

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Όμνυμι	107
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Στοιχεία επιδημιολογίας του καρκίνου του προστάτου. Ο ρόλος της διατροφής και συνηθειών ζωής στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου (Μέρος II) <i>Μ.Μ. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος, Κ.Δ. Πετράκη</i>	109
Νευροτοξικότητα από Χημειοθεραπεία <i>Δ. Παπαγεωργίου, Ε. Πατηράκη, Δ. Μπαφαλούκος</i>	134
Πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με νεοπλασία <i>Χ. Μαρκέτος, Δ. Τζανίνης</i>	139
ΣΥΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ	
Εφαρμογές της Μοριακής Βιολογίας και της Γενωμικής στον εντοπισμό και τη χρήση νέων δεικτών στο καρκίνο του παχέος εντέρου <i>Α. Πίντζας, Χ. Μάστορα</i>	155
ΑΚΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ	
Το δίλημμα του δημόσιου λειτουργού υγείας ανάμεσα στη συμμόρφωση προς το κανονιστικό πλαίσιο και την “παραβατικότητα”: Αυτοσυντήρηση έναντι διακινδύνευσης ή της στατιστικής η αμβλυωπία <i>Α. Αρδαβάνης</i>	160
Ο καρκίνος ως διαταραχή ισορροπιών της φυσικότητας. Με αφορμή την ταινία “Το φίδι του Ιουνίου” <i>Αλέξης Ν. Δερμεντζόγλου</i>	167
ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ	
Νεανική Ογκολογία: Βελτιώνοντας την αγωγή και έκβαση εφήβων και νεαρών ενηλίκων με κακοήθη νοσήματα <i>Γ. Πενθερουδάκης, Π. Κουράκος, Ν. Παυλίδης</i>	168
ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΜΕΛΕΤΗ	
Το διαλυτό τμήμα της κυτοκερατίνης 19 (Cyfra 21-1) ως δείκτης όγκου στον διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης <i>Χ. Ανδρεάδης, Γ. Γαλακτίδου, Σ. Τουλουπίδης, Α.Χ. Κορτσάρης, Δ. Μουρατίδου</i>	182
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ	
Θηλώδες και συμπαγές νεόπλασμα του παγκρέατος (όγκος Gruber Frantz) <i>Μ. Βαρβουτσή, Δ. Μπουχούτσου, Α. Πουρτσίδης, Μ. Μπάκα, Α. Μιχαήλ, Μ. Κατσιάρα, Ε. Ανδρουλακάκης, Ε. Κοσμίδη</i>	191
ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ	196
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	200
Οδηγίες για τους συγγραφείς	201

FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 3(B), Issue 3-4, July - December 2004

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ISSN 1107-5384

Περίοδος Β, Τόμος 3, Τεύχος 3-4 • Ιούλιος - Δεκέμβριος 2004



BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

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

EDITORIAL BOARD

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

Members of the Board

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Μέλη

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

*Quarterly official publication
of Hellenic Society of Medical Oncology*

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

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

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

Ιδιοκτησία - Σύνταξη:

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

Εκδότης:
"ΕΪΣΙΛΟΝ", 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

ΟΜΝΥΜΙ	107
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Στοιχεία επιδημιολογίας του καρκίνου του προστάτου. Ο ρόλος της διατροφής και συνηθειών ζώης στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου (Μέρος II).....	109
<i>M.M. Βασιλαματζής, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος, Κ.Δ. Πετράκη</i>	
Νευροτοξικότητα από Χημειοθεραπεία	134
<i>Δ. Παπαγεωργίου, Ε. Πατηράκη, Δ. Μπαφαλούκος</i>	
Πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με νεοπλασία	139
<i>Χ. Μαρκέτος, Δ. Τζανίνης</i>	
ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ	
Εφαρμογές της Μοριακής Βιολογίας και της Γενωμικής στον εντοπισμό και τη χρήση νέων δεικτών στο καρκίνο του παχέος εντέρου.....	155
<i>Α. Πίντζας, Χ. Μάστορα</i>	
ΑΚΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ	
Το δίλημμα του δημόσιου λειτουργού υγείας ανάμεσα στη συμμόρφωση προς το κανονιστικό πλαίσιο και την “παραβατικότητα”: Αυτοσυντήρηση έναντι διακινδύνευσης ή της στατιστικής η αμβλυωπία	160
<i>Α. Αρδαβάνης</i>	
Ο καρκίνος ως διαταραχή ισορροπιών της φυσικότητας. Με αφορμή την ταινία “Το φίδι του Ιουνίου”	167
<i>Αλέξης Ν. Δερμεντζόγλου</i>	
ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ	
Νεανική Ογκολογία: Βελτιώνοντας την αγωγή και έκβαση εφήβων και νεαρών ενηλίκων με κακοήθη νοσήματα	168
<i>Γ. Πενθερουδάκης, Π. Κουράκος, Ν. Παυλίδης</i>	
ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΜΕΛΕΤΗ	
Το διαλυτό τμήμα της κυτοκερατίνης 19 (Cyfra 21-1) ως δείκτης όγκου στον διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης	182
<i>Χ. Ανδρεάδης, Γ. Γαλακτίδου, Σ. Τουλουπίδης, Α.Χ. Κορτσάρης, Δ. Μουρατίδου</i>	
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ	
Θηλώδες και συμπαγές νεόπλασμα του παγκρέατος (όγκος Gruber Frantz).....	191
<i>Μ. Βαρβουτσή, Δ. Μπουχούτσου, Α. Πουρτσίδης, Μ. Μπάκα, Α. Μιχαήλ, Μ. Κατσιάρη, Ε. Ανδρουλακάκης, Ε. Κοσμίδη</i>	
ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ	196
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	200
Οδηγίες για τους συγγραφείς	201

Contents

The Oath	107
REVIEWS	
Epidemiology of prostate cancer: the role of nutrition and life style factors in the development of prostate cancer (Part II)	109
<i>M.M. Vaslamatzis, N.D. Alevizopoulos, C.D. Petraki</i>	
Chemotherapy relate neutotoxicity	134
<i>D. Papageorgiou, E. Patiraki, D. Bafaloukos</i>	
Pulmonary infections in cancer patients	139
<i>Ch. Marketos, D. Tzaninis</i>	
MOLECULAR ONGOLOGY PAGES	
Molecular markers in colorectal cancer	155
<i>A. Pinzas, Ch. Mastora</i>	
REFLECTIONS	
Delemmas in clinical practice	160
<i>A. Ardavanis</i>	
Cancer as the result of disbalnacing narure	167
<i>A.N. Dermentzoglou</i>	
SPECIAL ARTICLE	
Juvenile cancer: Improving care for adolescents and young adults within the frame of Medical Oncology	168
<i>G. Pentheroudakis, P. Kourakos, N. Pavlidis</i>	
ORIGINAL REPORT	
Serum cytokeratin 19 fragments (Cyfra 21-1) as tumour marker in patients with invasive urinary bladder cancer	182
<i>Ch. Andreadis, G. Galaktidou S. Touloupidis, A. Kortsaris, D. Mouratidou</i>	
CASE REPORT	
Gruber frantz fumor of pancreas	191
<i>M. Varvoutsi, D. Mpouxoutsou, A. Pourtsidis, M. Mpaka, A. Mixail, M. Katsikari, E. Androulakis, E. Kosmidi</i>	
STEPPING	196
CALENDAR	200
Guidelines for authors	201

Όμνυμι

Λίγοι ενδεχόμενα από τους γιατρούς θυμούνται λεπτομέρειες του όρκου του Ιπποκράτη τον οποίο με ενθουσιασμό έδωσαν σε νεαρή ηλικία, κατά την αποφοίτησή τους, και αυτό έχει μικρή μόνο σημασία. Όλοι όμως διατηρούν την αίσθηση ότι πάνω από τις δυσνόητες αρχαίες λέξεις ορκίζονταν να λειτουργήσουν την ιατρική με κύριο γνώμονα το συμφέρον της υγείας των ασθενών που θα τους εμπιστευθούν, και αυτό έχει κεφαλαιώδη σημασία.

Το γεγονός αυτό, ανακλάται γλαφυρά σε άρθρο μαχόμενου ογκολόγου που έξω-ομολογεί στις σελίδες αυτού του τεύχους σύνθετους προβληματισμούς ιατρικής ηθικής και δεοντολογίας τους οποίους βιώνει σε καθημερινή σχεδόν βάση ο θεράπων ογκολόγος γιατρός, κάτω από το βάρος αυτού του όρκου. Αυτούς τους σύνθετους και δυστυχώς όχι σπάνιους προβληματισμούς επιτέμνει ο καλός συνάδελφος με "το δίλημμα του δημόσιου λειτουργού υγείας ανάμεσα στη συμμόρφωση προς το κανονιστικό πλαίσιο και την "παραβατικότητα".

Στην διαρκώς εξελισσόμενη επιστημονική, οικονομική και κοινωνική πραγματικότητα, ο θεράπων ογκολόγος βρίσκεται μόνος προς μόνο απέναντι στο άρρωστο με καρκίνο. Εξάλλου είναι ο μόνος ηθικά υπεύθυνος και επιστημονικά ικανός να λειτουργήσει σε μια σύνθετη πραγματικότητα που χαρακτηρίζεται από ιατρικά επιτεύγματα, εξελισσόμενη γνώση και ένα περιρρέοντα επιστημονικό θόρυβο, από την γνωστή διελκυστίδα υπηρεσιών παροχής ιατρικών υπηρεσιών και ασφαλιστικών ταμείων και από την απουσία οργανωμένων υπηρεσιών κοινωνικής φροντίδας. Μέσα σε αυτό το σύνθετο τοπίο ο ογκολόγος γιατρός έχει το επιστημονικό προνόμιο και το ηθικό χρέος, να λειτουργεί την μοναδικότητα, να αντισταθμίζει δηλαδή σε κάθε ατομική περίπτωση την ηθική της δυνατότητας εφαρμογής τεκμηριωμένης επιστήμης και γνώσης αλλά και κοινωνικής μέριμνας απέναντι στην αγωνία του αρρώστου. Να αντιβάλλει στην αξία του κόστους της θεραπείας, την αξία της ανθρώπινης ζωής.

Υπάρχουν στην ογκολογία ιδιαίτερες ή σπάνιες περιπτώσεις για τις οποίες δεν υπάρχουν συνιστώμενες τυποποιημένες θεραπείες που να αναγνωρίζονται από τα ασφαλιστικά συστήματα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις η τεκμηριωμένη θεραπευτική απόφαση του θεράποντος ογκολόγου θα πρέπει να αναγνωρίζεται ισχυρότερη των κείμενων κανονιστικών διατάξεων, για να μπορεί να συνεχίσει ο λειτουργός της υγείας το λειτούργημά του και να μην μετατρέπεται σε διαχειριστή γραφειοκρατίας ή παραβάτη της ιατρικής συνείδησης ή των υφιστάμενων κανονιστικών ρυθμίσεων. Σε τέτοιες καταστάσεις η επιλογή της θεραπευτικής πρακτικής θα πρέπει να αναγνωρισθεί ότι ανήκει, πάντα με την συναίνεση του πληροφορημένου αρρώστου, στον θεράποντο ογκολόγο.[Djulbegovic, 2004] Αυτό το δικαίωμα πρέπει να του αποδοθεί από τους ασφαλιστικούς φορείς στον ίδιο βαθμό που το αποδίδει το κοινωνικό σύνολο που εξακολουθεί να κρατά ψηλά την εμπιστοσύνη του στον θεράποντα ογκολόγο γιατρό, σε χρόνους που η εμπιστοσύνη των πολιτών κλωνίζεται για πολλούς επαγγελματίες, κοινωνικούς φορείς, επιτροπές και συμβούλια.[Mechanic and Meyer, 2000]

Είναι κατανοητό ότι τέτοιοι προβληματισμοί θα γίνονται σήμερα συνεχώς πιο έντονοι καθώς η είσοδος στην κλινική πράξη των φαρμάκων βιολογικής στόχευσης αναμένεται να φέρει το κόστος της θεραπείας των ογκολογικών ασθενών σε ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα. Σε αυτό το πλαίσιο οι πολιτικοί ρυθμιστές των κοινωνιών θα αναγκαστούν να επαναπροσδιορίσουν τα όρια των οικονομικών μεγεθών και τις προτεραιότητες στους διάφορους τομείς. Το κόστος της θεραπείας των

ασθενών με καρκίνο θα χρειαστεί ενδεχόμενα να σταθμιστεί απέναντι στο κόστος εξοπλισμών για την εξολόθρευση των υγιών.

Ο όρκος του Ιπποκράτη διασφαλίζει διαρκή τη συμμαχία των ογκολόγων γιατρών και των ασθενών με καρκίνο.

- Djulbegovic B (2004) Lifting the fog of uncertainty from the practice of medicine. *BMJ* 329: 1419-1420
- Mechanic D, Meyer S (2000) Concepts of trust among patients with serious illness. *Soc Sci Med* 51: 657-668

Ευάγγελος Μπριασούλης



Στοιχεία επιδημιολογίας του καρκίνου του προστάτου. Ο ρόλος της διατροφής και συνηθειών ζωής στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου (Μέρος II)

Μ.Μ. Βασιλαματζής¹, Ν.Δ. Αλεβιζόπουλος², Κ.Δ. Πετράκη³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί την 2η αιτία θανάτου από κακοήθη νοσήματα με τάση αύξησης της επίπτωσής του. Οι μόνοι αποδεκτοί παράγοντες κινδύνου είναι η ηλικία, η εθνολογική προέλευση και η οικογενειακή επιβάρυνση. Η έρευνα της επιδημιολογίας του καρκίνου συναντά πολλά προβλήματα. Η έκθεση των σύγχρονων πληθυσμών σε ποικίλλα δυνητικώς καρκινογόνα, είναι η κυριότερη αιτία, η οποία εμποδίζει την επιδημιολογία στον ακριβή καθορισμό αιτιολογικών παραγόντων για εμφάνιση της νόσου. Ο προληπτικός έλεγχος είναι ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας, ο οποίος επηρεάζει τα επιδημιολογικά χαρακτηριστικά του καρκίνου προστάτου. Στο παρόν δεύτερο μέρος της ανασκόπησης της επιδημιολογίας του καρκίνου προστάτου γίνεται εκτενής αναφορά και συζήτηση των περισσότερων και εγκυροτέρων μελετών πάνω στο θέμα αυτό με κύριες αιχμές το ρόλο της διατροφής και του τρόπου ζωής των ασθενών. Η διατροφή με αυξημένη πρόσληψη λίπους, κρέατος και γαλακτοκομικών φαίνεται να σχετίζονται θετικά με ανάπτυξη καρκίνου προστάτου, ενώ αντιοξειδωτικές ουσίες, φρούτα, λαχανικά και βιταμίνη C έχουν προστατευτικό ρόλο. Τα φυτοοιστρογόνα φαίνεται ότι δρουν προστατευτικά ενώ μελέτες για την δράση των καρωτενοειδών δίνουν αντιφατικά αποτελέσματα. Η lycopene και η βιταμίνη E μειώνουν τον κίνδυνο νόσου, ενώ η πρόσληψη ασβεστίου αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα. Το πράσινο τσάι προσφέρει μεγαλύτερη χημειοπροφύλαξη σε σχέση με το μαύρο. Οι περισσότερες μελέτες καταλήγουν σε ανάστροφη σχέση μεταξύ προσλήψεως αυξημένων ποσοτήτων σεληνίου και καρκίνου προστάτη, ενώ οι συσχετίσεις ψευδαργύρου, εκτομής σπερματικού πόρου, σεξουαλικής δραστηριότητας με καρκίνο προστάτη καταλήγουν σε άλλοτε άλλα αποτελέσματα. Ο ρόλος του καπνίσματος στην ανάπτυξη του καρκίνου προστάτη φαίνεται ευοδωτικός για ανάπτυξη της νόσου, ενώ υπό συζήτηση παραμένει ο ρόλος του αλκοόλ και των σωματομετρικών χαρακτηριστικών. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (3-4):109-133.**

Εισαγωγή

Από ετών αποδείχθηκε ότι παράγοντες διατροφής σχετίζονται με ανάπτυξη και εξέλιξη κα-

κόθων νεοπλασμάτων σε ζώα. Το 1975 οι Doll και Peto, υπολόγισαν ευθύνη της διατροφής για το 35% των ανθρώπινων καρκινωμάτων στην Βόρειο Αμερική¹.

Όπως αναφέρθηκε, η έναρξη και η εξέλιξη του καρκίνου του προστάτου (ΚΠ) καθορίζονται από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες.

¹Αναπληρωτής Διευθυντής, ²Ειδικευόμενος Ογκολογίας, ³Επιμελήτρια Α' Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου. Γ.Ν.Α. "Ο Ευαγγελισμός"

Πληθυσμιακές και μελέτες σε μετανάστες από χώρες χαμηλού επιπολασμού ΚΠ στην Β. Αμερική από το 1974, καταλήγουν στο ότι ο ΚΠ συνδέεται με διαβίωση Δυτικού τύπου και δη με αυξημένη αναλογία λίπους, κρέατος και γαλακτοκομικών προϊόντων στο ημερήσιο διαιτολόγιο^{2,3,4}. Τον ρόλο της διατροφής στην νόσο ενισχύουν οι μεγάλες γεωγραφικές διαφορές στην συχνότητά της, (0.5/100000 στην επαρχία Qidong της Κίνας, 133.5/100000 στην Σουηδία), οι οποίες δεν δικαιολογούνται μόνον με γενετικές ή διαφορές στην εφαρμογή του PSA ορού, στις διάφορες χώρες⁵. Ο καθοριστικός ρόλος της διατροφής στην ανάπτυξη ΚΠ τεκμηριώθηκε από τις αρχές της 10ετίας του 1990 κυρίως από μελέτες Ιαπώνων και Κινέζων μεταναστών 1ης γενεάς στις ΗΠΑ, στις οποίες διατυπώθηκαν, εκτός των άλλων, δύο σημαντικές υποθέσεις κατά τις οποίες η διατροφή γενικώς μπορεί να:

1. τροποποιεί τον κίνδυνο ανάπτυξεως ΚΠ,
2. συμβάλλει σε κλινική εκδήλωση αργά εξελισσόμενων, ή ΚΠ με έκφραση μόνον ιστολογική, των οποίων η συχνότητα είναι παρόμοια σε όλες τις χώρες του κόσμου, αντίθετα με τους κλινικώς εκδηλούμενους, οι οποίοι εμφανίζουν ευρείες διακυμάνσεις μεταξύ ηπείρων, κρατών και εθνότητων⁶⁻⁸.

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει επιδημιολογικές μελέτες σε περίπου 40 διαφορετικούς πληθυσμούς στον κόσμο, οι οποίες ελέγχουν ένα ή λίγους διατροφικούς παράγοντες ή συστατικά τους. Ενδιαφέρουσες μελέτες αξιολογούν το λινολεϊκό οξύ (πολυακόρεστο λιπαρό οξύ των λαχανικών), ορισμένα διατροφικά ιχνοστοιχεία και του ασβεστίου².

Ο ρόλος της διατροφής στην ανάπτυξη ΚΠ ελέγχεται εκτός των επιδημιολογικών και με δομημένες μελέτες πολλές των οποίων καταλήγουν σε αντιφατικά αποτελέσματα. Στην ανάπτυξη των υποκεφαλαίων αναλύονται κριτικά οι πιθανοί λόγοι για τους οποίους δομημένες μελέτες καταλήγουν σε άλλοτε άλλα αποτελέσματα. Κατ' αρχήν και γενικώς περί των δομημένων μελετών, θα πρέπει να ελέγχονται τα κριτήρια εισόδου των ατόμων σ' αυτές (πχ: άλλες εντάσσουν άνδρες <55 ετών, άλλες 55-69, κλπ), η ποσοστιαία εθνολογική ή θρησκευτική σύνθεση, επί μέρους χαρακτηριστικά των μελετώμενων πληθυσμών (λευκοί, μαύροι, Ασιάτες, Hispanics, Ανθεντιστές, χορτοφάγοι, νοσηλεύόμενοι σε Γενικά Νοσοκομεία ή Βετεράνων) κλπ. Εξάλλου συνήθως οι εξεταζόμενοι απαντούν σε τυποποιημένο ερωτηματολόγιο, γεγονός με προφανή μειονεκτήματα. Οι μηχανισμοί με τους οποίους η διατροφή επηρεάζει τον κίνδυνο ανα-

πτύξεως ΚΠ περιλαμβάνουν την παροχή αντιοξειδωτικών ουσιών, στοιχείων και ιδιοτήτων στον οργανισμό, την αναστολή της εξελίξεως της νόσου, την επαγωγή της αποπτώσεως και της αποκαταστάσεως της κυτταρικής διαφοροποίησεως. Τέλος ορισμένες ουσίες με χαρακτηριστικά ορμονών μπορούν να δράσουν στον προστάτη, ο οποίος είναι ανδρογονοεξαρτώμενο όργανο³.

Ο ρόλος της αυξημένης προσλήψεως ενέργειας στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Η παχυσαρκία από αυξημένη πρόσληψη θερμίδων, αποτελεί κύριο πρόβλημα υγείας στις Δυτικές κοινωνίες, με συμβολή στην παθογένεση ευρέως διαδεδομένων νοσημάτων (σακχαρώδης διαβήτης, υπερχοληστεριναιμία, καρδιαγγειακή νόσος). Στην συνέχεια θα εξετασθεί η σχέση αυξημένης προσλήψεως θερμίδων (κατά βάση όχι από λίπους) και ΚΠ. Η συσχέτιση αυξημένης λήψεως λίπους και ΚΠ θα γίνει σε ανεξάρτητη ενότητα.

Λήψη αυξημένων θερμίδων με τη διατροφή, ενοχοποιείται για ανάπτυξη νεοπλασιών με διέγερση του μεταβολισμού των βασικών κυττάρων και του συστήματος του IGF⁹. Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι ο περιορισμός της προσλήψεως θερμίδων άγει σε αναστολή της ανάπτυξεως ΚΠ δι' αναστολής της αγγειογενέσεως. Σε μελέτες σε δυο πειραματικά πρότυπα ΚΠ, ένα ανδρογονοευαίσθητο σε ποντίκια και άλλο στην ανδρογονοευαίσθητη κυτταρική σειρά LNCaP ποιντικών με συνδυασμένη σοβαρή ανοσοανεπάρκεια, παρατηρήθηκε μείωση της πυκνότητας των αγγείων του όγκου και της εκφράσεως του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα με την μείωση της προσλαμβανόμενης ενέργειας και την ορχεκτομή ($p < 0.003$, έναντι ομάδας ελέγχου). Είναι ενδιαφέρον ότι η ποσότητα του λίπους της διατροφής δεν επηρέαζε την αύξηση του όγκου στα πειραματόζωα, όταν είχε προηγηθεί η μείωση των προσλαμβανόμενων θερμίδων¹⁰. Πολλές δομημένες μελέτες κατέληξαν ότι η αυξημένη πρόσληψη ενεργείας επάγει αυξημένο κίνδυνο ΚΠ στον άνθρωπο¹¹⁻¹⁵, αν και πρόσφατα, δυο καλά σχεδιασμένες μελέτες, μία πληθυσμιακή στην Ολλανδία¹⁶ και μία δομημένη στον Καναδά¹⁷, κατέληξαν σε αντίθετα αποτελέσματα.

Ο ρόλος του λίπους στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Διατροφή με αυξημένη αναλογία λίπους συν-

δέεται από μακρού με ΚΠ. Μελέτες από όλες τις χώρες του κόσμου συσχετίζουν ποσοστά θνησιμότητας από την νόσο και μέσο επίπεδο προσλαμβανόμενου λίπους. Πρόσληψη αυξημένου λίπους, οδηγεί τα κύτταρα ΚΠ σε πολλαπλασιασμό *in vivo* και *in vitro*, ενώ άλιπος δίαιτα μειώνει την ανάπτυξη ανδρογονοεξαρτώμενης νόσου, σε πειραματόζωα και κυτταρικές σειρές^{6,18}.

