών ριζών οξυγόνου ή δραστικών νιτρικών οξειδίων (ROS, RNO) και έχει σαν στόχο την απενεργοποίηση δυναμικών καρκινογόνων μορίων από ενδογενείς μηχανισμούς του σώματος. Κέντρο αυτών των μηχανισμών αποτελεί ο παράγοντας Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2), μεταγραφικός παράγοντας κλειδί για την ενεργοποίηση αριθμού κυτταροπροστατευτικών γονιδίων, τα οποία έχουν την ικανότητα παραγωγής πρωτεϊνών, που απενεργοποιούν καρκινογόνα μόρια<sup>3-6</sup>.

Οι πρωτεΐνες αυτές γνωστές ως φάσης 2 καταστρέφουν απευθείας τις ROS ή απενεργοποιούν καρκινογόνα μόρια και ελαττώνουν το οξειδωτικό στρες. Αύξηση του Nrf2 στην χημειο-

προφύλαξη θα σήμαινε αύξηση της δράσης των κυτταροπροστατευτικών μακρομορίων. Πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ενεργοποιούν την οδό Nrf2-Keap1-ARE φυσικά: resveratrol, curcumin, sulforaphane ή συνθετικά: oltipraz και χρησιμοποιούνται προς το παρόν σε κλινικές μελέτες.

## Μοριακοί στόχοι για χημειοπροφύλαξη

### Πυρηνικοί υποδοχείς

Τα μέλη της οικογένειας των πυρηνικών υποδοχών είναι μεταφραστικοί παράγοντες και ρυθμίζουν την κυτταρική διαφοροποίηση και πολλαπλασιασμό. Αποτελούν ιδανικούς στόχους για χημειοπροφύλαξη<sup>7</sup>.

Μέλη αυτής της οικογένειας είναι οι οιστρογονικοί υποδοχείς α και β, ο υποδοχέας ανδρογόνων, οι 3 υποδοχείς του ρετινοϊκού οξέως οι υποδοχείς X του ρετινοϊκού υποδοχέας της Vit D και ο PPAR-γ.

### A. SERMS

Ταμοξιφένη και ραλοξιφένη είναι ανταγωνιστές των οιστρογονικών υποδοχών στο μαστό, ένα όργανο στο οποίο τα οιστρογόνα ως γνωστό προάγουν την καρκινογένεση. Συνδέονται και στους δυο οιστρογονικούς υποδοχείς ER-α και ER-β. Οι εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχών (SERMs) παίζουν ρόλο κλειδί στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου του μαστού. Η ταμοξιφένη απεδείχθη ελαττώνει την συχνότητα εμφάνισης καρκίνου κατά 30-40% σε ασθενείς υψηλού κινδύνου<sup>8</sup>. Η τοξικότητα όμως παραμένει περιοριστικός παράγοντας.

Η ραλοξιφένη 2<sup>ης</sup> γενιάς SERM μελετάται προς το παρόν σε κλινικές μελέτες φάσης III<sup>9</sup>. Τα τελευταία χρόνια πολλοί SERMS έχουν συντεθεί αλλά δεν έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί για χημειοπροφύλαξη. Ένας πολλά υποσχόμενος παράγοντας είναι το LY353381<sup>10</sup>.

### B. Ρετινοειδή

Αποτελούν σημαντική κατηγορία χημειοπροφυλακτικών παραγόντων. Αυτά που συνδέονται επιλεκτικά με τους 3 ρετινοειδείς X υποδοχείς ονομάζονται ρετινοειδή. Τα ρετινοειδή παίζουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική φυσιολογία των πυρηνικών υποδοχών λόγω της ικανότητάς τους να ρυθμίζουν την δράση υποδοχών<sup>11</sup>. Το πρώτο ρετινοειδές που έδειξε πρόληψη καρκινογένεσης στα ποντίκια ήταν το LGD1069<sup>12</sup>.

### Γ. PPAR-γ

Ο πυρηνικός υποδοχέας PPAR-, αποτελεί άλλο ένα νέο στόχο για χημειοπροφύλαξη. Λόγω της

ικανότητας του να συνδέεται με λιπαρά οξέα και προσταγλανδίνες έχει μελετηθεί σαν χημειοπροφυλακτικό στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι πρόσφατες μελέτες έχουν οδηγήσει σε αμφιλεγόμενα αποτελέσματα για τον παράγοντα TZD (troglitazone) που στοχεύει τον υποδοχέα PPAR-γ<sup>13-16</sup>.

### COX-2-Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

Η COX-2 είναι ένζυμο υπεύθυνο για τη σύνθεση των προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Υπερέκφραση του γονιδίου της COX-2 είναι σημαντική στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε πολλούς όγκους όπως του παχέος εντέρου, πνεύμονα, τραχήλου μήτρας, μαστού, δέρματος, οισοφάγου, παγκρέατος, και ουροδόχου κύστεως η COX-2 υπερεκφράζεται και παράγεται περισσότερη PGE2 από ότι στους φυσιολογικούς ιστούς.

Αυτό κάνει τους αναστολείς της COX-2 ιδιαίτερα σημαντική ομάδα φαρμάκων, στην πρόληψη του καρκίνου. Αποτελέσματα μελέτης το 1999 οδήγησαν χρήση του celecoxib προφυλακτικά σε ασθενείς με FAP. Οι μελέτες συνεχίστηκαν και για άλλους όγκους (οισοφάγου, ουροδόχου κύστεως, δέρματος, προστάτη, και καρκίνου του πνεύμονα)<sup>17-20</sup>.

### Χρωματίνη-Τροποποιητές χρωματίνης

Η δομή της χρωματίνης μπορεί να τροποποιηθεί με φάρμακα που ως μεταφραστικοί παράγοντες έχουν ενεργοποιούν την έκφραση γονιδίων (histone-deacetylase inhibitors). Η χρήση αυτών των παραγόντων μέχρι τώρα ήταν περιορισμένη λόγω της τοξικότητάς τους αλλά η ανάπτυξη νέων, λιγότερων τοξικών παραγόντων όπως το suberoylanilide hydroxamic acid (SAHA) δίνει ελπίδες για το μέλλον<sup>21</sup>.

## Μελλοντικοί μοριακοί στόχοι-Θεραπείες στόχου

Η ανάγκη για νέους παράγοντες με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης είναι ίσως η πιο επείγουσα στο πεδίο της χημειοπροφύλαξης. Κάνοντας παράγοντας δεν απεδείχθη ιδανικός είτε λόγω αναποτελεσματικότητας είτε επιπλοκών που αποκλείουν την ευρεία χρήση του. Η ανακάλυψη νέων παραγόντων είναι επιτακτική ανάγκη.

Παρακάτω περιγράφονται σε συντομία μοριακοί στόχοι που μπορεί να χρησιμοποιηθούν το μέλλον στην χημειοπροφύλαξη.

### 1. Αναστολείς μεταγωγής σήματος

Η ανάπτυξη νέων παραγόντων με συγκεκριμέ-

νο στόχο στην μεταγωγή σήματος, αποτελεί νέο πεδίο στην χημειοπροφύλαξη. Οι σημαντικότερες ομάδες παραγόντων που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία είναι:

#### **A. HER οικογένεια**

Ο EGFR (HER1) και ο HER2/neu είναι μέλη της οικογένειας υποδοχέων HER. Η οικογένεια HER ανήκει στη μεγαλύτερη ομάδα των υποδοχέων των τυροσινικών κινασών.

Κατά τη διάρκεια των 2 τελευταίων δεκαετιών έχει ισχυροποιηθεί ο ρόλος της οικογένειας HER στην ανάπτυξη και αύξηση του όγκου.

Η οδός του EGFR ρυθμίζει την κυτταρική διαφοροποίηση, πολλαπλασιασμό των κυττάρων την αγγειογένεση και την απόπτωση. Η σημασία του στην βιολογία του όγκου φαίνεται από το γεγονός ότι πολλοί επιθηλιακοί καρκίνοι, όπως κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα, ωοθηκών, παγκρέατος, μαστού και εγκεφάλου υπερεκφράζουν EGFR όπως και προκαρκινικές βλάβες του αναπνευστικού επιθηλίου Αυξημένη έκφραση απαντάται επίσης σε βρογχικό επιθήλιο καπνιστών<sup>22-23</sup>. Υπερέκφραση συνδέεται με φτωχή πρόγνωση και αντίσταση στην θεραπεία<sup>24-27</sup>.

Τα τελευταία χρόνια, έχουν μελετηθεί πολλά φάρμακα με στόχο τον EGFR. Το χημειοπροφύλαξικό αντισώμα έναντι του υποδοχέα C225 (cetuximab, Erbitux<sup>®</sup>) και δύο αναστολείς τυροσινικών κινασών (TKI), ZD 1839 (gefitinib, Iressa<sup>®</sup>) και OSI-774 (erlotinib, Tarceva<sup>®</sup>) έχουν δείξει αντινεοπλασματική δράση σε ποικιλία όγκων σε μονοθεραπεία ή συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Άλλοι αναστολείς τυροσινικών κινασών (TKI) που έχουν μελετηθεί είναι: EKB-569, CI-1033, GW57216, PKI-166, BMS599626. Μονοκλωνικά αντισώματα που επίσης μελετώνται είναι τα: ABX-EGF, York, MDX-447, pertuzumab.

Όσον αφορά στο επίπεδο της χημειοπροφύλαξης, δύο μελέτες (The Specialized Programme of Research Excellence (SPORE) και Trials of Lung Cancer Prevention (STOP)) διερευνούν την πιθανή δράση του gefitinib και tipifarnib (αναστολέα της φαρνεσουλ τρανσφεράσης) στην πρόληψη και και την αναστολή της προόδου προκαρκινικών βλαβών σε πρώην καπνιστές ή καπνιστές με ιστορικό σχετιζόμενου με το κάπνισμα καρκίνου.

Το τοξικό προφίλ των αναστολέων HER1 τους κάνει καλούς παράγοντες στην έρευνα της χημειοπροφύλαξης.

Υπερέκφραση C-erb-B1 έχει συνδεθεί με χαμηλό ποσοστό επιβίωσης, προχωρημένο στάδιο νόσου, πτωχή διαφοροποίηση, υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού, και αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων.

Υπερέκφραση C-erb-B2 (HER-2) είναι δείκτης υψηλής χημειοανθεκτικότητας<sup>28,29</sup>

Έχει αποδειχθεί ότι γυναίκες με καλοήθεις βλάβες στην ιστολογική και αυξημένο HER2 βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού<sup>30</sup>.

Ο HER2 αποτελεί στόχο των μονοκλωνικών αντισωμάτων trastuzumab και pertuzumab) ή από τους TKI με παν-HER φάσμα (CI-1033, GW57216, PKI-166, BMS599626).

Δεν υπάρχουν προς το παρόν χημειοθεραπευτικές μελέτες του HER2, εκτός από αυτή του κέντρου MD Anderson σε ασθενείς με λευκοπλακία στόματος που λαμβάνουν είτε EKB-559, αναστολέα HER1/HER2 ή celecoxib ή συνδυασμό των δύο.

#### **B. Οδός Ras/Raf/MAPK**

Το μονοπάτι Ras/Raf/MAPK όπως είναι γνωστό ελέγχει την κυτταρική ανάπτυξη και επιβίωση του κυττάρου. Μεταλλάξεις ή αλλαγές σε κάποιο σημείο του παραπάνω συνδέονται με καρκινογένεση.

Μεταλλάξεις του Ras ανιχνεύονται σε 80% των παγκρεατικών καρκίνων, 50% σε καρκίνο του παχέως και 40% σε καρκίνο του πνεύμονα. Σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση, χειρότερη πρόγνωση<sup>31</sup>

Μελέτες έχουν αποδείξει την σημασία του Ras ειδικά στην οδό Ras-GTP-Raf-MEK-ERK-γονιδιακή έκφραση (πχ AP-1-εξαρτώμενη αντιγραφή).

Προσκόλληση του Ras στην κυτταρική επιφάνεια επιτυγχάνεται με την προσθήκη του φαρνεσουλκικής ομάδας στο καρβοξυλικό του άκρο.

Οι φαρνεσουλκικές τρανσφεράσες είναι ένζυμο που μελετάται αρκετά τα τελευταία χρόνια. Ένας από τους σημαντικότερους αναστολείς της φαρνεσουλκικής τρανσφεράσης είναι το R115777 (tipifarnib/Zarnestra). Άλλοι τέτοιοι αναστολείς είναι το SCH66336 (sarosar) και το BMS214662.

Όσον αφορά στη χημειοπροφύλαξη το tirafinib μελετάται σε φάση II σε παιδιατρικούς ασθενείς με νευροινωμάτωση τύπου I και σε πολλαπλή νευροινωμάτωση σε εξέλιξη. Η μελέτη STOP σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα θα συμπεριλάβει ένα βραχίονα με tirafinib.

#### **Γ. PI3-K οδός (αναστολείς m-TOR)**

Η PI3-K είναι λιπιδική κινάση που δρα σαν δεύτερος αγγελιοφόρος σε πρωτεΐνες όπως η AKt. Η λιπιδική φωσφατάση PTEN ελέγχει αυτή την ενεργοποίηση. Η PTEN βρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q23 και αρχικά περιγράφηκε σαν ογκοκατασταλτικό γονίδιο που έλειπε σε καρκίνο του εγκεφάλου, μαστού και προστάτη<sup>32-34</sup>

Σε προκλινικές μελέτες έχει αποδειχθεί πως η παραμυκίνη και τα παράγωγα της αναστέλλουν το μονοπάτι PI3-K έχουν ολοκληρωθεί φάσης I μελέτες του CCI-779 που αποτελεί παράγωγο της παραμυκίνης. Έχουν ήδη ξεκινήσει οι μελέτες φάσης II. Άλλοι αναστολείς m-TOR όπως RAD001(Novartis) και AP23573 βρίσκονται ήδη υπό φάση II μελέτη.

Δεν υπάρχει προς το παρόν καμιά κλινική μελέτη χημειοπροφύλαξης με αναστολείς m-TOR παρόλο που είναι πολλά υποσχόμενοι παράγοντες.

#### **Δ. Άλλες οδοί**

Τα PDGFR και c-KIT ανήκουν στην ομάδα των τάξης III υποδοχέων τυροσινικών κινασών (RTKs) που επίσης περιλαμβάνει τον PDGFR και FMS σχετιζόμενη τυροσινική κινάση<sup>35</sup>

Αναστολή των PDGFR και c-KIT μπορεί να επιτευχθεί με το imatinib mesylate (Gleevec). Άλλοι αναστολείς τυροσινικών κινασών όπως SU(Pfizer) έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί στην αντιμετώπιση καρκίνων όπως του νεφρού.

Καμιά μελέτη όσον αφορά στην χημειοπροφύλαξη δεν έχει σχεδιαστεί ως τώρα.

### *2. Αναστολείς κυτταρικού κύκλου*

Οι μοριακοί ελεγκτές του κυτταρικού κύκλου ανήκουν σε τρεις ομάδες πρωτεϊνών: 1.κυκλίνες 2. Κυκλινό εξαρτώμενες κινάσες (CDKs) και 3. ενδογενείς (CDK).

Οι κυκλίνες E, D1, B1 αποτελούν σημαντικά ογκογονίδια του καρκίνου. Υπερέκφραση της E και της D1 ευθύνεται για τη μη φωσφορυλίωση του Rb σε 50% στον καρκίνο του πνεύμονα, και σε βρογχικές προκαρκινικές βλάβες.

Τροποποιητής κλειδί στη φάση G1/S του κυτταρικού κύκλου είναι η ογκοκατασταλτική πρωτεΐνη του ρετινοβλαστώματος pRb. Τα αυτής μέλη της οικογένειας πρωτεϊνών δρουν αναστέλλοντας την E2F-εξαρτώμενη μετάφραση γονιδίων που είναι απαραίτητα για τη σύνθεση του DNA και τη συνέχιση του κυτταρικού κύκλου. Έλλειψη της p<sub>16</sub> βρέθηκε σε ρετινοβλάστωμα, οστεοσάρκωμα, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και καρκίνο ουροδόχου κύστεως<sup>36</sup>.

Οι CDKs είναι άλλοι στόχοι, των οποίων η δράση μπορεί να τροποποιηθεί με μικρομόρια, που συνδέονται σε θέσεις ATP αλλάζοντας τη σύνθεση των συμπλεγμάτων CDK/CKI.

Προς το παρόν υπάρχουν κλινικές θεραπευτικές μελέτες για τροποποιητές των CDK αλλά

δεν υπάρχουν ακόμα μελέτες πρόληψης.

### *3. Ρυθμιστές Απόπτωσης*

#### **A. P53**

Απενεργοποίηση ή μετάλλαξη του p53 με μείωση ρυθμού απόπτωσης και αύξηση της καρκινογένεσης. Το p53 έχει υποστεί μετάλλαξη σε 50% του καρκίνου στον άνθρωπο<sup>37</sup>. Μεταλλάξεις του p53 έχουν επίσης βρεθεί σε προκαρκινικές βλάβες του πνευμονικού ιστού. Όσον αφορά στην καρκινογένεση του καρκίνου του παχέος εντέρου μεταλλάξεις του p53 συμβαίνουν αργότερα στην μετάβαση από αδένωμα σε δυσπλασία. Συναντώνται επίσης σε προκαρκινικές βλάβες στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, καθώς και σε επιφανειακούς καρκίνους ουροδόχου κύστεως<sup>38-39</sup>.

Ο αδενοϊός ONYX -015 προκαλεί λύση κυττάρων με ελαττωμένης δράσης p53 προκαλώντας ιστολογική εξαφάνιση δυσπλασίας σε 37% ασθενών με προχωρημένη δυσπλασία του στόματος<sup>40</sup>.

Θεραπεία με αδενοϊό με άγριο τύπου p53 έδωσε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε καρκίνο κεφαλής και τραχήλου<sup>41</sup>.

Υπάρχει σε εξέλιξη φάσης I/II μελέτη στοματικού και ενδοβλεννογονίου γονιδίου Ad5CNV-p53 σε ασθενείς με διάχυτη προκαρκινική βλάβη στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα.

#### **B. bcl-2**

Αποτελεί αναστολέα απόπτωσης και συμμετέχει στην χημειοανθεκτικότητα και ακτινοανθεκτικότητα. Διαφοροποιήσεις στο bcl-2 έχουν παρατηρηθεί σε όγκους μαστού, πνεύμονα, προστάτη, θυρεοειδούς στομάχου, ουροδόχου κύστεως, ωθηκών, τραχήλου μήτρας μελάνωμα, και όγκου κεφαλής και τραχήλου<sup>42-48</sup>.

Έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες ο ρόλος του bcl-2 στα αρχικά στάδια καρκινογένεσης. Η έκφραση bcl-2 ανευρεθεί χαρακτηριστική σε αρχική φάση της καρκινογένεσης στον καρκίνο του παχέως εντέρου.

Το oblimersen είναι αντί bcl-2 αντιαγγελιαφόρος ολογονουκλεοτίδιο το οποίο μελετάται αλλά όχι ακόμα σε επίπεδο χημειοπροφύλαξης.

### *4. Αγγειογένεση*

Βιολογική διαδικασία κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα σχηματίζουν αγγεία από τα ήδη υπάρχοντα. Η αγγειογένεση είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και πρόοδο του όγκου.

Περιλαμβάνει τα εξής στάδια: ενεργοποίηση

των ειδικών επιθηλιακών κυττάρων και αλλαγές της εξωκυττάριας ύλης και της βασικής μεμβράνης, πολλαπλασιασμό και μετανάστευση των ενδοθηλιακών κυττάρων, σχηματισμό των αρχικών σωληναρίων και μεταμόρφωση σε νεοσχηματισμένα αγγεία.

Βλάβη ή δυσλειτουργία σε κάποια από τα παραπάνω θα είχε σαν αποτέλεσμα αναστολή της αγγειογένεσης.

#### **Χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες με στόχο την αγγειογένεση**

Σε προκλινικές μελέτες η Ν-ακετυλοκυστεΐνη έχει αποδειχθεί ότι ελαττώνει τη μεταστατική ικανότητα καρκινικών κυττάρων.

Το epigallocatechin galate (EGCG) φλαβονοειδές του πράσινου τσαγιού έχει χημειοπροφυλακτική δράση σε πειραματικές μελέτες αναστέλλοντας τις μεταλλοπρωτεΐνες MMP-2 και MMP-9.

Η αγγειογένεση φαίνεται πως είναι και ο στόχος των μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων με χημειοπροφυλακτική δράση.

Έχουν ανακαλυφθεί περισσότεροι από 200 προαγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο VEGF, FGF, Ang, και οι χημοκίνες.

Πολλά φάρμακα έχουν ή είναι υπό δοκιμή. Αντισώματα έναντι του VEGF (bevacizumab) VEGFRs(DC101), VEGFR/VEGF, VEGF-TRAP, και αναστολείς τυροσινικών κινάσων VEGFRs (BAY43-9006, SU11248, ZD6474, AZD2171, PTK/ZK). Πολλοί από αυτούς μελετώνται ήδη. Οι παράγοντες αυτοί θα έπρεπε σίγουρα να μελετηθούν και σε επίπεδο χημειοπροφύλαξης.

Οι επιπλοκές τους όμως όπως υπέρταση θρόμβωση, μικροαγγειοπάθεια, νέκρωση, αιμορραγία θα έκανε την ευρεία εφαρμογή τους πολύ δύσκολη.

#### **5. Αντιδιηθητικοί παράγοντες**

Οι μεταλλοπρωτεΐνες (MMP) είναι ομάδα ενζύμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην διήθηση και μετάσταση του όγκου. Η δράση των MMP μπορεί να ελεγχθεί στους φυσιολογικούς ιστούς αλλά όχι στους κακοήθεις. Οι MMP-2 και MMP-9 είναι απαραίτητα ένζυμα για την κυτταρική διήθηση και η αύξησή τους συνδέεται με επιδείνωση του καρκίνου ειδικά σε καρκίνο του μαστού, παχέος, πνεύμονα, προστάτη, ωθηκών και παγκρέατος<sup>49</sup>.

Αναστολείς των MMP είναι τα : AC3340, BMS275291, CGS27023A, marimastat, batimastat, col-3. Δεν υπάρχουν προς το παρόν χημειοθεραπευτικές μελέτες.

#### **6. Άλλοι παράγοντες**

**A. HSP90** Αύξηση της έκφρασης του HSP90 έχει βρεθεί σε πολλά είδη καρκίνων όπως μαστού, προστάτη, κύστεως, παγκρέατος, ενδομητρίου, εγκεφάλου<sup>50-52</sup>. Πολλοί αναστολείς του HSP90 έχουν ανακαλυφθεί, όπως 17AAG, radicicol, novobiocin, κανένας δεν έχει όμως μελετηθεί σε επίπεδο χημειοπροφύλαξης.

**B. proteasome** Το proteasome είναι σύμπλεγμα πολυπρωτεϊνών του κυτταροπλάσματος και του πυρήνα των ευκαριωτικών κυττάρων. Συμμετέχει στον κυτταρικό κύκλο, στην απόπτωση, κυρίως μέσω του πυρηνικού παράγοντα NF-KappaB. Το bortezomib είναι ο πρώτος αναστολέας πρωτεασώματος, που μελετήθηκε κλινικά λόγω παρενεργειών (αιματολογικής τοξικότητας και νευροτοξικότητας) δεν αποτελεί ιδανικό παράγοντα για μελέτες χημειοπροφύλαξης.

**Γ. Στατίνες** Οι στατίνες έχουν δράση αντιμεταστατική δράση (MMP9), επιδρούν στην αγγειογένεση και στην απόπτωση. Η χοληστερόλη έχει δράση σε P21, P27, CDK αναστολείς. Έχει αποδειχθεί σε μελέτες η προφυλακτική δράση των στατινών έναντι του καρκίνου. Δεν υπάρχουν προς το παρόν μελέτες χημειοπροφύλαξης.

#### **Συμπεράσματα**

Η έρευνα όσον αφορά στην χημειοπροφύλαξη του καρκίνου βρίσκεται ακόμα στα αρχικά στάδια. Γίνεται προσπάθεια να αναγνωριστούν όλα τα γονίδια και οι πρωτεΐνες που σχετίζονται με την καρκινογένεση και που θα μπορούσαν να αποτελέσουν στόχο νέου χημειοπροστατευτικού φαρμάκου.

Βασικά χαρακτηριστικά των χημειοπροφυλακτικών παραγόντων θα πρέπει να είναι η παρέμβαση στη διαδικασία της καρκινογένεσης με όσο το δυνατό ελάχιστη τοξικότητα.

Μόνο λίγοι τέτοιοι παράγοντες έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικοί στην πράξη. Αυτοί συμπεριλαμβάνουν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τη φιναστερίνη στον καρκίνο του προστάτη, και την ταμοξιφένη ή ραλοξιφένη στον καρκίνο του μαστού.