Το λίπος αυξάνει τον κίνδυνο ΚΠ μέσω αύξησης των επιπέδων ανδρογόνων και τεστοστερόνης, απελευθέρωσης ελευθέρων ριζών, ενώ μεταβολίτες του λίπους μπορεί ανεξαρτήτως να επάγουν την νεοπλασματική διαδικασία. Έχει αποδειχθεί ότι το αραχιδονικό οξύ (ωμέγα-6 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ) διεγείρει νεοπλασματικά προσστατικά κύτταρα σε πολλαπλασιασμό *in vitro*. Το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται σε 5-hydroxyicosatetraenoic (5-HETE). Η αναστολή του 5-HETE αναστέλλει την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων, ώστε να εκτιμάται, ότι ο συγκεκριμένος μεταβολίτης εμπλέκεται στην γένεση ή/ και την αύξηση του ΚΠ^{6,19,20,21}. Πρόσφατη μελέτη έδειξε υπερέκφραση του γονιδίου AMACR (α-methyl-CoA remarcase) σε ΚΠ, όχι σε φυσιολογικό προστατικό ιστό²² και έχει ρόλο-κλειδί στην οξειδωση των λιπαρών οξέων της διατροφής και την δημιουργία H₂O₂, το οποίο επάγει τη νεοπλασματική διαδικασία μέσω προκαλούμενων οξειδωτικών βλαβών².

Μελέτες σε ζώα δείχνουν ότι υψηλές συγκεντρώσεις λιπαρών οξέων και μεταβολιτών τους συνδέονται με ΚΠ². Σε αθυμικά ποντίκια διατροφόμενα με κάλυψη του 40% των παρεχόμενων θερμίδων από λίπος, η έγχυση κυττάρων LNCaP επήγε ταχύτερη ανάπτυξη του όγκου σε σχέση με ποντίκια διατροφόμενα με χαμηλά ποσά λίπους³.

Η σχέση προσλήψεως λίπους με κίνδυνο ΚΠ στον άνθρωπο εκτιμήθηκε σε πολλές επιδημιολογικές μελέτες την τελευταία 20ετία. Μελέτη πληθυσμού Αντβεντιστών της 7^{ης} ημέρας έδειξε συσχέτιση λήψεως ζωικού λίπους και νόσου²³. Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα πληθυσμιακής μελέτης στην ίδια θρησκευτική ομάδα²⁴ και προοπτικής στη Χαβάη²⁵. Παράλληλα η Physicians Health Study δημοσίευσε τα αποτελέσματα προοπτικής μελέτης σε 51529 Αμερικανούς 40-75 ετών, οι οποίοι απάντησαν σε ερωτηματολόγιο σχετικό με την διατροφή τους. Η μελέτη ανέδειξε σχετικό κίνδυνο 1.6 για ΚΠ σε άτομα διατροφόμενα με αυξημένη ποσότητα λίπους²⁶.

Πολυάριθμες δομημένες μελέτες έχουν ελέγξει την επίδραση του ζωικού λίπους στον κίνδυνο

για ανάπτυξη ΚΠ και την θνησιμότητα από την νόσο. Σε καλά σχεδιασμένη μελέτη στην περιοχή του Quebec ελέγχθηκαν στοιχεία διατροφής 384 ανδρών στους οποίους διαγνώσθηκε ΚΠ μεταξύ 1990-1992. Οι ασθενείς, μετά διάμεσο διάστημα 3 μηνών από την διάγνωση, κατατάχθηκαν ανάλογα με την ηλικία, το στάδιο νόσου, τον ιστολογικό βαθμό κακοηθείας και την συνολική πρόσληψη ενεργείας. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι άνδρες με πολύ αυξημένη πρόσληψη κεκορεσμένου λίπους είχαν τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΚΠ έναντι όσων ήταν στα κατώτερα επίπεδα της διαβαθμισμένης συμβατικής κλίμακας προσλήψεως λίπους²⁷.

Το κυριότερο πολυακόρεστο λιπαρό οξύ της διατροφής είναι το λινολεϊκό οξύ (n-6 πολυακόρεστο λιπαρό οξύ), το οποίο δεν συνθέτει ο άνθρωπος. Η διάμεση πρόσληψή του στις Δυτικές κοινωνίες είναι περίπου 6%-7%, με υψηλότερη στο Β. Βέλγιο, όπου ανέρχεται στο 12%²⁸. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα δρουν καταστροφικά στο DNA και άλλα κυτταρικά στοιχεία, επηρεάζουν την κυτταρική διαφοροποίηση, την ανοσολογική απάντηση, την ευενδοτότητα των κυτταρικών ιστών σε διήθηση και ανάπτυξη μεταστάσεων, ενώ οξειδούμενα, μπορεί να επάγουν σε καρκινογένεση³.

Ποντίκια σιτιζόμενα κατά βάση με ασύζευκτο λινολεϊκό οξύ εμφανίζουν αυξημένο σωματικό βάρος και ταχεία αύξηση της μάζας του πειραματικού ΚΠ σε αντίθεση με όσα λαμβάνουν τροφή με αυξημένη αναλογία συνεζευγμένου λινολεϊκού οξέος²⁹.

Το κόκκινο κρέας είναι η τροφή με την μεγαλύτερη θετική συσχέτιση με ΚΠ και το πολυακόρεστο λινολεϊκό οξύ είναι το μόνο απλό λιπαρό οξύ το οποίο σχετίζεται με την νόσο, όπως έχει επανειλημμένα δειχθεί σε προοπτικές μελέτες από το 1994^{30,31}.

Μελέτη κατέληξε ότι, όχι μόνον η βρώση κρέατος, αλλά και ο τρόπος μαγειρέματός του (ψημένο στα κάρβουνα ή τηγανισμένο) ευθύνεται για ανάπτυξη ΚΠ, μέσω σχηματισμού ετεροκυκλικών αμινών. Σε πρόσφατη δομημένη μελέτη η πρόσληψη ψητού κρέατος ή/και ετεροκυκλικών αμινών δεν αύξησε τον κίνδυνο ΚΠ^{2,32}.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι διατροφή πλούσια σε ωμέγα-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα επάγει τα νεοπλασματικά κύτταρα σε πολλαπλασιασμό, σε αντίθεση με δίαιτα πλούσια σε ωμέγα-3 λιπαρά (πχ: α-λινολεϊκό οξύ), τα οποία βρίσκονται κυρίως σε λίπη ψαριών και αναστέλλουν την αύξηση κυτταρικών σειρών ΚΠ και in

vitro, την νεοπλασματική διήθηση και τροποποιούν την πρωτεολυτική ενζυμική δραστηριότητα (3,31). In vino αυξάνουν την απόπτωση κυττάρων ΚΠ³³. Μελέτη κατέληξε σε προστασία διατροφής πλούσιας σε Ω-3 λιπαρά, αν και όχι στατιστικά σημαντική¹⁶.

Σε πρόσφατη πληθυσμιακή προοπτική Σουηδική μελέτη εξετάστηκε μέσω ερωτηματολογίου η συσχέτιση βρώσεως ψαριών και κινδύνου ΚΠ σε 6272 άνδρες. Για την εκτίμηση της προσλήψεως των ψαριών χρησιμοποιήθηκε διαβάθμιση σε τέσσερα επίπεδα. Με διάμεση παρακολούθηση 21.4 έτη και διάγνωση 466 ΚΠ, παρατηρήθηκε ότι διατροφή με αυξημένη αναλογία σε ψάρια συνοδεύονταν από χαμηλή συχνότητα ΚΠ μετά την διόρθωση για ηλικία, καπνιστικές συνήθειες, επιφάνεια σώματος, λήψη αλκοόλης ή άλλους διατροφικούς παράγοντες. Οι συγγραφείς εστιάζουν στο ότι τα βασικά λιπαρά οξέα των ψαριών ανταγωνίζονται το αραχιδινοικό οξύ ως υπόστρωμα για τη σύνθεση κυκλοοξυγανασών με αποτέλεσμα την μείωση των προσταγλανδινών οι οποίες επάγουν αύξηση των όγκων. Παρά τα εγγενή μειονεκτήματα της μελέτης (μικρός αριθμός ατόμων, χρήση ερωτηματολογίου) η αντίστροφη σχέση μεταξύ υψηλών επιπέδων λιπαρών οξέων ψαριών στον ορό ατόμων και κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ στην οποία κατέληξε είναι αναμφισβήτητη³⁴. Προοπτικές μελέτες και μεγάλοι αριθμοί συμμετεχόντων είναι απαραίτητα για επικύρωση των αποτελεσμάτων.

Προκαταρκτικά αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρόσληψη πολυακόρεστων ζωικών λιπαρών οξέων μειώνει τον κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ μέσω ελέγχου της βιοσυνθέσεως των προσταγλανδινών. Σε πρόσφατη μελέτη επί 317 ασθενών και 480 αντίστοιχων υγιών μαρτύρων στην Νέα Ζηλανδία, ελέγχθηκαν τα επίπεδα των λιπαρών οξέων eicosapentaenoic και docosahexaenoic. Υψηλά επίπεδα των συγκεκριμένων λιπαρών στα ερυθροκύτταρα συνδέθηκαν με χαμηλό κίνδυνο ΚΠ³⁵. Η καλύτερη γνώση των δράσεων των λιπαρών οξέων σε επίπεδο κυτταρικής βιολογίας και βιοχημείας ενισχύει το ενδεχόμενο ότι η σχέση μεταξύ προσλήψεως λίπους και ΚΠ είναι σύνθετη και εξαρτάται από την αλληλεπίδρασή του με άλλους διαιτητικούς παράγοντες, όπως οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες και ιχνοστοιχεία σε άτομα με γενετική προδιάθεση³. Μολονότι πολλές εργασίες αναδεικνύουν θετική σχέση προσλήψεως λίπους και ΚΠ, σημαντικός αριθμός δομημένων μελετών δεν κατέληξαν στα ίδια αποτελέσματα^{12,14,16,36,37}. Κυριότερη αυτών, είναι η Νορβηγική, λόγω της εξαιρε-

τικής σχεδιάσεως και του μεγάλου αριθμού ατόμων (25708), τα οποία συμπεριέλαβε³⁶.

Κριτικά ελεγχόμενες οι δομημένες μελέτες έχουν εγγενή μειονεκτήματα. Κατ' αρχήν, οι ασθενείς με ΚΠ απαντούν στο ερωτηματολόγιο πιθανώς επηρεασμένοι από την διαδεδομένη άποψη ότι όντως υφίσταται σχέση αυξημένης προσλήψεως λίπους και νόσου. Ο δεύτερος λόγος αφορά την αξιοπιστία των απαντήσεων, όταν οι ερωτώμενοι πρέπει να ανατρέξουν σε παρελθούσες διατροφικές τους συνήθειες. Το τρίτο μειονέκτημα αφορά την σύνθεση των ομάδων ελέγχου, οι οποίες στο πλείστον των εργασιών είναι ολιγάριθμες και επιλέγονται με άλλοτε άλλα κριτήρια.

Το 1999, οι Kolonel LN, et al., μελέτησαν την μέχρι τότε σχετική βιβλιογραφία και διατύπωσαν ορισμένες θέσεις για ενδεχόμενη συσχέτιση αυξημένης προσλήψεως λίπους και ΚΠ. Οι συγκεκριμένες θέσεις, απολύτως αποδεκτές και σήμερα, είναι:²⁰

- Η σχέση μεταξύ αυξημένης προσλήψεως ζωικών τροφών και ΚΠ δεν αμφισβητείται,
- Στις περισσότερες μελέτες δεν είναι απολύτως ευκρινής η αιτιολογική συσχέτιση προσλήψεως αυξημένου λίπους και ΚΠ,
- Άτομα διατρεφόμενα κυρίως με ζωικές τροφές προσλαμβάνουν συνηθέστατα πολύ χαμηλές ποσότητες λαχανικών,
- Οι ζωικές τροφές περιέχουν σημαντικά ποσά ασβεστίου και ψευδαργύρου, στοιχεία τα οποία σε προοπτικές μελέτες συνδέονται με ανάπτυξη της νόσου^{23,25,38,39}.

Δοθέντων των ανωτέρω, είναι προφανής η αναγκαιότητα προσεκτικού σχεδιασμού νέων προοπτικών μελετών με τελικό στόχο τον έλεγχο της σχέσεως προσλήψεως λίπους και κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ²⁰.

ο ρόλος των φυτοχημικών (φυτοορμονών) στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Η διατροφή των Ασιατών με τροφές υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικά οιστρογόνα μπορεί να εξηγήσει την χαμηλή συχνότητα ΚΠ σ' αυτούς. Ως φυτικά οιστρογόνα ορίζονται διατροφικά μη θερμιδικά στοιχεία των φυτών. Κυριότεροι εκπρόσωποι της ομάδας είναι τα φλαβονοειδή ή πολυφαινόλες, τα οποία, επειδή έχουν ιδιότητες παρόμοιες των οιστρογόνων, απέσπασαν την προσοχή των επιστημόνων τα τελευταία χρόνια. Η ιστορία των φυτοοιστρογόνων ξεκινά με τη παρατήρηση του Captain James Cook, ότι κατά τις εξερευνησεις του στον Νότιο Ειρηνικό η υγεία

του πληρώματος του σκάφους του Endeavour εξαρτάτο από την λήψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών. Ο James Cook κατενόησε και περιέγραψε την αξία της βιταμίνης C, του πλέον γνωστού φυτοοιστρογόνου. Στο πρώτο ήμισυ του 20^{ου} αιώνα απομονώθηκαν και άλλα μέλη της ομάδας (βιταμίνες από A-K) και περιγράφηκαν οι ιδιότητές τους⁴⁰.

Εκτός των βιταμινών, τα φυτά περιέχουν ποσά και άλλων φυτοχημικών (0.1%–5% του καθαρού βάρους τους), πολύ σημαντικών για την ανάπτυξή τους. Το πλέον γνωστό μέλος τους είναι οι ισοφλαβόνες, οι οποίες βρίσκονται κυρίως στα τροπικά λαχανικά και ανήκουν στην μεγάλη ομάδα των βιοφλαβονοειδών, τα οποία υπάρχουν στα περισσότερα φυτά. Από τα φυτά με τα οποία σιτίζεται ο άνθρωπος η σόγια έχει πολύ υψηλή ποσότητα φυτοοιστρογόνων. Ήδη διευκρινίσθηκε ο ρόλος των ισοφλαβονών της σόγιας στην καθήλωση των απορροφώμενων NO₃ από το έδαφος^{41,42,43}. Οι ιθαγενείς της Ανατολικής περιοχής των ΗΠΑ καταλάβαιναν επί αιώνες βλαστούς ενός καρπού του εδάφους, του *Arios americana*, με πολύ υψηλά επίπεδα glucosylglucoside της genistein⁴⁴. Τα φυτά έχουν σε υψηλές συγκεντρώσεις και άλλες σχετικές ουσίες, τις lignans, με τέσσερα άτομα άνθρακος αντί των δύο δεσμών άνθρακος των φαιολών. Κυριότερος εκπρόσωπος της ομάδας είναι η flaxseed⁴⁰.

Τα τελευταία έτη απασχόλησε το ενδεχόμενο μεταβίβασης οιστρογονοεξαρτώμενων ιδιοτήτων και χαρακτηριστικών στον άνθρωπο, μέσω της διατροφής του με πουλερικά και αιγοπρόβατα, τα οποία μεγάλωσαν σε αγροκτήματα και ελάμβαναν φυτικές τροφές πλούσιες σε φυτοχημικά. Μελέτες ανδρών στη Ν.Α. Ασία, οι οποίοι μέσω της σόγιας λαμβάνουν μεγάλες ποσότητες φυτοοιστρογόνων χωρίς να εμφανίζουν διαταραχές γονιμότητας, κατέριψαν την πιθανότητα σχετικού κινδύνου⁴⁵.

Πολλές προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι προσθήκη genistein σε κυτταροκαλλιέργειες ΚΠ ανέστειλε τον πολλαπλασιασμό τους, αλλά το ενδιαφέρον στοιχείο ήταν ότι για την αναστολή τα επίπεδα genistein έπρεπε να είναι >50μM, ήτοι διπλάσια ή τριπλάσια από τα ανιχνευόμενα στον ορό Ασιατών σιτιζόμενων με σόγια. Εντούτοις απεδείχθη, ότι πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις genistein, αναστέλλουν την σύνθεση του DNA σε καλλιέργειες κυττάρων λεπτών τομών προστατικού ιστού⁴⁶. Τα δεδομένα αυτά ενισχύουν την εναλλακτική υπόθεση ότι οι ισοφλαβόνες in vivo δρουν μέσω άλλων μηχανισμών και κυρίως με

ρύθμιση της εκκρίσεως αυξητικών παραγόντων από τα γειτονικά κύτταρα ή επάγοντας τα νεοπλασματικά κύτταρα σε δημιουργία υποδοχέων των αυξητικών παραγόντων⁴⁷ ή ευοδώνοντας την συσσώρευση του κύριου μεταβολίτη της genistein, της 2-(4-hydroxyphenyl)-propionic οξύ⁴⁸.

Μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι διατροφή πλούσια σε σόγια και σίκαλη, ουσίας με υψηλά επίπεδα lignans, μειώνει τον ρυθμό αυξήσεως των κυττάρων ΚΠ, πιθανώς αυξάνοντας την απόπτωση⁴⁹. Η άποψη αυτή ενισχύει την πρώτη ανακρίβωση για την δράση των φυτοοιστρογόνων στην απόπτωση των προστατικών κυττάρων⁵⁰. Σίτιση ποντικών Lobund-Wistar με αυξημένη σόγια παρείχε μικρή προστασία έναντι πειραματικού ΚΠ⁵¹, ενώ δίαιτα με υψηλά ποσά genistein επάγει μικρή, αλλά στατιστικώς σημαντική μείωση του επαγόμενου από 3,2'- dimethyl-4-aminobiphenyl (DMAB), περιουρηθρικού ΚΠ σε ποντίκια F344⁵². Προσθήκη genistein και daidzin στην δίαιτα ποντικών με πειραματικό ΚΠ από DMAB προκαλεί μείωση του όγκου στο 80%, αλλά δεν ανέστειλαν την ανάπτυξη διηθητικού ΚΠ εκ προπιονικής τεστοστερόνης⁵³. Εξάλλου η genistein φαίνεται ικανή στην μείωση του μεγέθους και του αριθμού των πειραματικών ΚΠ σε τρανσγενωμικά ποντίκια⁴⁰. Μελέτη σε ποντίκια με ανδρογονοευαίσθητο ΚΠ έδειξε ότι δίαιτα με βάση την σόγια ελάττωνε το μέγεθος του όγκου, αύξανε την απόπτωση και μείωνε την τιμή του PSA ορού².

Οι επιδημιολογικές μελέτες συσχέτισεως φυτοοιστρογόνων με κίνδυνο εμφανίσεως ΚΠ στον άνθρωπο δίνουν αβέβαια αποτελέσματα, κυρίως διότι λόγω του χαρακτήρα των δεν είναι δυνατή η διάκριση άλλων συγχυτικών παραγόντων, διατροφικών ή/και περιβαλλοντικών. Η πρώτη σχετική προοπτική μελέτη δημοσιεύθηκε στα τέλη της 10ετίας του 1980 σε Ιάπωνες της Χαβάης και έδειξε ότι διατροφή πλούσια σε tofu μείωνε στο 1/3 τον κίνδυνο από ΚΠ⁵⁴. Σε πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη στην Αυστραλία, διατροφή με φυτοοιστρογόνα σχετίζεται με μείωση του ΚΠ, σημαντική (p=0.03) ή ενδιάμεση (p=0.07, p=0.25) για πρόσληψη coumestrol, daidzein και genistein, αντιστοίχως⁴¹. Σε Αντβεντιστές, η λήψη >1 ποτήρι γάλα σόγιας / ημέρα, επήγε μείωση του κινδύνου ΚΠ κατά 70%⁵⁵. Αντιθέτως, Ιαπωνική μελέτη έδειξε στατιστικά σημαντική θετική σχέση μεταξύ προσλήψεως σόγιας και ΚΠ, αν και μετά διόρθωση για ηλικία, κάπνισμα και λήψη αλκοόλ, η συσχέτιση μειώνεται⁵⁶.

Πιθανολογείται ότι τα φυτοοιστρογόνα προστατεύουν από ΚΠ με δόσοεξαρτώμενη μείωση

των επιπέδων 17β οιστραδιόλης και τεστοστερόνης⁵⁷. Ο προστάτης έχει οιστρογονικούς υποδοχείς-β, προς τους οποίους η genistein δεσμεύεται με συνάφεια παρόμοια εκείνης της 17β οιστραδιόλης και αυτό ενισχύει την υπόθεση, ότι ορισμένα τουλάχιστον φυτοχημικά εκδηλώνουν με τον τρόπο αυτό την αντινεοπλασματική τους δραστηριότητα⁴⁵. Άλλοι πιθανοί αντινεοπλασματικοί μηχανισμοί ερμηνείας των φυτοοιστρογόνων θεωρούνται η αναστολή παραγωγής PSA⁵⁸, η επαγωγή του p21 ανεξαρτήτως του p53⁵⁹, η αναστολή της αυτοφωσφορυλίωσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και η αναστολή της NF-κ B ενεργοποίησης⁶⁰.

Θεωρητικά, για να διευκρινισθεί η ακριβής συσχέτιση φυτοοιστρογόνων και ΚΠ είναι απαραίτητες προοπτικές μελέτες, οι οποίες να θα πρέπει να ελέγχουν εάν η προσθήκη των ουσιών στην διατροφή ανθρώπων ή κατάλληλων πειραματοζώων οδηγεί σε μείωση του κινδύνου ανάπτυξης ΚΠ ή σε αναστολή ή επιβράδυνση της εξελίξεώς της. Είναι προφανές ότι ειδικά σε ανθρώπους, παρόμοιες μελέτες είναι εξαιρετικά δύσκολες, λόγω της μεγάλης απαιτούμενης δαπάνης σε συνδυασμό με την πολύ βραδεία πορεία του ΚΠ στο πλείστον των περιπτώσεων και πρακτικά δεν εφαρμόζονται.

Ο ρόλος των βιταμινών στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

A. Βιταμίνη A και καρωτενοειδή

Πολλές κοινές τροφές του ανθρώπου είναι πλούσιες σε βιταμίνη A και συνήθως το προσλαμβανόμενο ποσό της είναι υψηλό. Οι ενδείξεις από το 1983 είναι ότι η βιταμίνη A δεν προστατεύει από ΚΠ, αλλά αντιθέτως αυξημένα ποσά της στον ορό συνδέονται με αυξημένο σχετικό κίνδυνο της νόσου^{61,62}, κυρίως σε άνδρες <75 ετών, όπως έδειξε μελέτη σε 17663 άτομα με 20ετή παρακολούθηση⁶³. Εντούτοις μελέτες σε Ιαπωνία, Ολλανδία και Η.Π.Α. δίνουν αντίθετα αποτελέσματα¹. Τα καρωτενοειδή δρουν αντιοξειδωτικά προστατεύουν τα κύτταρα από την καταστροφή των ελευθέρων ριζών O₂ και εμποδίζουν την ανάπτυξη καρκινωμάτων, επαναφέροντας τα επιθηλιακά κύτταρα σε φυσιολογική διαφοροποίηση όπως και η βιταμίνη A⁶⁴.

Μεταξύ 12 δομημένων μελετών, μία⁶⁵ απέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ προσλήψεως cryptoxanthin και ΚΠ (σχετικός κίνδυνος=1.44, p=0.03), άλλη μία έδειξε οριακή μείωση του κινδύνου της

νόσου (p=0.09) από πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων lutein και zeaxanthin⁶⁶, τρεις κατέληξαν σε σημαντική προστατευτική επίδραση των καρωτενοειδών και οι υπόλοιπες δεν ανέδειξαν οποιαδήποτε σχέση⁶⁴. Σε πληθυσμιακή μελέτη σε 1900 εργαζόμενους στην Ηλεκτρική Εταιρεία στο Σικάγο η λήψη β-καρωτένης δεν είχε καμμία επίδραση στον κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ⁶⁷.

Η Physicians Health Study, για να εκτιμήσει τη δράση της β-καρωτένης σε ανάπτυξη ΚΠ, κατένημε με τυχαίο τρόπο 22071 άνδρες μεταξύ διατροφικών συμπληρωμάτων 50mg β-καρωτένης κάθε 2η ημέρα ή placebo. Στο σύνολο των συμμετεχόντων η β-καρωτένη δεν επήγε σημαντική προστασία, αλλά, μετά στρωματοποίηση των ατόμων, φαίνεται ότι άνδρες με πολύ χαμηλά επίπεδα β-καρωτένης ορού κατά την είσοδό τους στην μελέτη οι οποίοι πήραν διατροφικά συμπληρώματα εμφάνιζαν μικρή μείωση του κινδύνου ανάπτυξεως ΚΠ⁶⁸. Εντούτοις σε προσεκτικότερη ανάλυση των αποτελεσμάτων, δημιουργείται η αμφιβολία εάν η μείωση εμφανίσεως της νόσου δεν οφείλετο απλώς στην λήψη αυξημένων ποσών φρούτων και λαχανικών από τα άτομα της μελέτης⁶⁹. Σε μελέτη από την Ελβετία, αυξημένα επίπεδα καρωτένης στον ορό δεν παρέσχαν προφύλαξη έναντι της νόσου⁷⁰, ενώ σε Ιαπωνικής καταγωγής κατοίκους της Χαβάης, τα επίπεδα ολικής καρωτένης, lutein, lycorope, α και β-carotene και β-cryptoxanthin δεν συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο ΚΠ⁷¹.

B. Lycorope και άλλα καρωτενοειδή

Η lycorope είναι καρωτενοειδές, βρίσκεται σε υψηλές πυκνότητες στις τομάτες και σε 4 πληθυσμιακές μελέτες φαίνεται ότι λαμβανόμενη ασκεί προφύλαξη έναντι ΚΠ. Στα τέλη της 10ετίας του 1980, πληθυσμιακή μελέτη σε 14000 Αντβεντιστές έδειξε ότι η πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων τομάτας επήγε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 35% στον συνολικό κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου²⁴. Σε ασθενείς της Health Professionals Follow-up Study, η αυξημένη πρόσληψη lycorope προκάλεσε μείωση κατά 21% του κινδύνου ανάπτυξεως ΚΠ. Οι λήπτες μεγάλων ποσοτήτων πολτού τομάτας είχαν μικρότερη κατά 36% συχνότητα της νόσου έναντι όσων ελάμβαναν ελάχιστες⁷². Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα δύο μελετών της Physicians Health Study. Άνδρες με υψηλά επίπεδα lycorope πλάσματος κατά την είσοδό τους στην μελέτη είχαν κίνδυνο για ΚΠ 25% λιγότερο, έναντι αυτών με ενδιάμεσα ή χαμηλά επίπεδα

της ουσίας⁷³. Μελέτη 2481 ανδρών με ΚΠ, έδειξε ότι λήψη μεγάλων ποσοτήτων lycopene επάγει μικρότερο κίνδυνο ΚΠ κατά 16%, έναντι λήψεως μικρών ποσοτήτων⁷⁴. Σε ασθενείς με εντοπισμένο ΚΠ η λήψη μεγάλων ποσών πολτού τομάτας, 3 εβδομάδες προ της προστατεκτομής επήγε μείωση των τιμών του PSA, αύξηση των συγκεντρώσεων της lycopene στον ορό και τον προστάτη και μείωση των οξειδωτικών βλαβών του οργάνου⁷⁵. Ο ακριβής μηχανισμός προστασίας της lycopene δεν είναι σαφής. Πιθανόν εξικνείται με δράση σε γηρασμένα επιθηλιακά κύτταρα έναντι ελευθέρων ριζών παραγόμενων σε φάση φλεγμονής, μολονότι σαφής σχέση προστατιδίων και ΚΠ δεν αποδείχθηκε⁷⁶. Προστασία πιθανόν παρέχεται και με έλεγχο του επαγόμενου από τον IGF κυτταρικού πολλαπλασιασμού⁷⁷.

Γ. Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E (α-τοκοφερόλη) είναι λιποδιαλυτή ουσία, η οποία προστατεύει τις κυτταρικές μεμβράνες δρώντας αντιοξειδωτικά. Σε *in vitro* μελέτες η βιταμίνη E έχει δείξει προαποπτωτική και αντιαιζητική ικανότητες⁷⁸. Σε προοπτική μελέτη στην Φινλανδία, η χορήγησή της σε καπνιστές επήγε πτώση της συχνότητας και θνησιμότητας από ΚΠ κατά 32% και 41% αντιστοίχως⁷⁹. Οι πιθανότεροι προφυλακτικοί μηχανισμοί της βιταμίνης E συνδέονται με την συγκέντρωση της φυλετικής ορμόνης⁸⁰, την αναστολή δράσεως των μεταβολιτών του λίπους⁸¹ και την εκλεκτική επαγωγή αποπτώσεως των νεοπλασματικών προστατικών κυττάρων⁸². Η Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Prevention Study κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η βιταμίνη E σε καπνιστές επάγει μείωση των επιπέδων τεστοστερόνης και ανδροστενδιόνης ορού και μέσω αυτών σημαντική προφύλαξη. Προοπτική μελέτη στην Ελβετία έδειξε ότι καπνιστές με χαμηλά επίπεδα ορού βιταμίνης E είχαν αυξημένο κίνδυνο ΚΠ^{70,83}. Δεδομένων, όμως, των αρνητικών καταληκτικών αποτελεσμάτων άλλων σχετικών πρωτοκόλλων^{6,71}, είναι σκόπιμη η πραγματοποίηση μεγάλων μελετών με τυχαία κατανομή ατόμων και μακρά παρακολούθηση, για οριστικά συμπεράσματα.

Δ. Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ) προστατεύει από την ανάπτυξη καρκινωμάτων με μείωση της καταστροφής κυττάρων από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου. Εντούτοις, η Global Review το 1997,

ανασκοπώντας όλα τα δεδομένα έως τότε, κατέληξε ότι η πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων βιταμίνης C δεν επιδρά στον κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ⁶⁴. Έκτοτε από τις πολλές μελέτες οι οποίες σχεδιάσθηκαν για να ελέγξουν εάν η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης C να προφυλάσσει από ΚΠ, μόνο μία, στην Ουρουγουάη, έδειξε ισχυρά στατιστική (σχετικός κίνδυνος=0.40, $p=0.008$) σχέση¹⁵.

Ε. Η βιταμίνη D και οι υποδοχείς της

Η βιταμίνη D και ο ενεργός μεταβολίτης της, η 1 alpha, 25 dihydroxyvitamin D₃, (1α,25(OH)₂D₃), είναι στεροειδείς ορμόνες οι οποίες μπορεί να αναστέλλουν την εξέλιξη και να επάγουν κυτταρικές σειρές ΚΠ σε διαφοροποίηση. Η πρώτη μελέτη συσχετίσεως έλλειψη βιταμίνης D με την νόσο έγινε το 1990 και έδειξε αντίστροφη σχέση μεταξύ εκθέσεως στο ηλιακό φως και θανάτων από ΚΠ⁸⁴. Το γεγονός εξηγεί εν μέρει την αυξημένη συχνότητα της νόσου σε Αφρο-Αμερικανούς, στους οποίους το σκούρο δέρμα εμποδίζει την ενδογενή σύνθεση της βιταμίνης D¹. Σε κλινικές μελέτες πειραματοζώων, ανάλογα της βιταμίνης D εμποδίζουν την αύξηση ΚΠ, ενώ επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο νόσου. Ερευνητές αποδίδουν την υψηλή συχνότητα ΚΠ σε Δανία και Σουηδία σε χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, αποτέλεσμα της μειωμένης εκθέσεως των ατόμων σε υπεριώδη ακτινοβολία⁶. Αποδείχθηκε ότι τα κύτταρα του ΚΠ έχουν ειδικούς υποδοχείς για την 1α,25(OH)₂D₃, μέσω των οποίων αναστέλλεται ο πολλαπλασιασμός και η διηθητικότητα τους⁸⁵. Ασθενείς με ορμονοανθεκτικό μεταστατικό ΚΠ αντιμετωπισθέντες με 1α,25(OH)₂D₃ εμφάνισαν ταχεία πτώση των επιπέδων του PSA ορού. Σε ασθενείς με όχι μαζική υποτροπή, θεραπεία με 1,25(OH)₂D₃ προκάλεσε αύξηση κατά 45% του χρόνου διπλασιασμού των νεοπλασματικών κυττάρων^{86,87}. Η βιταμίνη D δρα μέσω των υποδοχέων της (VDR) οι οποίοι ενεργοποιούν τη μεταγραφή σχετικών γονιδίων. Πολυμορφισμός του αρχέγονου VDR γονιδίου συνδέεται με οστική πυκνότητα και οστεοπόρωση⁶. Πολλά πρωτόκολλα ελέγχουν συγκεκριμένους πολυμορφισμούς του VDR και ΚΠ. Μελέτη 57 μη-Hispanics με ΚΠ και ομάδας ελέγχου με 169 άνδρες έδειξε ότι η ύπαρξη μακρού A αλληλίου αυξάνει τον ΣΧ Κ νόσου κατά 4.6 φορές⁸⁸. Άνδρες ομόζυγοι για πολυμορφισμό τμήματος του Taq1, στο εξώνιο 9 και το αλληλίο t, έχουν το 1/3 του κινδύνου να αναπτύξουν τοπικοπεριοχικό ΚΠ σε σύγκριση με άτομα

ετερόζυγα ή ομόζυγα για το αλληλίο T⁸⁹. Εντούτοις όλες οι μελέτες δεν καταλήγουν σε σύνδεση πολυμορφισμού του VDR και ΚΠ. Δύο είναι οι κυριότερες από αυτές. Η πρώτη, με 41 θανάτους από ΚΠ και ομάδα ελέγχου 41 ατόμων δεν έδειξε διαφορές της συχνότητας ειδικών πολυμορφισμών του VDR⁹⁰, ενώ και η Physicians Health Study δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ των γονοτύπων Taq1 ή Bsm1 και ΚΠ⁹¹.

Ο ρόλος των φρούτων και λαχανικών στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Το 1997 η Global Review ανασκόπησε όλα τα μέχρι τότε δεδομένα και κατέληξε ότι η πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων φρούτων δεν επιδρά αξιόλογα στον κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ και τα αποτελέσματα επιβεβαίωσε Φινλανδική μελέτη το 2000^{64,92}. Η Netherlands Cohort Study κατέγραψε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ συνολικής προσλήψεως φρούτων ($p=0.02$) και κίτρων ($p=0.01$) με κίνδυνο αναπτύξεως ΚΠ⁹³. Τα αποτελέσματα επιβεβαίωσε μελέτη στην Ουρουγουάη επί 156 ασθενών, η οποία ανέδειξε αύξηση του κινδύνου ΚΠ κατά 70% ($p=0.04$) επί αυξημένης προσλήψεως φρούτων⁹⁴. Μέτα-ανάλυση 8 (επτά δομημένων και μιάς πληθυσμιακής) μελετών έδειξε ότι η πρόσληψη συνολικά και επί μέρους ειδών λαχανικών, επάγει μείωση κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ⁶⁴, ενώ υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα⁹³⁻⁹⁵. Γενικώς τα συμπεράσματα μελετών συσχέτισεως καταναλώσεως λαχανικών και προφυλάξεως από ΚΠ είναι αντικρουόμενα. Πιθανόν η πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων καρότων, μπιζελιών, όσπριων και πράσινων φύλλων παρέχουν τουλάχιστον κάποια προστασία έναντι της νόσου⁶⁴.

Ο ρόλος του ασβεστίου και των προϊόντων γάλακτος στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες εξετάζουν τον ρόλο του ασβεστίου (Ca) στην ανάπτυξη ΚΠ. Δομημένη Σουηδική μελέτη κατέληξε ότι η πρόσληψη Ca αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για ανάπτυξη ΚΠ, με υπολογιζόμενο σχετικό κίνδυνο 1.91³⁸. Στην Physicians Health Study, 1012 ασθενείς με ΚΠ εκτιμήθηκαν ως προς την λήψη Ca, προ της εκδηλώσεως της νόσου. Άνδρες, οι οποίοι με τα γαλακτοκομικά της διατροφής των ελάμβαναν $\geq 600\text{mg Ca/ημέρα}$, είχαν 1.32 (διάστημα αξιοπιστίας 95%, 1.08-1.63) φορές, μεγαλύτερο κίνδυνο για ΚΠ έναντι όσων

έπαιρναν $\text{Ca} \leq 150\text{mg/ημέρα}$. Ο κίνδυνος ήταν υψηλότερος για εμφάνιση μεταστατικής νόσου⁹⁶. Σε κλινική μελέτη επί 47781 ανδρών η πρόσληψη αυξημένης ποσότητας Ca συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο τοπικά προχωρημένου (σχετικός κίνδυνος=2.97) ή μεταστατικού (σχετικός κίνδυνος=4.57) ΚΠ³⁹. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο το Ca αυξάνει τον κίνδυνο ΚΠ δεν είναι γνωστός. Πιθανόν υψηλά επίπεδα Ca να καταστέλλουν τον σχηματισμό της $1\alpha,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$ από την βιταμίνη D, με συνέπεια την αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού^{6,3}. Πέντε πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν ότι το γάλα είναι στατιστικά σημαντικό παράγων επαγωγής ΚΠ, μέσω μεταβολισμού της λακτόζης σε triacylglycerol, η οποία ενσωματώνεται στις πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνες και δρα συνεργικά με την υπερασβεστιαμία, με τελικό αποτέλεσμα την δυσανάλογα μεγάλη μείωση των επιπέδων της βιταμίνης D⁹⁷.

Ο ρόλος του τσαγιού στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Το μαύρο και το πράσινο τσάι αποδείχθηκε ότι αναστέλλουν την εξέλιξη κακοήθων νεοπλασμάτων πνεύμονα, δέρματος, οισοφάγου, στομάχου, δωδεκαδακτύλου, λεπτού εντέρου, ήπατος και παγκρέατος, σε πειραματόζωα. Στον άνθρωπο πιθανολογείται ότι το τσάι δρα χημειοπροστατευτικά για καρκινώματα μαστού, παχέος εντέρου, ορθού και ουροδόχου κύστεως. Οι προστατευτικές ιδιότητες του τσαγιού εκφράζονται κατά την επαγωγή και εξέλιξη της καρκινογένεσεως με αναστολή της κυτταρικής αυξήσεως και αύξηση της αποπτώσεως⁹⁸. Επιδημιολογικές, πληθυσμιακές και δομημένες μελέτες ελέγχουν την σχέση προσλήψεως τσαγιού και διαφόρων καρκίνων στον άνθρωπο, αλλά κατέληξαν σε αμφιλεγόμενα καταληκτικά αποτελέσματα^{99,100}. Μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη στην Ιαπωνία^{101,102} έδειξε ότι η πρόσληψη >10 κυπέλλων πράσινου τσαγιού/ημέρα συνδέεται με καθυστερημένη έναρξη της καρκινογένεσεως σε άνδρες και γυναίκες (3.2 και 7.3 χρόνια, αντιστοίχως) και μείωση του σχετικού κινδύνου εμφανίσεως καρκίνου (0.54 και 0.57 σε άνδρες και γυναίκες, αντιστοίχως).

Το πράσινο τσάι προέρχεται από εκχύλισμα φρέσκων φύλλων του φυτού, περιέχει χαρακτηριστικές σύνθετες πολυφαινόλες, γνωστές με το όνομα catechins, οι οποίες συνιστούν το 30%-42% του ξηρού βάρους των στοιχείων του βρασμένου ποτού¹⁰³. Οι κυριότερες catechins του τσαγιού εί-

να οι: (-)-epigallocatechin-3-gallate, (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin-3-gallate και (-)-epicatechin. Η (-)-epigallocatechin-3-gallate θεωρείται ως το κυριότερο μέλος της ομάδας και η συνηθέστερα μελετώμενη catechin. Εξάλλου το μαύρο και το πράσινο τσάι περιέχουν καφεΐνη σε ποσοστό 3%-6% του ξηρού των βάρους. Οι πολυφαινόλες του τσαγιού εμφανίζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και παράλληλα αναστέλλουν την δραστηριότητα των μεταγραφικών παραγόντων AP-1 και NF κB και τη σύνθεση NO¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Η (-)-epigallocatechin-3-gallate αναστέλλει την κυτταρική αύξηση και επάγει την απόπτωση στις κυτταρικές σειρές ανθρώπινου ΚΠ LNCaP, DU145 και PC-3. Οι άλλες catechins εμφανίζουν επίσης αναστολή της κυτταρικής αύξησης, αλλά μικρότερη της (-)-epigallocatechin-3-gallate. Απεδείχθη ότι η (-)-epigallocatechin-3-gallate επάγει μείωση παραγωγής του PSA με τρόπο και σε χρόνο ανάλογο, της προκαλούμενης από τα αντιανδρογόνα στη κυτταρική σειρά LNCaP ανδρογονοεαίσθητου ανθρώπινου ΚΠ^{98,107,108}.

Σε πειραματόζωα, η *in vivo* ενδοπεριτοναϊκή έγχυση (-)-epigallocatechin-3-gallate προ του ενοφθαλμισμού νεοπλασματικών κυττάρων προστάτου, αναστέλλει την αύξηση και μειώνει την συνολική μάζα του όγκου. Αντιθέτως, η ενδοπεριτοναϊκή έγχυση (-)-epicatechin-3-gallate δεν επάγει ανάλογα αποτελέσματα. Είναι ενδιαφέρον ότι η (-)-epigallocatechin-3-gallate σε ποντίκια ποικιλίας Sprague-Dawley μειώνει το βάρος του προστάτου, αλλά όχι και των όρχεων⁹⁸, ενώ [όπως και η (-)-epicatechin-3-gallate], αναστέλλει την δραστηριότητα του τύπου 1 της 5^α-αναγωγάσης, στα ηπατικά μικροσώμια¹⁰⁹. Η αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης, η οποία υπερεκφράζεται στο προστατικό υγρό και τον ανθρώπινο ΚΠ, συνδέεται επίσης με την κυτταρική αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση¹¹⁰. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού προκαλούν μείωση της τεστοστερόνης, την οποία επάγει χορήγηση αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης. Εξάλλου το πράσινο και το μαύρο τσάι αναστέλλουν τον σχηματισμό της ετεροκυκλικής αμίνης 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo-[4,5-b]pyridine (PhIP), η οποία εκτιμάται ότι είναι προστατικό καρκινογόνο^{98,111}.

Λίγες επιδημιολογικές μελέτες έχουν σχεδιασθεί για να εξετάσουν την σχέση μεταξύ πόσεως τσαγιού και ΚΠ στον άνθρωπο. Προοπτική πληθυσμιακή μελέτη σε κατοίκους της Χαβάης Ιαπωνικής καταγωγής δεν ανέδειξε προστατευτική δράση (σχετικός κίνδυνος= 0.6) της λήψεως >1 κπέλλων τσαγιού μαύρου τσαγιού⁹⁸. Δομημένη μελέτη στον Καναδά με 617 ασθενείς και 637 μάρ-

τυρες¹¹², έδειξε ότι λήψη >500 gr τσαγιού/ημέρα, μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο της νόσου (πηλίκον των odds = 0.7, με διάστημα αξιοπιστίας 95%, 0.5-0.99). Εντούτοις, πολλές άλλες μελέτες (δομημένες, πληθυσμιακές, προοπτικές) στην τελευταία 10ετία, σε Μορμόνους στην Γιούτα, στις Η.Π.Α., την Αγγλία, την Ιταλία και τον Καναδά δεν κατέληξαν σε ανάλογα αποτελέσματα^{98,113-115}. Πρόσφατες πειραματικές και επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι το πράσινο τσάι ασκεί μεγαλύτερη χημειοπροφύλαξη για ΚΠ σε σχέση με το μαύρο, πιθανότατα λόγω διαφορών στα συστατικά τους. Οι μελλοντικές επιδημιολογικές μελέτες ελέγχου της σχέσεως προσλήψεως τσαγιού και ΚΠ θα πρέπει να εντάσσουν μεγάλο αριθμό ατόμων και να χρησιμοποιούν εργαστηριακές μεθόδους για τον προσδιορισμό επιπέδων ορού και ούρων (-)-epigallocatechin-3-gallate, (-)-epigallocatechin, (-)-epicatechin-3-gallate και (-)-epicatechin¹¹⁶.

Ο ρόλος του σεληνίου στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Το σελήνιο (Se) είναι ιχνοστοιχείο, συστατικό της αντιοξειδωτικής περοξειδάσης της γλουταθειόνης. Κυριότερες διατροφικές πηγές Se είναι τα δημητριακά, το κρέας και τα ψάρια. Η συγκέντρωσή του στις τροφές εξαρτάται κυρίως από την περιεκτικότητα του εδάφους, γιαυτό ποικίλλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων κρατών. Εδάφη χαμηλής περιεκτικότητας σε Se είναι της Ανατολικής Φινλανδίας, ορισμένων περιοχών της Κίνας και της Νέας Ζηλανδίας. Αντιθέτως, μεγάλες συγκεντρώσεις Se βρίσκονται σε εδάφη της Βενεζουέλας, άλλων, περιοχών της Κίνας και στις Κεντρο-Δυτικές πολιτείες των ΗΠΑ. Το ενδιαφέρον για το Se ξεκίνησε το 1969 όταν βρέθηκε χαμηλή επίπτωση και η θνησιμότητα ορισμένων καρκινωμάτων σε άτομα λαμβάνοντα αυξημένα ποσά Se¹¹⁷⁻¹²⁰. Μελέτες *in vivo*, *in vitro* και σε ανδρονοεαίσθητες (κυρίως) κυτταρικές σειρές έδειξαν ότι το Se εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών και κακοήθων κυττάρων επάγοντας συσσώρευσή τους σε φάση μεταφάσεως, αναστέλλει την αύξηση των όγκων, και αυξάνει με δόσοεξαρτώμενο τρόπο την απόπτωση, η οποία επάγεται από τον ανταγωνισμό του στοιχείου με την αποκαρβοξυλάση της ορνιθίνης και την S-αδενοσυλμεθειονίνη. Η αντινεοπλασματική δράση του Se πιθανόν οφείλεται και στην συμμετοχή του στην περοξειδάση της γλουταθειόνης η οποία προστατεύει το DNA και τις κυτταρικές μεμβρά-

νες, από την καταστροφή εκ των ελευθέρων ριζών, καταλύοντας τη μετατροπή τους σε υδροξυοξέα. Είναι ενδιαφέρον ότι ταυτοποιήθηκαν πρωτεΐνες δεσμεύουσες το Se. Άλλων ο ρόλος είναι αδιευκρίνιστος και άλλες προστατεύουν από οξειδωτικές βλάβες¹²¹⁻¹²⁵.

Πειραματικές εργασίες οι οποίες δεν δίνουν ανάλογα αποτελέσματα, πρέπει να ελέγχονται για την ιδιοσυγκρασία του χρησιμοποιούμενου μοντέλου-πειραματοζώου σε συνδυασμό με την χορηγούμενη συνολικά δόση του Se¹²¹. Γνωρίζουμε ότι τα ανδρογόνα διεγείρουν σε πολλαπλασιασμό τα προστατικά κύτταρα με αύξηση των οξειδωτικών διεργασιών, πράγμα αποδεδειγμένο στα κακοήγη και πιθανολογούμενο βασίμως ότι συμβαίνει και στα φυσιολογικά κύτταρα. Η ενδοπροστατική παραγωγή αντιοξειδωτικών ενζύμων, όπως η περοξειδάση της γλουταθειόνης, πιθανότατα αποτρέπει την μετάλλαξη αυτών των κυττάρων. Στον προστάτη το ένζυμο βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα στρωματικά κύτταρα, σε ενδιάμεσες στα βασικά και σε πολύ χαμηλές σε κύτταρα στρωματικού επιθηλίου και αδενοκαρκινώματος. Το εύρημα πιθανόν δηλοί ότι τα βασικά κύτταρα, πρόδρομα του προστατικού επιθηλίου και με την μεγαλύτερη αυξητική ικανότητα, έχουν σημαντική προστασία έναντι μεταλλάξεων. Η παρατήρηση ενισχύει το ενδεχόμενο η απώλεια της περοξειδάσης της γλουταθειόνης, να αποτελεί κριτικό βήμα της καρκινογένεσης¹²⁶. Άλλοι, πιθανοί αντινεοπλασματικοί μηχανισμοί του Se είναι η ενδεχόμενη επίδρασή του στην παραγωγή τεστοστερόνης και η ενίσχυση του ανοσολογικού συστήματος².