Η ανάγκη για αποτελεσματικούς χημειοπροφυλακτικούς παράγοντες παραμένει επιτακτική

Για να επιταχυνθεί η έρευνα στην πρόληψη του καρκίνου θα πρέπει να δοθεί έμφαση σε προγράμματα πρόληψης μεγάλων ερευνητικών κέ-

ντρων και στην συνεργασία μεταξύ των ερευνητικών ογκολογικών ομάδων.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. *Cancer Res* 1976; 36: 2699–2702.
2. Hussain SP. Radical causes of cancer *Nat Rev Cancer* 3:276-285,2003
3. Kwak M et al. Chemoprevention through the Keap1-Nrf2 signaling pathway by phase 2 enzyme inducers *Mutat Res* 555:133-148,2002
4. Talalay P et al. Importance of phase 2 gene regulation in protection against electrophile and reactive toxicity and carcinogenesis *Adv Enzyme Regul* 43:121-134,2003
5. Zhang Y, Gordon B. A strategy for cancer prevention: stimulation of the Nrf2-ARE signalling pathway *Mol Cancer Ther* 3:885-893, 2004
6. Lee S, Surh J. Nrf2 as a novel molecular target for chemoprevention *Cancer Lett* 224:171-184,2005.
7. Mangelsdorf J, et al. The nuclear receptor superfamily: the second decade. *Cell* 83:835-839,1995
8. Cuzick J, Powles T, Veronesi U et al., Overview of the main outcomes in breast-cancer prevention trials, *Lancet* 361: 296–300, 2003
9. Gasc M, Argusti A, Bonanni B. SERMs in chemoprevention of breast cancer. *EJC* 41:13,1980-1989,2005
10. Sporn M, Suh N, Peer C et al. LY353381-HCl, a new benzothiofene for chemoprevention of breast cancer. *Proc. Annu. Meet. Am. Assoc. Cancer Res*, 38:527,1997
11. Chawla A, Repa J, Evans R et al. Nuclear receptors and lipid physiology: opening the x-files *Science* 294,1866-1870,2001
12. Bischoff E, Gottardis M, Moon E et al. Beyond tamoxifen: the retinoid X receptor-selective ligand LGD1069 (Targretin) causes complete regression of mammary carcinoma) *Cancer Res*, 56: 5566-5570,1996
13. Lefebvre M, Chen I., Desreumaux P et al. Activation of the peroxisome proliferator-activated receptor promotes the development of colon tumors in C57BL/6J-APCMin/+ mice. *Nature Med.*, 4, 1053–1057,1998
14. Saez E, Tontonoz P, Nelson C et al. Activators of the nuclear receptor PPAR enhance colon polyp formation. *Nature Med* 4:1058–1061,1998
15. Sarraf P, Mueller E, Jones D. Differentiation and reversal of malignant changes in colon cancer through PPAR. *Nature Med.*, 4:1046–1052,1998
16. Tontonoz P, Singer S, Forman M et al. Terminal differentiation of human liposarcoma cells induced by ligands for peroxisome proliferator-activated receptor and the retinoid X receptor. *Proc. Natl Acad. Sci.* 94:237–241,1997
17. Tucker N., Dannenberg J., Yang K et al. Cyclooxygenase-2 expression is up-regulated in human pancreatic cancer. *Cancer Res.*, 59, 987–990,1999
18. Subbaramaiah K, Telang N., Ramonetti T et al. Transcription of cyclooxygenase-2 is enhanced in transformed mammary epithelial cells. *Cancer Res.*, 56:4424–4429,1996
19. Michaluart P., Masferrer J.L., Carothers A.M et al. Inhibitory effects of caffeic acid phenethyl ester on the activity and expression of cyclooxygenase-2 in human oral epithelial cells and in a rat model of inflammation. *Cancer Res.*, 59, 2347–2352,1999
20. Mohammed S.I., Knapp D.W., Bostwick G et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2) in human invasive transitional cell carcinoma (TCC) of the urinary bladder. *Cancer Res.*, 59, 5647–5650,1999
21. Marks P et al. Histone deacetylases and cancer: causes and therapies. *Nature Rev. Cancer* 1, 192-102,2002
22. Grandis R, Tweardy J. Elevated levels of transforming growth factor alpha and epidermal growth factor receptor messenger RNA are early markers of carcinogenesis in head and neck cancer, *Cancer Res* 53:3579–3584,1993
23. Kurie M, Shin J, Lee S. Increased epidermal growth factor receptor expression in metaplastic bronchial epithelium, *Clin Cancer Res* 2:1787–1793,1996
24. Kim H, Muller J. The role of the epidermal growth factor receptor family in mammary tumorigenesis and metastasis, *Exp Cell Res* 253:78–87,1999
25. Nicholson R, Gee M, Harper M. EGFR and cancer prognosis, *Eur J Cancer* 37,Suppl. 4: S9–S15,2001
26. Mendelsohn J, Fan Z, Epidermal growth factor receptor family and chemosensitization, *J Natl Cancer Inst* 89:341–343,1997
27. Corvo R, Antognoni P, Sanguineti G. Biological predictors of response to radiotherapy in head and neck cancer: Recent advances and emerging perspectives, *Tumouri* 87:355–363,2001
28. Yuand D, Hung C, Overexpression of ErbB2 in cancer and ErbB2-targeting strategies, *Oncogene* 19:6115–6121,2000
29. Gullick J, Love B, Wright C et al., C-erbB-2 protein overexpression in breast cancer is a risk

- factor in patients with involved and uninvolved lymph nodes, *Br J Cancer* 63:434–438,1991
30. Stark A, Hulka S, Joens S et al., HER-2/neu amplification in benign breast disease and the risk of subsequent breast cancer, *J Clin Oncol* 18:267–274,2000
  31. Vogelstein B, Genetic alterations during colorectal-tumour development, *N Engl J Med* 319:525–532,1988
  32. Li, C, Yen, Liaw Det al., PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer, *Science* 275:1943–1947,1997
  33. Steck A, Pershouse A, Jasser A et al., Identification of a candidate tumour suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers, *Nat Genet* 15:356–362,1997
  34. Li M, Sun H, TEP1, encoded by a candidate tumour suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta, *Cancer Res* 57:2124–2129,1997
  35. Andre C, Martin E, Cornu M et al., Genomic organization of the human c-kit gene: Evolution of the receptor tyrosine kinase subclass III, *Oncogene* 7:685–691,1992
  36. Horowitz M, Park S, Bogenmann E et al Frequent inactivation of the retinoblastoma anti-oncogene is restricted to a subset o human tumour cells *Proc Natl Acad Sci* 87:2775-2779,1990
  37. Hollstein M, Rice K, Greenblatt S et al., Database of p53 gene somatic mutations in human tumours and cell lines, *Nucleic Acids Res* 22: 3551–3555,21994
  38. Sozzi G, Miozzo M, Donghi R et al., Deletions of 17p and p53 mutations in preneoplastic lesions of the lung, *Cancer Res* 52:6079–6082,1992
  39. Sundaresan V, Ganly P, Hasleton P et al., p53 and chromosome 3 abnormalities, characteristic of malignant lung tumours, are detectable in preinvasive lesions of the bronchus, *Oncogene* 7:1989–1997,1992
  40. Rudin M, Cohen E, Papadimitrakopoulou A et al., An attenuated adenovirus, ONYX 015, as mouthwash therapy for premalignant oral dysplasia, *J Clin Oncol* 21:4546–4552,2003
  41. Clayman L, el-Naggar K, Lippman M et al., Adenovirus-mediated p53 gene transfer in patients with advanced recurrent head and neck squamous cell carcinoma, *J Clin Oncol* 16:2221–2232,1998
  42. Zhang J, Kimijima I, Tsuchiya A et al., The role of bcl-2 expression in breast carcinomas [Review], *Oncol Rep* 5:1211–1216,1998
  43. Laudanski J, Chyczewski L, Niklinska E et al., Expression of bcl-2 protein in non-small cell lung cancer: Correlation with clinicopathology and patient survival, *Neoplasma* 46:25–30,1999
  44. Bubendorf L, Sauter G, Moch H et al., Prognostic significance of Bcl-2 in clinically localized prostate cancer, *Am J Pathol* 148:1557–1565,1996
  45. Aizawa K, Ueki K, Suzuki S et al., Apoptosis and bcl-2 expression in gastric carcinomas: Correlation with clinicopathological variables, p53 expression, cell proliferation and prognosis, *Int J Oncol* 14:85–91,1999
  46. Kong G, Shin Y Bcl-2 and p53 expressions in invasive bladder cancers, *Acta Oncol* 37:715–720,1998
  47. Herod J, Eliopoulos G, Warwick J et al., The prognostic significance of Bcl-2 and p53 expression in ovarian carcinoma, *Cancer Res* 56:2178–2184,1996
  48. Gallo O, Boddi V, Calzolari A et al., bcl-2 protein expression correlates with recurrence, and survival in early stage head, and neck cancer treated by radiotherapy, *Clin Cancer Res* 2:261–267,1996
  49. Nelson R, Finleton B, Rothenberg M et al. Matrix metalloproteinases:biologic activity and clinical implications *J Clin Oncol* 5:1135-1149,2000
  50. Hermisson, H. Strik and J. Rieger et al., Expression and functional activity of heat shock proteins in human glioblastoma multiforme, *Neurology* 54:1357–1365,2000
  51. Nanbu K, Konishi I, Komatsu T et al., Expression of heat shock proteins HSP70 and HSP90 in endometrial carcinomas. Correlation with clinicopathology, sex steroid receptor status, and p53 protein expression, *Cancer* 77:330–338,1996
  52. Yano M, Naito Z, Tanaka S et al., Expression and roles of heat shock proteins in human breast cancer, *Jpn J Cancer Res* 87:908–915,1996

## Εκτίμηση του κόστους θεραπείας των κακοηθών όγκων

Γ. Αραβαντινός

Ο καρκίνος αποτελεί μεγάλο ιατρικό πρόβλημα αφού, όπως είναι γνωστό αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου, μετά τις καρδιαγγειακές παθήσεις. Πρόσφατα στις ΗΠΑ ο καρκίνος είναι πλέον η πρώτη αιτία θανάτου σε άτομα κάτω των 85, προσπερνώντας τις καρδιακές παθήσεις<sup>1</sup>. Στη χώρα μας κάθε χρόνο, εκτιμάται ότι ένας στους 250 άνδρες και μία στις 300 γυναίκες θα προσβληθεί από τη νόσο, ενώ υπολογίζεται ότι συμβαίνουν περίπου 20.000 θάνατοι ετησίως, από τους οποίους το 60% αφορά άνδρες. Πέρα από το προσωπικό και οικογενειακό κόστος κάθε ασθενή, ο καρκίνος αποτελεί και μεγάλο κοινωνικό πρόβλημα με την έννοια του υψηλού οικονομικού κόστους τόσο για την έρευνα, όσο και τη διάγνωση και τη θεραπευτική αγωγή.

Στις αρχές του 21<sup>ου</sup> αιώνα ο αριθμός των ογκολογικών ασθενών αυξάνεται σε βαθμό που υπολογίζεται ότι σήμερα ένας στους δύο νοσηλευόμενους ασθενείς ανά πάσα στιγμή είναι ογκολογικός. Η αύξηση οφείλεται τόσο στην επιμήκυνση της ζωής όσο και στην επίδραση καρκινογόνων παραγόντων που σχετίζονται είτε με κοινωνικές συνθήκες είτε σε περιβαλλοντικές συνθήκες (κάπνισμα, μη υγιεινή διατροφή, μόλυνση περιβάλλοντος κ.λ.π). Αντίθετα είναι πλέον φανερό ότι υπάρχει βελτίωση όσον αφορά τη μείωση της θνητότητας από τη νόσο. Τα τελευταία χρόνια έγινε ξεκάθαρο ότι θεαματική μείωση της νοσηρότητας και θνητότητας από τη νόσο θα προκύψει από προγράμματα πρωτογενούς πρόληψης, που σημαίνει αποφυγή των γνωστών επιβαρυντικών παραγόντων και από προγράμματα μαζικού

προληπτικού ελέγχου, εύκολων στη χρήση και φθηνών όπως π.χ το pap-test και η μαστογραφία. Επιπλέον η ενημέρωση του πληθυσμού και η εγρήγορσή του θα έχει σαν αποτέλεσμα πρωϊμότερη διάγνωση και επομένως καλύτερη πρόγνωση. Το National Cancer Institute των ΗΠΑ υπολογίζει ότι η θνητότητα από καρκίνο μπορεί να μειωθεί ως εξής: 1) κατά 8% -16% με μείωση κατά 15% της κατανάλωσης καπνού, 2) κατά 8% με διαιτητικά μέτρα π.χ. περιορισμό κάτω από το 25% της κατανάλωσης λίπους και διπλασιασμό των φυτικών ινών, 3) κατά 3% με προγράμματα μαζικού προληπτικού ελέγχου (screening) και πρώιμης διάγνωσης, και 4) 10-26% με ευρύτερη εφαρμογή των σύγχρονων θεραπευτικών αγωγών.

Στον τομέα της εφαρμογής συστηματικής αγωγής, όπως χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία και ορμονοθεραπεία, τις τελευταίες τρεις δεκαετίες η πρόοδος είναι σημαντική. Σήμερα πολλές κακοήθειες προχωρημένου σταδίου ιώνται με τη βοήθεια δραστικών συνδυασμών φαρμάκων όπως αιματολογικές κακοήθειες (λευχαιμίες, λεμφώματα), παιδικές κακοήθειες (σαρκώματα, νευροβλάστωμα, νεφροβλάστωμα) αλλά και άλλοι συμπαγείς όγκοι (καρκίνος όρχεος, ωοθηκών κ.λ.π). Νέες ιδιαίτερα δραστικές ομάδες φαρμάκων έχουν περάσει στην καθημερινή πράξη. Ήδη πολλά ανοσοθεραπευτικά φάρμακα έχουν πάρει επίσημες ενδείξεις στην αντιμετώπιση όγκων-φονέων όπως ο καρκίνος του μαστού, του παχέος εντέρου και τα λεμφώματα. Νεώτερα υποστηρικτικά φάρμακα όπως ισχυρά αντιεμετικά, αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες, κυτταροπροστατευτικά φάρμακα και νεώτερα αναλγητικά έχουν την τελευταία 5ετία καθοριστικά συμβάλλει στη μείωση των παρενε-

γειών των Ογκολογικών θεραπειών και τον έλεγχο συμπτωμάτων των ασθενών. Ακόμα και στις περιπτώσεις που δεν είναι δυνατό να επιτευχθεί ίαση, επιτυγχάνεται παράταση της ζωής και καλύτερη ποιότητα ζωής των ασθενών. Καθημερινά νέα φάρμακα γίνονται μέρος της θεραπευτικής μας φαρέτρας. Σε άλλους τομείς όπως τα καρκινικά εμβόλια και η γονιδιακή θεραπεία η έρευνα είναι εντατική. Δυστυχώς στο σύνολό τους τα νεότερα φάρμακα είναι πολύ ακριβά σε απόλυτο οικονομικό κόστος. Τίθεται, λοιπόν ολοένα και πιο έντονα το πρόβλημα, εάν η κοινωνία μπορεί να «αντέξει» το οικονομικό κόστος της σύγχρονης αντιμετώπισης του καρκίνου<sup>2</sup>.

Στην αρχή του 21<sup>ου</sup> αιώνα τα οικονομικά ζητήματα γύρω από την υγεία, απειλούν να διαλύσουν το σημερινό σύστημα αντιμετώπισης του καρκίνου του «Δυτικού» κόσμου. Η πρόκληση και η αντίθεση είναι σαφής: Η συνέχιση και η βελτίωση της παροχής υψηλής ποιότητας υπηρεσιών με αυξανόμενο οικονομικό κόστος σε μία κοινωνία που σαν κυρίαρχο οικονομικό μέλημα έχει τη μείωση των εξόδων<sup>1</sup>. Για παράδειγμα στις ΗΠΑ το κόστος για την υγεία ήταν 1,1 τρισεκατομμύρια δολάρια και αντιστοιχούσε στο 14% του ακαθάριστου εθνικού προϊόντος. Τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 7% το 1970, 12% το 1990 και εκτιμάται ότι θα φθάσει το 26% το 2030<sup>3</sup>. Πολλαπλοί παράγοντες συνεισφέρουν σε αυτή την αύξηση, όπως η επέκταση και η εφαρμογή νέας ακριβής ιατρικής τεχνολογίας, η αύξηση των χρηστών του συστήματος υγείας με τη γήρανση του πληθυσμού κλπ<sup>4</sup>.

Το κόστος για την αντιμετώπιση του καρκίνου αποτελεί μικρό μόνο ποσοστό του συνολικού κόστους για την υγεία. Για παράδειγμα στις ΗΠΑ υπολογίζεται ότι το ποσοστό αυτό είναι μόνο 5-7%<sup>5,6</sup>. Στην Ευρώπη το αντίστοιχο νούμερο είναι 6,4%, ποσοστό το οποίο αντιστοιχεί σε περίπου 120 Ευρώ ανά κάτοικο. Το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής για τον καρκίνο είναι λιγότερο από το 10% του συνολικού κόστους για την αντιμετώπιση του καρκίνου και αντιστοιχεί στο 3,5-7% της συνολικής πώλησης φαρμάκων<sup>7</sup>.

Από την άλλη πλευρά το ενδιαφέρον στην φαρμακευτική έρευνα για τον καρκίνο είναι δυσανάλογα μεγάλο. Έτσι οι επενδύσεις της φαρμακευτικής βιομηχανίας στον καρκίνο ανέρχονται στο 15% του συνόλου των επενδύσεων σε φάρμακα, ποσοστό 2-4 φορές μεγαλύτερο από την προαναφερθείσα αναλογία του κόστους για την αντιμετώπιση του καρκίνου στο σύνολο της συνολικής πώλησης φαρμάκων<sup>7</sup>.

Υπάρχουν πολλές παράμετροι που μπορούν να ερμηνεύσουν το αυξημένο κόστος των νεότερων φαρμάκων γενικά, αλλά και ειδικά για τον καρκίνο. Αν και επιστημονικά είναι συναρπαστικό, η ανάπτυξη νέων θεραπειών για τους ασθενείς είναι ακριβή (κοστίζει) και επενδυτικά επικίνδυνη (risky). Το κόστος κυμαίνεται από 800-1200 εκατομμύρια δολάρια, ενώ απαιτούνται περισσότερα από δέκα χρόνια από την ανακάλυψη ενός φαρμάκου μέχρι την κυκλοφορία του στην αγορά<sup>8</sup>. Επιπλέον, παρά τις βελτιώσεις στις διαδικασίες έρευνας και παραγωγής, τρία στα τέσσερα φάρμακα που περνάνε στο στάδιο κλινικών μελετών αποτυγχάνουν να πάρουν τελική έγκριση<sup>2,8</sup>.

Για τον υπολογισμό του κόστους ενός νέου φαρμάκου λαμβάνονται συνήθως υπ' όψιν πολλές παράμετροι, όπως το κόστος και η επικινδυνότητα της ανάπτυξης του προϊόντος, τα τρέχοντα έξοδα για περαιτέρω έρευνα πχ σε άλλες ενδείξεις και έξοδα υποστήριξης της κυκλοφορίας του φαρμάκου (postmarketing), η πρωτοτυπία και ριζοσπαστικότητα της επιστημονικής αλλαγής που το φάρμακο είχε σαν αποτέλεσμα (breakthrough), και το συγκριτικό κόστος άλλων αναλόγων σκευασμάτων καθώς και των άμεσα ανταγωνιστικών φαρμάκων ως προς τη νόσο<sup>2</sup>.

Συχνά θεωρούμε ένα φάρμακο «ακριβό» λαμβάνοντας υπ' όψιν μας μόνο το απόλυτο οικονομικό του κόστος αντί πολλών παραμέτρων που πρέπει να συνεκτιμηθούν. Στο παράδειγμα του Lichtenberg η αντικατάσταση ενός παλαιού φαρμάκου με ένα 15 χρόνια νεότερο του αυξάνει κατά αρχήν το κόστος κατά περίπου 18 \$, αλλά, λόγω καλύτερου αποτελέσματος μειώνει τα νοσήλια και τα άλλα συνοδά κόστη κατά 129\$. Επομένως, για κάθε επιπλέον 1\$ που ξοδεύεται σε ένα νεότερο φάρμακο, εξοικονομούνται 6,17 \$ στο συνολικό κόστος θεραπείας<sup>9</sup>. Σχετική είναι και η Οικονομική Αναφορά του Αμερικανού Προέδρου στο Κογκρέσο το 2002, πάνω στην αξία των νέων θεραπειών, όπου επισημαίνεται το γεγονός: «There is a growing body of evidence that, for a wide range of diseases, the additional money spent on treatment is more than offset by savings in direct and indirect costs of the illnesses themselves... Stated differently, because the quality-adjusted cost of treating many diseases has fallen, health care has become more productive over time, even as absolute costs are rising with greater use of more intensive treatments»<sup>10</sup>.

Αναπόσπαστο μέρος των σύγχρονων κλινικών μελετών είναι η αξιολόγηση των οικονομικών παραμέτρων των νέων θεραπειών. Στις ΗΠΑ, το

NCI έχει διαμορφώσει σχετικές διαδικασίες και οδηγίες<sup>11</sup>. Τέτοιες οικονομικές αναλύσεις καθίστανται καθοριστικές όσον αφορά την επιλογή μεταξύ δύο παρόμοια αποτελεσματικών φαρμάκων ή συνδυασμών<sup>12</sup>. Επιπλέον τέτοιου είδους αναλύσεις συχνά εφαρμόζονται για την αξιολόγηση ιδιαίτερα ακριθών υποστηρικτικών φαρμάκων, όπως αντιεμετικά, αυξητικοί παράγοντες λευκών και ερυθροποιητίνες<sup>13,14</sup>.

Στην καθημερινή ιατρική πρακτική η μη αναγκαία ποικιλία (variability) στις θεραπευτικές προτιμήσεις, εκτός του ότι ανεγείρει θέματα καλής ποιότητας ως προς τις εφαρμοζόμενες αγωγές, έχει σαν αποτέλεσμα μεγάλη οικονομική σπατάλη. Λύση στο πρόβλημα μπορεί να δοθεί με την προτυποποίηση ή τυποποίηση (Standardization of Practice) της ιατρικής φροντίδας με τη διατύπωση και εφαρμογή κλινικών κατευθυντήριων οδηγιών (Clinical Practice Guidelines). Τέτοιες κατευθυντήριες οδηγίες βασίζονται σε επιστημονικές αποδείξεις (evidence based), αλλά συχνά αποτελούν προϊόν συναντήσεων ειδικών (experts meetings), που διατυπώνουν δηλώσεις ομοφωνίας (consensus statements) που ενδεχόμενα καλύπτουν και τα κενά στα θέματα που οι επιστημονικές αποδείξεις δεν είναι επαρκείς. Τέτοιες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν διατυπωθεί από πολλούς επιστημονικούς οργανισμούς, είτε με κρατική στήριξη, είτε ανεξάρτητους, όπως οι Αμερικανικοί National Comprehensive Cancer Network (NCCN), American Society of Clinical Oncology (ASCO), National Cancer Institute (NCI) και η Ευρωπαϊκή European Society of Medical Oncology (ESMO).

Το θέμα της μη αναγκαίας ποικιλίας (variability) στους θεραπευτικούς χειρισμούς καθίσταται ακόμη πιο έντονο, όταν η θεραπευτική παρέμβαση επιχειρείται από μη ειδικό. Είναι γνωστό ότι η αντιμετώπιση της νόσου από μη ειδικό αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την έκβαση της νόσου και μάλιστα αυτή η διαφορά γίνεται πιο εμφανής στις νόσους που είναι περισσότερο επηρεάσιμες θεραπευτικά ή απαιτούν πολύπλοκους χειρισμούς<sup>15,16</sup>. Είναι αυτονόητο ότι από τον μη ειδικό, που δεν έχει το βάθος γνώσεων του ειδικού και πρόσβαση στις κατευθυντήριες οδηγίες των ειδικών, πέραν της κακής αντιμετώπισης του ασθενούς, αυξάνονται οι πιθανότητες οικονομικής σπατάλης λόγω της εφαρμογής ακατάλληλων θεραπευτικών χειρισμών, συχνά βασισμένων μόνο σε επιφανειακή ενημέρωση για κατά τεκμήριο ακριβές θεραπείες.

Στην χώρα μας σχετικές σημαντικές ελλεί-

ψεις που η Πολιτεία πρέπει να δώσει λύση είναι η θεσμοθέτηση του Ογκολογικού Συμβουλίου σαν οργάνου προστασίας και εξασφάλισης της ορθής αντιμετώπισης του Ογκολογικού ασθενή και η επίλυση σε συνεργασία με τους ειδικούς Επιστήμονες του θέματος που πρόσφατα εξήνθη με την απαγόρευση διάθεσης αντινεοπλασματικών φαρμάκων, πέραν των επίσημων ενδείξεών τους, όπως αυτές έχουν διαμορφωθεί με βάση αιτήματα φαρμακευτικών εταιριών. Προφανής λύση που καλύπτει τόσο τις ανάγκες των ασθενών, όσο και την ανάγκη μείωσης του κόστους είναι η διατύπωση και εφαρμογή συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών (Clinical Practice Guidelines) σε συνδυασμό με την ήδη προτεινόμενη με υπόψηψη νόμο αποκλειστική συνταγογράφηση των αναγκαίων φαρμάκων με την ευθύνη των ειδικών.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer Statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:10-30
2. Meropol NJ, Desmond-Hellman S, Tunis S, Schulman KA. Can Society afford State-of-the-Art Cancer Treatment?. *ASCO Ed. Book* 2005; 472-480
3. Smith S, Heffler S, Freeland M, et al. The next decade of health spending: a new outlook. *Health Aff (Millwood)* 1999; 18:86.
4. Waldo DR, Sonnefeld ST, Lemieux JA, et al. Health spending through 2030: three scenarios. *Health Aff (Millwood)* 1991; 10:231
5. Hodgson TA, Cohen AJ. Medical expenditures for major diseases. *Health Care Financ Rev* 1999; 21:119
6. Einstein AB Jr. Societal issues in Oncology: Economic issues. In : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg ST. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*, 7<sup>th</sup> Edition, 2005
7. Wilking N, Johnson B. A pan European comparison regarding patient access to cancer, Karolinska Institute 2005
8. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: New estimates of drug development costs. *J Health Econ* 2003; 22:151-185
9. Lichtenberg F. Benefits and Costs of Newer Drugs: An Update. *NBER Working Paper* 8996, June 2002
10. Bush G. Jr. Economic Report of the President. Transmitted to the Congress February 2002. Available at [www.gpo.gov](http://www.gpo.gov)
11. Schulman KA, Boyko Jr WL. Evaluating cancer costs in NCI trials. *Cancer Treat Res* 1998; 97:37
12. Saristan JA, Kennedy-Martin T, Rosell R, et al.

- Economic evaluation in a randomized phase III clinical trial comparing gemcitabine/cisplatin and etoposide/cisplatin in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 28:97
13. Stewart DJ, Dahrouge S, Coyle D, Evans WK. Costs of treating and preventing nausea and vomiting in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999; 17:344
  14. Lyman GH, Kuderer NM, Balducci L. Cost-benefit analysis of granulocyte colony-stimulating factor in the management of elderly cancer patients. *Curr Opin Hematol* 2002; 9:207
  15. Fossa SD, Stenning SP, Gerl A, et al. Prognostic factors in patients progressing after cisplatin-based chemotherapy for malignant non-seminomatous germ cell tumors. *Br. J Cancer* 1999; 80 (9): 1392-9
  16. Junor EJ, Hole DJ, Gillis CR. Management of ovarian cancer: referral to a multidisciplinary team matters. *Br J Cancer* 1994; 70(2): 363-70

# Η δυνατότητα κάλυψης του κόστους από τις υπηρεσίες υγείας και οι προοπτικές της

*N. Μανιαδάκης*

Τα δημογραφικά και επιδημιολογικά πρότυπα και ο τρόπος ζωής των κοινωνιών έχει μεταβληθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες. Κυρίαρχο στοιχείο σε αυτές τις μεταβολές αποτελεί η αλματώδης αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, στο οποίο συντέλεσε σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια η εξέλιξη της ιατρικής τεχνολογίας και γνώσης. Επίσης τα πρότυπα τρόπου ζωής έχουν μεταβληθεί σημαντικά και παρόλο που είναι πλέον γνωστοί πολλοί από τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με συγκεκριμένες ασθένειες, μεγάλα ποσοστά του πληθυσμού εξακολουθούν να τους αγνοούν και να μην λαμβάνουν μέτρα προφύλαξης. Το κλασικότερο ίσως παράδειγμα αποτελεί ο κάπνισμα. Έτσι, παρά την μεγάλη συμβολή της επιστήμης και παρά την ανάπτυξη νέων αποτελεσματικών θεραπειών, όλες οι μορφές καρκίνου μαζί εξακολουθούν να παραμένουν οι σημαντικότερη αιτία θανάτου στις περισσότερες αναπτυγμένες χώρες. Σύμφωνα με τα στοιχεία διεθνών οργανισμών η κατάσταση είναι αποκαρδιωτική. Στην Ευρώπη κάθε χρόνο παθαίνουν από καρκίνο περίπου 2.000.000 άνθρωποι και συνολικά χάνονται περίπου 16.000.000 έτη ζωής. Ο καρκίνος του πνεύμονα κατέχει την πρώτη θέση και έπονται ο καρκίνος του εντέρου, του στομάχου, του μαστού, του προστάτη και του παγκρέατος.

Ο καρκίνος συνεπώς εκτός από κύρια αιτία απώλειας ανθρώπινης ζωής αποτελεί και κύρια αιτία απώλειας σημαντικών οικονομικών πόρων, καθόσον οι κοινωνίες μας κάθε έτος χάνουν το προϊόν που θα παρήγαγαν όλοι αυτοί που πέθα-

ναν εξαιτίας του καρκίνου και όλοι αυτοί που είναι αδύνατο να εργαστούν εξαιτίας της κατάστασης της υγείας τους. Συνεπώς, οι θεραπείες για τον καρκίνο, παρότι ακριβές σε πολλές περιπτώσεις, αποφέρουν συνολικά στην οικονομία σημαντικά οφέλη. Από μια μελέτη που έγινε πρόσφατα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, διαπιστώθηκε για παράδειγμα ότι για κάθε Δολάριο που δαπανάτε γενικότερα στις Υπηρεσίες Υγείας η οικονομία κερδίζει πίσω 2.4 Δολάρια. Σε ότι αφορά συγκεκριμένα φάρμακα και θεραπείες για τον καρκίνο η απόδοση στην οικονομία μπορεί να φτάσει ακόμη και τα 40 Δολάρια. Συνεπώς η επένδυση στην Υγεία και σε θεραπείες για τον καρκίνο όχι μόνο σώσει ανθρώπινες ζωές αλλά επιπρόσθετα αποφέρει οικονομικά οφέλη στην οικονομία γενικότερα.