Το φυσιολογικό και το κακόηθες προστατικό επιθήλιο περιέχουν υψηλότερα επίπεδα Se έναντι του στρώματος, τα οποία πιθανόν ενσωματώνονται σε πρωτεΐνες μη έχουσες σχέση με την περοξειδάση της γλουταθειόνης¹²¹. Τα φυσιολογικά και τα καρκινικά προστατικά κύτταρα αργά αυξανόμενων ανδρογονοευαίσθητων όγκων εκφράζουν μια πρωτεΐνη 56kDa, την SP56, η οποία συνδέεται με το Se, τροποποιεί την αύξηση των επιθηλιακών κυττάρων και, χαρακτηριστικά, δεν εκφράζεται σε ταχέως αυξανόμενα κύτταρα ανδρογονοανεξάρτητων όγκων. Το υπεύθυνο γονίδιο για την SP56 υποβαθμίζει την έκφρασή του σε καλλιέργειες κυττάρων όταν προστίθενται ανδρογόνα και σε ανδρογονοευαίσθητες κυτταρικές σειρές¹²².

Οι πλείστες περιβαλλοντικές μελέτες αναδεικνύουν ανάστροφη σχέση μεταξύ προσλήψεως αυξημένων ποσοτήτων Se και ΚΠ^{120,121}. Μελέτες

μη καταλήγουσες στην σχέση αυτή πρέπει να ελέγχονται για την ύπαρξη λεπτομερών στοιχείων (ποία η ακριβώς λαμβανόμενη ποσότητα Se/ημέρα, το χρονικό διάστημα λήψεως, κ.λ.π.).

Συσχέτιση μεταξύ του προσλαμβανόμενου με την διατροφή Se και προφυλάξεως από ΚΠ δεν αποδείχθηκε σε σειρά δομημένων μελετών^{65,127,128}. Όπως αναμένεται, ανάλογες μελέτες μειονεκτούν, αφού η αναγκαστική ομαδοποίηση των τροφών καταργεί την ποικιλία τους σε περιεκτικότητα Se. Άλλο μειονέκτημα συνιστά η απάντηση από μνήμης των συμμετεχόντων ατόμων στην έρευνα, σε ερωτήματα σχετιζόμενα με τις διατροφικές τους συνήθειες σε παρελθόντα χρόνο.

Σημαντικότερες για καθορισμό σχέσεως Se και ΚΠ, είναι προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες με ακριβή προσδιορισμό του προσλαμβανόμενου ιχνοστοιχείου.

Η πλέον χαρακτηριστική σύνδεση Se με την νόσο προήλθε από προοπτική μελέτη με τυχαία κατανομή, η οποία δεν έδειξε μεν προφυλακτική δράση του στοιχείου έναντι καρκίνου δέρματος (λόγος για τον οποίο σχεδιάσθηκε), αλλά παρεμπιπτόντως, κατέληξε σε μείωση της συχνότητας ΚΠ κατά 65%. Η μελέτη (Nutritional Prevention of Cancer Study) περιλάμβανε 980 άνδρες, οι οποίοι ελάμβαναν σε μαγιά μπύρας, 200μg Se/ημέρα (δόση τριπλάσια της συνιστώμενης ημερησίως) ή placebo για 10 χρόνια¹²⁹. Στην μεταγενέστερη ανάλυση, αφού εξαιρέθηκαν έξι άτομα με ΚΠ διαγνωσθέντα μόνον με λήψη τυχαίων βιοψιών στην έναρξη της παρατηρήσεως, αποδείχθηκε προφυλακτική δράση του Se στην ανάπτυξη ΚΠ (σχετικός κίνδυνος=0.26, p=0.009). Σε σύγκριση με την ομάδα του placebo, ο κίνδυνος για ανάπτυξη τοπικοπεριοχικής ή γενικευμένης νόσου ήταν σαφώς μειωμένος μεταξύ των ανδρών οι οποίοι πήραν Se και είχαν τιμές του ιχνοστοιχείου στο πλάσμα στα κατώτερα 2/3 της κατανομής των τιμών κατά την έναρξη της μελέτης. Είναι ενδιαφέρον ότι ο σχετικός κίνδυνος ήταν 0.08 και 0.30 για τις υποομάδες ανδρών με αρχικές τιμές Se στο κατώτερο και το ενδιάμεσο 1/3 της κατανομής των τιμών, αντιστοίχως¹³⁰. Το όφελος από την λήψη Se ήταν εμφανές μετά λίγα χρόνια από την έναρξη λήψεώς του. Δεδομένου ότι το Se αναστέλλει την αύξηση και εξέλιξη των όγκων *in vitro* και *in vivo*, η ενδιαφέρουσα πρόβλεψη των συγγραφέων ήταν, ότι η αυξημένη πρόσληψή του θα ελαττώνει και την θνησιμότητα από ΚΠ¹²⁹. Την ανακοίνωση ακολούθησε έντονος επιστημονικός προβληματισμός. Στο ίδιο τεύχος του περιοδικού JAMA υπήρξε άρθρο συ-

ντάξεως, στο οποίο ο συγγραφέας απηχώντας σημαντικό μέρος της επιστημονικής κοινότητας εξέφραζε τον σκεπτικισμό του για την σημαντικότητα του Se στην προφύλαξη από διάφορα είδη ανθρωπίνου καρκίνου μεταξύ αυτών και ΚΠ και διατύπωσε την αναγκαιότητα μελετών με μεγάλο αριθμό ατόμων¹³¹. Σε άλλη κριτική της εργασίας, ο συντάκτης επιστολής στο περιοδικό JAMA παρατήρησε ότι η συχνότητα των κακοήθων νεοπλασμάτων της ομάδας του placebo στην Nutritional Prevention of Cancer Study ήταν σημαντικά υψηλότερη της παρατηρηθείσας στην μελέτη της SEER¹³². Στην ενδιαφέρουσα απάντηση των συγγραφέων ετονίζετο ότι η συχνότητα κακοήθων νεοπλασμάτων στην ομάδα ελέγχου ήταν πράγματι υψηλή, αλλά αυτό οφείλετο στο ότι η συλλογή του πληθυσμιακού δείγματος έγινε από περιοχές των Η.Π.Α., στις οποίες το έδαφος είχε χαμηλή περιεκτικότητα σε Se^{129,133}. Άλλη κριτική εστίαζε στο ότι η αρχική μελέτη δεν ανέφερε λεπτομέρειες για την έκβαση των ατόμων τα οποία είχαν διακόψει την λήψη Se λόγω δυσανεξίας. Παρατηρείτο, επίσης, ότι η ομάδα, η οποία έλαβε το ιχνοστοιχείο σύμφωνα με τον σχεδιασμό, δεν εμφάνιζε μείωση της καρδιαγγειακής νόσου μολονότι το Se αυξάνει τον χρόνο ροής του αίματος και αυτό καθιστούσε πιθανή την έλλειψη βιολογικής δραστηριότητας του χορηγηθέντος Se¹³⁴. Σήμερα εντούτοις είναι σαφές, ότι η έλλειψη ικανοποιητικής προστασίας για καρδιαγγειακή νόσο δεν συνεπάγεται και έλλειψη προστασίας έναντι καρκινωμάτων, δοθέντος ότι έχουν αποδειχθεί διαφορετικοί μηχανισμοί στις δύο περιπτώσεις¹²¹.

Τα αποτελέσματα της πληθυσμιακής μελέτης της Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study (ATBCPS) σε 29133 καπνιστές μεγάλης ηλικίας και με παρακολούθηση της ομάδας για 9 χρόνια, δεν απέδειξαν συσχέτιση μεταξύ βασικών τιμών Se ορού και προφυλάξεως από ΚΠ. Μολονότι σε πειραματικά πρότυπα ανεδείχθη συνέργεια μεταξύ Se και βιταμίνης E, δεν βρέθηκε προφύλαξη για ΚΠ στην ομάδα συνδυασμού α-tocopherol+Se έναντι της ομάδας α-tocopherol + placebo⁸³. Εντούτοις η σημαντικότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης περιορίζεται από το ότι επειδή δεν σχεδιάστηκε για να ελέγξει ενδεχόμενη προφύλαξη του Se έναντι ΚΠ, έχει προφανή σοβαρά εγγενή μειονεκτήματα, σχετιζόμενα με τον ορισμό των βασικών τιμών σε καπνιστές μεγάλης ηλικίας, την ευρεία διακύμανση των λαμβανόμενων ποσοτήτων Se/ημέρα και την ποικιλία των τροφών οι οποίες περιείχαν το ιχνοστοιχείο, με αποτέλεσμα να μην είναι πάντα δυνατός ο

ακριθής υπολογισμός της απορροφώμενης ποσότητάς του. Πρέπει να σημειωθεί ότι μόνον το 2% των ενταχθέντων στην ATBCPS έλαβε την ποσότητα Se, την οποία πήραν οι συμμετέχοντες στην Nutritional Prevention of Cancer Study.

Δεδομένης της απορροφήσεως του Se από το έντερο και του τρόπου κατανομής του, η πυκνότητα στα βιολογικά υλικά είναι αντιπροσωπευτική του συνολικού ποσού του ιχνοστοιχείου στον οργανισμό και συνιστά καλό δείκτη του βιοδιαθέσιμου Se. Η συγκέντρωσή του στα νύχια αντιπροσωπεύει με μεγάλη ακρίβεια την πρόσληψή του τους τελευταίους 3-12 μήνες και εν πολλοίς την πυκνότητά του στο πλάσμα¹²¹.

Αρκετές προοπτικές μελέτες σχεδιάστηκαν για να συνδυάσουν τις συγκεντρώσεις Se στις άκρες των νυχιών ή το πλάσμα με την, ενδεχόμενη, προφύλαξη από ΚΠ. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της Physicians Health Study σε 51529 άνδρες 40-75 ετών, απασχολούμενους σε επαγγέλματα υγείας, έδειξε ότι όσοι είχαν πολύ υψηλά επίπεδα Se στα νύχια τους εμφάνιζαν μειωμένο κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΠ κατά 50% σε σχέση με συγκρίσιμα άτομα έχοντα προδιαγνωστικά, πολύ χαμηλά επίπεδα. Η μείωση του κινδύνου αναπτύξεως προχωρημένου ΚΠ ήταν ακόμα μεγαλύτερη και έφθανε το 60%¹³⁵. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα από την πληθυσμιακή μελέτη CLUE II (το όνομα CLUE από το δημοφιλές slogan: Give us a clue to cancer and heart disease) στην Washington και στο Maryland). Υψηλά επίπεδα Se στα νύχια των ατόμων της μελέτης συνοδεύονταν από μείωση του κινδύνου ΚΠ κατά 50%¹³⁶. Εντούτοις, πρόσφατη δομημένη μελέτη σε γενικό πληθυσμό δεν ανέδειξε συσχέτιση υψηλών επιπέδων Se στα νύχια με χαμηλό κίνδυνο ΚΠ¹³⁷.

Μελέτες ελέγχου επιπέδων Se πλάσματος και κινδύνου ΚΠ έγιναν κυρίως στα τέλη της 10ετίας του 1980 και τις αρχές του 1990, ανέδειξαν δε, μείωση της συχνότητας της νόσου ή της θνησιμότητας εξ αυτής, αν και όχι στατιστικά σημαντική^{138,139}. Η πρώτη μελέτη, η οποία έδειξε προστασία των υψηλών συγκεντρώσεων Se ορού έναντι ΚΠ, δημοσιεύθηκε το 1995, ήταν δομημένη και αφορούσε σε ασθενείς Νοσοκομείων¹⁴⁰. Σε πληθυσμιακή μελέτη Ιαπώνων, μόνιμων κατοίκων της Χαβάης το 2000, συγκρίθηκαν τα επίπεδα Se σε νύχια και πλάσμα και ελέγχθηκε ο κίνδυνος ΚΠ. Οι συγγραφείς κατέληξαν ότι οι συγκεντρώσεις του ιχνοστοιχείου σε νύχια και πλάσμα έχουν απόλυτη αντιστοίχιση μεταξύ τους και ότι άτομα με υψηλές τιμές Se εμφανίζουν πολύ χαμηλότερο κίνδυνο, στατιστικά πολύ σημαντικό, αναπτύ-

ξεως ΚΠ σε σύγκριση με τον κίνδυνο ατόμων με πολύ χαμηλά επίπεδα του στοιχείου¹⁴¹.

Πρόσφατα, σε πολυκεντρική δομημένη μελέτη στις ΗΠΑ, ελέγχθηκαν τα επίπεδα Se ορού 212 ασθενών με ΚΠ και 233 συγκρίσιμων ατόμων ηλικίας 40-79 ετών. Παρατηρήθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ σταθμών Se και κινδύνου ΚΠ (πηλίκον odds=0.71, διάστημα αξιοπιστίας 95%: 0.39-1.28, $p = 0.11$). Η αντίστροφη συσχέτιση ήταν ισχυρότερη στην υποομάδα ανδρών με χαμηλά επίπεδα α-τοκοφερόλης¹²⁰. Σε αρνητικά αποτελέσματα συσχέτισης προσλήψεως Se και κινδύνου ΚΠ κατέληξε Φινλανδική μελέτη, με άτομα λαμβάνοντα χαμηλά ποσά του ιχνοστοιχείου με την διατροφή τους. Είναι ενδιαφέρον ότι οι μετέχοντες στο πρόγραμμα εμφάνιζαν διάμεσα επίπεδα Se πλάσματος σχεδόν τρεις φορές χαμηλότερα από αντίστοιχα άλλων μελετών¹⁴².

Συνοπτικά, οι πλείστες προοπτικές μελέτες καταλήγουν στο ότι η πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων Se προκαλεί μείωση του κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ. Οι περισσότερες αρνητικές μελέτες υπερεκτιμούν την ακριβώς προσλαμβανόμενη ποσότητα του Se λόγω κακής ή δυσχερούς εκτιμήσεως στοιχείων της διατροφής. Δεύτερη, εξήγηση αρνητικών αποτελεσμάτων, αποτελεί η πιθανή έκθεση των ατόμων σε ποικίλα άλλα μιτογόνα μη ανενεργοποιούμενα με το σύστημα της, εξαρτώμενης από το Se, περοξειδάσης της γλουταθειόνης. Άλλη πιθανότητα είναι η παράλληλη έκθεση των ατόμων σε ιχνοστοιχεία, ανταγωνιζόμενα το Se στην σύνδεσή του με πρωτεΐνες ορού, ώστε το βιοδιαθέσιμο Se να μην είναι ανάλογο του λαμβανομένου. Τέταρτη εξήγηση για μελέτες προσδιορισμού του Se στα νύχια των ατόμων, παρέχεται από αδυναμία εκτιμήσεως της χρήσεως shampoos ή χρωστικών των νυχιών περιεχόντων Se με συνέπεια την ανάδειξη ψευδώς υψηλών μετρώμενων τιμών. Γι' αυτούς τους λόγους ο σχεδιασμός νέων σχετικών μελετών θα πρέπει να λαμβάνει υπ' όψη τα παραπάνω. Ενδιαφέρον θα είχαν μελέτες ελέγχου του ρόλου του Se στη μείωση των οξειδωτικών καταστροφών στον προστάτη και την τροποποίηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού επί παρουσίας ή απουσίας ανδρικών. Σημαντικός είναι ο προσδιορισμός της ελαχίστης ποσότητας του Se, με την οποία επιτυγχάνεται το μέγιστον αποτέλεσμα και ο ακριβής καθορισμός του σταδίου της καρκινογενέσεως, στο οποίο δρα το Se.

Ενδιαφέρουσα είναι η εκτίμηση της ανταγωνιστικής δράσης του Se προς άλλα ιχνοστοιχεία. Σε in vitro μελέτες το Se αναστέλλει την αύξηση

του προστατικού επιθηλίου, την οποία επάγει το κάδμιο (Cd). Σήμερα είναι γνωστός ο ανταγωνισμός Se και Cd, το οποίο φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο ΚΠ¹⁴³. Εξάλλου, εκτιμάται ότι το Se ενισχύει την δράση της βιταμίνης E στην πρόληψη ΚΠ με αντιοξειδωτική δράση σε επίπεδο λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης¹²¹.

Στην CLUE II, ελέγχθηκε η σχέση μεταξύ κινδύνου ΚΠ και συγκεντρώσεων Se στα νύχια, α-Tocopherol (κύρια μορφή βιταμίνης E, στα διατροφικά συμπληρώματα) και γ-Tocopherol (κύρια μορφή βιταμίνης E στην καθημερινή διατροφή) σε 10456 άνδρες. Η μελέτη είχε 2 ομάδες ελέγχου, ανάλογης ηλικίας και φύλου. Τα άτομα διακρίθηκαν σε 5 ομάδες ανάλογα με τα επίπεδα της γ-Tocopherol. Αυτά με τα υψηλότερα επίπεδα είχαν πέντε φορές μικρότερο κίνδυνο ΚΠ σε σχέση με τα άτομα με τα χαμηλότερα επίπεδα ($p=0.002$). Η CLUE II έδειξε ότι συγκέντρωση γ-Tocopherol υψηλότερη της διάμεσης τιμής επάγει μείωση του κινδύνου ΚΠ κατά 50%, μόνον εφόσον και οι συγκεντρώσεις Se και α-Tocopherol ήταν ανώτερες των διαμέσων τιμών των ατόμων της ομάδας, με ισχύ αλληλεπιδράσεως εγγίζουσα στατιστική σημαντικότητα ($p=0.07$). Σημειώνεται, ότι η παρατηρηθείσα συνέργεια μεταξύ γ-Tocopherol+Se στην πρόληψη ΚΠ¹³⁶, δεν εδείχθη μεταξύ Se+α-Tocopherol στην ATBCCPS⁸³. Το 2001, το NCI ξεκίνησε την Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial (SELECT), με τυχαία κατανομή ατόμων και σκοπό την εκτίμηση διατροφικών συμπληρωμάτων Se και α-Tocopherol, σε 32000 άνδρες >12 ετών^{144,145}. Κύριος στόχος της μελέτης είναι η ανάδειξη της συχνότητας ΚΠ και δευτερεύοντες, ο προσδιορισμός του διαστήματος ελεύθερου νόσου, η συχνότητα και η συνολική θνησιμότητα από όλα νεοπλάσματα².

Δεδομένης της ποικιλίας των δραστικών μορφών του Se το οποίο προσλαμβάνεται σε απ' ευθείας οργανική μορφή (selenomethionine, selenocysteine) ή εντός άλλων, οργανικών τροφών ως selenite ή selenate, σκόπιμη είναι η διενέργεια πληθυσμιακών μελετών με σκοπό τον καθορισμό της μορφής με την μεγαλύτερη προστασία έναντι ΚΠ. Η καταγραφή και η σημαντικότητα οξέων ή απώτερων συμβαμάτων από την λήψη συμπληρωμάτων διατροφής πλούσιων σε Se θα πρέπει επίσης να αξιολογηθούν σε πληθυσμιακές μελέτες. Τέλος, η εκτίμηση της προγνωστικής ή προβλεπτικής αξίας των συγκεντρώσεων του Se στο πλάσμα ή τα νύχια των ασθενών με νόσο υπό θεραπεία ή σε φάση παρακολούθησεως, συνιστά ενδιαφέρον ερώτημα.

Ο ρόλος του ψευδάργυρου στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Ο ψευδάργυρος (Zn) είναι ουσιώδες ιχνοστοιχείο του οργανισμού, συμμετέχει στην δομή πολλών μεταλλοενζύμων, συμβάλλει στην κυτταρική ανάπτυξη, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την οστεογένεση και την ανοσία. Έμμεσα δρα αντιοξειδωτικά με σταθεροποίηση ορισμένων κυτταρικών μεμβρανών. Κύριες διατροφικές πηγές του είναι το κόκκινο κρέας, τα θαλασσινά, τα γαλακτοκομικά, τα πουλερικά, τα σιτηρά, τα φρούτα και τα λαχανικά. Η ρύθμιση των συγκεντρώσεων Zn στον ορό γίνεται με ομοιοστατικό μηχανισμό. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση είναι 12mg και 15mg, για γυναίκες και άνδρες αντιστοίχως¹²¹. Ορισμένες μελέτες αναδεικνύουν σύνδεση μεταξύ χαμηλής προσλήψεως ή χαμηλών επιπέδων Zn με ορισμένα κακοήθη νεοπλάσματα^{146,147}, μολονότι υπάρχουν και αντίθετες απόψεις¹⁴⁸.

Ενδείξεις για σημαντικό ρόλο του Zn στον προστάτη υπάρχουν από 80ετίας και πλέον, όταν βρέθηκε ότι οι συγκεντρώσεις του στο συγκεκριμένο όργανο είναι 10 φορές υψηλότερες σε σχέση με άλλους ιστούς. Η συγκέντρωση του Zn είναι μεγαλύτερη σε περιοχές του προστάτου μακράν της ουροδόχου κύστεως, στην περιφερική ζώνη των πλαγίων λοβών και στα κατώτερα τμήματα της κεντρικής ζώνης. Βρίσκεται κυρίως ενδοκυττάρια και δεσμεύεται από πρωτεΐνες, όπως τα μεταλλοένζυμα. Υψηλά επίπεδα ανιχνεύονται στα μιτοχόνδρια των επιθηλιακών κυττάρων, την ακονιτάση των οποίων (παραγόμενη ως αποτέλεσμα της μειωμένης οξειδώσεως των κιτρικών) αναστέλλει ο Zn. Τα κακοήθη προστατικά κύτταρα εμφανίζουν υψηλότερους ρυθμούς οξειδώσεως κιτρικών αλάτων, έναντι των φυσιολογικών, μολονότι ο ρόλος της οξειδώσεως αυτής στον ΚΠ δεν είναι σαφώς διευκρινισμένος^{121,149,150}. Φυσιολογική συγκέντρωση Zn αναστέλλει την αύξηση ανδρογονοευαίσθητων και ανδρογονοανεξάρτητων κυτταρικών σειρών, ανθρώπινου ΚΠ, μέσω διακοπής του κυτταρικού κύκλου, και αποπτώσεως^{151,152}, η οποία ξεκινά στα μιτοχόνδρια¹⁵³.

Τα αποτελέσματα συσχέτισεων Zn και ΚΠ είναι αντικρουόμενα. Πληθυσμιακή μελέτη στις ΗΠΑ ανέδειξε αυξημένη θνησιμότητα από ΚΠ επί αυξημένης προσλήψεως Zn¹⁵⁴. Αντιθέτως, δύο δομημένες μελέτες ελέγχου της σχέσεως ΚΠ και λήψεως Zn με το καθημερινό σιτηρέσιο¹²⁷ ή συμπληρώματα διατροφής¹⁵⁵ έδειξαν ενδιάμεση ή μικρή, ανάστροφη σχέση. Άλλες δομημένες μελέ-

τες^{14,156} ή αξιολογήσεως διατροφικών συμπληρωμάτων Zn^{62,157} δεν έδωσαν παρόμοια αποτελέσματα. Άνδρες με ΚΠ έχουν χαμηλή συγκέντρωση Zn στον προστάτη, το πλάσμα ή τον ορό σε σχέση με άτομα χωρίς ΚΠ ή με καλοήγη προστατική υπερτροφία^{121,158,159}.

Στις μελέτες εκτιμώνται ως πέντε οι πιθανότερες εξηγήσεις των αναδεικνυόμενων διαφορών των αποτελεσμάτων συσχέτισεως προσλαμβανόμενου Zn με ΚΠ: συνηθέστερη αιτία είναι ο υπολογισμός των προσλαμβανόμενων ποσοτήτων Zn, με βάση εκτιμήσεις της διατροφής μετά την διάγνωση και με την αυθαίρετη παραδοχή ότι τα άτομα διαιτώντο με τον ίδιο τρόπο προηγουμένως και επί μακρόν. Άλλη αιτία, συνδέεται με την μειονεξία των μελετών, βασισμένων σε ερωτήσεις αφορώσες παρελθούσες χρονικές περιόδους. Σε λάθος, εξάλλου, μπορεί να οδηγήσει η αδυναμία λεπτομερέστερης διακρίσεως τροφών της ίδιας ομάδας, μέλη της οποίας μπορεί να έχουν διαφορετική ποσότητα Zn. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αυτής της κατηγορίας είναι τα "θαλασσινά", γενικός όρος χρησιμοποιούμενος σε πολλές εργασίες χωρίς επί μέρους περιγραφές των ειδών στα οποία αναφέρονται. Σήμερα είναι γνωστό¹²¹, ότι κάθε μέλος της ομάδας έχει διαφορετική ποσότητα Zn από τα άλλα. Η βιολογική δραστηριότητα του Zn εξαρτάται από την σύνδεσή του με ειδικές πρωτεΐνες, τις μεταλλοθειονίνες¹⁶⁰. Διαφορετική έκθεση των ελεγχόμενων ατόμων σε μέταλλα ανταγωνιζόμενα τον Zn στην σύνδεσή του με τις πρωτεΐνες αυτές, πιθανόν επάγει διαφορετικά αποτελέσματα. Τέλος, στον υπολογισμό της προσλαμβανόμενης ποσότητας Zn θα πρέπει να μην διαφεύγει η περιεκτικότητα στο ιχνοστοιχείο την οποία έχουν πολυβιταμινούχα σκευάσματα και συμπληρώματα διατροφής.

Η χρήση βιολογικών δεικτών προσδιορισμού του απορροφώμενου Zn υπερκέρασε το πρόβλημα του ακριβούς υπολογισμού του προσλαμβανόμενου στοιχείου με τη τροφή. Οι δείκτες καθορίζουν ακριβώς την συγκέντρωση του αξιοποιήσιμου Zn, η οποία δεν είναι ανάλογη μόνον της προσλήψεώς του, μετά και τις τελευταίες διαπιστώσεις ότι διατροφικά συστατικά μπορεί να αυξάνουν (κιτρικό οξύ, ισιδίνη, κυστεΐνη) ή να ελαττώνουν (φυτικά ή οξαλικά άλατα) την σύνδεση του ιχνοστοιχείου. Ήδη σε πρόσφατες μελέτες και στις συνήθειες μεθόδους προσδιορισμού του Zn στον ορό, τις άκρες των νυχιών και τον προστάτη, προσοστίνονται τρόποι βιολογικού προσδιορισμού του με spectrometry και instrumental neutron activation analysis¹²¹.

Ο ρόλος του καπνίσματος στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Η σύνδεση καπνίσματος με ανάπτυξη πολλών καρκινωμάτων στον άνθρωπο είναι πέραν αμφισβήτησεων. Εντούτοις, ο ρόλος του στον ΚΠ δεν είναι σαφής και μελέτες συνδέσεως του καπνίσματος με αυξημένο κίνδυνο της νόσου έδωσαν θετικά¹⁶¹ και αρνητικά^{162,163} αποτελέσματα. Είναι ενδιαφέρουσα η ερμηνεία, ότι η χειρότερη πρόγνωση καπνιστών με ΚΠ έναντι μη καπνιστών οφείλεται σε αυξημένα ανδρογόνα στους πρώτους¹⁶⁴. Μελέτες συσχέτισεως καπνίσματος και ΚΠ σε ζώα είναι πολύ λίγες. Σε μία από αυτές εκτιμάται ότι οι νιτροζαμίνες, κύριο συστατικό του καπνού των τσιγάρων, επάγει αυξημένο κίνδυνο ΚΠ σε ποντίκια¹⁶⁵. Ο καπνός των πούρων προκαλεί μικρή, αλλά σημαντική αύξηση του ποσοστού των νεοπλασματικών κυττάρων προστάτου ποντικών, τα οποία βρίσκονται σε φάση διαιρέσεως¹⁶⁶.

Σε ανθρώπους αντίθετα με τα ζώα η συσχέτιση καπνίσματος και ΚΠ γίνεται σε μεγάλο αριθμό μελετών. Σε πρόσφατη μετα-ανάλυση εξετάστηκαν 23 προοπτικές πληθυσμιακές, 41 δομημένες (36 με σκέλος συγκρίσεως και 5 χωρίς ομάδα ελέγχου) και μία αναδρομική, μελέτες, οι οποίες βαθμολογήθηκαν με ποιοτικά κριτήρια από 2.5/22 – 19/22¹⁶⁷. Η ανάλυση έδωσε ποικίλα αποτελέσματα για την σχέση προσφάτου χρήσεως καπνού και ΚΠ με ακραίες τιμές 0.38²⁷⁵ – 2.9²⁷⁶. Σε ευρέα όρια ήταν και ο κίνδυνος αναπτύξεως της νόσου μεταξύ παλαιών καπνιστών, ο οποίος κυμάνθηκε από 0.6^{36,94} – 1.9 σε πληθυσμό Αδελφότητας Λουθηρανών⁶³.

Οι περισσότερες από τις προοπτικές μελέτες και όσες δομημένες είχαν ως καταληκτικό στόχο την ανεύρεση περιπτώσεων ΚΠ στις ομάδες ατόμων τις οποίες ήλεγξαν δεν ανέδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ καπνιζόντων και κινδύνου εμφανίσεως της νόσου. Αντιθέτως, το πλείστον των προοπτικών μελετών αναδεικνύουν θετική σχέση μεταξύ καπνιζόντων και θανάτων από ΚΠ^{164,168}.

Μελέτη πληθυσμού βετεράνων στις ΗΠΑ κατέληξε σε γραμμική σχέση μεταξύ συνεχίσεως του καπνίσματος και θανάτων από ΚΠ¹⁶⁹. Η Health Professionals Follow-up Study (HPFS) βρήκε ότι καπνιστές ≥ 15 πακέτων /έτος τα τελευταία 10 έτη εμφάνιζαν σχετικός κίνδυνος μεταστατικού ΚΠ=1.81 (διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.05-3.11), σε σχέση με μη καπνιστές. Ο σχετικός κίνδυνος θανάτων από ΚΠ ήταν 2.06 (διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.08-3.90). Η μελέτη, ποιοτικά κριθείσα είχε τον υψηλότερο βαθμό μεταξύ των 65 της μετα-αναλύσεως¹⁶⁵ και έδειξε ευθεία συσχέ-

τιση μεταξύ καταναλωθέντων τσιγάρων την τελευταία 10ετία και άπω μεταστάσεων ή/ και θανάτων από ΚΠ¹⁶⁴. Από τις 36 δομημένες μελέτες με ομάδα ελέγχου οι 10/15 σε γενικό πληθυσμό, οι 12/16 σε ασθενείς Νοσοκομείων και οι 4/5 σε ασθενείς Νοσοκομείων με ομάδα ελέγχου φαινομενικώς υγιή άτομα, δεν έδειξαν σχέση καπνίσματος και ΚΠ¹⁶⁵.

Κριτικά εξεταζόμενες οι παραπάνω μελέτες έχουν μειονεκτήματα. Στο πλείστον των περιπτώσεων ο καταληκτικός τους στόχος είναι η καταγραφή των θανάτων από ΚΠ. Όμως, είναι γνωστό, ότι οι καπνιστές βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο θανάτου από πολλές άλλες αιτίες σχετιζόμενες ή εξαρτώμενες από το κάπνισμα, ώστε ασθενείς με ΚΠ οι οποίοι καπνίζουν έχουν μεγαλύτερες πιθανότητες να πεθάνουν σε σχέση με μη καπνιστές με ΚΠ. Εξάλλου, το πιστοποιητικό θανάτου συνήθως αναφέρει ως αιτία θανάτου την βασική νόσο, χωρίς να καταγράφει επί μέρους ατομικές συνθήκες (π.χ. κάπνισμα), πράγμα απαραίτητο στην κατανόηση της διαφοράς κινδύνου θανάτου των ομάδων, καπνιστών και μη καπνιστών. Από τις μελέτες μόνον η HPFS¹⁶⁵ προχώρησε σε σχετική ανάλυση και κατέληξε ότι μεταξύ καπνιστών ασθενών με ΚΠ, η πιθανότητα θανάτου από αιτίες συνδεόμενες με το κάπνισμα είναι αυξημένη (σχετικός κίνδυνος=1.63), αλλά ότι, μόνο το κάπνισμα δεν προδικάζει αυξημένο ποσοστό θανάτων από ΚΠ (σχετικός κίνδυνος=1.07). Εξάλλου, υπάρχουν δύο λόγοι οι οποίοι εξ αντιθέτου μπορεί να επηρεάζουν τα τελικά αποτελέσματα και δεν μπορούν να διορθωθούν με στατιστικό τρόπο. Ο πρώτος είναι ότι, όπως αναμένεται, οι καπνιστές βρίσκονται σε στενότερη επαφή με τους οικογενειακούς τους γιατρούς και αυτό προφανώς επηρεάζει τη συχνότητα ή το στάδιο διαγνώσεως της νόσου. Δεύτερος λόγος είναι η μικρότερη συμμετοχή καπνιστών σε ΜΠΠΕ για ΚΠ ή ο ατελέστερος έλεγχός τους σε αυτές, πιθανότατα λόγω υποεκτιμήσεως των καπνιστών για παράγοντες κινδύνου, πέραν των όσων η συνήθης ενημέρωση προσφέρει. Σύμφωνα με επί μέρους ανάλυση της HPFS, όσοι καπνιστές είχαν αρνητική δακτυλική εξέταση μεταξύ 1986-1988, εμφάνισαν αυξημένο κίνδυνο ΚΠ με απομακρυσμένες μεταστάσεις και μεγαλύτερη θνησιμότητα από την νόσο σε σύγκριση με αντίστοιχη ομάδα μη καπνιστών, στο διάστημα 1988-1994¹⁶⁴. Η προσεκτική ανάγνωση της μελέτης δείχνει ότι οι καπνιστές δεν εκπροσωπούσαν αναλογικά τις κοινωνικοοικονομικές τάξεις της χώρας και ότι αμέλησαν σε μεγάλο ποσοστό τον επόμενο επανέ-

λεγχο, εκτιμώντας ότι με την αρνητική δακτυλική εξέταση εξασφαλίστηκαν από κακώθες νόσημα αλλά έχοντες μικρή πιθανότητα να το εμφανίσουν. Στην διεθνή βιβλιογραφία υπάρχει μόνον μία πρόσφατη μελέτη ελέγχουσα τα χαρακτηριστικά, την συμπεριφορά των καπνιστών και την προθυμία τους να εντάσσονται σε προγράμματα ΜΠΠΕ για ΚΠ, η οποία κατέληξε σε μη ύπαρξη σχέσεως μεταξύ εξαρτήσεως των ατόμων από νικοτίνη και εντάξεώς τους σε προγράμματα ΜΠΠΕ. Εντούτοις, το γεγονός ότι έγινε σε ειδικό πληθυσμό χορτοφάγων, περιορίζει την αξία των συμπερασμάτων της¹⁷⁰. Άλλο στοιχείο είναι η τροποποίηση των αποτελεσμάτων, των μελετών όταν δε διορθούνται συγχυτικοί παράγοντες, όπως η διατροφή, δεδομένου όπως φαίνεται οι καπνιστές καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες λίπους από μη καπνιστές^{171,172}. Πέμπτο στοιχείο είναι ότι καμμία εργασία δεν διαχωρίζει τους ασθενείς με ΚΠ σε καπνιστές ή όχι και δεν εκτιμά την ενδεχόμενη διαφορά εντάσεως της θεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων. Με την εξαίρεση μιας πρόσφατης Ιαπωνικής μελέτης¹⁷³, οι περισσότερες καταλήγουν στο ότι ο ΚΠ σκοτώνει περισσότερο καπνιστές, σε σχέση με μη καπνιστές^{164,174,175} και η μέχρι τώρα εκτίμηση είναι ότι η νόσος έχει επιθετικότερη συμπεριφορά στην πρώτη ομάδα^{169,174,176}. Ενδεχομένως αυτό θα μπορούσε να συμβαίνει, επειδή οι καπνιστές αντιμετωπίζονται λιγότερο επιθετικά σε σχέση με τους μη καπνιστές, λόγω συνυπαρχόντων προβλημάτων υγείας από την χρόνια χρήση καπνού, αλλά η πιθανότητα αυτή δεν έχει εκτιμηθεί έως τώρα. Τέλος, έκτο στοιχείο είναι η αδυναμία των μελετών να καθορίσουν κοινά αποδεκτό ορισμό για τους “πρώην καπνιστές” με σκοπό να τους διακρίνουν από όσους ουδέποτε κάπνισαν, όπως και η έλλειψη ακριβούς καθορισμού του status καπνίσματος των ατόμων τα οποία περιλαμβάνουν. Στο σύνολο των εργασιών οι καπνιστές δεν διακρίνονται ανάλογα με την προσλαμβανόμενη νικοτίνη/ημέρα, ενώ στις πλείστες δεν γίνεται διάκριση των καπνιστών ανάλογα με τις επί μέρους συνήθειές των (τσιγάρα, πίπα, πούρα, πλήρης εισπνοή του καπνού ή όχι). Είναι πολύ χαρακτηριστικό ότι οι εργασίες στις οποίες δεν αναδεικνύεται συσχέτιση καπνίσματος με ΚΠ έχουν σε μέγιστο βαθμό τις παραπάνω αδυναμίες.

Έχουν προταθεί τέσσερις βιολογικοί μηχανισμοί με τους οποίους συνδέεται το κάπνισμα με την ανάπτυξη ΚΠ.

Ο πρώτος παράγων κινδύνου είναι το Cd του καπνού, συστατικό των φωσφορούχων λιπασμά-

των, τα οποία χρησιμοποιούνται στην καλλιέργεια των δενδρυλίων καπνού. Μελέτες σε ποντίκια και κυτταρικές σειρές ανθρώπινου ΚΠ αναδεικνύουν την βλαπτική επίδραση του Cd^{159,177}, αλλά επιδημιολογικές μελέτες σε εκτιθέμενους σε Cd δίνουν αντικρουόμενα αποτελέσματα^{165,178}. Ανασκόπηση της International Agency For Research on Cancer κατέληξε ότι αν και ορισμένα πρώιμα αποτελέσματα δείχνουν αυξημένη συχνότητα ΚΠ σε εκτεθέντες στο ιχνοστοιχείο, για τη διατύπωση τελικών συμπερασμάτων χρειάζονται μεγάλες καλά σχεδιασμένες μελέτες. Οι συγγραφείς της ανασκοπήσεως εκτιμούν ότι όλα τα μέχρι τώρα σχετικά δεδομένα προέρχονται από μελέτες με μικρούς αριθμούς ατόμων εκτεθέντων σε αυξημένες δόσεις Cd και περιορισμένα στοιχεία για την έκθεση, ενώ η αξιοπιστία των μεθόδων ανιχνεύσεως της ουσίας ποικίλλει ευρέως μεταξύ των διαφόρων εργαστηρίων¹⁷⁹.

Υπετέθη ότι η καρκινογόνος δράση του καπνού στον προστάτη, μπορεί να εξικνεϊται μέσω ορμονικών μηχανισμών, δεδομένου ότι ο καπνός έχει αντιοιστρογική δράση και ο προστάτης είναι ορμονοεξαρτώμενο όργανο^{6,174}. Εντούτοις, όλες οι μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες δεν ανέδειξαν επίδραση του καπνού στα επίπεδα οιστρονής, οιστραδιόλης, τεστοστερόνης, ανδροστενδιόνης και δεϋδροεπιανδροστερόνης ορού, ώστε η αντιοιστρογονική δράση του καπνίσματος να θεωρείται μη σημαντική και η ενοχή του καπνίσματος για ΚΠ μέσω ορμονικών μηχανισμών, ελάχιστα πιθανή¹⁶⁵.

Τελευταία ενοχοποιήθηκε η μετάλλαξη του γονιδίου p53, ως ο συνδέν μηχανισμός το κάπνισμα με ΚΠ^{164,180}. Ενδιαφέρον υπάρχει για τις S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης, οι οποίες εμπλέκονται στο μεταβολισμό των καρκινογόνων στοιχείων του καπνού. Μελέτη καπνιστών ομόζυγων για εξάλειψη της S-τρανσφεράσης της γλουταθειόνης T1¹⁸¹, έδειξε ελαφρά υψηλότερο σχετικό κίνδυνο ΚΠ της ομάδας έναντι καπνιστών χωρίς την εξάλειψη (πηλίκον odds=1.6, διάστημα αξιοπιστίας 95%: 0.6-3.9), ενώ άλλη μελέτη βρήκε ότι καπνιστές ετερόζυγοι για την εξάλειψη, είχαν αυξημένο ΣΧ Κ ΚΠ (πηλίκον odds=1.83, διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.19-2.8.)¹⁸².

Τελευταία, επιχειρείται να συνδεθεί η μείωση των ανοσιακών λειτουργιών εκ του καπνίσματος με ανάπτυξη ΚΠ. Μελέτες δείχνουν μειωμένη δραστηριότητα της λειτουργίας των T-κατασταλτικών λεμφοκυττάρων και των κυττάρων φυσικών φονέων σε σχέση με μη καπνιστές, ενώ η διακοπή του καπνίσματος συνοδεύεται από αύ-

ξηση της δραστηριότητας των κυττάρων φυσικών φονέων και ελάττωση των λευκών αιμοσφαιρίων. Μέχρι σήμερα δεν απεδείχθη εάν οι αλλαγές αυτές σχετίζονται με την έναρξη ή εξέλιξη ΚΠ, μολονότι *in vitro*, η λειτουργικότητα των κυττάρων φυσικών φονέων ασθενών με προχωρημένη νόσο είναι μειωμένη έναντι ομάδας ελέγχου¹⁶⁵.

Από τα αναφερθέντα προκύπτει ότι η επιβίωση ή όχι της παρατηρηθείσας σε πολλές μελέτες, θετικής συσχέτισης μεταξύ καπνίσματος και ΚΠ έχει προτεραιότητα. Για τον λόγο αυτό είναι αναγκαίος ο σχεδιασμός μελετών με λεπτομερή εξέταση κλινικού σταδίου και ιστολογικού βαθμού κακοηθείας των ΚΠ στις ομάδες των καπνιστών με συνδυασμό πληροφοριών για τις καπνιστικές συνήθειες των ασθενών και παράλληλο έλεγχο δυνητικών συγχυτικών παραγόντων, όπως το προσλαμβανόμενο λίπος με την διατροφή. Λεπτομερείς πληροφορίες για το είδος και την ένταση ΜΠΠΕ και την θεραπεία καπνιστών με ΚΠ, είναι αναγκαίες.

Ο ρόλος της λήψεως αλκοόλ στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Αυξημένη λήψη αλκοόλης συνδέεται με αύξηση των οιστρογόνων και μείωση των επιπέδων της τεστοστερόνης, ώστε βασίμως να πιθανολογείται η προφυλακτική της δράση στην ανάπτυξη ΚΠ¹⁸³. Εντούτοις, έως σήμερα το πλείστον των μελετών δεν τεκμηριώνει σχέση μεταξύ προσλήψεως αλκοόλης και μειωμένου κινδύνου ΚΠ⁶.

Πρέπει εξαρχής να τονισθεί ότι, όπως όλες οι μελέτες με ερωτηματολόγιο, έτσι κι αυτές που ελέγχουν τη σχέση αυξημένων ποσών αλκοόλης με ΚΠ έχουν το μειονέκτημα ότι οι μετέχοντες της έρευνας μπορεί να δίδουν απαντήσεις που δεν αντιστοιχούν στην πραγματικότητα, είτε λόγω συμπαρομαρτουσών διαταραχών της ψυχικής τους υγείας, είτε διότι οι ερωτήσεις αναφέρονται σε πολύ παρελθόντα χρόνο, είτε διότι τίθενται υπευθύνως ενώπιον προβλήματος για το οποίο υπάρχει απαξιωτική θέση της κοινωνίας.

Μετα-ανάλυση επιδημιολογικών μελετών σε μεγάλες ομάδες χρηστών αλκοόλης σε Δανία και Σουηδία κατέληξε σε διορθωμένο σχετικό κίνδυνο για ΚΠ στην ομάδα χρηστών αλκοόλης 1.22, με διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.04-1.42¹⁸⁴. Σε επιδημιολογική μελέτη ελέγχου της θνησιμότητας από ΚΠ 899 αλκοολικών και ομάδας ελέγχου 921 ατόμων κατεγράφησαν 3 και 0 θάνατοι αντι-

στοίχως στα 5 χρόνια. Άλλη ανάλογη μελέτη στην Ιαπωνία έδειξε ότι ο κίνδυνος θανάτου σε χρήστες καθημερινώς πυκνών ποτών ήταν 2.5 φορές μεγαλύτερος σε σύγκριση με μη πότες. Στην 10ετία του 1960 δύο μικρές νεκροτομικές μελέτες έδειξαν ότι κίρρωτικοί ασθενείς εμφάνιζαν χαμηλότερη συχνότητα ΚΠ σε σχέση με μη κίρρωτικούς¹⁸⁵.

Λίγες μελέτες εξετάζουν την ποσοτική σχέση μεταξύ της λήψεως πυκνών ποτών και κινδύνου ΚΠ. Δομημένη μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε ότι πότες ≥ 8 πυκνών ποτών/ημέρα έχουν σχετικό κίνδυνο νόσου =1.9, με διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.3-2.7. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν ίδιος μεταξύ λευκών και εγχρώμων, προσφάτου ενάρξεως ή από μακρού ληπτών ποτών, μπύρας και λικέρ, αλλά όχι κρασιού¹⁸⁶. Από 4 δομημένες μελέτες με ασθενείς σε Νοσοκομεία των Η.Π.Α. μία απέδειξε μη σημαντική αύξηση κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ σε λήπτες μεγάλων ποσοτήτων αλκοόλης ημερησίως, ενώ οι υπόλοιπες τρεις δεν έδειξαν συσχέτιση¹⁸⁵. Εντούτοις οι μελέτες σε νοσηλευόμενους χρήστες αλκοόλης, κριτικά εξεταζόμενες, έχουν το μειονέκτημα ότι αφορούν μόνον σε ασθενείς, ώστε το πληθυσμιακό δείγμα δεν είναι αντιπροσωπικό του συνόλου των χρηστών.

Οι περισσότερες από τις ποσοτικές μελέτες συνδέουν την λήψη ≥ 3 ποτών ημερησίως με αυξημένο κίνδυνο ΚΠ¹⁸⁶. Πληθυσμιακή μελέτη στην Iowa έδειξε αυξημένο κίνδυνο για πότες και ≤ 1 ποτών/ ημέρα¹⁸⁷, ενώ αντιθέτως η First National Health and Nutrition Examination Survey Epidemiologic Follow-up Study Cohort I δεν κατέληξε σε σημαντική θετική σχέση για λήπτες ≥ 3 ποτών/ ημέρα¹⁸³. Κίνδυνος ΚΠ επί λήψως μέτριας ποσότητας αλκοόλης δεν αποδείχθηκε, σε όλες τις δομημένες πληθυσμιακές μελέτες^{112,114,127,186}, εκτός μιας, Σουηδικής, η οποία έδειξε θετική και μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση, για λήπτες ≥ 1 ποτών / ημέρα¹⁸⁸.

Μετα-ανάλυση 6 πληθυσμιακών και 27 δομημένων μελετών κατέληξε ότι λήπτες αλκοόλης ανεξαρτήτως ποσότητας έχουν συνολικό κίνδυνο ΚΠ 1.05 με διάστημα αξιοπιστίας 95%: 0.98-1.11. Μετά στρωματοποίηση των ατόμων με κριτήριο την ημερήσια λήψη ποτών, διαπιστώθηκε ότι όσοι είχαν διακόψει την αλκοόλη ή ήσαν πότες ελαφρών ποτών είχαν τον κίνδυνο για ΚΠ όσον δεν έπιναν. Αντιθέτως το πηλίκον των odds για όσους κατανάλωναν 4 αλκοολούχα ποτά/ημέρα ήταν 1.21 με διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.05-1.39, ή αύξηση του κινδύνου αναπτύξεως ΚΠ κατά 21% για την συγκεκριμένη ομάδα¹⁸⁴.