Το κρίσιμο ζήτημα παραμένει να βρεθούν οι πόροι που θα επενδυθούν στην υγεία και να χρησιμοποιηθούν αποτελεσματικά αυτοί οι πόροι, στόχοι που είναι δύσκολο να επιτευχθούν. Συγκεκριμένα, οι δαπάνες για υγεία αυξάνονται συνεχώς τα τελευταία χρόνια και κατά μέσο όρο έχουν πλέον ξεπεράσει το 10% του Ακαθάριστου Εθνικού Προϊόντος στις περισσότερες χώρες, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι υπάρχουν σημαντικές πιέσεις για περεταίρω αύξηση, λόγω της καθολικής κάλυψης του πληθυσμού, των αυξημένων προσδοκιών των πολιτών, της δημογραφικής γήρανσης και της τεχνολογικής εξέλιξης. Συνεπώς η εξεύρεση πόρων για την υγεία γενικότερα και ειδικότερα για την αντιμετώπιση του καρκίνου θα γίνεται όλο και πιο δύσκολη υπόθεση. Επιπλέον η τεχνολογία και η γνώση βελτιώνουν αλλά επίσης περιπλέκουν σημαντικά τα θέματα οργάνωσης και

χρηματοδότησης του συστήματος υγείας. Τα τελευταία χρόνια έχουμε γίνει μάρτυρες σημαντικών ανακαλύψεων που αφορούν νέα φάρμακα, νέες βιολογικές και γονιδιακές θεραπείες, νέες διαγνωστικές μεθόδους, νέα επεμβατικές μεθόδους, και άλλα πολλά. Η τεχνολογία στις περισσότερες περιπτώσεις αυξάνει σημαντικά το κόστος των υπηρεσιών, διότι έχει πολύ υψηλό κόστος ανάπτυξης, κτήσης και λειτουργίας. Υπάρχει επιπλέον και έμμεσο κόστος που σχετίζεται με το γεγονός ότι χρειάζεται πολύ εξειδικευμένο και ακριβό ανθρώπινο κεφάλαιο για να την χρησιμοποιήσει αποδοτικά και επίσης εξαιτίας της αποτελεσματικότητας της αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και άρα αυξάνει περαιτέρω τις δαπάνες. Από μια πρόσφατη μελέτη έχει αξιολογηθεί ότι η αύξηση των δαπανών για υγεία οφείλεται κατά 4% στην αύξηση των τιμών, κατά 4% στην αύξηση του ΑΕΠ, κατά 22% στην αύξηση του πληθυσμού κάλυψης, κατά 34% στην γήρανση του πληθυσμού και κατά 36% στην νέα τεχνολογία υγείας.

Για τους λόγους αυτούς τα συστήματα υγείας όλο και περισσότερο στο μέλλον θα αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην χρηματοδότηση και ορθή χρήση της τεχνολογίας υγείας και βεβαίως αυτό αφορά ειδικότερα και τις αντικαρκινικές θεραπείες οι οποίες έχουν τεράστιο κόστος, τόσο σε ότι αφορά στις χειρουργικές, όσο και στις ακτινολογικές, αλλά και στις φαρμακευτικές παρεμβάσεις. Για να αντιμετωπιστεί αυτό το ζήτημα αυτό χρειάζονται στρατηγικές και ενέργειες που να αφορούν το καρκίνο και την αντιμετώπιση του. Συγκεκριμένα, στο επίπεδο της πολιτείας θα πρέπει να υπάρχει ξεκάθαρη μακροπρόθεσμη στρατηγική, στόχοι και προγράμματα δράσης για το καρκίνο, που βεβαίως θα πρέπει να διατίθενται οι απαραίτητοι πόροι για την υλοποίηση των στρατηγικών και την επίτευξη των στόχων. Είναι αυ-

τονόητο και έχει αποδειχθεί με μελέτες ότι, αποτελεί πολύ αποτελεσματική χρήση των πόρων η επένδυση σε προγράμματα πρόληψης και έγκαιρης διάγνωσης του καρκίνου. Σε ότι αφορά την παροχή των υπηρεσιών αυτή θα πρέπει να γίνεται μέσα από οργανωμένα δίκτυα πρωτοβάθμιας, ημερήσιας, νοσοκομειακής και μετανοσοκομειακής φροντίδας που στόχο θα έχουν την παροχή ολοκληρωμένων, συντονισμένων, ποιοτικών, εξειδικευμένων και αποτελεσματικών υπηρεσιών για τον καρκίνο. Ειδικότερα σε ότι αφορά την τεχνολογία υγείας και τα φάρμακα για τον καρκίνο αυτά θα πρέπει καταρχήν να αξιολογούνται, εκτός από την κλινική, και για την οικονομική αποτελεσματικότητά τους, ώστε η χρήση τους εν κατακλείδι να εξασφαλίζει την μέγιστη κλινική αποτελεσματικότητα για το σύστημα υγείας και την κοινωνία γενικότερα. Αυτό σημαίνει ότι θα πρέπει τα φάρμακα να αξιολογούνται για την σχέση κόστους - αποτελεσματικότητά τους, κάτι που έχει να κάνει όχι μόνο με το φάρμακο αλλά και γενικότερα με την οργάνωση του συστήματος. Θα πρέπει στα πλαίσια αυτά να υπάρχουν αλλά και να εφαρμόζονται κυρίως κατευθυντήριες οδηγίες βασισμένες στα διεθνή βιβλιογραφία και πρότυπα και να μειωθεί η ανεξέλεγκτη συνταγογράφηση φαρμάκων. Ειδικότερο βάρος θα πρέπει με την εξέλιξη της επιστήμης να δοθεί στις εξατομικευμένες θεραπείες και στην αποτελεσματικότερη διαχείριση ομοειδών ομάδων ασθενών. Εάν δεν εφαρμοστούν τα παραπάνω στο σύστημα υγείας γενικότερα αλλά και ειδικότερα στην θεραπεία του καρκίνου, που αφορά μεγάλο μέρος της δαπάνης, είναι αυτονόητο ότι το δημόσιο σύστημα υγείας δεν θα μπορεί να είναι εις θέση σύντομα να χρηματοδοτήσει την παροχή νέων καινοτόμων και αποτελεσματικών θεραπειών σε όλους αυτούς που πραγματικά τις έχουν ανάγκη.

# Μηχανισμοί έγκρισης κυκλοφορίας νέων αντικαρκινικών φαρμάκων από διεθνείς οργανισμούς

Γ.Π. Σταθόπουλος

Η έγκριση ενός νέου φαρμακού –αντικαρκινικού ή μη– γίνεται από επιτροπή (ή επιτροπές), η οποία αποτελείται από μέλη ειδικών-ιατρών ή φαρμακολόγων κυρίως. Η επιτροπή διαμορφώνεται από ένα κεντρικό οργανισμό φαρμάκου κάθε χώρας –όπως ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκου στην Ελλάδα. Με την ενοποίηση των χωρών της Ευρώπης σε μία κοινότητα καθορίστηκε μία κεντρική Ευρωπαϊκή επιτροπή ή επιτροπές που εκπροσωπούνται από ειδικούς επιστήμονες κάθε χώρας-μέλους της κοινότητας.

Θα αναφερθώ στο τί επικρατεί ή εφαρμόζεται στην Ευρωπαϊκή Ένωση που αφορά και την χώρα μας. Ο τρόπος λειτουργίας έγκρισης φαρμάκων στην Ε.Ε. έχει κοινά σημεία με μικρές διαφορές με την λειτουργία του FDA (ΗΠΑ) και αντίστοιχους φορείς της Ιαπωνίας, Αυστραλίας, κ.ά.

Πώς λειτουργούν σήμερα οι επιτροπές: Σύμφωνα με τον κανονισμό της Ευρωβουλής –άρθρο 141/2000 και της Ευρωπαϊκής Κοινότητας (EC) 847/200– μια φαρμακευτική εταιρεία που προτίθεται να καταθέσει έγκριση ιατροφαρμακευτικού προϊόντος, δικαιούται να καταθέσει την αίτηση σε οποιοδήποτε στάδιο (ή φάση) ανάπτυξης του προϊόντος και προ της τελικής αίτησης που απευθύνεται στην κυκλοφόρηση του φαρμάκου στην αγορά. Τα κριτήρια για την κατάθεση του νέου προϊόντος πρέπει να βασισθούν στο ότι: α) δεν υπάρχει ικανοποιητική μέθοδος για διάγνωση, πρόληψη ή θεραπεία της νόσου στην οποίαν απευθύνεται, β) εάν υπάρχει μέθοδος, τότε το κατατιθέμενο νέο προϊόν θα πρέπει να προσφέρει ση-

μαντικό όφελος στους ασθενείς με την συγκεκριμένη νόσο. Όσον αφορά στο “σημαντικό όφελος”, συχνά προκύπτουν δυσκολίες οφειλόμενες στην ύπαρξη ικανών ή ικανοποιητικών μέσων αντιμετώπισης στο 70% των νοσολογικών οντοτήτων.

Οι φαρμακευτικές εταιρείες είναι εκείνες οι οποίες παράγουν και αναπτύσσουν τα ιατρικά προϊόντα, συμμορφούμενες με τα τρέχοντα σύγχρονα κριτήρια (standards). Οι εταιρείες αυτές αποφασίζουν πότε θα καταθέσουν αίτηση για έγκριση προς κυκλοφόρηση του προϊόντος στην αγορά με πρόθεση να καθορισθούν οι ενδείξεις για τη χρήση του.

Ο κεντρικός Ευρωπαϊκός οργανισμός για τα ιατρικά προϊόντα (EMEA) μαζί με τις επιτροπές και τις ομάδες εργασίας προσφέρουν στις φαρμακευτικές εταιρείες διάφορες ευκαιρίες για συζήτηση και συμβουλές για την ανάπτυξη του προϊόντος ως και προτάσεις για την προώθησή του στην κυκλοφορία (αγορά) με βάση την Ευρωπαϊκή νομοθεσία.

Υπάρχει επιστημονική συμβουλευτική επιτροπή η οποία εκτελεί αυτά τα καθήκοντα και κατευθύνει την πορεία ανάπτυξης του φαρμακευτικού ή άλλου ιατρικού προϊόντος για να μην αποκλίνει από την, διά νόμου, καθορισμένη τακτική (guidelines). Ο τελικός στόχος της συμβουλευτικής επιτροπής είναι να ενημερώσει την εταιρεία (τον χορηγό) για τα απαραίτητα δεδομένα (στοιχεία) που απαιτεί η αίτηση για έγκριση προς κυκλοφόρηση του προϊόντος στην αγορά. Είναι μια διαδικασία αλληλεπίδρασης (συμβουλευτική επιτροπή-εταιρεία φαρμακευτική) που αφορά **στην ποιότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια** (σχετικά με την τοξικότητα) του προϊόντος.

Η αίτηση του χορηγού προς την συμβουλευτική επιτροπή μπορεί να γίνει όταν το προϊόν-φάρμακο βρίσκεται υπό ανάπτυξη, στην προκλινική φάση ή και αργότερα στην κλινική του δοκιμασία.

Οι συμμετέχοντες σ' αυτήν την διαδικασία είναι ομάδα εργασίας της ΕΜΕΑ, ομάδα εργασίας της συμβουλευτικής επιτροπής, αμφότερες αποτελούμενες από ειδικούς (experts) σε διάφορους τομείς. Και κατά περίπτωση, ενέχονται επιπρόσθετα ειδικοί, αν κριθεί απαραίτητο. Επι πλέον, μπορεί να συμμετάσχουν ή να ενημερωθούν εκπρόσωποι ασθενών αν το θέμα εγγίζει τα ενδιαφέροντά τους.

Παρόμοια διαδικασία ακολουθείται σε αιτήσεις φαρμακευτικής εταιρείας προς την επιτροπή για τα "ορφανά" προϊόντα, δηλ. για νοσήματα ή σύνδρομα που περιλαμβάνονται στην κατηγορία των λιγότερο συχνών ή σπάνιων νόσων. Δηλαδή, να έχουν συχνότητα μικρότερη των 5 ασθενών ανά 10.000 πληθυσμού (κατοίκων) της Ευρωπαϊκής Κοινότητας της COMP. Η επιτροπή κρίνει το προϊόν με κριτήρια: ετήσια συχνότητα ασθενών της συγκεκριμένης νόσου (prevalence), ποιότητα, δραστικότητα (significant benefit) και τοξικότητα (ασφάλεια). Και εδώ, μπορεί τα προκλινικά δεδομένα ενός προϊόντος να είναι επαρκή για έγκριση. Εφόσον το προϊόν κριθεί κατάλληλο για έγκριση, προωθείται με νέες μελέτες και πολύ συχνά με τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III που απαιτούνται για να προωθηθεί το φάρμακο στην επιτροπή CHMP, η οποία αποφασίζει για όλα τα φάρμακα συχνών τε και σπάνιων νόσων, με σκοπό να

διοχετευθούν ή όχι προς χρήση στην αγορά και με συγκεκριμένες ενδείξεις. Οι ενδείξεις αυτές καθορίζουν την νόσο ή το σύνδρομο στο οποίον απευθύνονται και το κριτήριο είναι οι μελέτες που εκτελέστηκαν για να κριθεί η δραστικότητα και η ανοχή στην τοξικότητα του φαρμάκου. Η CHMP εξουσιοδοτεί την εταιρεία να το περάσει στην αγορά με τις καθορισθείσες ενδείξεις. Οι ενδείξεις αυτές μπορεί να επεκταθούν με το χρόνο και σε άλλα νοσήματα, πράγμα το οποίον απαιτεί νέες μελέτες.

Πρέπει η εταιρεία να εκπληρώνει τις δοθείσες οδηγίες και να αναπτύσσει το προϊόν με βάση τα κριτήρια της νομοθεσίας. Κατ' εξαίρεση, ορισμένα προϊόντα εγκρίνονται και πριν ακόμα ολοκληρωθούν οι μελέτες, αλλά χρειάζεται η συνέχιση των μελέτων και μετά την έγκριση. Αυτό μπορεί να συμβεί όταν ένα προϊόν εμφανίζεται πολύ αποτελεσματικό και ανεκτό και απευθύνεται σε ασθενείς που έχουν ανάγκη νέων θεραπευτικών μεθόδων, π.χ. το Glivec για την χρόνια μυελοειδή λευχαιμία. Η διαδικασία αυτή αφορά τα αντικαρκινικά φάρμακα, αλλά και κάθε άλλο φαρμακευτικό προϊόν για άλλα νοσήματα.

Όταν η κεντρική επιτροπή της Ε.Ε. εγκρίνει και με εξουσιοδότηση της φαρμακευτικής εταιρείας να προχωρήσει η διάθεση του φαρμάκου στην αγορά, οι εκπρόσωποι της Υγείας, π.χ. οι γιατροί έχουν δικαίωμα να το συνταγογραφήσουν με βάση τις ενδείξεις. Ο τοπικός οργανισμός φαρμάκου –για την Ελλάδα ο ΕΟΦ– το μόνο επί πλέον που μπορεί να κάνει είναι να το κοστολογήσει για την συγκεκριμένη χώρα.

# Περιεγχειρητική χημειοθεραπεία στον καρκίνο του οισοφάγου

*B. Μπαρμπούνης*

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του οισοφάγου είναι μία σχετικά σπάνια νεοπλασματική οντότητα, η οποία έχει το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό, ότι συναντάται σε δύο ιστολογικούς τύπους, το πλακώδες καρκίνωμα και το αδενοκαρκίνωμα. Η επίπτωση του κυμαίνεται ευρέως σε διάφορες γεωγραφικές περιοχές. Τα τελευταία 20 χρόνια, τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη, η επίπτωση του καρκίνου του οισοφάγου, έχει αυξηθεί δραματικά. Οι καμπύλες επιβίωσης όμως, για όλους όσους προσβάλλονται ανεξαρτήτως εθνικής προέλευσης, χρώματος δέρματος και γεωγραφικής περιοχής, είναι γενικώς απογοητευτικές. Παρά ταύτα η πενταετής επιβίωση έχει αυξηθεί στη δεκαετία που διατρέχουμε σε σχέση με εκείνη της δεκαετίας του 1970. Τόσο οι ασθενείς που έχουν πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου όσο και εκείνοι που έχουν αδενοκαρκίνωμα, έχουν την ίδια επιβίωση χωρίς καμία διαφορά. Η προτιμότερη θεραπεία του καρκίνου του οισοφάγου σε κάθε στάδιο, παραμένει αμφιλεγόμενη, είτε η νόσος είναι προκαρκινωματώδης ή εντοπισμένη μόνο στο βλεννογόνο, είτε είναι χειρουργήσιμη νόσος εντοπισμένη τοπικά, είτε είναι μη χειρουργήσιμη μεταστατική νόσος. Ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη πολλές μελέτες και γίνεται πολλή εργασία πάνω στο θέμα προκειμένου να διευκρινιστεί η καλύτερη αγωγή σε κάθε στάδιο της νόσου. Στα πρώιμα στάδια όπου η νόσος δεν έχει περάσει την υποβλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα, τότε το χειρουργείο φαίνεται πως είναι η προτιμητέα λύση. Όμως είτε το χειρουργείο είτε οποιαδήποτε άλλη θεραπευτική μέθο-

δος αποτυγχάνει να θεραπεύσει τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών. Το γεγονός αυτό, οδηγεί τους ογκολόγους στην έρευνα πολυθεματικών θεραπειών με τη χρήση περισσότερες από μία ειδικότητες. Παρά το γεγονός ότι δεν υπάρχουν ατράνταχτα στοιχεία, η χημειοακτινοθεραπεία με ή χωρίς χειρουργική αφαίρεση, είναι η πιο συνηθισμένη θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου στις ΗΠΑ.

## Επικουρική χημειοθεραπεία

Σχεδόν τα 3/4 των ασθενών που πρωτοδιαγιγνώσκονται με καρκίνο του οισοφάγου, παρουσιάζονται με τοπικά προχωρημένη νόσο σταδίου IIb ή III, που σημαίνει T από 1-4, δηλ. από την επινέμηση της βασικής μεμβράνης ή του υποβλεννογονίου, ως όγκο ο οποίος διηθεί τα παρακείμενα όργανα με μεταστάσεις στους περιφερικούς λεμφαδένες. Η πτωχή επιβίωση η οποία επιτυγχάνεται με τη χειρουργική επέμβαση μόνο, έχει δώσει την αναγκαία ώθηση για την εφαρμογή προεγχειρητικής, επαγωγικής θεραπείας, σε ασθενείς με εξαιρετικό καρκίνο του οισοφάγου. Οι στόχοι της εισαγωγικής χημειοθεραπείας είναι η υποσταδιοποίηση της νόσου για να διευκολυνθεί η χειρουργική εξαίρεση, η βελτίωση του τοπικού ελέγχου και η εκρίζωση της μικρομεταστατικής νόσου. Η ακολουθούσα οισοφαγεκτομή, θα δώσει αρκετό υλικό για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στην εφαρμοσθείσα θεραπεία και έτσι θα βοηθήσει καλύτερη επιλογή των ασθενών για επικουρική χημειοθεραπεία. Τα μειονεκτήματα της εισαγωγικής χημειοθεραπείας, είναι γνωστά και από άλλους όγκους και περιλαμβάνουν την πιθανότη-

τα ανάπτυξης φαρμακευτικής αντοχής, την καθυστέρηση της ριζικής θεραπείας και τον κίνδυνο της περαιτέρω διασποράς της νόσου. Υπάρχει βασίμη αιτιολόγηση όλων αυτών διότι 50% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στα τρέχοντα χημειοθεραπευτικά προγράμματα. Οι ανταποκρίσεις μετά από 2 ή 3 κύκλους θεραπείας με σισπλατίνη 100 mg/m<sup>2</sup> και 5-fluorouracil 1000 mg/m<sup>2</sup> για 4-5 ημέρες κάθε 3 εβδομάδες, έδωσαν ανταποκρίσεις της τάξεως του 42-66 % αλλά και 0-10% παθολογοανατομικές πλήρεις υφέσεις. Οι ριζικές εκτομές κυμάνθηκαν από 40-80% και η διάμεση επιβίωση από 18-28 μήνες. Σε μία τυχαίοποιημένη μελέτη που διεξήχθη από τον Rott και συνεργάτες MD Anderson – Texas, τυχαίοποιήθηκαν ασθενείς να λάβουν είτε προεγχειρητική θεραπεία με σισπλατίνη-μπλεομυκίνη-βιντεζίνη για 3 κύκλους, ή να οδηγηθούν κατευθείαν στο χειρουργείο. Οι ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία προεγχειρητικά, έλαβαν και 6 μήνες μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία με σισπλατίνη και βιντεζίνη. Οι ανταποκρίσεις ήταν 47% και ένας ασθενής είχε μία παθολογοανατομική πλήρη ύφεση. Η δυνατότητα αφαίρεσης του οισοφάγου ήταν ίδια και στις δύο ομάδες, αλλά οι ασθενείς που είχαν λάβει προεγχειρητική χημειοθεραπεία είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αρνητικά εγχειρητικά όρια. Αυτοί δε οι οποίοι ανταποκρίθηκαν στη χημειοθεραπεία, είχαν και σημαντικά μακρύτερη επιβίωση από αυτούς οι οποίοι δεν ανταποκρίθηκαν, 20 έναντι 6,2 μήνες διάμεση επιβίωση. Όμως οι διαφορές στην ολική επιβίωση 3 ετών, δεν ήταν σημαντικές, ενδεχομένως λόγω του μικρού αριθμού ασθενών. Στη μελέτη της συνεργατικής ομάδας INT 0113, περιελήφθησαν 467 ασθενείς με εξαιρεσιμο καρκίνο του οισοφάγου, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν είτε 3 κύκλους σισπλατίνης και 5-FU ακολουθούμενους από χειρουργείο και μετά για όσους ήταν ριζική η αφαίρεση δύο ακόμα κύκλους σισπλατίνης και 5-FU επικουρικά, ή να υποβληθούν άμεσα σε χειρουργική επέμβαση. Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές μεταξύ των ασθενών που έλαβαν χειρουργείο μόνο και εκείνων που έλαβαν προεγχειρητική θεραπεία όσον αφορά τα καταληκτικά σημεία της μελέτης. Βέβαια στη μελέτη αυτή πρέπει να τονιστεί ότι η εκτίμηση της ανταπόκρισης της νόσου πραγματοποιείται μόνο με βαριούχο γεύμα. Τα θετικά της μελέτης αυτής, ήταν ότι η μετεγχειρητική θνητότητα έπεσε κάτω από 10%, δεν υπήρχε διαφορά στους διάφορους ιστολογικούς υποτύπους, και οι ασθενείς οι οποίοι επέτυχαν R=0, δηλαδή ριζική αφαίρεση, αδιάφορο με

ποιο τρόπο το είχαν επιτύχει, είχαν διάμεση επιβίωση πάνω από δύο χρόνια. Αντίθετα με αυτή τη μελέτη, το Medical Research Council, έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά, 9% βελτίωση στη διετή επιβίωση με την προεγχειρητική σισπλατίνη και 5-FU σε μία μελέτη 802 ασθενών. Συνέπεια αυτών των αποτελεσμάτων, η προεγχειρητική σισπλατίνη και 5-FU θεωρείται η αποδεκτή θεραπεία για τον χειρουργήσιμο καρκίνο του οισοφάγου, που περιλαμβάνει το πλακώδες καρκίνωμα αλλά και το αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής στην Ευρώπη, ενώ δεν έχει γίνει ακόμα αποδεκτή στις ΗΠΑ.

### **Συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία στον χειρουργήσιμο καρκίνο του οισοφάγου**

Από τα μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία, η αποτελεσματικότητα της προεγχειρητικής συνδυασμένης θεραπείας με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του οισοφάγου, παραμένει ακόμα αμφιλεγόμενη. Η συγκεντρωμένη εμπειρία από μελέτες φάσεως II και III, αποδεικνύει ότι η χημειοθεραπεία με πλατίνη και 5ήμερη έγχυση 5-FU σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοβολία, ακολουθούμενες από οισοφαγεκτομή, προσφέρει υποσταδιοποίηση της νόσου περίπου στα 2/3 των ασθενών. Πλεονέκτημα στην επιβίωση παρέχεται στους ασθενείς οι οποίοι επέτυχαν υποσταδιοποίηση της νόσου και παθολογοανατομικές πλήρεις υφέσεις, ή ελαχίστη υπολειπόμενη νόσο. Η χειρουργική επέμβαση φαίνεται πως είναι πολύ σημαντικός παράγων στη θεραπεία για να απομακρυνθεί η επιμένουσα νόσος μετά τη χημειοακτινοθεραπεία. Από αυτούς τους ασθενείς, 20-30% θα έχουν μακρές επιβιώσεις. Ο τοπικοπεριοχικός έλεγχος βελτιώνεται, ενώ οι απομακρυσμένες μεταστάσεις, παραμένουν αμετάβλητες, συχνές, και αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου.

### **Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία**

Η απομακρυσμένη διασπορά της νόσου είναι η κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου. Έτσι είναι πολύ λογικό να χορηγηθούν μετά το χειρουργείο χημειοθεραπευτικοί παράγοντες εναντίον της νόσου. Ήδη υπάρχουν ασθενείς σε μελέτες φάσεως II και III οι οποίοι λαμβάνουν επικουρική θεραπεία μετά το χειρουργείο, και οι οποίοι είχαν λάβει προεγχειρητική χημειοθεραπεία είτε συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία. Αυτό όμως δεν είναι πάντα εύκολο, και

παράδειγμα αποτελεί η μελέτη INT 0113, όπου μόνο 38% των ασθενών οι οποίοι ήταν υποψήφιοι για επικουρική θεραπεία, μπόρεσαν να λάβουν τους δύο προγραμματισμένους κύκλους θεραπείας, ενώ αντίθετα, επικουρική χημειοθεραπεία μπορούν να λάβουν ευκολότερα ασθενείς οι οποίοι είχαν λάβει μόνο χειρουργική επέμβαση. Βέβαια παραμένει το ερώτημα εάν οι διαθέσιμοι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες προσφέρουν κάποιο όφελος στην επιβίωση. Σε μία μεγάλη μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία, 205 ασθενείς μετά από πλήρη αφαίρεση τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε δύο κύκλους επικουρικής θεραπείας με σισπλατίνη και βιντεζίνη, είτε μόνο παρακολούθηση. Η διάμεση παρακολούθηση ήταν 59 μήνες, και η πενταετής επιβίωση 45% στην ομάδα ελέγχου και 48% στην ομάδα που ελάμβανε επικουρική θεραπεία. Έτσι αποδεικνύεται ότι δεν υπήρχε κανένα όφελος επιβίωσης στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία. Σε μία άλλη μελέτη όπου το 5-FU είχε αντικαταστήσει τη σισπλατίνη, αναλύθηκαν 242 ασθενείς οι οποίοι παρακολούθηθηκαν για διάμεση χρονική διάρκεια 40,4 μηνών και δεν υπήρχε καμία διαφορά στην πενταετή επιβίωση ούτε στην ομάδα ελέγχου ούτε στην ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία. Ωστόσο η ομάδα που έλαβε χημειοθεραπεία είχε βελτιωμένη ελεύθερη νόσου επιβίωση. Η ECOG συμπλήρωσε μία μελέτη φάσεως II, την E 8296, όπου συνέκρινε την επικουρική θεραπεία με σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> και πακλιταξέλη 175 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους σε ασθενείς με πλήρη αφαίρεση του όγκου με θετικούς λεμφαδένες. Έλαβαν μέρος ασθενείς με T2N1 ή T3-T4 N0 ή N1. Η μελέτη είχε μόνο 55 ασθενείς, η θεραπεία έγινε καλά ανεκτή. Μετά από παρακολούθηση 2,9 ετών η διετής επιβίωση ήταν 60%. Το νούμερο αυτό είναι πάρα πολύ καλό αν συγκριθεί με τις ιστορικές ομάδες ελέγχου.