Ο αυξημένος κίνδυνος ΚΠ στην ομάδα των χρηστών αλκοόλης παρά την αύξηση των οιστρογόνων^{183,189} οδήγησε σε αναζήτηση εναλλακτικών οδών, δράσεως της ουσίας. Στις αρχές της 10ετίας του 1990 αποδείχθηκε ότι η αλκοόλη αυξάνει την διαβατότητα των κυτταρικών μεμβρανών για τα καρκινογόνα, διαταράσσει τον μεταβολισμό τους κατά την πρώτη τους διέλευση από το ήπαρ με τροποποίηση της δράσης ορισμένων ενζύμων και επηρεάζει την επιδιόρθωση του DNA¹⁹⁰. Σήμερα, επί πλέον εκτιμάται, ότι η αλκοόλη επηρεάζει την μεθυλίωση του DNA δρώντας απ' ευθείας σε γονιδιακό υπόστρωμα¹⁹¹ ή / και την ενεργειακή ισορροπία και την επιφάνεια σώματος των ατόμων, παράγοντες συνδεόμενους με ανάπτυξη ΚΠ¹⁸⁵.

Ο ρόλος της σεξουαλικής δραστηριότητας στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου

Η αυξημένη σεξουαλική δραστηριότητα υπετέθη ότι μπορεί να επάγει αυξημένο κίνδυνο ΚΠ, λόγω αυξημένης εκθέσεως του οργάνου σε λοιμώδεις παράγοντες κατά το πρότυπο συνδέσεως του καρκίνου τραχήλου της μήτρας με έκθεση γυναικών σε HPV. Εντούτοις, η υπόθεση δεν αποδείχθηκε ισχυρή σε σειρά μελετών, από τις οποίες ως πλέον αξιόλογη εκτιμάται η δομημένη σε πληθυσμό δυο Αγγλικών περιοχών, του Somerset και του Devon¹⁹², ενώ υπάρχουν και αντίθετα αποτελέσματα¹⁹³. Μελέτες ελέγχουν τον κίνδυνο για ανάπτυξη ΚΠ σε σχέση με σύφιλη και γονόρροια^{194,195}, ηλικία¹⁹⁶, αριθμό των σεξουαλικών συντρόφων¹⁹⁷ και ιστορικό ομοφυλοφιλίας ή σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων στους συντρόφους των ασθενών¹⁹⁸.

Ελάχιστες από τις μελέτες ελέγχου του ρόλου της σεξουαλικής δραστηριότητας στην ανάπτυξη ΚΠ, περιλαμβάνουν >150 ασθενείς. Από τις μεγαλύτερες είναι Ελληνική με 320 ασθενείς και 246 μάρτυρες, η οποία δεν έδειξε συσχέτιση μεταξύ σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων και ΚΠ¹⁹⁵. Πρόσφατα δημοσιεύθηκαν αποτελέσματα δομημένης πληθυσμιακής μελέτης επί 981 ασθενών (479 Αφρο-Αμερικανοί, 502 Καυκάσιοι) και 1315 μαρτύρων. Η μελέτη μετά διόρθωση για ηλικία και φύλο ανέδειξε ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ΚΠ και ιστορικού συφιλίδος (πηλίκον των odds = 2.6), αντισωμάτων έναντι *Treponema pallidum* (σχετικός κίνδυνος= 1.8, διάστημα αξιοπιστίας 95%: 1.-3.5) και αυξημένων νοσησεων από γονόρροια (p = 0.0005). Ο έλεγχος της σχέσεως ΚΠ και γάμου, σε ΗΠΑ και Ευρώπη, έδωσε αντίθετα απο-

τελέσματα^{199,200}, ερμηνευόμενα με δύο, διαφορετικές, υποθέσεις. Η πρώτη υποστηρίζει ότι οι έγγαμοι έχουν μεγαλύτερη σεξουαλική και συνεπώς και ανδρογονική δραστηριότητα. Η αντίθετη υπόθεση, στηρίζεται στην έλλειψη σχέσεως τεστοστερόνης ορού και εγγάμου βίου. Εξάλλου, άγαμοι άνδρες εμφανίζουν σεξουαλικά μεταδιδόμενα νοσήματα συχνότερα, ώστε αν είναι αληθής η (σύμφωνα με ορισμένες μελέτες) αυξημένη συχνότητα ΚΠ σε ανύπαντρους άνδρες, ενισχύεται η υπόθεση σχέσεως της νόσου με λοιμώξεις μεταδιδόμενες με γενετήσια επαφή¹⁹⁸.

Μέχρι σήμερα πολύ λίγες ενδείξεις συνδέουν τον ιό Epstein-Barr, τον ιό σαρκώματος Kaposi και ανθρώπινους ερπητοϊούς με ΚΠ^{201,202}. Ο ενδεχόμενος αιτιολογικός ρόλος των ανθρώπινων papilloma-ίων, αποτελεί πεδίο συνεχούς έρευνας. Οι ιοί αυτοί μεταδίδονται με σεξουαλική επαφή και in vitro έχει βρεθεί, ότι οι πρωτεΐνες τους E6, E7, μειώνουν την απόπτωση κυττάρων κυτταρικών σειρών ΚΠ με απ' ευθείας δράση σε γονιδιακά προϊόντα των κατασταλτικών γονιδίων p53 και Rb, αντιστοίχως²⁰³.

Συνοπτικά, τα συμπεράσματα από επιδημιολογικές μελέτες ελέγχου της σχέσεως ΚΠ και σεξουαλικής συμπεριφοράς είναι αντικρουόμενα, πιθανόν λόγω δυσκολιών στην εξέταση θέματος με πολύ προσωπικές διαστάσεις και αυτό φαίνεται χαρακτηριστικά, στην ανάλυση αποτελεσμάτων μελετών, δι' ερωτηματολογίου. Μεγαλύτερη εμπλοκή του εργαστηρίου και προοπτικές μελέτες για καταληκτικά συμπεράσματα είναι απαραίτητες και ήδη, άρχισαν να σχεδιάζονται.

Τέλος, η σχέση μεταξύ εκτομής σπερματικού πόρου και ΚΠ παραμένει αμφιλεγόμενη. Με βάση δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες, μία αναδρομική και μία προοπτική ο σχετικός κίνδυνος ΚΠ ανδρών υποβληθέντων σε εκτομή του σπερματικού πόρου βρέθηκε 1.6^{203,204}.

Ο κίνδυνος αυξάνει με τη πάροδο του χρόνου, ώστε άνδρες χειρουργημένοι σε νεαρή ηλικία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο. Ως πιθανοί μηχανισμοί προδιαθέσεως της εκτομής σε ανάπτυξη της νόσου προτείνονται η παρουσία αντισπερματικών αντισωμάτων, οι μειωμένες συγκεντρώσεις των ανδρογόνων στις σπερματοδόχους κύστες και η μείωση της εκκριτικής προστατικής δραστηριότητας. Ο συχνότερος Ουρολογικός έλεγχος χειρουργηθέντων μπορεί να ευθύνεται για διάγνωση αυξημένων, ασυμπτωματικών, κρουσμάτων ΚΠ⁶. Εντούτοις, πρόσφατα, σε δομημένη μελέτη από το Seattle, δεν αποδείχθηκε σχέση εκτομής του σπερματικού πόρου και ΚΠ²⁰⁵.

ABSTRACT

M.M. VASLAMATZIS, N.D. ALEVIZOPOULOS, C.D. PETRAKI: Epidemiology of prostate cancer: the role of nutrition and life style factors in the development of prostate cancer (Part II)

Prostate cancer is the second leading cause of cancer death following only lung cancer. In both high - and low risk populations, rates are increasing, clearly some of the increase is related to the widespread use of PSA testing in almost, all countries. Despite its substantial morbidity και mortality, the etiology of prostate cancer remains largely unknown. The only well established risk factors are age, race και a family history of prostate cancer. There are now a number of promising etiologic leads, encompassing genetic, hormonal and life style factors. Because prostate cancer is a heterogenous disease, it has been difficult to identify consistent epidemiologic evidence for specific exposures. In the followning review about the epidemiology of prostate cancer we have attempted to provide a comprehensive και critical picture of the current state of research. Screening is the single most important factor that affects the reported incidence of prostate cancer. In this second part of the review of the epidemiology of prostate cancer many studies mainly refered to the role of nutrition and way of life are reporting. High intake of fat, meat, dairy products seems to be positively associated whereas antioxidants, vitamin-C, fruit and vegetable consumption are showed anticarcinogenic properties. Phytoestrogen intake has demonstrated as chemoprotective but the role of carotenoids is still questionable. Lycopene και Vitamin-E decrease the risk and calcium intake is independent prognostic factor. Green tea consumption is more protective than black. Numerous studies revealed inverse correlation between prostate cancer and high selenium intake. The relation between zinc, vasectomy, sexual behavior and prostate cancer is in doubt yet. Smoking seems to have a positive correlation with the initiation and development of the disease. Alcohol consumption and anthropometry in correlation with prostate cancer is being discussed. **Forum of Clinical Oncology 3 (3-4):109-133, 2004.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meyer JP and Gillatt DA. Can diet affect prostate cancer? *BJU International* 2002;89: 250-254
2. Grönberg H. Prostate cancer epidemiology. *Lancet* 2003;361: 859-864
3. Schulman CC, Ekane S, and Zlotta AR. Nutrition and prostate cancer: Evidence or suspicion? *Urology* 2001;58: 318-334
4. Howell MA. Factor analysis of international cancer mortality data and per capita food consumption. *Br J Cancer* 1974; 29: 328-336
5. Miller GJ. Prostate cancer among the Chinese: pathologic, epidemiologic and nutritional considerations. In: Resnick MI and Thompson IM (Eds): *Advanced Therapy of Prostate Disease*. London, BC Decker; 2000: pp 18-27
6. Reiter E, de Kernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: *Cambell's: Urology*. Eds: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Saunders WB, Philadelphia, London, St Louis, Sydney, Toronto; 2002: pp 3003-3024
7. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, et al. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991; 63: 963-966
8. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostatic cancer. Geographical distribution and time-trends. *Acta Oncol* 1991; 30: 133-140
9. Meyer F, Bairati I, Frader Y, et al. Dietary energy and nutrients in relation to preclinical prostate cancer. *Nutr Cancer* 1997; 29: 120-126
10. Mukherjee P, Sotnikov AV, Mangian HJ, et al. Energy intake and prostate tumor growth, angiogenesis, and vascular endothelial growth factor expression. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 512-523
11. Whittemore AS, Kolonel LN, Wu AH, et al. Prostate cancer in relation to diet, physical activity, and body size in blacks, whites, and Asians in the United States and Canada. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 652-661
12. Rohan TE, Howe GR, Burch JD, et al. Dietary factors and risk of prostate cancer: a case control study in Ontario Canada. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 145-154
13. Grönberg H, Damber L and Damber JE. Total

- food consumption and body mass index in relation to prostate cancer risk: a case control study in Sweden with prospectively collected exposure data. *J Urol* 1996; 155: 969-974
14. Andersson SO, Wolk A, Berstrom R, et al. Energy, nutrient intake and prostate cancer risk: a population based case control study in Sweden. *Int J Cancer* 1996; 68: 716-722
 15. Deneo-Pellegrini H, DeStefani E, Ronco A, et al. Foods, nutrients and prostate cancer in Uruguay. *Br J Cancer* 1999; 80: 591-597
 16. Schuurman AG, van den Brandt PA, Dorant E, et al. Association of energy and fat intake with prostate carcinoma risk: results from the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 1999; 86: 1019-1027
 17. Ghadirian P, Lacroix A, Maisonneuve P, et al. Nutritional factors and prostate cancer: a case control study of French Canadians in Montreal, Canada. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 428-436
 18. Aronson WJ, Tymchuk CN, Elashoff RM, et al. Decreased growth of human prostate LNCaP tumors in SCID mice fed a low-fat, soy protein diet with isoflavones. *Nutr Cancer* 1999; 35: 130-136
 19. Rosenthal MA, Taneja S, Bosland MC. Phytoestrogens and prostate cancer: Possible preventive role. *Med J Aust* 1998; 168: 467(Abstract)
 20. Kolonel LN, Nomura AM, Cooney RV. Dietary fat and prostate cancer: Current status. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 414-418
 21. Ghosh J, Myers CE. Central role of arachidonate 5-lipoxygenase in the regulation of cell growth and apoptosis in human prostate cancer cells. *Adv Exp Med Biol* 1999; 469: 577-582
 22. Luo J, Zha S, Gage WR, et al. Alpha-methylacyl-CoA-racemase: a new molecular marker for prostate cancer. *Cancer Res* 2002, 62: 2220-2226.
 23. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. *Am J Epidemiol* 1984, 120: 244-250.
 24. Mills PL, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989, 64: 598-604.
 25. LeMarchand L, Kolonel LN, Wilkens LR, et al. Animal fat consumption and prostate cancer: A prospective study in Hawaii. *Epidemiology* 1994, 5: 276-282.
 26. Giovannucci E, Rimm EB, Colditz GA, et al. A prospective study of dietary fat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 1571-1579.
 27. Bairati I, Meyer F, Frader Y, et al. Dietary fat and advanced prostate cancer. *J Urol* 1998, 159: 1271-1275.
 28. Zock PL, and Katan MB. Linoleic acid intake and cancer risk: a review and metaanalysis. *Am J Clin Nutr* 1998, 68: 142-153.
 29. Cesano A, Visonneau S, Scimeca JA, et al. Opposite effects of linoleic acid and conjugated linoleic acid on human prostatic cancer in SCID mice. *Anticancer Res* 1998, 1998, 18: 1429-1434.
 30. Gann PH, Hennekens CH, Sacks FM, et al. Prospective study of plasma fatty acids and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994, 86: 281-286.
 31. Harvei S, Bjerve KS, Tretli S, et al. Prediagnostic level of fatty acids in serum phospholipids: Omega-3 and omega-6 fatty acids and the risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1997, 71: 545-551.
 32. Norrish AE, Ferguson LR, Knize MG, et al. Heterocyclic amine content of cooked meat and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 2038-2044.
 33. Yang Z, Liu S, Chen X, et al. Induction of apoptotic cell death and in vivo growth inhibition of human cancer cells by a saturated branched-chain fatty acid, 13-methyltetradecanoic acid. *Cancer Res* 2000, 60: 505-509.
 34. Terry P, Lichtenstein P, Feychting M, et al. Fatty fish consumption and risk of prostate cancer. *Lancet* 2001, 357: 1764-1766.
 35. Norrish AE, Skeaff CM, Arribas GL, et al. Prostate cancer risk and consumption of fish oils: a dietary biomarker-based case control study. *Br J Cancer* 1999, 81: 1238-1242.
 36. Veierod MB, Laake P, Thelle DS. Dietary fat intake and risk of prostate cancer: A prospective study of 25708 Norwegian men. *Int J Cancer* 1997, 73: 634-638.
 37. Zhou JR, Blacburn GL. Bridging animal and human studies: What are the missing segments in dietary fat and prostate cancer? *Am J Clin Nutr* 1997, 66: 1572S-1580S.
 38. Chan JM, Giovannucci E, Andersson SO, et al. Dairy products, calcium, phosphorus, vitamin D, and risk of prostate cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 1998, 9: 559-566.
 39. Giovannucci E, Rimm EB, Wolk A, et al. Calcium and fructose intake in relation to risk of prostate cancer. *Cancer Res* 1998, 58: 442-447.
 40. Barnes St. Role of phytochemicals in prevention and treatment of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 102-105.
 41. Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, et al. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a

- case-control study using a new database. *Nutr Cancer* 1999, 33: 20-25.
42. Kolonel LN, Hankin JH, Whittemore AS, et al. Vegetables, fruits, legumes and prostate cancer: a multiethnic case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 795-804.
 43. Stettin P, Adlercreutz H, Tenkanen L, et al. Circulating enterolactone and prostate cancer risk: a Nordic nested case-control study. *Int J Cancer* 2002, 99: 124-129.
 44. Krishnan HB. Identification of genistein an anti-carcinogenic compound, in the edible tubers of the American groundnut (*Apios americana medikus*). *Crop Sci* 1998, 38: 1052-1056.
 45. Barnes St. Evolution of the history of soy and genistein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998, 217: 386-392.
 46. Morton MS, Chan PS, Cheng C, et al. Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 1997, 32: 122-12.
 47. Dalu A, Haskell JF, Coward L, et al. Genistein, a component of soy, inhibits the expression of the EGF and erbB2/Neu receptors in the rat dorso-lateral prostate. *Prostate* 1998, 37: 36-43.
 48. Coldham NG, Howells LC, Santi A, et al. Biotransformation of genistein in the rat: elucidation of metabolite structure by product ion mass fragmentology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999, 70: 169-184.
 49. Bylund A, Zhang JX, Bergh A, et al. Rye bran and soy proteindelay growth and increase apoptosis of human LNCaP prostate adenocarcinoma in nude mice. *Prostate* 2000, 42: 304-314.
 50. Stephens FO. Phytoestrogens and prostate cancer: possible preventive role. *Med J Aust* 1997, 167: 138-140.
 51. Pollard M. Prevention of prostate -related cancers in Lobund-Wistar rats. *Prostate* 1999, 39: 305-309.
 52. Onozawa M, Kawamori T, Baba M, et al. Effects of a soybean isoflavone mixture on carcinogenesis in prostate and seminal vesicles of F344 rats. *Jpn J Cancer Res* 1999, 90: 393-398.
 53. Kato K, Takahashi S, Cui L, et al. Suppressive effects of dietary genistein and daidzin on rat prostate carcinogenesis. *Jpn J Cancer Res* 2000, 91: 786-791.
 54. Severson RK, Nomura AMY, Grove JS, et al. A prospective study of demographics, diet, and prostate cancer among men of Japanese ancestry in Hawaii. *Cancer Res* 1989, 49: 1857-1860.
 55. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998, 9: 553-557.
 56. Nagata C. Ecological study of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. *Int J Epidemiol* 2000, 29: 832-836.
 57. Nagata C, Inaba S, Kawakami N, et al. Inverse association of soy product intake with serum androgen and estrogen concentrations in Japanese men. *Nutr Cancer* 2000, 36: 14-18.
 58. Davis JN, Muqim N, Bhuiyan M, et al. Inhibition of prostate specific antigen expression by genistein in prostate cancer cells. *Int J Oncol* 2000, 16: 1091-1097.
 59. Choi YH, Lee WH, Park KY, et al. p53- independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B1 and G2/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res* 2000, 91: 164-173.
 60. Davis JN, Kucuk O, Sarkar FH. Genistein inhibits NF-kappa B activation in prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 1999, 35: 167-174.
 61. Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of carcinoma of the prostate gland. *J Natl Cancer Inst* 1983, 70: 687-692.
 62. Kolonel LN, Yoshizawa CN, Hankin JH. Diet and prostate cancer: a case control study in Hawaii. *Am J Epidemiol* 1988, 128: 999-1012.
 63. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, et al. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990, 50: 6836-6840.
 64. Chan JM and Giovannucci EL. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 82-86.
 65. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, et al. Plant foods, antioxidants, and prostate cancer risk: findings from case-control studies in Canada. *Nutr Cancer* 1999, 34: 173-184.
 66. Cohen JH, Kristal AR, Stanford JL. Fruit and vegetable intake and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 61-68.
 67. Davignus M, Dyer A, Persky V, et al. Dietary beta-carotene, vitamin C, and risk of prostate cancer: results from the Western Electric Study. *Epidemiology* 1996, 7: 472-477.
 68. Cook NR, Stampfer MJ, Ma J, et al. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer* 1999, 86: 1783-1792.
 69. Rini BI and Small EJ. An update on prostate cancer. *Curr Opin Oncol* 2001, 13: 204-211.
 70. Eichholzer M, Stahelin HB, Gey KF, et al. Prediction of male cancer mortality by plasma levels

- of interacting vitamins: 17 year follow-up in the prospective Basel study. *Int J Cancer* 1996, 66: 145-150.
71. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Craft NE. Serum micronutrients and prostate cancer in Japanese Americans in Hawaii. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 487-491.
 72. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 317-331.
 73. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: Results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999, 59: 1225-1230.
 74. Giovannucci E, Rimm ER, Liu Y, et al. A prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94: 391-398.
 75. Chen L, Stacewicz-Sapuntzakis M, Duncan C, et al. Oxidative DNA damage in prostate cancer patients consuming tomato sauce-based entrees as a whole-food intervention. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93:1872-1879.
 76. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999, 155: 1985-1992.
 77. Karas M, Amir H, Fishman D, et al. Lycopene interferes with cell progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer* 2000, 36: 101-111.
 78. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997, 28: 30-35.
 79. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 440-446.
 80. Hartman TJ, Dorgan JF, Virtamo J, et al. Association between serum alpha-tocopherol and serum androgens and estrogens in older men. *Nutr Cancer* 1999, 35: 10-15.
 81. Fleshner V, Fair WR, Hury KR, et al. Vitamin E inhibits the high-fat promoted growth of established human prostate LNCaP tumors in nude mice. *J Urol* 1999, 161:1651-1654.
 82. Israel K, Yu W, Sander BG, et al. Vitamin E succinate induces apoptosis in human prostate cancer cells: role of Fas in vitamin E succinate-triggered apoptosis. *Nutr Cancer* 2000, 36: 90-100.
 83. Hartman TJ, Albanes D, Pietinen P, et al. The association between base-line vitamin E, selenium, and prostate cancer in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998 7: 335-340.
 84. Schwartz GG, Hulka BS. Is vitamin D deficiency a risk factor for prostate cancer? (Hypothesis). *Anticancer Res* 1990, 10: 1307-1312.
 85. Chen TC, Schwartz GG, Burnstein KL, et al. The in vitro evaluation of 25 hydroxyvitamin D3 and 19 nor-lalpha, 25 dihydroxyvitamin D2 as therapeutic agents for prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2000, 6: 901-908.
 86. Peehl DM. Vitamin D and prostate cancer risk. *Eur Urol* 1999, 35: 392-394.
 87. Konety BR, Johnson CS, Trump DL, et al. Vitamin D in the prevention and treatment of prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1999, 17: 77-84.
 88. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 166-170
 89. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996, 56: 4108-4110.
 90. Kibel AS, Isaacs SD, Isaacs WB, Bova GS. Vitamin D receptor polymorphisms and lethal prostate cancer. *J Urol* 1998, 160: 1404-1409.
 91. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7: 385-390.
 92. Chan JM, Pietinen P, Virtanen M, et al. Diet and prostate cancer risk in a cohort of smokers, with a specific focus on calcium and phosphorus (Finland). *Cancer Causes Control* 2000, 11: 859-867.
 93. Suurman AG, Goldbohm RA, Dorant E, et al. Vegetable and fruit consumption and prostate cancer risk: a cohort study in The Netherlands. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, 7: 673-680.
 94. DeStefani E, Fierro L, Barrios E, et al. Tobacco, alcohol, diet and risk of prostate cancer. *Tumori* 1995, 81: 315-320.
 95. Norrish AE, Jackson RT, Sharpe SJ, et al. Prostate cancer and dietary carotenoids. *Am J Epidemiol* 2000, 151: 119-123.
 96. Chan JM, Stampfer MJ, Ma J, et al. Dairy products, calcium, and prostate cancer risk in the Physicians' Health Study. *Am J Clin Nutr* 2001, 74: 549-554.
 97. Grant WB. An ecologic study of dietary links to prostate cancer. *Altern Med Rev* 1999, 4: 162-