Συμπερασματικά λοιπόν τα διαθέσιμα στοιχεία για τη μετεγχειρητική επικουρική θεραπεία, συνηγορούν ότι υπάρχει μία επιμήκυνση της επιβίωσης για ασθενείς στους οποίους έγινε εφικτό να αφαιρεθεί όλος ο όγκος, δηλαδή ήταν R=0 και είχαν θετικούς λεμφαδένες. Δεν υπάρχουν στοιχεία που να συνηγορούν για τη χορήγηση χημειοθεραπείας μετεγχειρητικά για τους ασθενείς εκείνους οι οποίοι είχαν N0 λεμφαδένες. Οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι είχαν θετικά όρια εκτομής, πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για μετεγχειρητική ακτινοβολία, και αυτοί οι οποίοι έχουν R0 εξαιρέσεις αλλά είχαν περιοχικά διητημένους λεμφαδένες, πρέπει να συμμετάσχουν

σε κλινικές μελέτες όπου θα εκτιμηθούν οι επικουρικές θεραπείες.

### **Θεραπεία τοπικά προχωρημένης νόσου.**

Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς λαμβάνουν είτε χειρουργική θεραπεία, είτε μη χειρουργική. Η μη χειρουργική θεραπεία περιλαμβάνει την ακτινοθεραπεία ή τη συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία. Υπάρχουν αρκετές μη τυχαιοποιημένες μελέτες χημειοακτινοθεραπείας και περιλαμβάνουν ασθενείς διαφόρων σταδίων. Έτσι μπορούν να έχουν ασθενείς T1-T2 και φυσικά τα αποτελέσματα είναι διαφορετικά για κάθε ομάδα ασθενών. Η χορήγηση ακτινοθεραπείας 60 Gy και η χημειοθεραπεία με 5-FU και μιτομυκίνη ταυτόχρονα σε ασθενείς σταδίου I και II, είχε τοπική αποτυχία 25% και πενταετή επιβίωση 30%. Στο ερώτημα εάν η σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία είναι καλύτερη ή όχι από την ακτινοθεραπεία μόνο, έξι τυχαιοποιημένες μελέτες προσπάθησαν να απάντησαν σε αυτό το ερώτημα. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών έδειξε μία υπεροχή σημαντική τόσο για τον τοπικό έλεγχο της νόσου όσο και για την επιβίωση στην ομάδα της χημειοακτινοθεραπείας. Πρέπει όμως να τονιστεί ότι στις μελέτες αυτές σε άλλες χορηγήθηκε λιγότερη ακτινοθεραπεία από αυτή που δίνεται συνήθως, ενώ σε άλλες χορηγήθηκαν μικρότερες δόσεις χημειοθεραπείας από αυτές που δίδονται συνήθως. Οπως είναι επόμενο, η χημειοακτινοθεραπεία είχε πολύ περισσότερες παρενέργειες από την ακτινοθεραπεία μόνον, και μερικές από αυτές ήταν και επικίνδυνες για τη ζωή των ασθενών. Η μελέτη RTOG 85-01 είναι η μοναδική στην οποία χορηγούνται επαρκείς δόσεις χημειοθεραπείας με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία. Οι ασθενείς έλαβαν τέσσερις κύκλους σισπλατίνη 75 mg/m<sup>2</sup> και 5-FU 1000 mg/m<sup>2</sup> για τέσσερις ημέρες και η ακτινοθεραπεία αποτελείτο από 50 Gy χορηγούμενα σε δόση 2 Gy ημερησίως. Βεβαίως μόνο 50% των ασθενών κατάφεραν να ολοκληρώσουν και τους 4 κύκλους χημειοθεραπείας. Στην ομάδα ελέγχου χορηγήθηκε μόνο ακτινοθεραπεία σε δόση 64 Gy. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν χημειοακτινοθεραπεία είχαν σημαντική βελτίωση στη διάμεση επιβίωση, 14 μήνες έναντι 9 μηνών και πενταετή επιβίωση 27% έναντι 0 (p<0,0001). Η μελέτη αυτή ολοκληρώθηκε σύντομα εξαιτίας της μεγάλης διαφοράς στα δύο σκέλη. Όπως είναι φυσικό και αναμενόμενο, οι ασθενείς του σκέλους της χημειοακτινοθεραπείας, είχαν μία πολύ με-

γάλη συχνότητα τοξικότητας βαθμού 3 και επίσης μεγάλο ποσοστό τοξικότητας βαθμού 4, συγκριτικά με εκείνους οι οποίοι έλαβαν μόνο ακτινοθεραπεία.

Με βάση τις προηγούμενες μελέτες αλλά κυρίως την RTOG 85-01, η συμβατική πλέον μη χειρουργική θεραπεία του οισοφαγικού καρκίνου είναι η χημειοακτινοθεραπεία. Επειδή υπήρχε ένα μεγάλο ποσοστό περίπου 45% τοπικής αποτυχίας στον έλεγχο της νόσου, υπάρχει ακόμα μεγάλο περιθώριο βελτιώσεων των αποτελεσμάτων. Παρά τα αναμενόμενα, δεν υπάρχει μέχρι στιγμής μελέτη που να συγκρίνει τη χειρουργική επέμβαση με χημειοακτινοθεραπεία. Συμπερασματικά όμως από τα αποτελέσματα της RTOG 85-01 όσο και της INT0 122, φαίνεται ότι οι τοπικές υποτροπές, η επιβίωση, η θεραπεία και η τοξικότητα που σχετίζεται με τη θεραπεία, τόσο για τις μη χειρουργικές όσο και για τις χειρουργικές θεραπείες είναι παρόμοια. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι τα αποτελέσματα είναι όμοια, γίνεται φανερό ότι τόσο οι μη χειρουργικές όσο και οι χειρουργικές προσπελάσεις έχουν περιορισμένη επιτυχία και αυτό είναι το πλέον σημαντικό στοιχείο. Όπως ελέγχθη παραπάνω, τα μέτρια αποτελέσματα της RTOG 85-01 έδωσαν τη θέση τους σε μελέτες όπου υπήρχε εντατικοποίηση της θεραπείας με σκοπό τη βελτίωση των αποτελεσμάτων. Η ενίσχυση της χημειοακτινοθεραπείας, περιελάμβανε πέντε ημέρες συνεχή έγχυση 5-FU αντί για τέσσερις, πέντε κύκλους χημειοθεραπείας αντί για τέσσερις, τρεις κύκλους πλήρους neoadjuvant 5-FU και οισπλατίνης πριν από την έναρξη της χημειοακτινοθεραπείας και αύξηση της ακτινοβολίας από 50 Gy σε 64,8 Gy. Η μελέτη περιορίστηκε σε 45 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα, εξ αυτών οι 38 μόνο ήταν κατάλληλοι για ανάλυση. Από τους 38 αυτούς ασθενείς, υπήρχε ανταπόκριση του αρχικού όγκου 47%, πλήρεις υφέσεις 8%, μερικές ανταποκρίσεις 36% και 3% στάσιμη νόσος. Βεβαίως υπήρχαν και 6 θάνατοι, σχετιζόμενοι με τη θεραπεία. Η διάμεση επιβίωση ήταν 20 μήνες και η πενταετής εκτιμώμενη επιβίωση 20%. Έτσι λοιπόν προκύπτει αβίαστα το συμπέρασμα ότι η εντατικοποιημένη προεγχειρητική προσέγγιση δεν προσέφερε ωφέλεια σε σύ-

γκριση με τις συμβατικές δόσεις και τεχνικές. Λίγες μελέτες φάσεως I και II ελέγχουν τη χρήση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας πριν από την ακτινοθεραπεία ή πριν από τη σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία. Οι μελέτες οι οποίες βασίζονταν στη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με 5-FU και οισπλατίνη, φαίνεται πως δεν προσφέρουν κάποιο όφελος στους ασθενείς αυτούς, ενώ οι πιο πρόσφατες μελέτες, οι οποίες χρησιμοποιούν πακλιταξέλη και CPT 11 έχουν πιο καλά αποτελέσματα και κυρίως βελτίωση στη δυσφαγία.

### Νέοι συνδυασμοί.

Επειδή το 75-80% των ασθενών πεθαίνει από μεταστατική νόσο, η βελτιώσεις στις συστηματικές θεραπείες, είναι αναγκαίες για την περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων. Το πλέον ευρέως χρησιμοποιούμενο χημειοθεραπευτικό πρόγραμμα κατάλληλο για να συνδυαστεί με ακτινοβολία στη θεραπεία του οισοφαγικού καρκίνου είναι το πρόγραμμα οισπλατίνης και 5-FU. Υπάρχουν ωστόσο νέα χημειοθεραπευτικά φάρμακα τα οποία είναι αποτελεσματικά για τον καρκίνο του οισοφάγου. Τα πιο πολλά χρησιμοποιούνται στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία και συνδυάζονται και με την ακτινοθεραπεία σε δόσεις 45-50,4 Gy. Τα προγράμματα αυτά χρησιμοποιούν τόσο κλασικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα όσο και παράγοντες στοχευτικής θεραπείας (μικρά μόρια). Τα χημειοθεραπευτικά προγράμματα που χρησιμοποιούν πακλιταξέλη και δοσεταξέλη έχουν δώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Υπάρχει μία μελέτη της RTOG, η E-0113, που συγκρίνει την πακλιταξέλη με οισπλατίνη, με ή χωρίς 5-FU. Επίσης το ECF (επιρουμπικίνη, οισπλατίνη και 5-FU) συνδυάζεται με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Άλλοι παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι η ιρινοτεκάνη, το Herceptin, η οξαλιπλατίνη και η σελεκοξίμη. Εάν αυτές οι ερευνητικές προσεγγίσεις βελτιώσουν τα αποτελέσματα συγκριτικά με την συμβατική χημειοθεραπεία που βασίζεται στο 5-FU και την οισπλατίνη, μένει να αποδειχθεί. Η ανάπτυξη ενός άριστου προγράμματος, είναι μία περιοχή έντονης και εντατικής έρευνας.

# Περιεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του οισοφάγου

Π.Γ. Τσέκερης

Ο καρκίνος του οισοφάγου, είναι ο όγδοος σε συχνότητα καρκίνος και αποτελεί την έκτη συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο, στον κόσμο<sup>1</sup>. Το 2002, διαγνώστηκαν 13,100 νέοι ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου και σημειώθηκαν 12,600 θάνατοι, στις Η.Π.Α..

Κατά την διάρκεια των τελευταίων 20 ετών και για αδιευκρίνιστους λόγους, η συχνότητα των καρκινωμάτων του οισοφάγου, των εκ πλακωδών κυττάρων, έχει μειωθεί, με την ταυτόχρονη αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των αδενοκαρκινωμάτων<sup>2</sup>. Έχει παρατηρηθεί, από στατιστικές που διενεργήθηκαν κατά τα έτη 1988 και 1993, ότι η σχέση των καρκινωμάτων εκ πλακωδών κυττάρων προς τα αδενοκαρκινώματα, μειώθηκε από 66%/33%, σε 56%/43%<sup>3</sup>. Η συχνότερη εμφάνιση των αδενοκαρκινωμάτων του οισοφάγου, είναι πιθανόν να οφείλεται στην αύξηση της συχνότητας του οισοφάγου Barrett's, σαν αποτέλεσμα της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης<sup>4</sup> και παχυσαρκίας<sup>5</sup>.

## Θεραπεία

### Χειρουργική

Παραμένει η θεραπεία εκλογής, σε ασθενείς με νόσο σταδίων T1-2N0M0. Σε μία μελέτη από την Mayo Clinic, στο Rochester των Η.Π.Α., στην οποία περιελήφθησαν 100 ασθενείς, παρατηρήθηκε 5-ετής επιβίωση 22% και περιεγχειρητική θνητότητα 3%. Η 5-ετής επιβίωση των 7 ασθενών

στάδιου T1N0, ήταν 86% και αυτών με στάδιο T2N0 (11 ασθενείς), ήταν 34%. Το αντίστοιχο ποσοστό των ασθενών με διηθημένους λεμφαδένες ή μεγαλύτερο T (82), ήταν μόλις 15%. Ωστόσο, η ανακούφιση των ασθενών αυτών από την δυσφαγία ήταν άμεση και λίαν ικανοποιητική (97%)<sup>6</sup>.

### Ακτινοθεραπεία μόνο

Τα αποτελέσματα από την εφαρμογή της ακτινοθεραπείας, σαν μόνης θεραπείας, σε ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου, είναι γενικά πολύ απογοητευτικά. Σύμφωνα με την βιβλιογραφία, τα ποσοστά επιβίωσης αυτών των ασθενών στην διετία, κυμαίνονται μεταξύ του 11% και 12%. Η 3-ετής και 5-ετής επιβίωσή τους, δεν ξεπερνά το 7%<sup>7,8</sup>.

### Συνδυασμός θεραπευτικών μεθόδων

Διάφοροι συνδυασμοί χειρουργικής, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας, έχουν εφαρμοσθεί, για την βελτίωση των απογοητευτικών αποτελεσμάτων, από την εφαρμογή της χειρουργική ή της ακτινοθεραπείας, σαν μοναδικών θεραπευτικών μεθόδων.

### Εξωτερική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία

Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας, σε ανεγχειρητες βλάβες, φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωση και τον τοπικό έλεγχο της νόσου, σύμφωνα με μη τυχαιοποιημένες<sup>9,10</sup>, αλλά και τυχαιοποιημένες μελέτες<sup>11,12</sup>. Ο συνδυα-

σμός πλατίνας και 5-FU, ταυτόχρονα χορηγούμενων με εξωτερική ακτινοθεραπεία, θεωρείται η θεραπεία εκλογής, σε ασθενείς με ανεγχείρητο καρκίνο του οισοφάγου.

### *Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία*

Η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, έχει εφαρμοσθεί με σκοπό την βελτίωση των αποτελεσμάτων της χειρουργικής. Υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες που δεν έδειξαν κάποια διαφορά στην επιβίωση μεταξύ των ασθενών που υποβλήθηκαν σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, από αυτούς που δεν υποβλήθηκαν. Ωστόσο, υπάρχουν και μελέτες, όπως αυτή από την Σκανδιναβία<sup>13</sup>, που φαίνεται ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία, βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών.

### *Προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία*

Ο συνδυασμός προεγχειρητικής χορήγησης ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας, φαίνεται, σύμφωνα με μελέτες, ότι βελτιώνει τα αποτελέσματα (επιβίωση, τοπικός έλεγχος της νόσου), συγκριτικά με την εφαρμογή της χειρουργικής, σαν μόνης θεραπείας<sup>14-16</sup>. Σύμφωνα με μία μελέτη και παρά την αύξηση της επιβίωσης με την εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, παρατηρήθηκε αύξηση των θανάτων μετεγχειρητικά, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χημειο-ακτινοθεραπεία<sup>17</sup>. Έχει υπολογισθεί, σύμφωνα και με τις προαναφερθείσες κλινικές μελέτες, ότι η εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, μειώνει τις τοπικές υποτροπές, 20%-30%.

Εδώ, χρήσιμο είναι να αναφερθούν τα πλεονεκτήματα από την εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας. Σε αυτά περιλαμβάνονται: Η καταστροφή υποκλινικής ή μικροσκοπικής νόσου, πέραν των χειρουργικών ορίων. Με την προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, μικραίνει ο αριθμός των καρκινικών κλώνων στο χειρουργικό πεδίο, με αποτέλεσμα, την μειωμένη ικανότητα ανάπτυξης τοπικής υποτροπής ή/και μεταστάσεων, μετεγχειρητικά. Η καταστροφή τυχόν μεταστατικής νόσου στους επιχώριους λεμφαδένες, καθώς επίσης και η μετατροπή των ανεγχείρητων όγκων σε χειρουργήσιμους, αποτελούν επίσης, πλεονεκτήματα από την εφαρμογή συνδυασμένης χημειο-ακτινοθεραπείας.

Σαν μειονεκτήματα, από την εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, μπορεί να

αναφερθούν: Η εφαρμογή πιθανής υπερβολικής θεραπείας χωρίς λόγο, σε νόσο μικρού σταδίου, δεδομένου ότι η σταδιοποίηση των ασθενών έγινε κλινικά. Λόγω της προηγηθείσης του χειρουργείου θεραπείας, δεν είναι ακριβής η εκτίμηση της έκτασης της νόσου, μετεγχειρητικά. Καθυστερεί η χειρουργική επέμβαση, με αποτέλεσμα την ψυχολογική επιβάρυνση του ασθενή και επιπλέον, μετά την εφαρμογή της προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, αυξάνει η πιθανότητα εμφάνισης μετεγχειρητικών επιπλοκών.

Σήμερα, η κλινική έρευνα προσανατολίζεται προς την κατεύθυνση ανάπτυξης νέων στρατηγικών, στην θεραπεία ασθενών με χειρουργήσιμο καρκίνο του οισοφάγου. Σύμφωνα με μία τυχαίοποιημένη μελέτη που ανακοινώθηκε στο ASCO του 2005 (MAGIC), στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του κάτω τριτημορίου του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής που χορηγήθηκαν προεγχειρητικά επιρουμπικίνη, πλατίνα και 5-FU, όχι μόνο η 5-ετής επιβίωση, ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη από τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση μόνο, αλλά τα αποτελέσματα ήταν συγκρίσιμα με αυτά από την εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας. Ωστόσο, θα πρέπει να γίνει σύγκριση με τα σύγχρονα εφαρμοζόμενα σχήματα χημειο-ακτινοθεραπείας, για να καθοριστεί επακριβώς η συνεισφορά της ακτινοθεραπείας, στο τελικό αποτέλεσμα<sup>18</sup>.

### *Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία +/- Χημειοθεραπεία*

Σαν ενδείξεις για την εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, δεδομένης της πτωχής αποτελεσματικότητας από την εφαρμογή της χειρουργικής σαν μόνης θεραπείας, έχουν προταθεί: Η ύπαρξη διηθημένων λεμφαδένων στο μεσοθωράκιο, η διήθηση ολοκλήρου του τοιχώματος του οισοφάγου, καθώς επίσης και τα διηθημένα χειρουργικά όρια. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα δύο τυχαίοποιημένων μελετών, στην μία εξ αυτών φαίνεται ότι η εφαρμογή μετεγχειρητικής εξωτερικής ακτινοθεραπείας, δεν αυξάνει το όφελος, σε σχέση με την εφαρμογή μόνο της χειρουργικής<sup>19</sup>.

Σύμφωνα με την άλλη μελέτη, είναι δυνατόν, το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών να μειούται, μετά από την εφαρμογή μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας<sup>20</sup>. Φαίνεται ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, καθώς επίσης και η χημειοθεραπεία, μόνες τους η κάθε μία, δεν προσφέρουν σημαντικά οφέλη.

Σχήματα συνδυασμένης χορήγησης χημειο-ακτινοθεραπείας, μετεγχειρητικά, έχουν δοθεί, με τίμημα την αυξημένη τοξικότητα.

Αξίζει να αναφερθούν εδώ, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα, από την εφαρμογή μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, σε ασθενείς που πάσχουν από καρκίνωμα του οισοφάγου. Στα πλεονεκτήματα, περιλαμβάνονται: Με δεδομένη την ιστολογική έκθεση, είναι ευκολότερη η επιλογή των ασθενών υψηλού κινδύνου που χρήζουν μετεγχειρητικής συμπληρωματικής θεραπείας. Ως εκ τούτου, μπορεί να καθοριστεί με ακρίβεια, η προς ακτινοβολήση περιοχή.

Στα μειονεκτήματα, μπορούμε να αναφέρουμε τα εξής: Υπάρχει κίνδυνος επαναπληθυσμοποίησης των κυττάρων του όγκου, με την καθυστερημένη έναρξη της χημειο-ακτινοθεραπείας. Η ευαισθησία των κυττάρων της τυχόν υπολειπόμενης νόσου είναι μειωμένη, δεδομένου ότι η οξυγόνωση τους είναι ελαττωμένη, σαν αποτέλεσμα, της προηγηθείσης χειρουργικής επέμβασης και ως εκ τούτου, της μειωμένης αιμάτωσης, στην περιοχή. Όπως είναι γνωστό, η μειωμένη οξυγόνωση, καθιστά τα κύτταρα ακτινοάντοχα. Επίσης, φαίνεται ότι με την εφαρμογή της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας, αυξάνει η τοξικότητα η προκαλούμενη στους υγιείς φυσιολογικούς ιστούς.

### Τοξικότητα

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες από την εφαρμογή ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας, περιλαμβάνονται: Δυσφαγία, οδυνοφαγία, ναυτία, έμετος και αδυναμία. Τα συμπτώματα αυτά, παρατηρούνται και μετά από την εφαρμογή μόνο ακτινοθεραπείας, αλλά με σαφώς ηπιότερη ένταση και μικρότερη διάρκεια. Πολλές φορές, είναι απαραίτητη η παρεντερική σίτιση του ασθενή, λόγω έντονης συμπτωματολογίας. Όταν η χορήγηση της χημειο-ακτινοθεραπείας είναι προεγχειρητική, πρέπει το χειρουργείο να προγραμματίζεται 5 - 6 εβδομάδες μετά την εφαρμογή της, έτσι ώστε να παρεμβληθεί ένα επαρκές μεσοδιάστημα, για να βελτιωθεί η γενική κατάσταση του ασθενή.

Με στόχο την μείωση της τοξικότητας από την ταυτόχρονη χορήγηση χημειο-ακτινοθεραπείας, χρειάζονται επιπλέον μελέτες, με σκοπό την διερεύνηση των αποτελεσμάτων από την εφαρμογή εκτεταμένων, συγκριτικά με περισσότερο εντοπισμένα ακτινοθεραπευτικά πεδία.

### Προτάσεις

Σε ασθενείς με χειρουργήσιμο καρκίνο του οισοφάγου, οι οποίοι είναι ικανοί να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση (Tis-T2N0), η χειρουργική παραμένει η θεραπεία εκλογής. Σε ασθενείς, ωστόσο, με υψηλό κίνδυνο η νόσος να έχει επεκταθεί πέρα από τον μυϊκό χιτώνα (T3,T4) ή με νόσο στους λεμφαδένες (N1 ή M1a), ο συνδυασμός των τριών θεραπευτικών μεθόδων (χειρουργική και χημειο-ακτινοθεραπεία), εάν μπορεί να εφαρμοσθεί, θεωρείται η θεραπεία εκλογής.

Σε ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι δυνατόν να χειρουργηθούν ή δεν επιθυμούν να χειρουργηθούν, η επικρατούσα σήμερα θεραπευτική προσέγγιση είναι η χορήγηση ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας (εξωτερική ακτινοθεραπεία με 5-FU και πλατίνα). Πρέπει ωστόσο, να ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα και άλλων φαρμάκων, σε αυτούς τους συνδυασμούς. Οι ταξάνες π.χ., φαίνεται ότι παίζουν ρόλο στην θεραπεία αυτών των καρκινωμάτων. Η εφαρμογή τους χρονικά και σε σχέση με το 5-FU και την πλατίνα, μένει να καθοριστεί. Και άλλα φάρμακα ωστόσο, με διάφορους στόχους δράσης, δοκιμάζονται κλινικά, σε διάφορες κλινικές μελέτες. Τέτοια φάρμακα είναι, η Oxaliplatin (ανάλογο της πλατίνας), μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το Cetuximab, με στόχο τον EGFR υποδοχέα, καθώς επίσης και το irinotecan, ο αναστολέας του ενζύμου τοποϊσομεράση I και το Xeloda (Capecitabine), αντί για 5-FU, δεδομένου ότι παρουσιάζει μικρότερη τοξικότητα. Η συνεισφορά της ακτινοθεραπείας, σε συνδυασμό με τα νέα φάρμακα, μένει επίσης να αποδειχθεί.

Σε ασθενείς με νόσο σταδίων (T4,N0-1), οι οποίοι δυνητικά μπορεί να χειρουργηθούν, αποδεκτές θεραπευτικές μέθοδοι θεωρούνται είτε η ριζική χημειο-ακτινοθεραπεία, ή η εφαρμογή προεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας και εν συνεχεία, η χειρουργική επέμβαση. Ο ρόλος της συμπληρωματικής διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας, ερευνάται. Ο ρόλος της βραχυθεραπείας επίσης, μένει να καθοριστεί.

Συνοπτικά, ερωτήματα που ακόμη σήμερα μένουν αναπάντητα, είναι: 1) ποιος είναι ο βέλτιστος αριθμός των κύκλων χημειοθεραπείας που πρέπει να εφαρμοσθούν; 2) Ποιος είναι ο βέλτιστος χρόνος χορήγησής τους; 3) Ποια είναι η θέση των νέων φαρμάκων; και ποια η τοξικότητα που προκαλούν; 4) Ποια είναι η βέλτιστη δόση και τα πεδία ακτινοθεραπείας; 5) Ποιος είναι ο ρόλος της υπερκλασματοποιημένης ακτινοθεραπείας, της βραχυ-

θεραπείας και της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας;

### Το μέλλον

Η ακριβέστερη σταδιοποίηση της νόσου, η βελτίωση των χειρουργικών τεχνικών και η εφαρμογή χημειοθεραπείας με νέα περισσότερα αποτελεσματικά φάρμακα, αναμφισβήτητα υπόσχονται καλύτερα αποτελέσματα, στο μέλλον.