- 169.
98. Chhabra S and Yang CS. Tea and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 106-109.
 99. Blot WJ, McLaughlin JK, Chow WH. Cancer rates among drinkers of black tea. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997, 37: 739-760.
 100. Buschman JL. Green tea and cancer in humans: a review of the literature. *Nutr Cancer* 1998, 31: 151-159.
 101. Imai K, Suga K, Nakachi K. Cancer preventive effects of drinking green tea in a Japanese population. *Prev Med* 1997, 26: 769-775.
 102. Nakachi K, Matsuyama S, Miyake S, et al. Preventive effects of drinking green tea on cancer and cardiovascular disease: epidemiological evidence for multiple targeting prevention. *Biofactors* 2000, 13: 49-54.
 103. Balentine DA, Wiseman SA, Bouwens LC. The chemistry of tea flavonoids. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1997, 37:693-704.
 104. Chan MMY, Fong D, Ho CT, et al. Inhibition of inducible nitric oxide synthetase gene expression and enzyme activity by epigallocatechin gallate, a natural product from green tea. *Biochem Pharmacol* 1997, 54: 1281-1286.
 105. Chung JY, Huang C, Meng X, et al. Inhibition of activator protein 1 activity and cell growth by purified green tea and black tea polyphenols in H-ras-transformed cells: structure activity relationship and mechanisms involved. *Cancer Res* 1999, 20: 1810-1817.
 106. Liang YC, Lin-Shiau SY, Chen CF, et al. Inhibition of cyclin-dependent kinases 2 and 4 activities as well as induction of Cdk inhibitors p21 and p27 during growth arrest of human breast carcinoma cells by (-)-epigallocatechin-3-gallate. *J Cell Biochem* 1999, 75: 1-12.
 107. Paschka AG, Butler R, Young CY. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by the green tea component, (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Lett* 1998, 130: 1-7.
 108. Gupta S, Ahmad N, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea. *Semin Urol Oncol* 1999, 17: 70-76.
 109. Liao S, Hiipakka RA. Selective inhibition of steroid 5 alpha-reductase isoenzymes by tea epicatechin-3-gallate and epigallocatechin-3-gallate. *Biochem Biophys Res Commun* 1995, 5: 143-147.
 110. Mohan RR, Challa A, Gupta S, et al. Overexpression of ornithine decarboxylase in prostate cancer and prostatic fluid in humans. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 143-147.
 111. Gupta S, Ahmad N, Mohan RR, et al. Prostate cancer chemoprevention by green tea: in vitro and in vivo inhibition of testosterone-mediated induction of ornithine decarboxylase. *Cancer Res* 1999, 59: 2115-2120.
 112. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, et al. Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. *Int J Cancer* 1998, 78: 707-711.
 113. Slattery ML, West DW. Smoking, alcohol, coffee, tea, caffeine, and theobromine: risk of prostate cancer in Utah (United States). *Cancer Causes Control* 1993, 4: 559-563.
 114. Villeneuve PJ, Johnson KC, Kreiger N, et al. Risk factors for prostate cancer: results from the Canadian National Enhanced Cancer Surveillance System. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control* 1999, 10: 355-367.
 115. Ellison LF. Tea and other beverage consumption and prostate cancer risk. *Eur J Cancer Prev* 2000, 9: 125-130.217.
 116. Yang CS, Landau JM, Yang GY, et al. Inhibition Of carcinogenesis by tea constituents and the mechanisms involved. In Shahidi F, Ho CT, eds. *Phytochemicals and phytopharmaceuticals*. Champaign, IL: American Oil Chemist's Society Press, 2000, pp 192-201.
 117. Shamberger RJ, Frost DV. Possible protective effect of selenium against human cancer. *CMAJ* 1969, 100: 682.
 118. Shamberger RJ, Tytko SA, Willis CE. Antioxidants and cancer. Part VI. Selenium and age adjusted cancer mortality. *Arch Environ Health* 1976, 31: 231-235.
 119. van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P, et al. A prospective cohort study on toenail selenium levels and risk of gastrointestinal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993. 85: 224-229.
 120. Vogt TM, Ziegler RG, Graubard BI, et al. Serum selenium and risk of prostate cancer in U.S. blacks and whites. *Int J Cancer* 2003, 103: 664-670.
 121. Platz EA and Helzlsouer KJ. Selenium, zinc and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 93-101.
 122. Yang M, Sytkowski AJ. Differential expression and androgen regulation of the human selenium-binding protein gene hSP56 in prostate cancer cells. *Cancer Res* 1998, 58: 3150-3153.
 123. Holben DH, Smith AM. The diverse role of selenium within selenoproteins: a review. *J Am Diet Assoc* 1999, 99: 836-843.
 124. Redman C, Scott JA, Baines AT, et al. Inhibitory effect of selenomethionine on the growth of three selected human tumor cell lines. *Cancer Lett* 1998, 125: 103-110.

125. Menter DG, Sabichi AL, Lippman SM. Selenium effects on prostate cell growth. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 1171-1182.
126. Oberley TD, Zhong W, Szweda LI, et al. Localization of antioxidant enzymes and oxidative damage products in normal and malignant prostate epithelium. *Prostate* 2000, 44: 144-155.
127. Key TJA, Silcocks PB, Davey GK, et al. A case-control study of diet and prostate cancer. *Br J Cancer* 1997, 76: 678-687.
128. Lee MM, Wang RT, Hsing AW, et al. Case-control study of diet and prostate cancer in China. *Cancer Causes Control* 1998, 9: 545-552.
129. 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* 1996, 276: 1957-1963.
130. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998, 81: 730-734.
131. Colditz GA. Selenium and cancer prevention: promising results indicate further trials requiring. *JAMA* 1996, 276: 1984-1985.
132. Kuller LH. Selenium supplementation and cancer rates. (Letter). *JAMA* 1997, 277: 880.
133. Clark LC, Combs GF Jr, Turnbull BW, et al. Selenium supplementation and cancer rates. (Letter). *JAMA* 1997, 277: 881.
134. Parker JS. Selenium supplementation and cancer rates. (Letter). *JAMA* 1997, 277: 880-881.
135. Yoshizawa K, Willett WC, Morris SJ, et al. Study of prediagnostic selenium level in toenails and the risk of advanced prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 1998,90: 1219-1224.
136. Helzlsouer KJ, Huang HY, Alberg AJ, et al. Association between a-Tocopherol, γ-Tocopherol, selenium and subsequent prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 2018-2023.
137. Ghadirian P, Maisonneuve P, Perret C, et al. A case-control study of toenail selenium and cancer of the breast, colon and prostate. *Cancer Detect* 2000, 24: 305-313.
138. Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, et al. Serum levels of selenium and retinol and the subsequent risk of cancer. *Am J Epidemiol* 1988, 128: 515-523.
139. Criqui MH, Bangdiwala S, Goodman DS, et al. Selenium, retinol, retinol binding protein and uric acid: associations with cancer mortality in a population-based prospective case-control study. *Ann Epidemiol* 1991, 1: 385-393.
140. Hardell L, Degerman A, Tomic R, et al. Levels of selenium in plasma and glutathione peroxidase in erythrocytes in patients with prostate cancer or benign hyperplasia. *Eur J Cancer Prev* 1995, 4: 91-95.
141. Nomura AM, Lee J, Stemmermann GN, et al. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 883-887.
142. Knekt P, Aromaa A, Maatela J, et al. Serum selenium and subsequent risk of cancer among Finnish men and women. *J Natl Cancer Inst* 1990, 82: 864-868.
143. Waalkes MP, Rehm S. Cadmium and prostate cancer. *J Toxicol Environ Health* 1994, 43: 251-269.
144. Brawley OW, Parnes H. Prostate cancer prevention trials in the USA. *Eur J Cancer* 2000, 36: 1312-1315.
145. Rini BI and Small EJ. Prostate cancer update. *Curr Opin Oncol* 2002, 14: 286-291.
146. Rogers MAM, Thomas DB, Davis S, et al. A case-control study of element levels and cancer of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993, 2: 305-312.
147. Gupta PC, Hebert JR, Bhonsle RB, et al. Influence of dietary factors on oral precancerous lesions in a population based case-control study in Kerala, India. *Cancer* 1999, 85: 1885-1893.
148. Kabuto M, Imai H, Yonezawa C, et al. Prediagnostic serum selenium and zinc levels and subsequent risk of lung and stomach cancer in Japan. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3: 465-469.
149. Costello LC, Franklin RB. Novel role of zinc in the regulation of prostate citrate metabolism and its implications in prostate cancer., Costello LC, Liu Y, Zou J, et al. Evidence for a zinc uptake transporter in human prostate cancer cells which is regulated by prolactin and testosterone. *J Biol Chem* 1999, 274: 17499-17504.
150. Costello LC, Franklin RB, Liu Y, et al. Zinc causes a shift toward citrate at equilibrium of the m-aconitase reaction of prostate mitochondria. *J Inorg Biochem* 2000,78: 161-165.
151. Iguchi K, Hamatake M, Ishida R, et al. Induction of necrosis by zinc in prostate carcinoma cells and identification of proteins increased in association with this induction. *Eur J Biochem* 1998, 253: 766-770.
152. Liang JY, Liu YY, Zou J, et al. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999, 40: 200-207.
153. Feng P, Liang JY, Guan ZX, et al. Zinc induced mitochondria apoptogenesis in prostate cells. *Mol Urol* 2000, 4: 31-36.

154. Schrauzer GN, White DA, Schneider CJ. Cancer mortality correlation studies-IV: Associations with dietary intakes and blood levels of certain trace elements, notably Se-antagonists. *Bioinorg Chem* 1977; 7: 35-56.
155. Kristal AR, Stanford JL, Cohen JH, et al. Vitamin and mineral supplement use is associated with reduced risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 887-892.
156. West DW, Slattery ML, Robison LM, et al. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah: a case control study with special emphasis on aggressive tumors. *Cancer Causes Control* 1991, 2: 85-94.
157. Vlajinac HD, Marinkovic JM, Ilic MD, et al. Diet and prostate cancer: a case control study. *Eur J Cancer* 1997, 33: 101-107.
158. Zaichick VY, Sviridova TV, Zaichick SV. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Int Urol Nephrol* 1997, 29: 565-574.
159. Brys M, Nawrocka AD, Miekos E, et al. Zinc and cadmium analysis in human prostate neoplasms. *Biol Trace Elem Res* 1998, 59: 145-152.
160. Andrews GK. Regulation of metallothionein gene expression by oxidative stress and metal ions. *Biochem Pharmacol* 2000, 59: 95-104.
161. Hiatt RA, Armstrong MA, Klatsky AL, Sidney S. Alcohol consumption, smoking, and other risk factors and prostate cancer in a large health plan cohort in California (United States). *Cancer Causes Control* 1994,5: 66-72.
162. Adami HO, Bergstrom R, Engholm G, et al. A prospective study of smoking and risk of prostate cancer. *Int J Cancer* 1996, 67: 764-768.
163. Engeland A, Andersen A, Haldorsen T, Tretli S. Smoking habits and risk of cancers other than lung cancer: 28 years' follow-up of 26000 Norwegian men and women. *Cancer Causes Control* 1996, 7: 497-506.
164. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, et al. Smoking and risk of total and fatal prostate cancer in United States health professionals. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 277-282.
165. Hickey K, Do KA and Green A. Smoking and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 115-125.
166. Johansson S, Landstrom M, Bjermer L, et al. Effects of tobacco smoke on tumor growth and radiation response of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate* 2000, 42: 353-259.
167. Keller JE, Howe HL. Case control studies of cancer in Illinois farmers using data from Illinois state cancer registry and the US census of agriculture. *Eur J Cancer* 1994, 30A: 469-473.
168. Daniel HW. More stage A prostatic cancers, less surgery for benign hypertrophy in smokers. *J Urol* 1993, 149: 68-72.
169. Hsing AW, McLaughlin JK, Hrubec Z, et al. Tobacco use and prostate cancer: 26-year follow-up of US veterans. *Am J Epidemiol* 1991, 133: 437-441.
170. Eisen S, Waterman B, Skinner C, et al. Socio-demographic and health status characteristics associated with prostate cancer screening in a national cohort of middle-aged male vegetarians. *Urology* 1999, 53: 516-522.
171. McPhillips JB, Eaton CB, Gans KM, et al. Dietary differences in smokers and nonsmokers from two southeastern New England communities. *J Am Diet Assoc* 1994, 94: 287-292.
172. Emmons KM, Marcus BH, Linnan L, et al. Mechanisms in multiple risk factor interventions: smoking, physical activity, and dietary fat intake among manufacturing workers. *Prev Med* 1994, 23: 481-489.
173. Furuya Y, Akimoto S, Akakura K, et al. Smoking and obesity in relation to the etiology and disease progression of prostate cancer in Japan. *Int J Urol* 1998, 5: 134-137.
174. Daniel HW. A worse prognosis for smokers with prostate cancer. *J Urol* 1995, 154: 153-157.
175. Yu GP, Ostroff JS, Zhang ZF, et al. Smoking history and cancer patients survival: a hospital cancer registry study. *Cancer Detect Prev* 1997, 21: 497-509.
176. Hussain F, Aziz H, Macchia R, et al. High grade adenocarcinoma of prostate in smokers of ethnic minority groups and Caribbean islands immigrants. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992, 24: 451-461.
177. Waalkes A, Anver M, Diwan B. Chronic toxic and carcinogenic effects of oral cadmium in the Noble (NBL/Cr) rat: induction of neoplastic and proliferative lesions of the adrenal, kidney, prostate and testis. *J Toxicol Environ Health* 1999, 58: 119-214.
178. Seidler A, Heiskel H, Bickeboller R, et al. Association between diesel exposure at work and prostate cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, 24: 486-494.
179. World Health Organization. Beryllium, cadmium, mercury, and exposure in the glass manufacturing industry. Lyon, France: International Agency For Research on Cancer, 1993 (IARC monography no.58).

180. Osman I, Drobnjak M, Fazzari M, et al. Inactivation of the p53 pathway in prostate cancer: impact on tumor progression. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 2082-2088.
181. Autrup J, Thomassen L, Olsen J, et al. Glutathione S-transferases as risk factors in prostate cancer. *Eur J Cancer Prev* 1999, 8: 525-532.
182. Rebbeck T, Walker A, Jaffe J, et al. Glutathione S-transferase-M1 and T1 genotypes in the etiology of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 283-287.
183. Breslow RA, Wideroff L, Graubard BI, et al. Alcohol and prostate cancer in the NHANES I epidemiologic follow-up study. First National Health and Nutrition Examination Survey of the United States. *Ann Epidemiol* 1999, 9: 254-261.
184. Dennis LK. Meta-analysis for combining relative risks of alcohol consumption and prostate cancer. *Prostate* 2000, 42: 56-66.
185. Dennis LK and Hayes RB. Alcohol and prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 110-114.
186. Hayes RB, Brown LM, Schoenberg JB, et al. Alcohol use and prostate cancer risk in US blacks and whites. *Am J Epidemiol* 1996, 143: 692-697.
187. Parker AS, Cerhan JR, Putnam SD, et al. A cohort study of farming and risk of prostate cancer in Iowa. *Epidemiology* 1999, 10: 452-455.
188. Andersson SO, Baron J, Bergstrom R, et al. Lifestyle factors and prostate cancer risk: a case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 509-513
189. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000, 21: 427-433.
190. Garro AJ, Lieber CS. Alcohol and cancer. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1990, 30: 219-249.
191. Kyrtopoulos SA, Anderson LM, Chhabra SK, et al. DNA adducts and the mechanism of carcinogenesis and cytotoxicity of methylating agents of environmental and clinical significance. *Cancer Detect Prev* 1997, 21: 391
192. Ewings P, Bowie C. A case control study of cancer of the prostate in Somerset and east Devon. *Br J Cancer* 1996, 74: 661-666.
193. Ross RK, Shimizu H, Paganini-Hill A, et al. Case-control studies of prostate cancer in blacks and whites in Southern California. *J Natl Cancer Inst* 1987, 78: 869-874.
194. Ilic M, Vlainac H, Marinkovic J. Case control study of risk factors for prostate cancer. *Br J Cancer* 1996, 74: 1682-1686.
195. Hsieh CC, Thanos A, Mitropoulos D, et al. Risk factors for prostate cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1999, 80: 699-703.
196. Andersson SO, Baron J, Bergstrom R, et al. Lifestyle factors and prostate cancer risk: a case-control study in Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 509-513.
197. LaVecchia C, Franceschi S, Talamini R, et al. Marital status, indicators of sexual activity and prostatic cancer. *J Epidemiol Community Health* 1993, 47: 450-453.
198. Strickler HD and Goedert JJ. Sexual behavior and evidence for an infectious cause of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 144-151.
199. Newell GR, Pollack ES, Spitz MR, et al. Incidence of prostate cancer and marital status. *J Natl Cancer Inst* 1987, 79: 259-262.
200. Harvei S, Kravdal O. The importance of marital and socioeconomic status in incidence and survival of prostate cancer: an analysis of complete Norwegian birth cohorts. *Prev Med* 1997, 26: 623-632.
201. Staskus KA, Zhong W, Gebhard K, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus gene expression in endothelial (spindle) tumor cells. *J Virol* 1997, 71: 715-719.
202. Sitas F, Carrara H, Beral V, et al. Antibodies against human herpesvirus 8 in black South African patients with cancer. *N Engl J Med* 1999, 340: 1863-1871.
203. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, et al. A prospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993, 269: 873-877.
204. Giovannucci E, Stampfer MJ, Krithivas K, et al. A retrospective cohort study of vasectomy and prostate cancer in US men. *JAMA* 1993, 269: 878-882

Νευροτοξικότητα από Χημειοθεραπεία

Δ. Παπαγεωργίου¹, Ε. Πατηράκη², Δ. Μπαφαλούκος³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια η πρόοδος στην έρευνα για τον καρκίνο έχει συνδεθεί με την ανακάλυψη νέων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Πολλές φορές όμως τα πλεονεκτήματά τους αντισταθμίζονται από την εμφάνιση σημαντικών παρενεργειών. Η νευροτοξικότητα ως παρενέργεια της ΧΜΘ αναφέρεται πιο συχνά σήμερα από ότι τα παλαιότερα χρόνια, κυρίως λόγω της ανάπτυξης νέων κυτταροστατικών φαρμάκων. Υπολογίζεται ότι περίπου 60% των ασθενών που λαμβάνουν ΧΜΘ θα εμφανίσουν κάποιο βαθμού νευροτοξικότητα. Η μυελοτοξικότητα ήταν η κύρια μορφή τοξικότητας που απασχολούσε τόσο τους γιατρούς όσο και τους νοσηλευτές στο παρελθόν. Τώρα όμως με την χρησιμοποίηση των αυξητικών παραγόντων (ερυθροποιητίνη, GCSF) αντιμετωπίζεται ικανοποιητικά. Η νευροτοξικότητα αποτελεί πλέον μια σοβαρή δύσκολα αντιμετωπίσιμη κλινική οντότητα που επηρεάζει τον ασθενή ως βιοψυχοκοινωνική ολότητα καθώς και το οικογενειακό περιβάλλον. Σε αντίθεση με τις άλλες παρενέργειες η νευροτοξικότητα δεν μπορεί να γίνει αντιληπτή παρά μόνον όταν οι ασθενείς εμφανίσουν μια έντονη αλλαγή στο βάδισμα, ή απώλεια ισορροπίας ή αναφέρουν κάποιο υποκειμενικό σύμπτωμα. **Λέξεις Κλειδιά:** Χημειοθεραπεία, Νευροτοξικότητα, Καρκίνος. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (3-4):134-138.**

Εισαγωγή

Με τον όρο χημειοθεραπεία εννοείται η χορήγηση κυτταροτοξικών χημικών ουσιών με σκοπό την καταστροφή ή τον έλεγχο της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Με την χημειοθεραπεία παρέχεται θεραπεία, έλεγχος της νόσου ή ανακούφιση¹.

Τα περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα δρουν στον πολλαπλασιασμό και στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων. Δυστυχώς τα φάρμακα αυτά χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό παρε-

νεργειών στα διάφορα συστήματα του οργανισμού. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των αντινεοπλασματικών φαρμάκων μπορεί να είναι άμεσες δηλαδή, εμφανίζονται μετά από ώρες ή ημέρες από την χορήγησή τους ή αργότερες που σημαίνει εμφάνιση μετά από μήνες ή χρόνια. Η νευροτοξικότητα (περιφερική νευροπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, άνοια, επιληπτικές κρίσεις, παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο, νευροπάθεια κρανιακών νεύρων, μυοπάθεια, τοξικότητα νωτιαίου μυελού) αποτελεί μια σοβαρή παρενέργεια της χημειοθεραπείας.

Τα νευρολογικά προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς με καρκίνο μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε 3 ομάδες:

- A) προβλήματα που σχετίζονται με τον καρκίνο: Ενδοκράνιες μάζες, παρανεοπλασματικά σύνδρομα, προσβολή μηνίγγων κ.τ.λ.
- B) προβλήματα που δεν σχετίζονται με τον καρκίνο ή την χημειοθεραπεία: μεταβολική εγκε-

¹Νοσηλεύτης Π.Ε., MSc Κλινικής Νοσηλευτικής. Υπ. Διδάκτωρ Παν. Αθηνών, Αναπλ. Προϊστάμενος Ογκολ. Κλινικής Νοσοκομείου Metropolitan ²Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής Παν. Αθηνών. ³Ογκολόγος – Παθολόγος, Διδάκτωρ Παν. Αθηνών, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Metropolitan

φαλοπάθεια, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, λοιμώξεις ΚΝΣ κ.τ.λ.

Γ) ιατρογενή αίτια: ναρκωτικά αναλγητικά, υπνωτικά, αντιεμετικά, γλυκοκορτικοστεροειδή, ακτινοβολία στον εγκέφαλο, ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία^{2,3}.

Η νευροτοξικότητα που εκδηλώνεται σχετίζεται άμεσα με την περιοχή του εγκεφάλου που προσβάλλεται.

Επιδράσεις της Χημειοθεραπείας στο Νευρικό Σύστημα

Παράγοντες που καθορίζουν την δυνατότητα ενός χημειοθεραπευτικού να προκαλέσει νευροτοξικότητα είναι η ικανότητά του να επιδράσει σε νευρικά κύτταρα του κεντρικού, περιφερικού ή αυτονόμου νευρικού συστήματος καθώς και τυχόν προϋπάρχουσα νευρική βλάβη.

Η εμφάνιση τοξικότητας από χημειοθεραπεία στο κεντρικό νευρικό σύστημα συχνά επηρεάζει την παρεγκεφαλίδα με αποτέλεσμα την πρόκληση αταξίας, ασταθούς βαδίσματος, μειωμένα αντανακλαστικά και σύγχυση⁴. Το περιφερικό νευρικό σύστημα αποτελεί το δίκτυο των κρανιακών και σπονδυλικών νεύρων που διακλαδίζονται από τον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα. Διακρίνονται σε κινητικά, αισθητικά και μικτά νεύρα. Το σύστημα αυτό περιλαμβάνει (εμύελες και αμύελες ίνες- νευρώνες). Είναι υπεύθυνο για την αντίληψη του πόνου, της θερμοκρασίας, της θέσης του σώματος, για την μετάδοση σημάτων στους μυς καθώς και για την σπλαχνική λειτουργία που ρυθμίζεται από τις αυτόνομες νευρικές ίνες. Η μυελίνη λειτουργεί σαν ηλεκτρικός απομονωτής. Όταν καταστραφεί έχουμε διακοπή των ηλεκτρικών σημάτων^{4,5,6}. Το φυτικό ή αυτόνομο νευρικό σύστημα λειτουργεί χωρίς την θέλησή μας και συνδέεται λειτουργικά με την καρδιά, τους λείους μυς και τους αδένες. Η οποιαδήποτε τοξικότητα – βλάβη μπορεί να οδηγήσει σε κάποιου βαθμού απώλεια της αισθητικής και της κινητικής λειτουργίας, σε παράλυση, πόνο, ειλεό, επίσχεση ούρων, δυσκοιλιότητα και ανικανότητα.

Οι τύποι νευροτοξικότητας που σχετίζονται με την χημειοθεραπεία μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ως: εγκεφαλοπάθεια, παρεγκεφαλιδική τοξικότητα, παράλυση νεύρων του κρανίου, μυελοπάθεια και περιφερική νευροπάθεια⁷. Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται πολύ προσεκτικά για τυχόν νευροπάθεια προτού αρχίσουν χημειοθεραπεία. Η αξιολόγηση πρέπει να περιλα-

βάνει α) την λήψη πλήρους ιστορικού, β) ενδελεχή φυσική εξέταση και γ) εάν ενδείκνυται, ηλεκτροφυσιολογική εκτίμηση⁸. Προϋπάρχοντα προβλήματα όπως: διαβήτης, έλλειψη βιταμινών, προδιαθέτουν σε εμφάνιση νευροτοξικότητας. Η χημειοθεραπεία επιπροσθέτως μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση – επιτάχυνση μιας προϋπάρχουσας νευροπάθειας.