Με την ραγδαία εξέλιξη της τεχνολογίας, η μοντέρνα ακτινοθεραπεία, με τον τρισδιάστατο σχεδιασμό, με μονάδες σύγχρονης τεχνολογίας για την εφαρμογή νέων τεχνικών όπως, σύμμορφη ακτινοθεραπεία, ακτινοθεραπεία με διαμορφούμενη ένταση της δόσης ακτινοβολίας (IMRT), θα συμβάλλει αποφασιστικά στην βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ferlay J, Bray E, Pisani P, et al.: GLOBOCAN 2000-Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. 2001
2. Devesa SS, Blot WJ, Frangioni JF Jr: Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 83:2049-2053, 1998
3. Daly JM, Karnell LH, Menck HR: National cancer data base report on esophageal carcinoma. *Cancer* 78:1820-1828, 1996
4. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al.: Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 340:825-831, 1999
5. Chow WH, Blot WJ, Vaughn TL, et al.: Body mass index and risk of adenocarcinoma on the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 90:150-155, 1998
6. King RM, Pairolero PC, Trastek VF, et al.: Ivor-Lewis esophagogastrectomy for carcinoma of the esophagus: early and late functional results. *Ann Thorac Surg* 44:119, 1987
7. Keane TJ, Harwood AR, Rider WD, et al.: Concomitant radiation and chemotherapy for squamous cell carcinoma of esophagus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 10:89, 1984
8. Langer M, Choi NC, Orlow E, et al.: Radiation therapy alone or in combination with surgery in the treatment of carcinoma of the esophagus. *Cancer* 58:1208, 1986
9. Herskovic A, Leichman L, Lattin P, et al.: Chemo/radiation with and without surgery in the thoracic esophagus: The Wayne State experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 15:655, 1988
10. Poplin E, Fleming T, Leichman L, et al.: Combined therapies for squamous-cell carcinoma of the esophagus: A Southwest Oncology Group Study (SWOG-8037). *J Clin Oncol* 5:622-628, 1987
11. Al-Saraf M, Martz K, Herkovic A, et al.: Progress report of combined chemo-radiotherapy vs radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: An intergroup study. *J Clin Oncol* 15:277-284, 1997
12. Smith TJ, Ryan LM, Douglas HO Jr., et al.: Combined chemotherapy vs radiotherapy alone for early stage squamous cell carcinoma of the esophagus: A study of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 42:269-276, 1998
13. Nygaard K, et al.: Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy: The second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 16:1104-1110, 1992
14. Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, et al.: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 335:462-467, 1996
15. Forastiere AA, Orringer MB, Perez-Tamayo C, et al.: Concurrent chemotherapy and radiation therapy followed by transhiatal esophagectomy for local-regional cancer of the esophagus. *J Clin Oncol* 8:119-127, 1990
16. Urba S, Orringer M, Turrisi A, et al.: Randomized trial of preoperative chemoradiation vs surgery alone in patients with locoregional esophageal cancer. *J Clin Oncol* 19:305-313, 2001
17. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, et al.: Chemo-radiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 337:161-167, 1997
18. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al.: Perioperative chemotherapy in operable gastric and low oesophageal cancer: Final results of a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971). 41st Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology, Orlando. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 23 (16S) Part I of II: abstract#4001
19. Vokes EE, Mauer AM: Multimodality therapy for esophageal cancer: An emerging role. *Cancer J Sci Am* 4:226-229, 1998
20. Teniere P, Hay J, et al.: Postoperative RT does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus. *Surg Gynecol Obstet* 173:123-130, 1991

# Περιεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία στον καρκίνο στόμαχου

A. Μπάμιας

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η περιεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία αποτελεί κυρίως πεδίο ερεύνης, ενώ η ασάφεια του ρόλου της στην αντιμετώπιση του γαστρικού καρκίνου σχετίζεται επίσης και με τα πτωχά αποτελέσματα της χημειοθεραπείας στην ανεγχειρίτη νόσο. Η μόνη μορφή θεραπείας η οποία θεωρείται καθιερωμένη, κυρίως στις ΗΠΑ, είναι η μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία. Υποστηρίζεται όμως μόνο από μια τυχαιοποιημένη μελέτη, η οποία χαρακτηρίστηκε από ανεπαρκή, σε μεγάλο ποσοστό, χειρουργική αντιμετώπιση και επομένως ο ρόλος της σε ριζική επέμβαση δεν είναι σαφής. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία δεν έχει θέση σαν θεραπεία ρουτίνας. Η προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία μπορεί να επιτύχει την υποσταδιοποίηση σε μικρό αριθμό ασθενών, αλλά τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα. Τέλος η προεγχειρητική χημειοθεραπεία υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα της MAGIC trial, τα οποία, όμως χρειάζονται επιβεβαίωση. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (1):127-129.**

## A. Μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

Σκοπός: Μείωση του ποσοστού των υποτροπών μετά από χειρουργική εξαίρεση τύπου R0.

Στον παρακάτω πίνακα παρατίθενται οι δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας

Συμπεράσματα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας

- Οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν επιμήκυνση της επιβίωσης
- Οι θετικές μελέτες ήταν μόνο Ασιατικές
- Κακός στατιστικός σχεδιασμός σε πολλές μελέτες
- Ανομοιογένεια στην επιλογή ασθενών και στην επιλογή χημειοθεραπείας
- Η χημειοθεραπεία που χρησιμοποιήθηκε ήταν

μέτρια αποτελεσματική με τα σημερινά δεδομένα

Λόγω των παραπάνω μειονεκτημάτων διενεργήθηκαν μεταanalύσεις των τυχαιοποιημένων μελετών. Οι μεταanalύσεις αυτές αναφέρονται κατωτέρω

Με βάση τα εκτεθέντα δεδομένα μπορεί να θεωρηθεί ότι η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία δεν συνιστάται σαν θεραπεία ρουτίνας στον πλήρως εξαιρεθέντα καρκίνο στομάχου εκτός εάν ο άρρωστος εντάσσεται σε προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη

## B. Μετεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία

Ο ρόλος της διερευνήθηκε στην μελέτη των MacDonald et al, 2001. Ο σχεδιασμός της μελέτης περιέλαβε 552 ασθενείς. Κριτήρια επιλογής:

Ριζική εξαίρεση, στάδια IB-IVM0, τουλάχιστον 1500 kcal ημερησίως, θεραπεία 3-7 εβδομάδες

**Δημοσιευμένες τυχαιοποιημένες μελέτες μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας**

Μελέτη	Έτος	Θεραπεία	Αρ	5-ετής επιβίωση (%)	P
Imanaga	1977	MMC vs. Surgery	525	68 vs. 84	.05
Nakajima	1978	MMC vs. Surgery	430	52 vs. 44	NS
Nakajima	1980	MMC vs. MMC/FU/Ara C vs. Surgery	120	64 vs. 67 vs. 56	.05
Ochiai	1983	MMC/FU/Ara C + tegafur vs. MMC/FU/Ara C vs. Surgery	138	36 vs. 18 vs. 31	.05
Nakajima	1984	MMC/FU/Ara C + tegafur vs. MMC/FU/Ara C vs. Surgery	243	68 vs. 62 vs. 62	NS
Maehara	1990	MMC/FU/PSK vs. Surgery	265	57 vs. 45	.03
Coombes	1990	FAM vs. Surgery	281	45 vs. 35	NS
Fujii	1994	MMC/FU 6 months vs. MMC/FU 12 months vs. Surgery	176	51 vs 72 vs. 56	NS
Lise	1995	FAM vs. Surgery	314	43 vs. 40	NS
MacDonald	1995	FAM vs. Surgery	193	37 vs. 32	NS
Nakajima	1999	MMC/FU + UFT vs. Surgery	573	83 vs 86	NS
Bajetta	2002	EAP vs. Surgery	274	52 vs. 42	NS
Nashimoto	2003	MMC/FU/Ara C + tegafur vs. Surgery	250	91 vs. 86	NS
Bouche	2005	5FU/CDDP vs. Surgery	260	46 vs. 42	NS

**Μεταanalύσεις τυχαιοποιημένων μελετών**

Μεταανάλυση	Έτος	Μελέτες	Αρ	Odds Ratio	95% CI	Συμπεράσματα
Hermans	1993	11	2,096	0.88	0.78-1.08	Χωρίς όφελος από την χημειοθεραπεία
Earle and Maroun	1999	13	1,990	0.80	0.66-0.97	Μικρό όφελος, πιθανόν κυρίως σε N+
Mari	2000	20	3,658	0.82	0.75-0.89	Μικρό όφελος
Janunger	2002	21	3,962			Σημαντική
			Overall	0.84	0.74-0.9	ανομοιογένεια
			Western studies	0.96	0.83-1.12	μελετών. Όφελος
			Asian studies	0.58	0.44-0.76	μόνον σε Ασιατικές μελέτες. Δεν συιστάται η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία

μετά το χειρουργείο

Τυχαιοποίηση

Εγχείρηση έναντι Εγχείρησης + 5FU/LV x 1 + ΑΚΘ 4500cG + 5FU/LV x 2

Τα αποτελέσματα της μελέτης παρατίθενται στον ακόλουθο πίνακα

**Συμπεράσματα της μελέτης**

- Παρά το γεγονός ότι το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε θεωρείται ανεπαρκές, διαπιστώθηκε όφελος στο σκέλος της ΧΜΘ+ΑΚΘ και η θεραπεία αυτή χορηγείται εκτός μελετών στην πλειοψηφία των ασθενών

	Επιβίωση		Ελεύθερη-νόσου επιβίωση	
	3-ετής	Μείωση πιθανότητας θανάτου	3-ετής	Μείωση πιθανότητας υποτροπής
Εγχείρηση	41%		31%	
Εγχείρηση+ Χημιο-Ακτινοθεραπεία	50%	35%	48%	52%
		P=0.005		P<0.001

νών στις ΗΠΑ

- Παραμένει το ερώτημα εάν οφελούνται άρρωστοι που υποβάλλονται σε πληρέστερη επέμβαση από αυτές που υπεβλήθησαν οι ασθενείς στην συγκεκριμένη μελέτη και ιδιαίτερα σε επέμβαση τύπου D2

### Γ. Προεγχειρητική χημειοθεραπεία

Σκοπός: Αύξηση του ποσοστού των χειρουργικών εξαιρέσεων τύπου R0

Πλεονεκτήματα έναντι μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας

- Έγκαιρη αντιμετώπιση μικρομεταστατικής νόσου
- Υποσταδιοποίηση της τοπικής νόσου
- Καλύτερη δράση χημειοθεραπείας (δεν διαταράσσεται η αγγείωση του όγκου)
- Καλύτερη ανοχή θεραπείας (προηγείται της γαστρεκτομής)
- Εκτίμηση αποτελέσματος της χημειοθεραπείας (in vivo ευαισθησία)

Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από μελέτες παρατήρησης. Υποσταδιοποίηση αρχικά ανεγχείρητων όγκων μπορεί να επιτευχθεί. Σε περίπτωση που επιτευχθεί εξαίρεση R0, η πρόγνωση είναι παρόμοια με εκείνη ασθενών με αρχικά εξαίρεσιμους όγκους παρόμοιων σταδίων

Πρόσφατα ολοκληρώθηκε η πιό σημαντική

μελέτη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας

Η μελέτη είναι η MAGIC trial (2005) και περιέλαβε 503 ασθενείς με εξαιρέσιμο καρκίνο. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν μεταξύ εξαίρεσης και θεραπείας με ECFx3+ Εξαίρεση + ECFx3

Η διαφορά στην 5ετή επιβίωση ήταν 23% έναντι 36% (HR: 0.75, p=0.009)

Η θέση της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας μπορεί να συνοψισθεί ως εξής:

- Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία δεν αποτελεί θεραπεία ρουτίνας στον εξαιρέσιμο καρκίνο στομάχου
- Η μελέτη MAGIC έδειξε θετικά αποτελέσματα, τα οποία πρέπει να επιβεβαιωθούν. Η πλήρης ανάλυση των αποτελεσμάτων θα αναδείξει την ποιότητα της χειρουργικής θεραπείας, δεδομένου ότι η 5-ετής επιβίωση των ασθενών που δεν πήραν περιεγχειρητική θεραπεία είναι σχετικά χαμηλή
- Σε μη εξαίρεσιμους όγκους, η προεγχειρητική χημειοθεραπεία αποτελεί την μόνη θεραπευτική μέθοδο που μπορεί να επιτύχει επαρκή υποσταδιοποίηση του όγκου και να οδηγήσει σε ριζική εξαίρεση με σημαντικό όφελος στην προγνωση

### Δ. Προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία

Υπάρχουν λίγα δεδομένα από μελέτες φάσης II

	ΧΜΘ (Ακτινοευαισθητοποιός παράγων)	R0	Υποσταδιοποίηση	pCR	Επιβίωση (μήνες)
Ajani 2004	5FU CDDP (5FU)	70%	T3: 19/21 N: 7/13	30%	<u>Ενδιάμεση</u> Όλοι οι ασθενείς: 38 Ασθενείς με ανταπόκριση: 64 Ασθενείς χωρίς ανταπόκριση: 13
Ajani 2005	5FU CDDP Paclitaxel (5FU+P)	78%	T3: 26/35 N: 12/23	20%	<u>Θάνατοι</u> Ασθενείς με ανταπόκριση: 0/8 Ασθενείς χωρίς ανταπόκριση: 8/32

## Η ακτινοθεραπεία στον καρκίνο του στομάχου

Γ.Α. Πλατανιώτης

### Μετεγχειρητική ΑΚΘ-ΧΜΘ

Η επικουρική θεραπεία στον καρκίνο του στομάχου έχει σημαντική θέση, με δεδομένο το σημαντικό ποσοτό των υποτροπών μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας (ΑΚΘ) με χημειοθεραπεία (ΧΜΘ) μπορεί μειώσει την πιθανότητα τοπικής υποτροπής (ΑΚΘ με ακτινευσιοθητοποίηση από την ΧΜΘ) αλλά και μεταστάσεων (ΧΜΘ), οπότε ως επικουρική αγωγή φαίνεται δικαιολογημένη.

Η μελέτη που έχει επηρεάσει την κλινική πρακτική είναι αυτή των MacDonald και συν. του Intergroup 0116<sup>1</sup>. Στην τυχαίοποιημένη αυτή μελέτη, μετά από ριζική χειρουργική εξαίρεση του νεοπλάσματος, οι ασθενείς είτε δεν έλαβαν άλλη θεραπεία (n=275), είτε υποβλήθηκαν στο ακόλουθο σχήμα (n=281): ένας πενήνήμερος κύκλος 5-FU με λευκοβορίνη ακολουθείτο από 45 Gy ακτινοθεραπείας. Κατά τις πρώτες 4 και τις τελευταίες 3 μέρες της ΑΚΘ χορηγούνταν επίσης 5-FU με λευκοβορίνη. Έναν μήνα μετά το τέλος της ΑΚΘ ακολουθούσαν δύο κύκλοι 5-FU/λευκοβορίνη. Ποσοτό 85% των ασθενών είχαν διηθημένους λεμφαδένες, ενώ 68% ήσαν T3/T4. Η επιβίωση στα 3 χρόνια ήταν 52% προς 41% (p=0.03) υπέρ της μετεγχειρητικής θεραπείας. 41% των ασθενών παρουσίασε τοξικότητα grade 3 και 4, κυρίως αιματολογική και από το ΓΕΣ. Οι θάνατοι οφειλόμενοι στη θεραπεία ήσαν 1% και οφείλονταν σε πνευμονική ίνωση (n=1), καρδιοτοξικότητα (n=1) και ουδετεροπενία (n=1).

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης ανακοινώθηκαν το 2001 και με μεγαλύτερο χρόνο παρακολούθησης-6 χρόνια-το 2004<sup>2</sup>. Ο ενδιάμεσος χρό-

νος επιβίωσης ήταν 35 μήνες για την ομάδα της ΑΚΘ-ΧΜΘ και 26 μήνες για την ομάδα της αμιγούς χειρουργικής (p=0,006, HR=1,31, CI: 1,08-1,61).

Ένα σημείο που έτυχε κριτικής ήταν το χαμηλό ποσοστό εκτομής D2 (10%) αλλά και το υψηλό ποσοστό εκτομής μικρότερης από D1, γεγονός που αντανάκλα την συνηθέστερη πρακτική στην Β. Αμερική. Μερικοί υποστηρίζουν ότι ίσως δεν φαινόταν θεραπευτικό όφελος του συνδυασμού εάν είχε εφαρμοστεί πιο εκτεταμένη λεμφαδενοεκτομή. Πράγματι όταν εξετάστηκαν οι ασθενείς που υποβλήθηκαν μόνο σε D2 εκτομή, δεν παρατηρήθηκε διαφορά στις δύο ομάδες. Ωστόσο επειδή ο αριθμός των ασθενών αυτών ήταν μικρός (10%), το ανωτέρω ερώτημα θεωρείται αναπάντητο<sup>3</sup>.

### Προεγχειρητική ΑΚΘ-ΧΜΘ

Σε πρόσφατη μελέτη χορηγήθηκαν προεγχειρητικώς 2 κύκλοι των 28 ημερών με 5FU, λευκοβορίνη και πλατίνα ακολουθούμενοι από 45 Gy ακτινοθεραπείας με ταυτόχρονη 5-FU. Από τους 33 ασθενείς που χειρουργήθηκαν, εκτομή R0 επιτεύχθηκε σε 70% και πλήρης παθολογοανατομική ανταπόκριση παρατηρήθηκε στο 30%. Η ενδιάμεση επιβίωση ήταν 33,7 μήνες για όλους τους ασθενείς, ενώ για αυτούς με πλήρη ανταπόκριση στην ΧΜΘ/ΑΚΘ ήταν 63,9 μήνες και για αυτούς με μερική ανταπόκριση ήταν 12,6 μήνες (p=0,03). Καταγράφηκαν 2 θάνατοι οφειλόμενοι στη θεραπεία<sup>4</sup>. Ανάλογες μελέτες με προεγχειρητικό χειρισμό που περιλαμβάνει Ακτινοθεραπεία είναι σε εξέλιξη. Σε μία άλλη μελέτη από την Κίνα με 370 ασθενείς, η προεγχειρητική χορήγηση αμιγούς ΑΚΘ είχε ως αποτέλεσμα αύξηση του ποσοστού της επιβίωσης στα 5 και

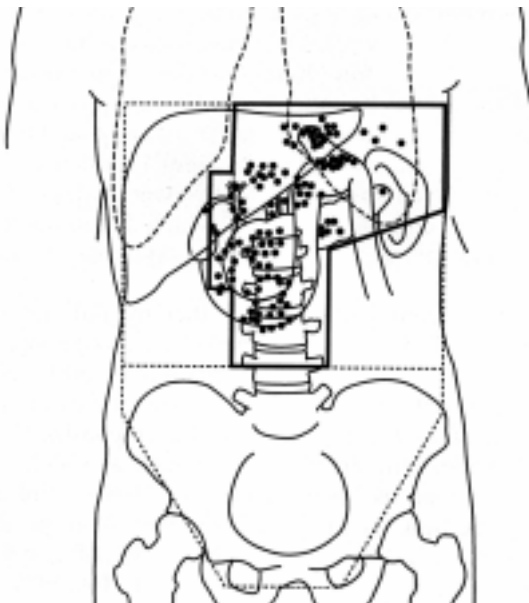
10 χρόνια αλλά δεν μείωσε το ποσοτό μεταστάσεων<sup>5</sup>. Αποτελέσματα της μελέτης RTOG 9904 αναμένονται<sup>3</sup>.

### Ακτινοθεραπεία-τεχνική

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται ως επικουρική μετά τη χειρουργική επέμβαση είτε για παρηγορικούς λόγους<sup>6</sup>. Επειδή δεν μπορεί να χορηγηθεί υψηλή συνολική δόση και επειδή ο καρκίνος του στομάχου θεωρείται ακτινοάντοχος, δεν μπορεί να χορηγηθεί αμιγής με στόχο την ίαση ακτινοθεραπεία. Σε κέντρα του εξωτερικού εφαρμόζεται η ακτινοβολήση με δέσμη ηλεκτρονίων στο ανοιχτό χειρουργικό πεδίο κατά τη διάρκεια της επέμβασης (διεγχειρητική ακτινοθεραπεία).

Η ΑΚΘ εκτελείται συνήθως με προσθιοπίθια πεδία διαστάσεων 15x15 εκατ. που περιλαμβάνουν σημαντικό τμήμα της περιτοναϊκής κοιλότητας. Αυτό συμβαίνει για συμπεριληφθούν όλες οι λεμφαδενικές ομάδες που είναι σε κίνδυνο, αλλά και οι περιοχές του βλεννογόνου που είναι σε απόσταση ακόμη και 2-5 εκατοστών από το όριο εκτομής<sup>7</sup> (Εικόνα 1). Σε όγκους της γαστροοισοφαγικής συμβολής περιλαμβάνονται 3-5 εκατοστά από τον οισοφάγο, οπότε η ακτινοβολήση τμημάτων της καρδιάς και του πνεύμονα, είναι αναπόφευκτη.

Η **ακτινοβολητέα περιοχή** καθορίζεται με βάση τα εξής όρια:



**Εικόνα 1.** Τα προσθιοπίθια πεδία για την ακτινοθεραπεία του καρκίνου του στομάχου.

Άνω όριο: το κάτω όριο του Θ9 ή Θ8 για να καλυφθούν οι λεμφαδένες του αλλήρειου τρίποδα, η γαστροοισοφαγική συμβολή, ο θόλος του στομάχου και το αριστερό ημιδιάφραγμα.

Κάτω όριο: το κάτω όριο του Ο3 για να καλυφθούν οι γαστροδωδεκαδακτυλικοί λεμφαδένες και το πυλωρικό άντρο.

Αριστερό όριο: περιλαμβάνει τα 2/3-3/4 του αριστερού ημιδιαφράγματος για να καλυφθούν οι σπληνικοί λεμφαδένες και ο θόλος του στομάχου.

Δεξιό όριο: 3-4 εκατοστά δεξιά από τα σπονδυλικά σώματα για να καλυφθούν το πυλωρικό άντρο (όταν ενδεικνύται), η πύλη του ήπατος και οι γαστροδωδεκαδακτυλικοί λεμφαδένες

Χορηγείται χαμηλή ημερήσια δόση 1,6-1,8 Gy και σχετικά χαμηλή συνολική δόση 45 Gy αφού στα πεδία ακτινοβολήσης συμπεριλαμβάνονται ακτινευαίσθητα όργανα όπως οι νεφροί, ο νωτιαίος μυελός, τμήμα του ήπατος και το λεπτό έντερο. Στους εγγύς εντοπισμένους όγκους περιλαμβάνεται στα πεδία το 50% του αριστερού νεφρού, ενώ σε όγκους που εντοπίζονται στο πυλωρικό στόμιο και μάλιστα τα όρια εκτομής ήταν θετικά ή πολύ κοντά στη νόσο, μπορεί να περιλαμβάνεται και τμήμα του δεξιού νεφρού. Κατά την εξομοίωση συνιστάται η χορήγηση ΕΦ σκιαγραφικού για να απεικονιστούν οι νεφροί και να προστατευθούν με blocks. Επίσης χορηγείται γαστρογραφίνη από το στόμα για να διευκολύνεται η απεικόνιση του λεπτού εντέρου και η όσο το δυνατό προστασία του. Επίσης δεν πρέπει να ακτινοβολείται πάνω από το 60% του ήπατος με δόση πάνω από 30 Gy. Σε όγκους του καρδιοοισοφαγικού στομίου όπου ακτινοβολείται τμήμα του οισοφάγου, μπορεί να περιλαμβάνεται και η καρδιά στα πεδία ακτινοβολήσης. Σ αυτήν την περίπτωση δεν πρέπει να υπερβαίνουμε τα 40 Gy όταν περιλαμβάνεται το 1/3 της καρδιάς. Για τον ευκολότερο καθορισμό των ανωτέρω δόσεων σε όργανα, είναι χρήσιμος ο τρισδιάστατος σχεδιασμός και η κατασκευή διαγραμμάτων δόσης-όγκου (DVH, Dose Volume Histograms). Αυτό απαιτεί από τον ακτινοθεραπευτή ιδιαίτερη εκπαίδευση στην εγκάρσια απεικόνιση και τον σχεδιασμό της ακτινοβολητέας περιοχής στις τομές της αξονικής τομογραφίας.

### Μετακτινικές αντιδράσεις και φροντίδα του ασθενούς

Κατά τη διάρκεια της ΑΚΘ παρατηρούνται ανορεξία, ναυτία, έμετος και καταβολή. Αντιμετωπίζονται με κατάλληλη αγωγή με αντιόξινα, ρανι-

τιδίνη και ισχυρά αντιεμετικά όπως ανταγωνιστές 5-HT<sub>3</sub>. Πάντως η έκκριση πεψίνης και υδροχλωρικού οξέως περιορίζονται μετά από δόσεις 15-35 Gy, γι αυτό και η ακτινοβολία έχει χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν για τη θεραπεία του πεπτικού έλκους. Ο ασθενής πρέπει να τρέφεται με επαρκή ποσότητα θερμίδων και κάθε εβδομάδα να ζυγίζεται. Όψιμα αποτελέσματα στο στομάχο δεν παρατηρούνται για τις δόσεις έως 45 Gy με συμβατικό κερματισμό. Μερικοί συνιστούν προφυλακτική χορήγηση Η-2 αναστολέων επί 1-2 χρόνια μετά την ακτινοβολία, ιδίως σε ασθενείς με υπολειμματικό στομάχο. Συμπληρώματα σιδήρου, βιταμίνης Β12 και ασβεστίου συνιστώνται επίσης καθώς μετά την γαστρεκτομή και την ακτινοβολία δεν απορροφώνται επαρκώς. Ιδιαίτερα η έλλειψη γαστρικού οξέος μπορεί να καθιστά δύσκολη την απορρόφηση του σιδήρου, και γιαυτό συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση κάποιας όξινης ουσίας (πχ χυμός πορτοκάλι) μαζί με τη λήψη σιδήρου από το στόμα.

Η ακτινοβολία με δόση μεγαλύτερη από 40 Gy για όγκο ήπατος μεγαλύτερο από το 1/3 του οργάνου, θα πρέπει να αποφεύγεται. Η ακτινοβολία του ήπατος μπορεί να επιφέρει αύξηση στην αλκαλική φωσφατάση και την SGOT, με ταυτόχρονη φυσιολογική τιμή της χολερυθρίνης.

Η μέγιστη ανεκτή δόση όταν ακτινοβολείται ολόκληρος ο νεφρός είναι 25 Gy. Απώλεια της λειτουργίας του παρατηρείται με δόση μεγαλύτερη από 30 Gy οπότε μπορεί να εμφανιστούν οξεία νεφρίτιδα (6 μήνες), χρόνια νεφρίτιδα (18 μήνες) και υπέρταση. Απεικονιστικά ο νεφρός εμφανίζεται ρικνός.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-730.
2. Macdonald JS, Smalley S, Benedetti J, et al: Postoperative combined radiation and chemotherapy improves disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in resected adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: Update of the results of Intergroup Study INT- 0116 (SWOG 9008). Presented at the Am Soc Clin Oncol Gastrointestinal Cancers Symposium, San Francisco, CA, January 22-24, 2004 (abstr 6)
3. Lim L, Michael M, Mann GB, and Leong T. Adjuvant Therapy in Gastric Cancer. *Jour Clin Oncol* 2005; 23: 6220-6232
4. Ajani JA, Mansfield PF, Janjan N, et al: Multi-institutional trial of preoperative chemoradiotherapy in patients with potentially resectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2774-2780
5. Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, et al: Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC): Report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 42:929-934
6. Chao Clifford KS, Perez CA, Brady LW. Radiation Oncology. Management Decisions. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002.
7. Smalley SR, Gunderson L, Tepper J et al. Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2002; 52: 283-293.

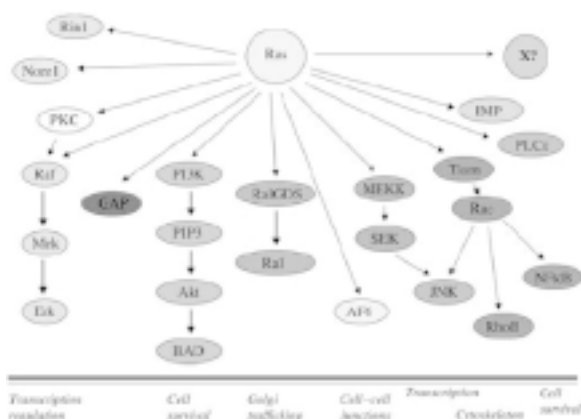
## Αναστολείς πρωτεασώματος και φαρνεσυλτρανσφεράσης

Γ. Πενθερουδάκης

Η οικογένεια των ras γονιδίων περιλαμβάνει τρία λειτουργικά γονίδια, τα H-ras, K-ras, N-ras τα οποία κωδικοποιούν τέσσερις πρωτεΐνες, τις H-ras, Ki4A-ras, Ki4B-ras και N-ras αντίστοιχα. Επιδημιολογικά μοριακά δεδομένα δείχνουν ότι ras μεταλλάξεις συμβαίνουν συχνά στις ανθρωπίες κακοήθειες (30-90%), πρώιμα κατά την ανάπτυξη του νεοπλασματικού κλώνου, αν και από μόνες τους δεν είναι επαρκείς για την κακοήθη μετάλλαξη ενώ σε πλέον όψιμο στάδιο περαιτέρω συσσώρευση γενετικών βλαβών τις καθιστούν λιγότερο σημαντικές<sup>1</sup>.

Οι ras πρωτεΐνες καθίστανται λειτουργικές μόνο μετά από προσθήκη φαρνεσυλικής ομάδας (15 C ισοπρενυλική ομάδα), καρβοξυμεθυλίωση και προσθήκη παλμιτουλικής ομάδας, ώστε να συνδεθούν στην εσωτερική επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Εκεί, συνδεδεμένες με GTP ενεργοποιούν διαβιβαστές με ποικίλλες λειτουργικές αποστολές. Οι οδοί μεταβίβασης σήματος που ελέγχονται από ras πρωτεΐνες ελέγχουν κυτταρικές διεργασίες όπως ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και επιβίωση, η απόπτωση, αναδιοργάνωση του κυτταροσκελετού, η κυτταρική μετανάστευση και αγγειογένεση (Εικόνα 1)<sup>2</sup>.

Μόρια τα οποία αναστέλλουν την φαρνεσυλοτρανσφεράση, το ένζυμο που επιτελεί την ras φαρνεσυλίωση, ονομάζονται FTI (Farnesyl transferase inhibitors) και αναπτύχθηκαν είτε με ορθολογιστικό σχεδιασμό στο εργαστήριο είτε με screening βιβλιοθηκών συνδυαστικής χημείας. Οι ουσίες αυτές προσφέρουν την προοπτική της αναστολής κυτταρικών οδών επιβίωσης, πολλα-



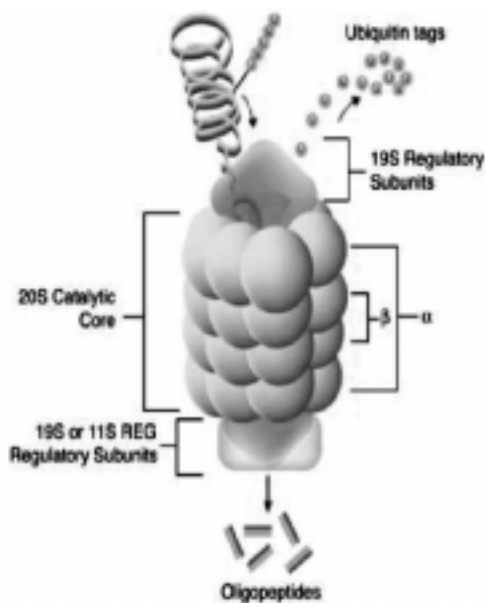
Εικόνα 1. Ras οδοί ενδοκυττάριας μεταβίβασης σήματος

πλασιασμού και μετανάστευσης του νεοπλασματικού κλώνου. Πειράματα σε νεοπλασματικές κυτταρικές σειρές έδειξαν πρόκληση απόπτωσης με FTI σε κύτταρα με H-ras μεταλλάξεις και σε κύτταρα με wild type H-ras, K-ras, N-ras. Πειράματα σε ξενομοσχεύματα και σε διαγονιδιακά ποντίκια έδειξαν κυτταροστατική ή κυτταροτοξική δράση των FTI ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη ras μεταλλάξεων και χωρίς να επιτυγχάνεται αναστολή της φαρνεσυλίωσης της ras πρωτεΐνης. Τα δεδομένα αυτά δημιούργησαν ενθουσιασμό αλλά συγχρόνως κατέδειξαν τις ανεπαρκείς γνώσεις του τρόπου δράσεως των FTI. Δεν υπάρχει ακόμα ασφαλής βιολογική ερμηνεία του αντινεοπλασματικού αποτελέσματος τους, ούτε έχουν βρεθεί ικανοποιητικά βιοχημικά surrogate παράμετροι συνδεδεμένες με την κλινική έκβαση<sup>3</sup>.

To FTI tipifarnib (Zarnestra, Ortho-Biotech)

δοκιμάστηκε σε μελέτες φάσεως II σε αρρώστους με καρκίνο πνεύμονος, παγκρέατος, μαστού και σε μελέτες φάσεως III συγκρινόμενο με συμβατική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και παγκρέατος. Τα αποτελέσματα της tirifarnib θεραπείας ήταν μάλλον απογοητευτικά, καθώς παρατηρήθηκαν ελάχιστες μερικές υφέσεις. Παρομοίως, η εμπειρία από μελέτες φάσεως II χρήσης Itonafarnib (Sarasar, Schering-Plough), BMS 214662 (Bristol Myers Squibb) και L778123 (Merck) έδειξε περιορισμένη δραστηριότητα στους συμπαγείς όγκους, με την κλινική έρευνα να στρέφεται στον συνδυασμό τους με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία (in vitro συνεργεία). Τα πλέον ελπιδοφόρα αποτελέσματα επιτεύχθηκαν με tirifarnib σε αρρώστους με υψηλού κινδύνου οξεία μυελογενή λευχαιμία και μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο (ποσοστό απάντησης 33%) και μυέλωμα (64% σταθεροποίηση νόσου)<sup>4,5</sup>. Η ενδεδειγμένη διαλεύκανση της μοριακής φαρμακολογίας των FTI ίσως οδηγήσει σε βελτίωση της αποτελεσματικότητάς τους. Πέραν του ras, τριάντα πρωτεΐνες του κυττάρου είναι γνωστό ότι απαιτούν φαρνεσυλίωση και προς το παρόν δεν είναι γνωστό αν η αντινεοπλασματική δράση εξασκείται μέσω αναστολής φαρνεσυλίωσης της ras, άλλων πρωτεϊνών ή μέσω συνδυασμένης αναστολής φαρνεσυλίωσης πολλών στόχων. Επιπλέον, η προσθήκη σε τέτοιες πρωτεΐνες γερανυλγερανυλικής ομάδας αντί για φαρνεσυλικής αντιπροσωπεύει μηχανισμό διαφυγής του όγκου που θα μπορούσε να ανασταλεί με διπλούς αναστολείς (FTI και GGTI).

Το πρωτεάσωμα είναι πολυκαταλυτικό ενζυμικό σύμπλεγμα το οποίο βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα και αποτελείται από τον 20S καταλυτικό πυρήνα και τις 19S ρυθμιστικές υπομονάδες. Πρωτεϊνικά μόρια με σημαντικό ρόλο για τον έλεγχο του κυτταρικού κύκλου, τον πολλαπλασιασμό, κυτταρική προσκόλληση-μετανάστευση και απόπτωση, συνδέονται με άλυσο πολύ-ουμπικουιτίνης (tagging) και αποδομούνται στο πρωτεάσωμα (Εικόνα 2)<sup>6</sup>. Προκλινικά δεδομένα δείχνουν ότι η αναστολή του πρωτεασώματος απορρυθμίζει τις ζωτικές αυτές κυτταρικές διεργασίες με επικράτηση προ-αποπτωτικών ερεθισμάτων και κυτταρικό θάνατο. Πειράματα σε νεοπλασματικές κυτταρικές σειρές και σε ξενομοσχεύματα μυελώματος και συμπαγών όγκων απέδειξαν ότι η αναστολή του πρωτεασώματος προκαλεί αύξηση αναστολέων των συμπλεγμάτων κυκλινών/CDK όπως οι p21, p27, σταθεροποίηση των αποπτωτικών μορίων p53, Bax και καταστολή των αντι-αποπτωτικών



Εικόνα 2. Δομή και λειτουργία πρωτεασώματος

Bcl2, Bcl-xL και καταστολή του μεταγραφικού παράγοντα NF-κB μέσω παρεμπόδισης της αποδόμησης του αναστολέα του, IκB<sup>7</sup>.

Ο πρώτος ισχυρός αναστρέψιμος αναστολέας του πρωτεασώματος που αναπτύχθηκε είναι το bortezomib (PS341, Velcade, Millenium), που επέδειξε αναστολή κυτταρικού πολλαπλασιασμού και απόπτωση ευαίσθητων και ανθεκτικών κυτταρικών σειρών μυελώματος, λεμφώματος μανδύα και ποικίλων συμπαγών όγκων καθώς και συνεργική κυτταροτοξική δράση με δεξαμεθαζόνη και χημειοθεραπευτικούς παράγοντες σε ξενομοσχεύματα. Στις μελέτες SUMMIT και CREST το bortezomib είχε σημαντική δραστηριότητα σε αρρώστους με ανθεκτικό μυέλωμα, ενώ στην τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή APEX ήταν ανώτερο της δεξαμεθαζόνης, με αποτέλεσμα την FDA και EMEA έγκριση του για την θεραπεία ανθεκτικού μυελώματος<sup>8-10</sup>.

Κλινικές μελέτες φάσεως I/II παρείχαν ενδείξεις ικανοποιητικής δραστηριότητας του bortezomib σε ασθενείς με ανθεκτικό λέμφωμα μανδύα, οξείες λευχαιμίες, low grade λεμφώματα και συμπαγείς όγκους<sup>7</sup>. Η τοξικότητα του παράγοντα συνίσταται σε δοσοεξαρτώμενη αισθητική νευροπάθεια, θρομβοπενία, διάρροια, εξάνθημα και κόπωση, καλά ανεκτά εν γένει. Επί του παρόντος αναπτύσσεται έντονη ερευνητική προσπάθεια για την μελέτη της θέσης του bortezomib στην θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής αρρώστων με μυέλωμα

μα, λεμφώματα και συμπαγείς όγκους, σε συνδυασμό με συμβατικά χημειοθεραπευτικά σχήματα. Η προσπάθεια αυτή συμπληρώνεται από την προκλινική ανάπτυξη νεότερων αναστολέων του πρωτεασώματος, με κλινικά δεδομένα να αναμένονται τα επόμενα έτη.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bos JL. Ras oncogenes in human cancers: a review. *Cancer Res* 1989; 49:4682-89.
2. Prior IA, Hancock JF. Compartmentalization of ras proteins. *J Cell Sci* 2001; 114:1603-08.
3. Appels N, Beijnen JH, Schellens J. Development of Farnesyl Transferase inhibitors: a review. *Oncologist* 2005; 10:565-78.
4. Lancet JE, Karp JE, Gotlib L, et al. Zarnestra (R115777) in previously untreated poor risk AML and MDS : preliminary results of a phase II trial. *Blood* 2002; 100:560a.
5. Alsina M, Fonseca R, Wilson EF, et al. FTI tipifarnib is well tolerated, induces stabilization of disease and inhibits farnesylation and oncogenic/tumour survival pathways in patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 2004; 103:3271-77.
6. Adams J. The proteasome: structure, function and role in the cell. *Cancer Treat Rev* 2003; 29(Suppl 1):3-9.
7. Ludwig H, Khayat D, Giaccone G, et al. Proteasome inhibition and its clinical prospects in the treatment of hematologic and solid malignancies. *Cancer* 2005; 104:1794-1807.
8. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Eng J Med* 2003; 348:2609-17.
9. Jagannath S, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase II study of two doses of bortezomib in relapsed or refractory myeloma. *Br J Hematol* 2004; 127:165-72.
10. Richardson P, Sonneveld P, Schuster MW, et al. Bortezomib or high dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Eng J Med* 2005; 353:2487-98.

# Μετρονομική Χημειοθεραπεία

Ε. Μπριασούλης<sup>1</sup>, Κ. Νεανίδης

## Εισαγωγή

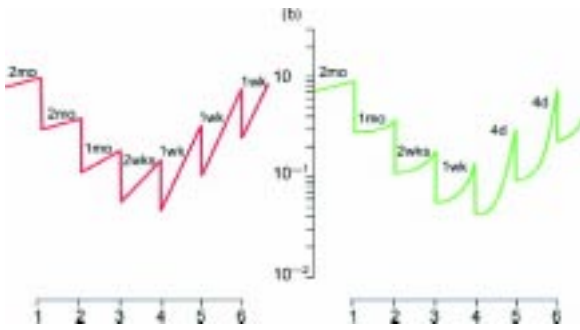
Ο όρος Μετρονομική Χημειοθεραπεία (ΜΧ) χαρακτηρίζει δοσολογικά σχήματα χημειοθεραπείας που αφορούν σε ρυθμικά πυκνή, αδιάλειπτη χορήγηση υποδοξικών δόσεων κυτταροτοξικών φαρμάκων σε μακροχρόνια βάση. Πρόκειται ουσιαστικά για εναλλακτική στρατηγική χορήγησης χημειοθεραπείας η οποία έχει σαν βασικό στόχο τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων των όγκων παρά τα καρκινικά κύτταρα καθ' εαυτά<sup>1</sup>. Ως θεραπευτική πρακτική η ΜΧ βρίσκεται στον αντίποδα της μεγαθεραπείας και προσομοιάζει σε ένα βαθμό με παραλαγή του ονομαζόμενου σχήματος πυκνής χορήγησης [dose-dense] χημειοθεραπείας με διαφορές ως προς την πυκνότητα χορήγησης και το δοσολογικό μέγεθος

Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του καρκίνου έχει επικρατήσει να βασίζεται στην κυκλικά περιοδική χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων σε οριακά ανεκτές δόσεις. Η συμβατική αυτή χρήση της χημειοθεραπείας στοχεύει στην μεγιστοποίηση της δυνατότητας πρόκλησης αναστολής πολλαπλασιασμού των ταχέως αναπτυσσόμενων καρκινικών κυττάρων με σκοπό να επιτύχει το μέγιστο θεραπευτικό όφελος<sup>2,3</sup>. Το στενό όμως «θεραπευτικό παράθυρο» της κυκλικής χημειοθεραπείας μέγιστης ανεκτής δοσολογίας [MTD chemotherapy] καθιστά εξ ορισμού απαραίτητη τη μεσολάβηση διαλειμμάτων 2 έως 4 εβδομάδων μεταξύ των θεραπευτικών συνεδριών για να ανανήψουν οι φυσιολογικοί ιστοί από την κατασταλτική επίδραση των κυτταροτοξικών φαρμάκων.

Δυστυχώς παρά την τεκμηρίωση σημαντικής βιολογικής δρατικότητας σε μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών και την εκτεταμένη κλινική εφαρμογή της, η κυκλική χημειοθεραπεία μέγιστης ανεκτής δοσολογίας απέτυχε να παρατείνει ουσιαστικά την επιβίωση ασθενών με ποικίλους μεταστατικούς καρκίνους<sup>4,5</sup>. Επιπλέον, το όποιο κέρδος ως προς την αποτελεσματικότητα αυτών των θεραπειών θα πρέπει να αντιζυγίζεται με το κόστος σοβαρών συχνά παρενεργειών και μακροχρόνιων επακόλουθων<sup>6-8</sup>. Στην ίδια θεραπευτική λογική μεγιστοποίησης κλινικής αποτελεσματικότητας στηρίχθηκαν και mega-δοσολογικές χημειοθεραπευτικές πρακτικές οι οποίες παρά το υψηλό κοινωνικό (οικονομικό) και προσωπικό (τοξικότητα) κόστος απέτυχαν να τεκμηριώσουν όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους<sup>9-11</sup>. Υποστηρίζεται ότι τα αναγκαιούντα για την ανάνηψη των φυσιολογικών κυττάρων από την καταστολή ελεύθερα θεραπείας μεσοδιαστήματα, αποτελούν βασικό μειονέκτημα της κυκλικής χημειοθεραπείας μέγιστων ανεκτών δόσεων. Συγκεκριμένα, σε αυτούς τους χρόνους δίνεται η δυνατότητα επανεποικισμού των όγκων με ανθεκτικότερους και ταχύτερα αναπτυσσόμενους κυτταρικούς κλώνους, γεγονός που ερμηνεύει την διαπίστωση βραχύχρονης συνήθως ρίκνωσης των καρκινικών όγκων υπό την επίδραση της χημειοθεραπείας (Γράφημα 1)<sup>12,13</sup>

Τα τελευταία χρόνια, καθώς η ιατρική ογκολογική κοινότητα άρχισε να εστιάζει στην σημασία της αγγειογένεσης στη βιολογία του καρκίνου και στις δυνατότητες θεραπευτικών χειρισμών της αγγειογενετικής διαδικασίας<sup>14,15</sup>, ήρθε στην προσοχή των ερευνητών η διαπίστωση ότι τα κυτταροτοξικά φάρμακα εκτός της δράσης τους στα καρκινικά κύτταρα και τα ταχέως πολ-

<sup>1</sup>Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,  
e-mail: ebriasou@cc.uoi.gr



**Γράφημα 1.** Μοντέλα επανεποίκισης καρκινικών όγκων που υποβάλλονται σε κυκλική χημειοθεραπεία μέγιστης ανεκτής δόσης με δοδομένο ότι κάθε χημειοθεραπευτική συνεδρία φονεύει 70% των κυττάρων. [α: με σταθερό ρυθμό επανεποικισμού και βραδεία μείωση του χρόνου διπλασιασμού, β: με επιβραδυμένο ρυθμό απανεποικισμού και επιταχυνόμενη μείωση χρόνου διπλασιασμού] Οι αριθμοί στο άξονα x αναπαριστούν κύκλους χημειοθεραπείας με τρισεβδομαδιαία μεσοδιαστήματα. [Davis, A. *Lancet Oncol* 2001]

λαπλασιαζόμενα φυσιολογικά προσβάλουν και τα ενδοθηλιακά κύτταρα του αγγειακού δικτύου των όγκων<sup>16,17</sup>. Εν τούτοις, τα ελεύθερα μεσοδιάστημα της κυκλικής χημειοθεραπείας δίνουν την δυνατότητα επιδιόρθωσης της βλαβείας αγγείωσης μέσω μηχανισμών επαγωγής πολλαπλασιασμού ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων των όγκων και κινητοποίησης από τον μυελό των οστών προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων<sup>18,19</sup>.

Η δυναμική της επίδρασης της ΜΧ στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την νεοαγγείωση διαφέρει της συμβατικής χημειοθεραπείας. Προκλινικές *in vivo* μελέτες έχουν τεκμηριώσει ότι η πυκνή χορήγηση μικρών δόσεων κυτταροτοξικών φαρμάκων έχει την δυνατότητα να προσβάλει το ενδοθήλιο των όγκων και να επιφέρει παρατεταμένη καταστολή αγγειογένεσης και νεοαγγείωσης των όγκων χωρίς να προσκαλεί ιδιαίτερες περενέργειες σε φυσιολογικούς ιστούς ακόμη και μετά από μακροχρόνια χορήγηση<sup>20-22</sup>. Η διαφορετική δραστηριότητα της μετρονομικής χημειοθεραπείας στους καρκινικούς όγκους και τους υγιείς ιστούς, και η ανάδειξη πλεονεκτήματος θεραπευτικού παραθύρου, σχετίζονται με τις βιολογικές ιδιότητες των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων των αγγείων των όγκων τα οποία και υποστηρίζουν την βιωσιμότητα των καρκινικών όγκων<sup>23</sup>. Σε γενικές γραμμές τα ενδοθηλιακά κύτταρα της νεοαγγείωσης των όγκων αποτελούν ένα ταχέως πολλαπλασιαζόμενο κυτταρικό πληθυσμό ο οποίος

είναι ευαίσθητος σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις κυτταροτοξικών χημειοθεραπευτικών και παράλληλα υπολείπεται σε μοριακές εφεδρείες ανάπτυξης αντοχής.

### Γνωστικό επιστημονικό υπόβαθρο

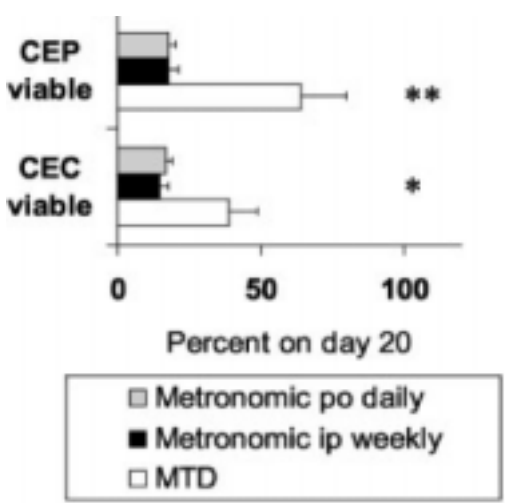
Ένα σύνολο πειραματικών δεδομένων υποστηρίζει ότι ο όρος «αντι-αγγειογενεϊκή θεραπεία» περιγράφει αρκετά πιστά τον θεραπευτικό στόχο της Μετρονομικής Θεραπείας<sup>1</sup>. Η βασική θεραπευτική λογική της ΜΧ στηρίζεται στη θεώρηση ότι η χορήγηση μικρών δόσεων χημειοθεραπείας με πυκνό ρυθμό έχει την δυνατότητα να παρεμποδίζει σταθερά το προσβεβλημένο ενδοθήλιο από του να ανανήψει<sup>24</sup>. Αντίθετα, η συμβατική χημειοθεραπεία φαίνεται ότι πυροδοτεί αντιρροπτική ενεργοποίηση προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων απο τον μυελό<sup>25</sup>.

Η μετρονομική χημειοθεραπεία του καρκίνου βασίζεται στη θεραπευτική αξιοποίηση διακριτών ιδιοτήτων που αφορούν την αγγείωση των όγκων καθώς και τη φυσιολογία και κινητική του ενδοθηλίου της νεοαγγειογένεσης. Χαρακτηριστικά της βιολογίας της νεοαγγειογένεσης των όγκων που υποστηρίζουν την λογική αυτής της θεραπευτικής στρατηγικής είναι τα ακόλουθα:

- Η αγγείωση των όγκων αποτελεί εκ των ων ουκ-άνευ προϋπόθεση βιωσιμότητας των καρκινικών όγκων<sup>26-30</sup>.
- Το ενδοθήλιο της νεοαγγείωσης των όγκων ευρίσκεται σε διαρκώς ασταθή κατάσταση ενεργού πολλαπλασιασμού<sup>31,32</sup>.
- Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα των όγκων έχουν σε σχέση με το ενδοθήλιο των φυσιολογικών ιστών, σημαντικά πιο ταχείς ρυθμούς διπλασιασμού<sup>33</sup>.
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα εκτίθενται άμεσα στις συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων κυτταροτοξικών φαρμάκων σε αντίθεση με τα καρκινικά κύτταρα στα οποία το φάρμακο φθάνει μετά από διείσδυση της βασικής μεμβράνης και της μεσοκυττάριας ουσίας<sup>20</sup>.
- Τα νεοπλασματικά ενδοθηλιακά κύτταρα υποστηρίζονται χαλαρά από αραιά περικύτταρα και μια ατελή βασική μεμβράνη<sup>34</sup>.
- Τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ευαίσθητα σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις κυτταροτοξικών φαρμάκων<sup>35,36</sup>.
- Τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαθέτουν σχετικά περιορισμένους μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής<sup>37-41</sup>.

**Μηχανισμός δράσης**

Η κατανόηση της φυσιολογίας του ενδοθηλίου των αγγείων των όγκων και των μηχανισμών μέσω των οποίων η ΜΧ ασκεί βιολογική δράση στους όγκους αποτελεί αντικείμενο ενεργού έρευνας. Σύμφωνα με δημοσιευμένα επιστημονικά δεδομένα, η μετρονομική χημειοθεραπεία ενεργεί μέσω μηχανισμών αναστολής του πολλαπλασιασμού και επαγωγής απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεοαγγείων των όγκων καθώς επίσης και μέσω καταστολής της κινητοποίησης των κυκλοφορούντων ζώντων ενδοθηλιακών κυττάρων. Υποστηρίζεται ότι η επίδραση της μετρονομικής θεραπείας στα κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά κύτταρα υπερέχει σημαντικά της συμβατικής χημειοθεραπείας στην οποία παρατηρείται φαινόμενο αντιρροπιστικής αναπήδησης<sup>18</sup>. (Γράφημα 2) Μαθηματικά μοντέλα που αναπτύχθηκαν με βάση δεδομένα ροής του αίματος και κυτταρικής κινητικής υποδεικνύουν ότι η δράση της μετρονομικής θεραπείας ασκείται πιθανότατα στα ευαίσθητα πολλαπλασιαζόμενα ενδοθηλιακά κύτταρα που ενεργοποιούνται στην περιφέρεια των καρκινικών όγκων<sup>42-44</sup>. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχουν πειραματικά δεδομένα τα οποία καταδεικνύουν ότι η ΜΧ επιφέρει αντιαγγειογενετικό αποτέλεσμα μέσω επαγωγής έκφρασης της θρομβοσπονδίνης-1, η οποία είναι ένας ισχυρός ενδογενής ανασταλτικός παράγοντας της αγγειογένεσης<sup>45</sup>.



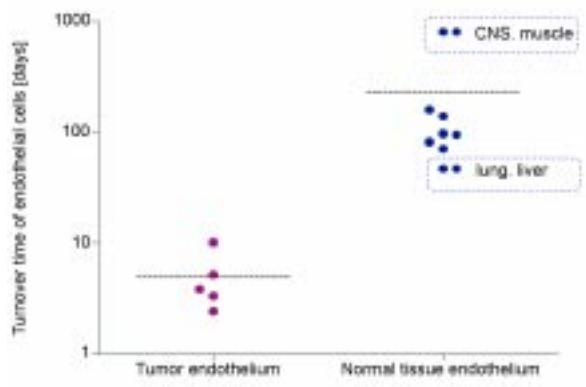
**Γράφημα 2.** Επίδραση μετρονομικής θεραπείας σε κυκλοφορούντα ενδοθηλιακά (CEC) και προγονικά ενδοθηλιακά (CEP) κύτταρα έναντι της επίδρασης συμβατικής χημειοθεραπείας (MTD). [F. Bertolini, *Cancer Res.* 2003]

**Κινητική και ευαισθησία ενδοθηλιακών κυττάρων**

Οι δυο κεντρικοί άξονες χαρακτηριστικών βιολογικών ιδιοτήτων της μικροαγγείωσης των όγκων στους οποίους στηρίζεται η λογική της αντιαγγειογενετικής βάσης της μετρονομικής χημειοθεραπείας, είναι η ταχεία κινητική και η μεγάλη ευαισθησία του ενδοθηλίου των νεόπλαστων αγγείων των όγκων.

Το πρώτο βιολογικά κρίσιμο σημείο, που αποτελεί και κεντρικό στοιχείο θεραπευτικής στόχευσης της μετρονομικής χημειοθεραπείας, είναι ο χρόνος κυτταρικού διπλασιασμού των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων των νεόπλαστων τριχοειδών κολποειδών αγγείων των όγκων. Ενώ τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αιμοφόρων αγγείων των φυσιολογικών ιστών αποτελούν ιδιαίτερα αδρανείς κυτταρικούς πληθυσμούς με μεσοχρόνο ανανέωσης της τάξης αρκετών μηνών,<sup>46</sup> έχει διαπιστωθεί πειραματικά ότι ο χρόνος κυτταρικού διπλασιασμού και ανανέωσης (turnover time) του ενδοθηλίου της μικροαγγείωσης των όγκων είναι αρκετά βραχύς και μάλιστα εκατοντάδες φορές μικρότερος του χρόνου διπλασιασμού του ενδοθηλίου φυσιολογικών ιστών ενηλίκου ανθρώπου. (Γράφημα 3)<sup>33,47</sup>. Αυτό υποδηλοί ότι μια ρυθμικά επαναλαμάνομενη χορήγηση χημειοθεραπείας σε πυκνά χρονικά διαστήματα δεν αφήνει παρά ελάχιστα περιθώρια ανάκαμψης του πολλαπλασιασμού του ενεργοποιημένου ενδοθηλίου των όγκων ή και των κυκλοφορούντων προγονικών ενδοθηλιακών κυττάρων.

Το άλλο βιολογικό χαρακτηριστικό στο οποίο στηρίζεται η λογική της μετρονομικής θεραπείας είναι ο πολύ χαμηλός ουδός ευαισθησίας των ενδοθηλιακών κυττάρων των νεόπλαστων τριχοει-



**Γράφημα 3.** Χρόνοι διαίρεσης/ανααίωσης ενδοθηλιακών κυττάρων σε αγγεία φυσιολογικών ιστών και σε τριχοειδή-κολποειδή καρκινικών όγκων.

δών και κολποειδών αγγείων των όγκων στα κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά<sup>20</sup>. (Γράφημα 4). Έχει ερευνηθεί από διάφορες ομάδες και έχει επαρκώς πιστοποιηθεί ότι τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα είναι ευαίσθητα σε ιδιαίτερα μικρές συγκεντρώσεις κυτταροτοξικών φαρμάκων η δε υπεροχή της ευαισθησίας των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών των όγκων σε σχέση με την ευαισθησία ακόμη και χημειοευαίσθητων όγκων είναι της τάξης του  $10^3$  [pM έναντι nM].<sup>35, 36, 48</sup> Η διαπίστωση του χαμηλού ουδού ευαισθησίας του ενδοθηλίου των μικροαγγείων των όγκων σε κυτταροτοξικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα υποστηρίζεται επίσης και από δεδομένα μελετών σε πειραματόζωα. Συγκεκριμένα έχει δείχθει ότι η βέλτιστη αντιαγγειογενετική δράση των χειοθεραπευτικών μπορεί να επιτευχθεί με επαναλαμβανόμενη χορήγηση

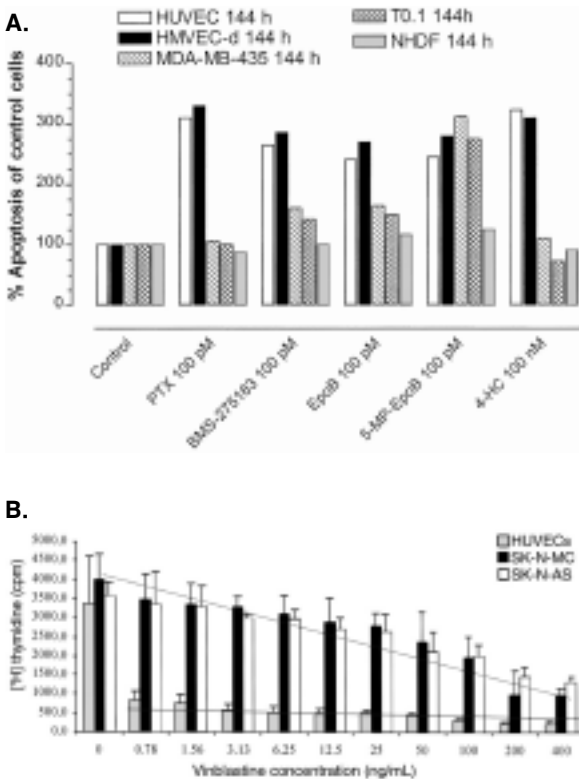
ση δόσεων μεγέθους 1/3 έως 1/10 της μέγιστης ανεκτής δόσης των ιδίων φαρμάκων<sup>24,49</sup>.

### Προκλινικά δεδομένα

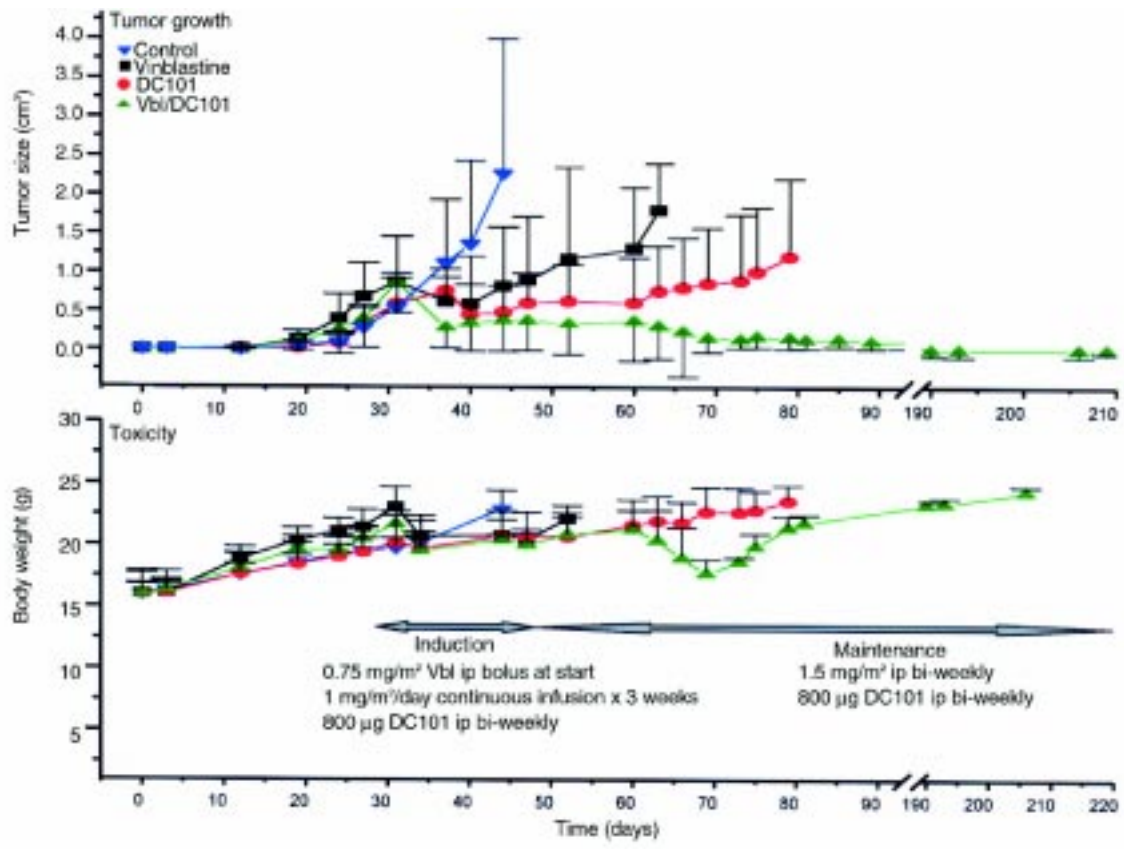
Σε μια σημαντική πρωτοποριακή μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2000 στο Journal of Clinical Investigation η ομάδα των Robert Kerbel και Γιαννούλας Klement απέδειξε ότι η μετρονομική χορήγηση πολύ μικρών δόσεων βινμπλαστίνης ήταν αποτελεσματική και είχε σαφή αντιαγγειογενετική δράση. Οι ερευνητική ομάδα απέδειξε ότι αυτός ο τρόπος χορήγησης του φαρμάκου μπορούσε να επιτύχει σημαντική σμίκρυνση των όγκων και ελαχιστοποίηση της της αγγείωσης των, χωρίς έκδηλη τοξικότητα. Η συγχορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος DC101 κατά του υποδοχέα VEGFR2 είχε έκδηλη συνέργεια μεγιστοποιώντας το μέγεθος του θεραπευτικού αποτελέσματος και την διάρκεια χωρίς επιπρόσθετες επιπτώσεις στην έκδηλη τοξικότητας. (Γράφημα 5)<sup>50</sup> Την ίδια χρονιά άλλη μελέτη από την ομάδα Folkman αποδείκνυε ότι μετρονομικό σχήμα χορήγησης κυκλοφωσφamide είχε δραστηριότητα σε όγκους που είχαν καταστεί χημειοανθεκτικοί και η οποία σχετιζόταν με επαγωγή απόπτωσης των ενδοθηλιακών κυττάρων των όγκων. Στην ίδια μελέτη απεδείχθη συνέργεια μετρονομικής κυκλοφωσφamide σε συγχορήγηση με τον αναστολέα αγγειογένεσης TNP-470<sup>24</sup> Ενδιαφέρουσα κρίνεται επίσης η τεκμηρίωση δραστηριότητας μετρονομικού σχήματος χημειοθεραπείας με κυκλοφωσφamide σε λεμφώματα, μια νεοπλασία στην οποία η νεοαγγειογένεση έχει ελάχιστα μελετηθεί.<sup>51</sup>

### Κλινικά δεδομένα

Παρά τον ικανό αριθμό καλά τεκμηριωμένων προκλινικών δεδομένων περί την μετρονομική χημειοθεραπεία ελάχιστες είναι οι καλά σχεδιασμένες προοπτικές κλινικές δοκιμές που να αναφέρονται στο θέμα της μετρονομικής χημειοθεραπείας. Έτσι, απουσιάζουν απαντήσεις σε καίρια ερωτήματα που αφορούν στον καθορισμό βέλτιστων μετρονομικών δόσεων και σχημάτων, στην μελέτη και τεκμηρίωση υποκατάστατων δεικτών αγγειογένεσης και τον προσδιορισμό των πιο κατάλληλων τελικών σημείων ανάλυσης. Εν τούτοις, ενδιαφέρουσες κλινικές παρατηρήσεις μπορούν να εξαχθούν από μελέτες στις οποίες η θεραπευτική χορήγηση κυτταροτοξικών προσομοιάζει και ως ένα βαθμό υποστηρίζει την λογική της μετρονομικής χημειοθεραπείας.



**Γράφημα 4.** A: Διαφορές ευαισθησίας ενδοθηλιακών [HUVEC, HMVEC-d] και νεοπλασματικών κυττάρων [MDA-MB-435, T0.1 & NHDF] σε έκθεση σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις 5 κυτταροτοξικών παραγόντων (pM). [Bocci G, *Cancer Res.* 2002] B: Σταθερά μικρές συγκεντρώσεις βινμπλαστίνης επαρκούν για την αναστολή πολλαπλασιασμού των ενδοθηλιακών κυττάρων σε αντίθεση με τα καρκινικά κύτταρα. [Vacca A, *Blood* 1999]



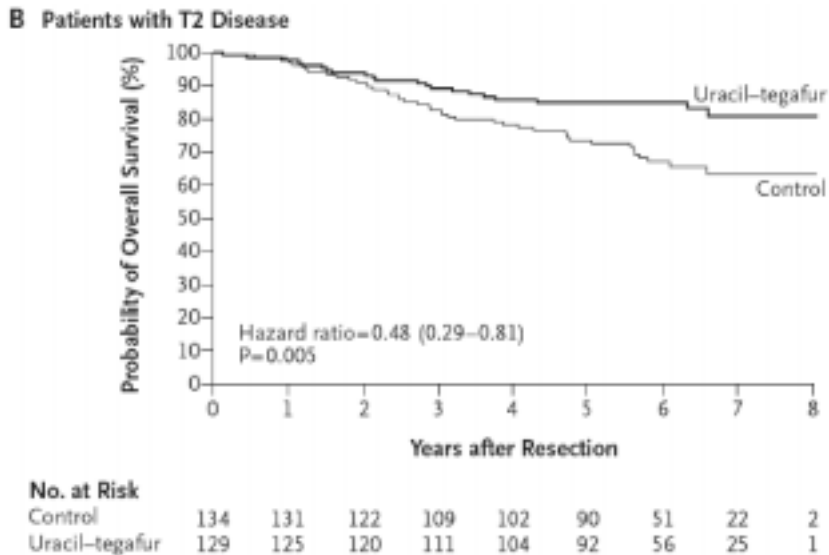
**Γράφημα 5.** Μετρονομική θεραπεία θινμπλαστίνης σε πειραματόζωα: Τεκμηρίωση δραστηριότητας και συνέργειας με αντι-EGFR2 μονοκλωνικό αντίσωμα DC101, χωρίς τοξικότητα. [Klement G, JCI,2000]

**«Μετρονομικού τύπου» χημειοθεραπείες**

Ως «μετρονομικού τύπου» μπορούν να θεωρηθούν θεραπείες που σχεδιάστηκαν για παρατεταμένη χορήγηση μικρών δόσεων διαφόρων κυτταροτοξικών φαρμάκων, με διάρκεια κυμαινόμενη από ημέρες έως και μήνες. Σημαντικός αριθμός χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχουν δοθεί σε παρατεταμένη συνεχή χορήγηση αλλά η ερμηνεία αυτών των μελετών παρακωλύεται από την έλλειψη τυποποιημένου καθορισμού του όρου συνεχούς χορήγησης και της σπανιότητας τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών. Επι πλέον οι περισσότερες από τις μελέτες συνεχούς έκχυσης φαρμάκου αφορούσαν σε υπομέγιστες δόσεις με επακόλουθο την κατά διαστήματα αναστολή της θεραπείας λόγω τοξικότητων<sup>52</sup>

Σε αυτό το πλαίσιο, θεραπείες συνεχούς χορήγησης του αντιμεταβολίτη 5-FU έχουν δώσει σημαντικά κλινικά μηνύματα με πιο σημαντικές δυο μεγάλες μελέτες που αφορούσαν σε καρκίνους εντέρου και πνεύμονα. Στην πρώτη μελέτη, μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών

επί 1219 ασθενών με μεταστατικό κολορρηκτικό καρκίνο, απέδειξε ότι η συνεχής έκχυση φθοριουρακίλης υπερτερούσε της βραχείας χορήγησης ως προς το θεραπευτικό αποτέλεσμα (ποσοστό αντικειμενικών ανταποκρίσεων 22% έναντι 14%), την αιματολογική τοξικότητα βαθμού 3-4 (4% έναντι 30%) και οριακά ως προς την επιβίωση (hazards ratio [HR] 0.88)<sup>53</sup>. Η δεύτερη περίπτωση αφορά σε μελέτη φάσης III κατά την οποία 999 Ιάπωνες ασθενείς χειρουργηθέντες για αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος σταδίου I τυχαιοποιήθηκαν στο να πάρουν ή όχι αδιάλειπτα και επί διετία μικρές καθημερινές δόσεις UFT [πρόκειται περί φαρμακευτικού συνδυασμού Uracil–Tegafur, ενός προφάρμακου το οποίο ενεργοποιείται στο ήπαρ σε 5-φθοριουρακίλη]. Τα αποτελέσματα έδειξαν πλεονέκτημα επιβίωσης χωρίς ουσιώδη τοξικότητα<sup>54</sup>. (Γράφημα 6) Την θεωρητική βάση καθώς και κλινική αξία της μετρονομικής θεραπείας «δείχνουν» επίσης ως ένα βαθμό τα σχήματα εβδομαδιαίας χορήγησης ταξανών που κερδίζουν διαρκώς έδαφος στην κλινική εφαρμογή<sup>55-58</sup> η παρα-



**Γράφημα 6.** Πλεονέκτημα επιβίωσης σε ασθενείς χειρουργηθέντες για αδενοκαρκίνωμα πνεύμονος σταδίου I που πήραν καθημερινά και αδιάκοπα επί 2ετία μικρή δόση UFT ως προφύλαξη, έναντι εκείνων που δεν πήραν θεραπεία. [Kato, NEJM, 2004]

τατεταμένη από του στόματος χορήγηση ετοποσίδης σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα<sup>59</sup> και σχήματα μακροχρόνιας συντήρησης με αλκαλοειδή της vinca σε παιδιατρικούς όγκους<sup>60-62</sup>.

#### Αναδρομικές μελέτες

Οι πρώτες κλινικές πληροφορίες μετρονομικής θεραπείας που δημοσιεύθηκαν έδιναν υποσχόμενα δεδομένα αλλά βασίζονταν σε αναδρομικού χαρακτήρα μελέτες και αφορούσαν σε μικρό αριθμό ασθενών. Σε αυτές τις μελέτες καταγράφεται ενδιαφέρουσα κλινική αποτελεσματικότητα χωρίς ουσιώδη τοξικότητα με σχήματα αδιάλειπτης συνεχούς χορήγησης μικρής δόσης κυκλοφωσφαμίδης [50 mg/ημέρα] σε ασθενείς με ανθεκτικούς καρκίνους προστάτη και μαστού<sup>63,64</sup>.

#### Προοπτικές κλινικές δοκιμές

Η δημοσιευμένη εμπειρία προοπτικών κλινικών δοκιμών μετρονομικής θεραπείας αναφέρεται κατά κύριο λόγο σε από του στόματος χορήγηση χορήγηση υποτοξικών δόσεων κυκλοφωσφαμίδης σε ενήλικους [50 mg] και παιδιά [25 mg] και δίνει ενδιαφέροντα αποτελέσματα δραστηριότητας σε ασθενείς με ανθεκτικούς στην συμβατική χημειοθεραπεία όγκους<sup>65</sup>. Παρόμοια εμπειρία καταγράφεται επίσης με τους από του στόματος χορηγούμενους αλκυλιούντες παράγοντες τρισουλ-

φάνη σε μεταστατικό μελάνωμα<sup>66</sup> και τροφωσφαμίδη σε αγγειοσαρκώματα μαστού<sup>67</sup>. Κοινό γνώρισμα όλων αυτών των κλινικών αυτών δοκιμών αποτελεί το μικρό μέγεθος δείγματος και η απουσία μεταφραστικής έρευνας που να τεκμηριώνει μια βιολογικά επαρκή δόση και να αποδεικνύει την επίδρασή της στην αγγειογόνο κατάσταση των όγκων. Εξαιρεση αποτελεί μια πρόσφατα δημοσιευμένη Ιταλική μελέτη μετρονομικής χορήγησης κυκλοφωσφαμίδης-μεθοτρεξάτης με ή χωρίς θαλιδιμίδη. Σε αυτή την μελέτη περιλήφθησαν 171 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού και διαπιστώθηκε έλεγχος νόσου ικανοποιητικής διάρκειας χωρίς τοξικότητα ενώ καταγράφηκε και αξιολογήσιμη επίδραση της θεραπείας σε κυκλοφορούντα επίπεδα VEGF<sup>68</sup>.

#### Ερευνητικοί στόχοι

##### Καθορισμός βιολογικά βέλτιστης δόσης

Σε αντίθεση με την συμβατική χημειοθεραπεία στην οποία η συνιστώμενη θεραπευτική δοσολογία είναι εξ ορισμού κοντά στην οροφή της μέγιστης ανεκτής δοσολογίας, στην μετρονομική χημειοθεραπεία ο καθορισμός δόσης που να στοχεύει στο βέλτιστο βιολογικό αποτέλεσμα σκοπτάφτει στην απουσία κοινά αποδεκτών και τεκμηριωμένων μεθόδων και όρων προσδιορισμού της. Και η σημασία καθορισμού μιας επιστημονικά κατοχυρωμένης μη εμπειρικής προσέγγισης επι-

λογής δόσης είναι προφανούς σημασίας<sup>69-71</sup> Σαν λύση προβάλλει ο έλεγχος ενός εύρους καλά ανεκτών μετρονομικών δόσεων με συνεκτίμηση παραμέτρων κλινικής ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε συνάρτηση με παρατηρούμενες αλλαγές επιλεγμένων μετρήσιμων βιολογικών μεγεθών της αγγειογένεσης<sup>72,73</sup>.

**Ταυτοποίηση δεικτών**

Σημαντική επιστημονική πρόκληση για την ανάπτυξη βέλτιστων μετρονομικών σχημάτων και δοσολογιών αποτελεί η ταυτοποίηση κατάλληλων υποκατάστατων δεικτών που να καθρεπτίζουν επαρκώς τις προκαλούμενες από την θεραπεία αλλαγές στην δομή και λειτουργία της μικροαγγείωσης των όγκων. Ως τέτοιοι δείκτες αξιολογούνται από διάφορες ερευνητικές ομάδες κυκλοφορούντα ενεργοποιημένα και προγονικά ενδοθηλιακά κύτταρα<sup>70,71,74</sup>, διαλυτές πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην διεργασία της νεο-αγγειογένεσης<sup>68,75,76</sup>, και εξελιγμένες τεχνικές δυναμικής λειτουργικής απεικόνισης<sup>77-79</sup>.

**Συνδυασμοί**

Πιστεύεται ότι η μετρονομική χημειοθεραπεία μπορεί να εκπύξει το μέγιστο της θεραπευτικής απόδοσης όταν χορηγηθεί ορθολογικά στο πλαίσιο συνδυασμένων θεραπειών με συμβατικές χημειοθεραπείες και ειδικά στοχευμένα φάρμακα<sup>1</sup>. Υποψήφιοι βιοθεραπευτικοί εταίροι που με επιστημονικά κριτήρια εκτιμάται ότι αξίζουν να δοκιμαστούν σε τέτοιους συνδυασμούς είναι ανασταλτές COX-2<sup>80</sup>, παράγωγα θαλιδομίδης<sup>81</sup>, ανασταλτές VEGF/VEGF<sup>82</sup>, και προαποπτωτικοί παράγοντες<sup>83</sup>.

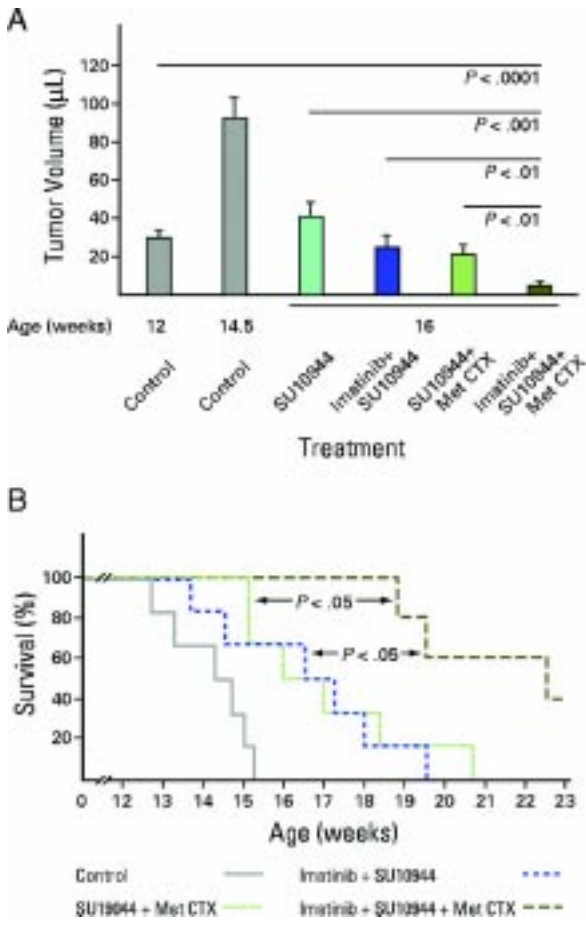
Υποστηρίζεται από πολλούς ενεργά εμπλεκόμενους ερευνητές της μετρονομικής θεραπείας ότι ο συνδυασμός συμβατικής και μετρονομικής θεραπείας δρά συμπληρωματικά μεγιστοποιώντας το θεραπευτικό αποτέλεσμα<sup>84,85</sup>.

**Θεραπείες μοριακής στόχευσης**

Σημαντική τομή θεραπευτικού ενδιαφέροντος αποτελεί η θεωρητική ικανότητα της μετρονομικής χημειοθεραπείας, λόγω του ειδικού μηχανισμού άσκησης βιολογικής δράσης και την πρακτική απουσία τοξικότητας, να συνδυασθεί με θεραπείες μοριακής στόχευσης, ένα πεδίο στο οποίο η συμβατική θεραπεία δεν έχει δώσει τα αναμενόμενα αποτελέσματα μέχρι σήμερα. Τα ήδη δη-

μοσιευμένα αποτελέσματα σχετικών προκλινικών μελετών είναι προφανέστατα θετικά (Γράφημα 7) και ανάλογοι θεραπευτικοί σχεδιασμοί αναμένεται να περάσουν γρήγορα στην κλινική έρευνα<sup>84,86</sup>.

Ιδιαίτερο πεδίο έρευνας αποτελούν συνδυασμοί της MX με παράγοντες που δυνητικά μπορούν να καθυστερήσουν την ανάπτυξη αντοχής των όγκων σε αυτή τη θεραπευτική στρατηγική. Ιδανικό παράδειγμα αποτελεί ο συνδυασμός μετρονομικής χημειοθεραπείας κυκλοφωσφαμίδης με εβδομαδιαία τιραζαπαμίνη, ένα βιοαναγωγικό χημικό παράγοντα που ενεργεί ως κυτταροτοξίνη σε υποξικά κύτταρα. Αυτός ο συνδυασμός στοχεύει στο να προλάβει μια πρώιμη ανάπτυξη αντοχής όγκων σε μετρονομική χημειοθεραπεία που αποδίδεται στην προσαρμοστική ικανότητα των νεο-ενδοθηλιακών κυττάρων να αναπτύσσουν ανθεκτικότητα σε υποξαιμικές συνθήκες. Την λογική ανάπτυξη αυτής της



**Γράφημα 7.** Μεγιστοποίηση του θεραπευτικού ωφέλους μετρονομικής θεραπείας σε συνδυασμούς με θεραπευτικούς παράγοντες μοριακής στόχευσης. [Pietras K, *J Clin Oncol*, 2004]

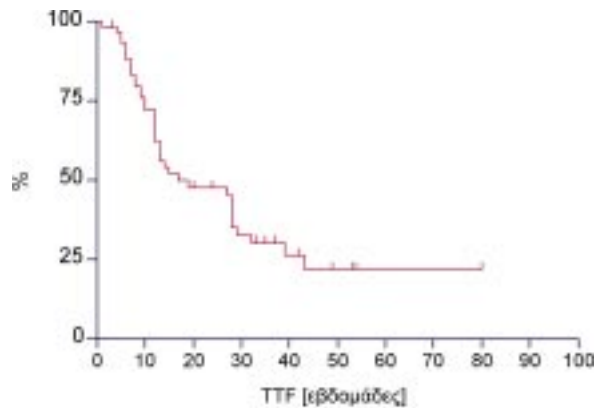
θεραπευτικής προσέγγισης επιβεβαιώνει πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη που διεξήχθη σε πειραματόζωα με εμφυτευμένους όγκους και επέδειξε σημαντική βελτίωση θεραπευτικού αποτελέσματος χωρίς να αυξάνει η τοξικότητα<sup>87</sup>.

### Στοχευμένη αντιαγγειογενετική θεραπεία

Οι συνδυασμοί με μοριακά στοχευμένες αντιαγγειογενετικές θεραπείες έχουν μπει από πολύ νωρίς στην έρευνα του θέματος της μετρονομικής χημειοθεραπείας με εξαιρετικά αποτελέσματα σε προκλινικό επίπεδο. Έχουν μελετηθεί συνδυασμοί με αντισώματα κατά του VEGF και του υποδοχέα του VEGFR<sup>250,88,89</sup> καθώς και με άλλους αναστολείς της αγγειογένεσης<sup>24</sup>. Στην διεθνή σκηνή της κλινικής έρευνας έχει καταχωρηθεί ως ευρισκόμενη σε εξέλιξη μελέτη συνδυασμού αντι-VEGF μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab με μετρονομική κυκλοφωσφαμίδη και μεθοτρεξάτη. [NCT00121134, Dana-Farber Cancer Institute, Bevacizumab With or Without Cyclophosphamide and Methotrexate: A Pilot Study in Women With Operable Breast Cancer, Ιούλιος 2005]. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης αναφέρονται με ζωηρό ενδιαφέρον.

### Φάρμακα

Κάθε κατηγορία χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχει δυναμικά αντιαγγειογενετική ή αντιαγγειακή δράση όπως πιστοποιούν *in vitro* και *in vivo* μελέτες<sup>90,91</sup>. Για προφανείς λόγους ευχέρειας λήψης, διαθεσιμότητας του φαρμάκου και χαμηλού κόστους οι μέχρι σήμερα διεξαχθείσες κλινικές δοκιμές έχουν σχεδόν κατά αποκλειστικότητα βασισθεί στην κυκλοφωσφαμίδη. Εντούτοις μεταξύ των κυτταροτοξικών φαρμάκων εκείνα με ειδικότητα φάσεως κυτταρικού κύκλου και δη τα δηλητήρια των μικροσωληναρίων έχουν αξιολογηθεί σε προκλινικές μελέτες ως συγκριτικά πλεονεκτούντα<sup>35,36,50</sup>. Η πρόσφατη κυκλοφορία βινoreλμπίνης σε φαρμακοτεχνική μορφή καψακίου για από την στόματος χορήγηση έδωσε την δυνατότητα στην ομάδα μας να ξεκινήσει κλινική αξιολόγηση μετρονομικής χημειοθεραπείας με αντιμιτωτικό παράγοντα.<sup>72</sup> Αποτελεί διεθνώς την μόνη εν εξέλιξη καταχωρημένη κλινική δοκιμή μετρονομικής θεραπείας με αντιμιτωτικό παράγοντα. Οι υπόλοιπες 6 διεθνώς καταχωρημένες μελέτες αφορούν στο σύνολό τους κλινικές δοκιμές αλκυλιούντων παραφόντων. [<http://www.clinicaltrials.gov>; Feb 2006]



**Γράφημα 8.** Χρόνος μέχρι την διαπίστωση αστοχίας της θεραπείας [TTF] σε 60 ασθενείς με ανθεκτικούς όγκους που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με αδιάλειπτη από του στόματος χορήγηση βινoreλμπίνης σε μελέτη καθορισμού δόσης με δοσολογία 20-60 mg τρεις φορές την εβδομάδα. [Briasoulis, E. *Eur. J Cancer Suppl.* 2005]

### Επίλογος

Η συνειδητοποίηση της κεντρικής σημασίας της αγγειογένεσης για την εξέλιξη και θεραπευτική του καρκίνου σε συνδυασμό με την βαθύτερη κατανόηση της βιολογίας, κινητικής και ευαισθησίας του ενδοθηλιακού ιστού των νεόπλαστων αγγείων των όγκων έχει οδηγήσει σε επαναπροσδιορισμό των στρατηγικών χρήσης της χημειοθεραπείας και την αναγνώριση ενός καινοτόμου αντιαγγειογενετικού σχήματος χημειοθεραπείας με ευνοϊκό προφίλ τοξικότητας και διαφορετικό κυτταρικό θεραπευτικό στόχο που ονομάζεται Μετρονομική Χημειοθεραπεία.

Συνολικά θεωρούμενα τα ήδη παραχθέντα δεδομένα μεταφραστικών, προκλινικών και κλινικών μελετών της μετρονομικής χημειοθεραπείας μικρών δόσεων συγκλίνουν υπέρ της λογικής συγκερασμού συμβατικής και μετρονομικής θεραπείας συνεπικουρούμενης από ορθολογικούς συνδυασμούς στοχευμένων θεραπευτικών παραγόντων. Τέτοιοι θεραπευτικοί συνδυασμοί αναμένεται να αποτελέσουν επίκεντρο έντονου κλινικού ερευνητικού ενδιαφέροντος στα αμέσως προσεχή χρόνια<sup>92</sup>.

### ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ

1. Hanahan D, Bergers G, Bergsland E. Less is more, regularly: metronomic dosing of cytotoxic drugs can target tumor angiogenesis in mice. *J Clin Invest* 2000; 105(8):1045-1047.

2. CHEMOTHERAPY of cancer. *Lancet* 1953; 1(25):1237.
3. Hiatt HH. Cancer chemotherapy—present status and prospects. *N Engl J Med* 1967; 276(3):157-166.
4. Ioannidis JP, Pavlidis N. Levels of absolute survival benefit for systemic therapies of advanced cancer. a call for standards. *Eur J Cancer* 2003; 39(9):1194-1198.
5. Leaf C. Why we're losing the war on cancer (and how to win it). *Fortune* 2004; 149(6):76-6, 88.
6. Griffin AM, Butow PN, Coates AS et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996; 7(2):189-195.
7. quart-Moulin G, Viens P, Bouscary ML et al. Discordance between physicians' estimations and breast cancer patients' self-assessment of side-effects of chemotherapy: an issue for quality of care. *Br J Cancer* 1997; 76(12):1640-1645.
8. Hoekman K, van d, V, Vermorken JB. Clinical and preclinical modulation of chemotherapy-induced toxicity in patients with cancer. *Drugs* 1999; 57(2):133-155.
9. Schneeweiss A, Hensel M, Sinn P et al. Characteristics associated with long-term progression-free survival following high-dose chemotherapy in metastatic breast cancer and influence of chemotherapy dose. *Ann Oncol* 2002; 13(5):679-688.
10. Vaena DA, Abonour R, Einhorn LH. Long-term survival after high-dose salvage chemotherapy for germ cell malignancies with adverse prognostic variables. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4100-4104.
11. Rowlings PA, Williams SF, Antman KH et al. Factors correlated with progression-free survival after high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplantation for metastatic breast cancer. *JAMA* 1999; 282(14):1335-1343.
12. Kim JJ, Tannock IF. Repopulation of cancer cells during therapy: an important cause of treatment failure. *Nat Rev Cancer* 2005; 5(7):516-525.
13. Davis AJ, Tannock JF. Repopulation of tumor cells between cycles of chemotherapy: a neglected factor. *Lancet Oncol* 2000; 1:86-93.
14. Carmeliet P. Manipulating angiogenesis in medicine. *J Intern Med* 2004; 255(5):538-561.
15. Carmeliet P, Jain RK. Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 2000; 407(6801):249-257.
16. Larsen NS. Angiogenesis research yields new approaches to cancer treatment and prognosis. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(20):1629-1630.
17. Arap W, Pasqualini R, Ruoslahti E. Chemotherapy targeted to tumor vasculature. *Curr Opin Oncol* 1998; 10(6):560-565.
18. Bertolini F, Paul S, Mancuso P et al. Maximum tolerable dose and low-dose metronomic chemotherapy have opposite effects on the mobilization and viability of circulating endothelial progenitor cells. *Cancer Res* 2003; 63(15):4342-4346.
19. Annabi B, Naud E, Lee YT, Eliopoulos N, Gali-peau J. Vascular progenitors derived from murine bone marrow stromal cells are regulated by fibroblast growth factor and are avidly recruited by vascularizing tumors. *J Cell Biochem* 2004; 91(6):1146-1158.
20. Bocci G, Nicolaou KC, Kerbel RS. Protracted low-dose effects on human endothelial cell proliferation and survival in vitro reveal a selective antiangiogenic window for various chemotherapeutic drugs. *Cancer Res* 2002; 62(23):6938-6943.
21. Albertsson P, Lennernas B, Norrby K. Chemotherapy and antiangiogenesis: drug-specific effects on microvessel sprouting. *APMIS* 2003; 111(11):995-1003.
22. Kerbel RS, Klement G, Pritchard KI, Kamen B. Continuous low-dose anti-angiogenic/ metronomic chemotherapy: from the research laboratory into the oncology clinic. *Ann Oncol* 2002; 13(1):12-15.
23. Emmenegger U, Man S, Shaked Y et al. A comparative analysis of low-dose metronomic cyclophosphamide reveals absent or low-grade toxicity on tissues highly sensitive to the toxic effects of maximum tolerated dose regimens. *Cancer Res* 2004; 64(11):3994-4000.
24. Browder T, Butterfield CE, Kraling BM et al. Antiangiogenic scheduling of chemotherapy improves efficacy against experimental drug-resistant cancer. *Cancer Res* 2000; 60(7):1878-1886.
25. Ruzinova MB, Schoer RA, Gerald W et al. Effect of angiogenesis inhibition by Id loss and the contribution of bone-marrow-derived endothelial cells in spontaneous murine tumors. *Cancer Cell* 2003; 4(4):277-289.
26. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285(21):1182-1186.
27. Greenblatt M, Shubi P. Tumor angiogenesis: transfilter diffusion studies in the hamster by the transparent chamber technique. *J Natl Cancer Inst* 1968; 41(1):111-124.
28. Holash J, Maisonpierre PC, Compton D et al. Vessel cooption, regression, and growth in tu-

- mors mediated by angiopoietins and VEGF. *Science* 1999; 284(5422):1994-1998.
29. Marx J. Angiogenesis. A boost for tumor starvation. *Science* 2003; 301(5632):452-454.
  30. Aonuma M, Iwahana M, Nakayama Y et al. Tumorigenicity depends on angiogenic potential of tumor cells: dominant role of vascular endothelial growth factor and/or fibroblast growth factors produced by tumor cells. *Angiogenesis* 1998; 2(1):57-66.
  31. Cavallo T, Sade R, Folkman J, Cotran RS. Tumor angiogenesis. Rapid induction of endothelial mitoses demonstrated by autoradiography. *J Cell Biol* 1972; 54(2):408-420.
  32. Connolly DT, Heuvelman DM, Nelson R et al. Tumor vascular permeability factor stimulates endothelial cell growth and angiogenesis. *J Clin Invest* 1989; 84(5):1470-1478.
  33. Hobson B, Denekamp J. Endothelial proliferation in tumours and normal tissues: continuous labelling studies. *Br J Cancer* 1984; 49(4):405-413.
  34. Kalluri R. Basement membranes: structure, assembly and role in tumour angiogenesis. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(6):422-433.
  35. Wang J, Lou P, Lesniewski R, Henkin J. Paclitaxel at ultra low concentrations inhibits angiogenesis without affecting cellular microtubule assembly. *Anticancer Drugs* 2003; 14(1):13-19.
  36. Vacca A, Iurlaro M, Ribatti D et al. Antiangiogenesis is produced by nontoxic doses of vinblastine. *Blood* 1999; 94(12):4143-4155.
  37. Harris SR, Thorgeirsson UP. Tumor angiogenesis: biology and therapeutic prospects. *In Vivo* 1998; 12(6):563-570.
  38. Grange C, Bussolati B, Bruno S, Fonsato V, Sapino A, Camussi G. Isolation and characterization of human breast tumor-derived endothelial cells. *Oncol Rep* 2006; 15(2):381-386.
  39. Hida K, Hida Y, Amin DN et al. Tumor-associated endothelial cells with cytogenetic abnormalities. *Cancer Res* 2004; 64(22):8249-8255.
  40. Tentori L, Vergati M, Muzi A et al. Generation of an immortalized human endothelial cell line as a model of neovascular proliferating endothelial cells to assess chemosensitivity to anticancer drugs. *Int J Oncol* 2005; 27(2):525-535.
  41. Tran J, Master Z, Yu JL, Rak J, Dumont DJ, Kerbel RS. A role for survivin in chemoresistance of endothelial cells mediated by VEGF. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99(7):4349-4354.
  42. McDougall SR, Anderson AR, Chaplain MA, Sherratt JA. Mathematical modelling of flow through vascular networks: implications for tumour-induced angiogenesis and chemotherapy strategies. *Bull Math Biol* 2002; 64(4):673-702.
  43. Stoll BR, Migliorini C, Kadambi A, Munn LL, Jain RK. A mathematical model of the contribution of endothelial progenitor cells to angiogenesis in tumors: implications for antiangiogenic therapy. *Blood* 2003; 102(7):2555-2561.
  44. Peters BA, Diaz LA, Polyak K et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature. *Nat Med* 2005; 11(3):261-262.
  45. Hamano Y, Sugimoto H, Soubasakos MA et al. Thrombospondin-1 associated with tumor microenvironment contributes to low-dose cyclophosphamide-mediated endothelial cell apoptosis and tumor growth suppression. *Cancer Res* 2004; 64(5):1570-1574.
  46. Hirst DG, Denekamp J, Hobson B. Proliferation studies of the endothelial and smooth muscle cells of the mouse mesentery after irradiation. *Cell Tissue Kinet* 1980; 13(1):91-104.
  47. Tannock IF. Population kinetics of carcinoma cells, capillary endothelial cells, and fibroblasts in a transplanted mouse mammary tumor. *Cancer Res* 1970; 30(10):2470-2476.
  48. Hata K, Osaki M, Dhar DK et al. Evaluation of the antiangiogenic effect of Taxol in a human epithelial ovarian carcinoma cell line. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004; 53(1):68-74.
  49. Tashiro T, Inaba M, Kobayashi T et al. Responsiveness of human lung cancer/nude mouse to antitumor agents in a model using clinically equivalent doses. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 24(3):187-192.
  50. Klement G, Baruchel S, Rak J et al. Continuous low-dose therapy with vinblastine and VEGF receptor-2 antibody induces sustained tumor regression without overt toxicity. *J Clin Invest* 2000; 105(8):R15-R24.
  51. Rozados VR, Sanchez AM, Gervasoni SI, Berra HH, Matar P, Graciela SO. Metronomic therapy with cyclophosphamide induces rat lymphoma and sarcoma regression, and is devoid of toxicity. *Ann Oncol* 2004; 15(10):1543-1550.
  52. Lokich J, Anderson N. Dose intensity for bolus versus infusion chemotherapy administration: review of the literature for 27 anti-neoplastic agents. *Ann Oncol* 1997; 8(1):15-25.
  53. Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis Group In Cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16(1):301-308.
  54. Kato H, Ichinose Y, Ohta M et al. A randomized trial of adjuvant chemotherapy with uracil-tegafur for adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* 2004; 350(17):1713-1721.

55. 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.
56. Tulpule A, Groopman J, Saville MW et al. Multi-center trial of low-dose paclitaxel in patients with advanced AIDS-related Kaposi sarcoma. *Cancer* 2002; 95(1):147-154.
57. Briasoulis E, Pentheroudakis G, Karavasilis V, Tzamakov E, Rammou D, Pavlidis N. Weekly paclitaxel combined with pegylated liposomal doxorubicin (Caelyx<sup>TM</sup>) given every 4 weeks: dose-finding and pharmacokinetic study in patients with advanced solid tumors. *Ann Oncol* 2004; 15(10):1566-1573.
58. Green MC, Buzdar AU, Smith T et al. Weekly paclitaxel improves pathologic complete remission in operable breast cancer when compared with paclitaxel once every 3 weeks. *J Clin Oncol* 2005; 23(25):5983-5992.
59. Kakolyris S, Samonis G, Koukourakis M et al. Treatment of non-small-cell lung cancer with prolonged oral etoposide. *Am J Clin Oncol* 1998; 21(5):505-508.
60. Kieran MW, Turner CD, Rubin JB et al. A feasibility trial of antiangiogenic (metronomic) chemotherapy in pediatric patients with recurrent or progressive cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27(11):573-581.
61. Crist WM, Anderson JR, Meza JL et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19(12):3091-3102.
62. Rubie H, Michon J, Plantaz D et al. Unresectable localized neuroblastoma: improved survival after primary chemotherapy including carboplatin-etoposide. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique (SFOP). *Br J Cancer* 1998; 77(12):2310-2317.
63. Glode LM, Barqawi A, Crighton F, Crawford ED, Kerbel R. Metronomic therapy with cyclophosphamide and dexamethasone for prostate carcinoma. *Cancer* 2003; 98(8):1643-1648.
64. Bocci G, Tuccori M, Emmenegger U et al. Cyclophosphamide-methotrexate 'metronomic' chemotherapy for the palliative treatment of metastatic breast cancer. A comparative pharmacoeconomic evaluation. *Ann Oncol* 2005; 16(8):1243-1252.
65. Casanova M, Ferrari A, Bisogno G et al. Vinorelbine and low-dose cyclophosphamide in the treatment of pediatric sarcomas: pilot study for the upcoming European Rhabdomyosarcoma Protocol. *Cancer* 2004; 101(7):1664-1671.
66. Spieth K, Kaufmann R, Gille J. Metronomic oral low-dose treosulfan chemotherapy combined with cyclooxygenase-2 inhibitor in pretreated advanced melanoma: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2003; 52(5):377-382.
67. Vogt T, Hafner C, Bross K et al. Antiangiogenic therapy with pioglitazone, rofecoxib, and metronomic trofosfamide in patients with advanced malignant vascular tumors. *Cancer* 2003; 98(10):2251-2256.
68. Colleoni M, Orlando L, Sanna G et al. Metronomic low-dose oral cyclophosphamide and methotrexate plus or minus thalidomide in metastatic breast cancer: antitumor activity and biological effects. *Ann Oncol* 2006; 17(2):232-238.
69. Schneider M, Tjwa M, Carmeliet P. A surrogate marker to monitor angiogenesis at last. *Cancer Cell* 2005; 7(1):3-4.
70. Shaked Y, Emmenegger U, Man S et al. The optimal biological dose of metronomic chemotherapy regimens is associated with maximum antiangiogenic activity. *Blood* 2005.
71. Shaked Y, Bertolini F, Man S et al. Genetic heterogeneity of the vasculogenic phenotype parallels angiogenesis; Implications for cellular surrogate marker analysis of antiangiogenesis. *Cancer Cell* 2005; 7(1):101-111.
72. Briasoulis E, Tolis C, Pappas P et al. Metronomic oral vinorelbine (MOVIN): a dose establishing translational and pharmacokinetic study in patients with metastatic refractory cancer. *Eur J Cancer Suppl* 2005; 3(2):422-p 1460; ECCO 13, Paris 2005.
73. Lam T, Hetherington JW, Greenman J, Maraveyas A. From total empiricism to a rational design of metronomic chemotherapy phase I dosing trials. *Anticancer Drugs* 2006; 17(2):113-121.
74. Mancuso P, Calleri A, Cassi C et al. Circulating endothelial cells as a novel marker of angiogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2003; 522:83-97.
75. Bocci G, Francia G, Man S, Lawler J, Kerbel RS. Thrombospondin 1, a mediator of the antiangiogenic effects of low-dose metronomic chemotherapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(22):12917-12922.
76. Damber JE, Vallbo C, Albertsson P, Lennernas B, Norrby K. The anti-tumour effect of low-dose continuous chemotherapy may partly be mediated by thrombospondin. *Cancer Chemother Pharmacol* 2005; 1-7.
77. Pathak AP. Magnetic resonance imaging of tumor physiology. *Methods Mol Med* 2006; 124:279-297.
78. Preda A, van VM, Krestin GP, Brasch RC, van

- Dijke CF. Magnetic resonance macromolecular agents for monitoring tumor microvessels and angiogenesis inhibition. *Invest Radiol* 2006; 41(3):325-331.
79. O'Donnell A, Padhani A, Hayes C et al. A Phase I study of the angiogenesis inhibitor SU5416 (semaxanib) in solid tumours, incorporating dynamic contrast MR pharmacodynamic end points. *Br J Cancer* 2005; 93(8):876-883.
80. Masferrer JL, Koki A, Seibert K. COX-2 inhibitors. A new class of antiangiogenic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1999; 889:84-86.
81. D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J. Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91(9):4082-4085.
82. Ma L, Francia G, Vilorio-Petit A et al. In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower-dose chemotherapy. *Cancer Res* 2005; 65(12):5365-5373.
83. Ashkenazi A, Pai RC, Fong S et al. Safety and antitumor activity of recombinant soluble Apo2 ligand. *J Clin Invest* 1999; 104(2):155-162.
84. Pietras K, Hanahan D. A Multitargeted, Metronomic, and Maximum-Tolerated Dose "Chemo-Switch" Regimen is Antiangiogenic, Producing Objective Responses and Survival Benefit in a Mouse Model of Cancer. *J Clin Oncol* 2004.
85. Shaked Y, Emmenegger U, Francia G et al. Low-dose metronomic combined with intermittent bolus-dose cyclophosphamide is an effective long-term chemotherapy treatment strategy. *Cancer Res* 2005; 65(16):7045-7051.
86. du Manoir JM, Francia G, Man S et al. Strategies for Delaying or Treating In vivo Acquired Resistance to Trastuzumab in Human Breast Cancer Xenografts. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3):904-916.
87. Emmenegger U, Morton GC, Francia G et al. Low-dose metronomic daily cyclophosphamide and weekly tirapazamine: a well-tolerated combination regimen with enhanced efficacy that exploits tumor hypoxia. *Cancer Res* 2006; 66(3):1664-1674.
88. du Manoir JM, Francia G, Man S et al. Strategies for delaying or treating in vivo acquired resistance to trastuzumab in human breast cancer xenografts. *Clin Cancer Res* 2006; 12(3 Pt 1):904-916.
89. Ma L, Francia G, Vilorio-Petit A et al. In vitro procoagulant activity induced in endothelial cells by chemotherapy and antiangiogenic drug combinations: modulation by lower-dose chemotherapy. *Cancer Res* 2005; 65(12):5365-5373.
90. Miller KD, Sweeney CJ, Sledge GW, Jr. Redefining the target: chemotherapeutics as antiangiogenics. *J Clin Oncol* 2001; 19(4):1195-1206.
91. Dreves J, Fakler J, Eisele S et al. Antiangiogenic potency of various chemotherapeutic drugs for metronomic chemotherapy. *Anticancer Res* 2004; 24(3a):1759-1763.
92. Garber K. Could less be more? Low-dose chemotherapy goes on trial. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94(2):82-84.

## Molecular oncology: the coming of age

*Martin F Fey*

Cancer is a disease of cells and genes. Alterations in chromosomes and in genes critical for normal cellular homeostasis are important events in the life of a cell. Gene mutations that confer a growth advantage to the cell provide the molecular basis for malignant transformation, and hence the clonal growth of a tumour. The first evidence to support this concept came from karyotype analyses of malignant tumours, mostly leukaemias. Cytogenetics have been an important tool to detect genes critical for carcinogenesis, and their cloning has in turn provided the means to characterize their mutations at the molecular level, and to study their function in normal cellular physiology as well as in the life of a cancer cell. Genes most frequently involved in cancer are kinases and other types of receptors involved in signal transduction, transcription factors, and genes governing cellular apoptosis or programmed cell death.

Since karyotype alterations provide important diagnostic and prognostic information in myeloid and lymphoid neoplasms, they have become incorporated in routine diagnostic practice. The same concepts would also apply to many solid tumours (carcinomas, and notably sarcomas). However, solid tumour cytogenetics are technically difficult and therefore often not available in daily practice.

Advances in molecular biology now offer alternative diagnostic approaches. Many chromosome alterations, for example chromosomal deletions or translocations can be detected by the FISH (for Fluorescent In Situ Hybridisation) technique on interphase nuclei seen on tissue sections. The rearrangement of genes, a corollary of reciprocal

chromosomal translocations, alters gene structure and expression, which in turn can be detected by the polymerase-chain reaction (PCR) where primers are deliberately placed on either side of a chromosomal breakpoint. Reverse-transcriptase PCR helps to detect abnormal gene transcripts, for example fusion mRNA genes derived rearranged gene partners involved in a translocation. Chromosomal deletions often seen in solid tumours can be diagnosed at the DNA level with the help of highly polymorphic and hence highly informative DNA markers (microsatellites) which are now available to provide a dense landmark map of the entire genome. Alternatively FISH can be used to target chromosomal regions with a high likelihood of deletions in particular neoplasms.

In many cases, gene alterations produce aberrant patterns of protein expression, amenable to detection with appropriate antibodies on tissue sections (immuno-histochemistry). In diagnostic pathology this approach is most widely used. Validation of techniques is essential to use such data clinically. For example, the detection of overexpressed HER2 protein in breast cancer needs to be controlled for quality in validated assays, if the test should be suitable to predict the tumour's response to an anti-HER2 antibody (trastuzumab). Many more markers are now being exploited in this fashion, heralding the period of "targeted therapies" or "magic anti-cancer bullets" in clinical oncology.

Increasing numbers of genes are now being found to be crucial in carcinogenesis, and clinically useful. It would therefore be desirable to develop techniques that provide a comprehensive survey on altered genes in tumours, and detect alterations in the expression of many genes simultaneously rather than focussing on a selected few.

The latter approach has become possible through the microarray or microchip technology where in RNA extracted from a tumour sample virtually all genes can be studied for their expression in a single experiment or assay. Such expression profiles appear to be distinct between clinically and biologically separable tumour entities, and the technology provides additional means of separating clinically heterogeneous neoplasms (for example, breast cancer or chronic lymphocytic leukaemia) into molecular entities defined by distinct gene expression profiles. On a practical level, however, the technology for all its merits is far from being simple and ready to use in daily diagnostic practice. Its main achievement is to give us information on new potential molecular targets of various tumours, and to create new timely hypotheses on molecular carcinogenesis.

The successful use of molecular diagnostics in oncology requires that they be incorporated into appropriate prospective clinical trials, which is essential for their validation. It simply does not suffice to dig out a few tissue samples from the cellar of a pathology department, study them with a "new" marker, and correlate the data with clinical outcome of the patients, as this approach is subject to considerable bias, and it may often fail to corroborate the clinical value of "new" prognostic or predictive markers.

An obvious field where molecular cancer diagnostics are rapidly gaining great practical importance, is the molecular characterisation of familial cancer predisposition syndromes. Many genes and their mutations conferring a genetic cancer risk have now been identified, such as the DNA mismatch repair genes involved in hereditary non-polyposis colo-rectal cancer (HNPCC), the genes responsible for familial breast- and ovarian cancer syndromes (BRCA 1 and 2), or the RET oncogene in familial medullary carcinoma of the thyroid and the multiple endocrine neoplasia syndromes (MEN). Diagnostic assessment of germline mutations in such genes allows to identify family members at increased genetic risk and separate them from individuals in a kinship with "standard" risk, which in turn enables clinicians and families to decide on prophylactic measures to be undertaken (for example, preventive sur-

gery), or at least appropriate follow-up (for example, particularly close follow-up of women in breast cancer families as of a relatively early age). It is important (and nevertheless sometimes overlooked) that genetic testing should only be done once all implications of a test result (be it negative or positive) have been extensively discussed with the index patients and their family.

In addition to their application in tumour diagnosis, the definition and characterization of genes and molecular pathways important in tumorigenesis has paved the way to discover new molecular targets to improve cancer therapy. The HER2-oncogene in breast cancer, the BCR-ABL fusion protein in chronic myelogenous leukaemia (CML), and the CD20 antigen in malignant B-cell neoplasms are the best examples of molecules that can successfully be targeted. Other examples are perhaps less impressive, if nevertheless much hyped. Small molecules serving as inhibitors of the Epidermal Growth Factor Receptor pathway have yet to find their exact clinical place in daily practice, since their efficacy has been found to be less pronounced than initially hoped for. Antibodies against EGFR are of limited benefit in a number of solid tumours (colon and lung cancer), and yet of marked help in others (head and neck cancer). With the exception of imatinib mesylate (targeting the BCR-ABL oncogene in CML) virtually none of these new drugs are powerful enough to induce clinically important responses on their own. For example, antibodies targeting EGFR or tumour vasculature (anti-angiogenic compounds) need to be combined with traditional chemotherapy for optimal clinical benefit. Whilst the clinical efficacy of small molecules linking into the EGFR pathway such as erlotinib or gefitinib is very limited, their combination with chemotherapy has so far failed to improve treatment results, as demonstrated in lung cancer.

Summarising the impact of molecular cancer genetics on diagnosis and treatment, one may nowadays safely conclude, that molecular oncology is no longer in its clinical infancy and has certainly reached the point where this technology represents far more than just some form of occupational therapy for basic scientists, or some type of academic playground.

# 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 τραπεζιών και κλινικοπαθολογο-ανατομικών συζητήσεων**, κατά την κρίση της Σύνταξης.

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

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

## 2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να αποδέχεται εργασίες στην Αγγλική γλώσσα, εφ' όσον υπάρχει αποχρών λόγος (π.χ. ξενόγλωσσος συγγραφέας, κ.ά.).
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται περιληπτικά (μέχρι 8 σελίδες διπλού διαστήματος) οι βασικοί στόχοι, το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και η συζήτηση της εργασίας. Στις μετά-δημοσιεύσεις θα αναφέρεται υποχρεωτικώς στη σελίδα του τίτλου το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή έχει δημοσιευτεί 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 ανέφερε10" - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε

τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.

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