Νευροτοξικά Φάρμακα και Νευροτοξικότητα

Τα παράγωγα της πλατίνας, τα αλκαλοειδή της Vincina, και οι ταξάνες, είναι από τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα και σχετίζονται με περιφερική νευροπάθεια^{9,10,11}. Ο τύπος της ίνας που προσβάλλεται καθορίζει και την κλινική εικόνα της νευροπάθειας.

Η πλατίνα καταστρέφει τις μεγάλες νευρικές ίνες (απομυελοποίηση). Η νευροτοξικότητα συνήθως είναι δόσοεξαρτώμενη. Η επίδραση της πλατίνας στο περιφερικό νευρικό σύστημα μπορεί να παραμείνει για δεκαετίες. Σε μία μελέτη, αρκετά χρόνια μετά την θεραπεία (μέσος όρος 15 χρόνια) με πλατίνα (cisplatin), 38% των ασθενών είχαν ασυμπτωματική νευροπάθεια, 28% συμπτωματική νευροπάθεια και 6% πολυνευροπάθεια με αναπηρία¹². Δόσεις πλατίνας που αθροιστικά φτάνουν τα 300-500 mg/m², επηρεάζουν το περιφερικό νευρικό σύστημα, οπότε εμφανίζεται αίσθημα καύσου, μούδιασμα στα δάχτυλα και στο πέλομα του ποδιού, απώλεια του αντανακλαστικού του αχίλλειου τένοντα (πρώιμα), απώλεια των εν τω βάθει τενοντίων αντανακλαστικών, αδυναμία (απώτερα) ενώ επηρεάζεται η αντίληψη του ήχου και η αντίληψη της θέσης του ατόμου^{4,13}.

Τα αλκαλοειδή της Vincina ήταν τα πρώτα φάρμακα που βρέθηκε ότι εμφανίζουν νευροτοξικότητα προκαλώντας μια χρόνια επώδυνη πολυνευροπάθεια. Το φάρμακο που ενοχοποιείται κυρίως για την μεγαλύτερη τοξικότητα είναι η Βινκριστίνη¹⁴. Και σε αυτήν την περίπτωση η νευροτοξικότητα είναι δόσοεξαρτώμενη. Παράγοντες κινδύνου είναι δόση μεγαλύτερη από 2 mg/m² και προϋπάρχουσα νευροπάθεια. Εμφανίζεται απώλεια των εν τω βάθου αντανακλαστικών, μούδιασμα, αίσθημα καύσου στα δάχτυλα, στα πόδια και στα χέρια, πάρεση, δυσκοιλιότητα, ορθοστατική υπόταση, επίσχεση ούρων, απώλεια αντίληψης του πόνου και της θερμοκρασίας, μυαλγία και αρθραλγία. Υπάρχει περίπτωση να επηρεαστούν τα νεύρα του κρανίου. Συχνά εμφανίζεται πόνος στην κάτω γνάθο. Πολλές φορές οι ασθενείς εμφανίζουν παράλυση των φωνητικών χορδών. Μπορεί

να εμφανιστεί πρόβλημα στα αυτόνομα νεύρα με αποτέλεσμα δυσκοιλιότητα και ορθοστατική υπόταση. Για τον λόγο αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν αλκαλοειδή θα πρέπει να ελέγχουν τις κενώσεις τους και να αναφέρουν την οποιαδήποτε μεταβολή στον θεράποντα ιατρό τους. Άλλες φορές εμφανίζεται βλάβη στα κινητικά νεύρα, με αποτέλεσμα αδυναμία λυγίσματος του ποδιού^{15,16}.

Οι ταξάνες προκαλούν αναστέλλουν το αποπολυμερισμό των μικροσωληναρίων και επακόλουθα την συνέχιση της κυτταρικής διαίρεση. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές έρευνες που ασχολούνται με την νευροτοξικότητα που σχετίζεται με την χορήγηση ταξανών. Σε όλες τις έρευνες αναφέρεται ότι η νευροτοξικότητα αποτελεί την σοβαρότερη παρενέργεια μετά την μυελοτοξικότητα. Αν και ο μηχανισμός με τον οποίον οι ταξάνες προκαλούν νευροτοξικότητα δεν είναι πλήρως κατανοητός, φαίνεται ότι καταστρέφουν τον άξονα και προκαλούν απομυελοποίηση των νευρικών ινών, που οδηγεί στην καταστροφή τόσο των μεγάλων, όσο και των μικρών νευρικών ινών. Όπως και με την βινκριστίνη αρχικά καταστρέφονται οι μικρές νευρικές ίνες οι οποίες μεταφέρουν τα ερεθίσματα του πόνου και της θερμοκρασίας. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση νευροτοξικότητας σχετίζεται με την αθροιστική δόση και τον συνδυασμό φαρμάκων. Αναφέρεται ότι το 60% των ασθενών που λαμβάνουν πακλιταξέλη (Taxol) θα εκδηλώσουν κάποιο βαθμού νευροτοξικότητας. Νευροτοξικότητα εμφανίζεται σε μεγαλύτερο βαθμό όταν χορηγείται σε συνδυασμό με πλατίνα. Η συχνότητα και η σοβαρότητα εμφάνισης νευροτοξικότητας από την χορήγηση πακλιταξέλη, σχετίζεται κυρίως με την αθροιστική δόση αλλά και τη διάρκεια έκχυσης και μονήρη δόση. Σπανίως εμφανίζεται σημαντική νευροτοξικότητα με μονοθεραπεία με πακλιταξέλη (Taxol), σε δόση που δεν ξεπερνά τα 175 mg/m² σε τρίωρη έγχυση κάθε 3 βδομάδες¹⁷. Το ποσοστό εμφάνισης νευροτοξικότητας, μετά την χορήγηση δοσεταξέλης (Taxotere), ασχέτως βαθμού, αναφέρεται ότι είναι περίπου 49% σε ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Η νευροτοξικότητα που σχετίζεται με την χορήγηση δοσεταξέλης είναι μετρίου βαθμού εφόσον η αθροιστική δόση δεν ξεπερνά τα 600mg/m²¹⁸. Γενικά, η νευροτοξικότητα που προκαλείται από χορήγηση ταξανών εκδηλώνεται ως απώλεια αισθητικότητας, μούδιασμα στα χέρια, πόδια, αίσθημα καύσου στα δάχτυλα και στα πόδια, μυαλγίες, αρθραλγίες, απώλεια των εν τω βάθου τενόντιων αντανάκλαστικών, αταξία και παραισθησία^{4,19}.

Υπάρχουν και άλλα φάρμακα που προκαλούν νευροπάθεια όπως ηιφωσφαμόδη η οξαλιπλατίνα και οι ιντερφερόνες σε υψηλές δόσεις.

Αντιμετώπιση της Νευροτοξικότητας

Σχετικά με την νευροτοξικότητα από χημειοθεραπεία στόχος είναι η πρόληψη της ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας, η πρόληψη της επιδείνωσης προϋπάρχουσας νευροπάθειας, η μείωση της δυσανεξίας και του πόνου, η προσφορά ασφάλειας καθώς και η επίτευξη εκτέλεσης από τον ασθενή των καθημερινών του δραστηριοτήτων²⁰. Δυστυχώς δεν υπάρχει επιτυχής μέθοδος πρόληψης εμφάνισης νευροτοξικότητας. Το μόνο που μπορεί να αποτρέψει την εκδήλωσή της είναι η πρώιμη διακοπή του φαρμάκου. Για τον λόγο αυτό η σωστή διαχείριση έχει να κάνει με την σωστή αξιολόγηση, τον έλεγχο, την εκπαίδευση του ασθενούς και την έναρξη θεραπειών που προκαλούν συμπτωματική ανακούφιση.

Η αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας περιριζόταν στην αντιμετώπιση κυρίως του πόνου και των αισθητικών διαταραχών. Η χρησιμοποίηση των τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών, των ανασταλτών διαύλων ιόντων και των βιταμινούχων συμπληρωμάτων έχει προσφέρει λίγα στην μέχρι τώρα αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας. Στην βιβλιογραφία αναφέρεται η προσπάθεια που γίνεται για την αντιμετώπιση ή πρόληψή της με την χρησιμοποίηση νέων ουσιών όπως ACTH₄₋₉(Org2766), Aminofistine (WR-2771), Reduced Glutathione (GSH)²¹⁻²⁵.

Έρευνα γίνεται και ως προς την νευροπροστασία από τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Στην βιβλιογραφία αναφέρονται μελέτες με την χρησιμοποίηση ουσιών όπως :Leukaemia inhibiting factor (LIF, AM 424), Insulin-like growth factor-I (IGF-I), Neurotrophins και γλουταμίνης²⁶.

Υπάρχουν και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις για την αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας. Φυσική άσκηση, Υδροθεραπεία, μασάζ, Εναλλακτικές ή συμπληρωματικές θεραπείες (χρησιμοποίηση μαγνητών, βελονισμός, διαιτητικές αλλαγές, συμπληρώματα βιταμινών θεραπείες αποκατάστασης στο σπίτι), χιούμορ, η περίσπαση²⁰.

Συμπεράσματα

Η νευροτοξικότητα είναι μια σοβαρή παρενέργεια των ευρέως χρησιμοποιούμενων χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Η ανάγκη ελέγχου της επίδρασης της παρενέργειας αυτής στην ποιότητα

τα ζωής των ογκολογικών ασθενών είναι απαιτητική. Η αδυναμία βάδισης, η αδυναμία κουμπώματος ενός κουμπιού, η αδυναμία αντίληψης και συγκράτησης ενός αντικειμένου, η ανάγκη για βοήθεια προκειμένου να σιτιστεί ένας ασθενής αποτελούν απλά αλλά πολύ σοβαρά παραδείγματα των επιπτώσεων αυτής της τοξικότητας στην

ζωή των ασθενών. Για τον λόγο αυτό απαιτείται έρευνα και μελέτη με σκοπό την αντιμετώπιση της νευροτοξικότητας και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των αρρώστων που πάσχουν από καρκίνο και υποβάλλονται σε θεραπεία με νευροτοξικά φάρμακα.

ABSTRACT

D. PAPAGEORGIOU, E. PATIRAKI, D. BAFALOUKOS: **Chemotherapy related neutotoxicity**

An increasingly common complication of chemotherapy is damage to the peripheral or central nervous system. Neurotoxicity presents a challenge in the clinical management of cancer patients because of its frequency, lack of effective treatment strategies and lack of understanding by the health care team. It has been estimated that 60% of the patients that receive chemotherapy will induce neurotoxicity. Neurotoxicity has no reliably effective treatment strategy. Unlike treatable side effects, such as emesis and neutropenia, the most effective strategy for neurotoxicity is early identification of the problem. **Key words:** chemotherapy, neurotoxicity, cancer. **Forum of Clinical Oncology 3 (3-4):134-138, 2004.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Shirley E. Otto, MSN, CRNI, AOCN. Chemotherapy. In: Oncology Nursing. Mosby, 2001:638-683
- Lois A. Almadrones, Ramadev Arcot. Patient Guide to Peripheral Neuropathy. ONF Vol 26, No 8, 1999 1359-1361
- Holden S, Felde G. Nursing care of patients experiencing cisplatin-related peripheral neuropathy. Oncol Nurs Forum. 1987;14: 13-17
- Edith Nielsen, Jeannine Brant. Chemotherapy – Induced Neurotoxicity. AJN April 2002, Suppl
- Ευάγγελος Γ. Παπαγεωργίου. Νευρολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Ν. Αργυρού. Αθήνα. 2^η έκδοση
- Βασιλόπουλος Δημήτρης. Νευρολογία Επιτομή θεωρίας και Πράξης. Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2003
- Armstrong T, Rust D, Kohtz JR. Neurologic, pulmonary, and cutaneous toxicities of high-dose chemotherapy. Oncol Nurs Forum. 1997, 24 (suppl): 23-33
- Uhm JH, Yung WK. Neurologic complications of cancer Therapy. Current Treatment Options in Neurology, 1999 Nov;1(5): 428-437
- Windebank AJ. Chemotherapeutic neuropathy. Curr Opin Neurology 1999 Oct; 12(5):565-71
- Beinert t, et al. Neuropathy under chemotherapy. Eur J Med Res 2000 Oct 30;5(10):415-23
- Kaplan RS, Wiernik PH. Neurotoxicity of antineoplastic drugs. Semin Oncol 1982;9(1):103-30
- Strumberg D, Brugge S, Korn MW, et al. Evaluation of long term toxicity in patients after cisplatin based chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer. Ann Oncol 2002; 13:229-236
- Gamp-Sorrell D. Chemotherapy: toxicity management. In: Groenwald SL, et al, editors. Cancer nursing: principles and practice. 4th ed. Sudbury (MA): Jones and Bartlett; 1997, p 385-425
- Peltier, Amanda C, Russell, James W. Recent advances in drug – induced neuropathies. Current opinion in neurooncology. Volume 15 (5). October 2003. 633-638
- Furlong TG. Neurologic complications of immunosuppressive cancer therapy. Oncol Nurs Forum. 1993;20:1337-1352
- Gilbert MR, Neurologic complications. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, Neisderhuber JE, eds. Clinical Oncology. 2nd ed. New York, NY: Churchill Livingstone; 2000:89-105
- Postma TJ, Vermorken JB, Liefingt AJM, et al. Paclitaxel-induced neuropathy. Ann. Oncol. 1995;6:489-494
- Hilkens PH, Verweij, Stoter G, et al. Peripheral neurotoxicity induced by docetaxel. Neurology. 1996;46:104-108
- Joys Marrs, Susan Newton. Updating your peripheral neuropathy “Know-How”. CJON May/June 2003. Vol 7.3: 299-303
- Lois Almadrones, Terri Armstrong, Mark Gilbert, Rowena Schwartz. Chemotherapy induced Neurotoxicity 2002 Phillips Group Oncology communications Co
- Hamers, C. Pette, J.P. Neijt and W.H. Gispen, The

- ACTH (4-9) analog, ORG 2766 prevents taxol-induced neuropathy in rats. *Eur J.Pharmacol.* 233 (1993), pp.177-178
22. G.R. van der Hoop, C.J. Vecht. M.E.L. van der Burg et al., Prevention of cisplatin neurotoxicity with an ACTH (4-9) analogue in patients with ovarian cancer. *N.Engl.J.Med.* 322 (1990), pp.89-94
23. G.R. van der Hoop, F.P. Hamers, J.P. Neijt et al., Protection against cisplatin induced neurotoxicity by ORG 2766: histological and electrophysiological evidence. *J.Neurol.Sci.* 126 (1994), pp109-115
24. G.Kemp, P.Rose, J.Lurain et al., Aminofistine pre-treatment for protection against cyclophosphamide – induced and cisplatin – induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J.Clin.Oncol.* 14 (1996), pp. 2101-2112
25. G.Cavaletti, C.Minoia, M.Scioppatti and G.Tredici, Protective effects of glutathione in cisplatin neurotoxicity in rats. *Int.J.Radiat.Oncology.Biol.Phys.* 29 (1994), pp.771-776
26. Hasegawa K, Mizutani Y, et al., The effect of L-Glutamine and Shakuyaku-Kanzo –to for paclitaxel – induced myalgia/arthralgia. *Gan* 2002 Apr;29(4):569-74

Πνευμονικές λοιμώξεις σε ασθενείς με νεοπλασία

Χ. Μαρκέτος, Δ. Τζανίνης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα αποτελεί μια από τις συνηθέστερες εστίες ανάπτυξης λοιμώξεων σε ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα. Το φάσμα των υπεύθυνων μικροοργανισμών είναι ευρύ και συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με την φάση και την εξέλιξη της υποκείμενης νόσου, τον τύπο και την διάρκεια της ανοσολογικής διαταραχής, και την παρουσία επιβαρυντικών παραγόντων. Η εκδήλωση λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού στις περιπτώσεις αυτές είναι πολύ συχνά άτυπη και η διαγνωστική προσπάθεια πρέπει να είναι γρήγορη και πολύπλευρη. Επεμβατικές μέθοδοι όπως η βρογχοσκόπηση με ειδικές τεχνικές, η διατραχειακή αναρρόφηση, η διαθωρακική αναρρόφηση, η θωρακοσκόπηση και τέλος η ανοιχτή βιοψία πνεύμονα ενδέχεται να απαιτηθούν. Στη διαφορική διάγνωση πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν η έκταση της βασικής νόσου καθώς και η τοξικότητα από τη χημειοθεραπεία ή/και την ακτινοθεραπεία. Η άμεση χορήγηση εμπειρικής αντιμικροβιακής θεραπείας είναι συχνά επιβεβλημένη χωρίς ωστόσο να παραβλέπεται η προσπάθεια ταυτοποίησης του παθογόνου αιτίου για ορθολογική αντιμετώπιση της λοίμωξης με ενδεχόμενη αναπροσαρμογή της αρχικής θεραπείας. **Λέξεις κλειδιά:** κατώτερο αναπνευστικό, λοιμώξεις, νεοπλασματικά νοσήματα. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (3-4):139-154.**

Εισαγωγή

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν συχνό διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα στην πορεία εξέλιξης της νόσου ασθενών με νεοπλασματικά νοσήματα. Ανάπτυξη σοβαρής πνευμονικής λοίμωξης διαπιστώνεται σε υψηλά ποσοστά σε πάσχοντες από κακοήθεις νόσους και με ποσοστά θνητότητας που υπερβαίνουν το 50%¹⁻³. Η αυξημένη συχνότητα των πνευμονικών λοιμώξεων στις περιπτώσεις αυτές αποδίδεται στην απόλυτη αύξηση των κακοήθων παθήσεων, στην ευρεία χρήση της ακτινοθεραπείας, των κυτταροτοξικών και άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων, στην εφαρμογή επεμβατικών μεθόδων διάγνωσης, καθώς και νεότερων θεραπευτικών μεθόδων όπως είναι η Μ.

Μ.Ο. (μεταμόσχευση μυελού των οστών) και τέλος η ευρεία χρήση αντιβιοτικών, που οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών παθογόνων μικροοργανισμών⁴⁻⁶.

Είναι σημαντικό ότι οι ογκολογικοί ασθενείς, λόγω ανοσολογικής καταστολής, δεν εκδηλώνουν πάντοτε την κλασική εικόνα αναπνευστικής λοίμωξης με την παρουσία βήχα, απόχρεμψης, πυώδων πτυέλων και τυπικών ακροαστικών ευρημάτων. Ιδιαίτερα χαρακτηριστικά είναι η ήπια φλεγμονώδης αντίδραση, το ευρύ μικροβιακό φάσμα, η πολυμικροβιακή λοίμωξη και τέλος η συχνή παρουσία, κυρίως σε ουδετεροπενικούς ασθενείς, μικροβιαμίας και σηπτικού συνδρόμου⁶⁻⁹. Για τους ανεπαρκείς μηχανισμούς άμυνας αυτών των ασθενών, ενοχοποιούνται ποικίλοι παράγοντες που διακρίνονται σε τοπικούς, εξωπνευμονικούς και συστηματικούς.

Α) Τοπικοί: περιλαμβάνουν ανατομικές και λειτουργικές διαταραχές του στοματοφάρυγγα και των αεραγωγών όπως: διαταραχές κατάποσης, βλάβες του βλεννογόνου του αναπνευστικού επιθηλίου και διαταραχές της λειτουργίας του βλεννοκροσσώτου συστήματος.

Άλλα αίτια είναι η μειωμένη παραγωγή ουσιών, που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην άμυνα των αναπνευστικών οδών όπως οι ανοσοσφαιρίνες IgG, IgA, IgE, λακτοφερίνη/τρανσφερίνη και άλλες που έχουν ως αποτέλεσμα την αυξημένη προσκόλληση των μικροοργανισμών στο αναπνευστικό επιθήλιο. Επίσης διαταραχές της λειτουργίας των κυψελιδικών μακροφάγων και της συνεργικής τους δράσης με τον επιφανειοδραστικό παράγοντα και με στοιχεία του συμπληρώματος έχει ως επακόλουθο την μειωμένη καταστροφή παθογόνων μικροοργανισμών⁵⁻⁷.

Β) Εξωπνευμονικοί: η προσβολή των πνευμόνων μπορεί να είναι πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής συνέπεια αιματογενούς ή λεμφογενούς διασποράς ή και κατά συνέχεια ιστών. Η είσοδος λοιμογόνων παραγόντων, από άλλη πύλη εισόδου, μπορεί επίσης να αποτελέσει αιτία πνευμονικής λοίμωξης, όπως σε περιπτώσεις εμφυτευμένων ενδοφλέβιων καθετήρων, βλαβών του γαστρεντερικού βλεννογόνου συνέπεια χημειοθεραπείας, λοιμώξεων των χοληφόρων, του ουροποιητικού κ.λ.π. Ακόμη η τροποποίηση της μικροβιακής χλωρίδας του στοματοφάρυγγα και του εντέρου, σαν συνέπεια θεραπευτικών χειρισμών μπορεί να οδηγήσει στη προσβολή των πνευμόνων από περισσότερο παθογόνα στελέχη μικροβίων^{1,5,6}.

Γ). Συστηματικοί: περιλαμβάνουν διαταραχές, ποιοτικές και ποσοτικές, των πολυμορφοκυττάρων, καθώς και διαταραχές της κυτταρικής και της χυμικής ανοσίας που μπορεί να σχετίζονται με τη βασική νόσο ή να είναι αποτέλεσμα θεραπευτικών παρεμβάσεων. Έχει επίσης αναγνωρισθεί σειρά παραγόντων, οι οποίοι σχετίζονται με την αυξημένη ευαισθησία αυτών των ασθενών στην ανάπτυξη πνευμονίας. Τέτοιοι είναι η υποθρεψία και ο αλκοολισμός ή συνυπάρχοντα νοσήματα όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, αυτοάνοσα νοσήματα, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, αλκοολισμός.(5-7, 9)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Το φάσμα των υπεύθυνων μικροοργανισμών είναι ευρύ και συνδέεται με τον τύπο και τη διάρκεια της ανοσολογικής διαταραχής, την νοσοκομειακή ή μη προέλευση της λοίμωξης και τη παρουσία άλλων παραγόντων, όπως είναι η χορή-

γηση κορτικοειδών, η πλημμελής βρογχική παροχέτευση λόγω στένωσης ή απόφραξης από τον όγκο ή ατελούς θήχα. (1,2,5-7) Χαρακτηριστικά, στους ασθενείς που παρουσιάζουν διαταραχές των Β-κυττάρων, συχνά υπεύθυνοι είναι ο πνευμονιόκοκκος και ο αιμόφιλος της ινφλουέντζας, ενώ στους ουδετεροπενικούς ασθενείς συχνή είναι η παρουσία Gram-αρνητικών μικροοργανισμών και ιδιαίτερα της ψευδομονάδας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια η ευρεία χρήση αντιβιοτικών δραστικών κατά των Gram-αρνητικών μικροβίων έχει οδηγήσει σε σχετική μείωση της συχνότητας λοιμώξεων από Gram-αρνητικά βακτηρίδια και αντίστοιχη αύξηση της παρουσίας Gram-θετικών κόκκων, κυρίως *St.epidermidis* και διάφορων ειδών στρεπτοκόκκων⁴⁻⁸.

Συνοπτικά οι μικροοργανισμοί υπεύθυνοι για την ανάπτυξη λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα περιλαμβάνουν:^{1,4-7} Βακτήρια (ψευδομονάδα, κολοβακτηρίδιο, κλεμψιέλλα, χρυσ.σταφυλόκοκκος, πνευμονιόκοκκος, νοκάρδια, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, χλαμύδια, μυκοβακτηρίδια κ.λ.π.), μύκητες: (ασπέργιλλος, κάντιντα, κρυπτόκοκκος, ιστόπλασμα κ.λ.π.), ιούς: (μεγαλοκυτταροϊός, ερπητοϊοί, αδενοϊοί, ιοί ινφλουέντζας) και πρωτόζωα: (πνευμονοκύστις καρ., τοξόπλασμα)

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΠΕΛΑΣΗ

Πέραν του ιστορικού και της κλινικής εκτίμησης, η εργαστηριακή διαγνωστική προσπέλαση των ασθενών αυτών περιλαμβάνει μικροβιολογικό και απεικονιστικό έλεγχο και διάφορες επεμβαστικές μεθόδους:

A. Μικροβιολογικός έλεγχος:

- **Gram χρώση** καθώς και **ειδικές χρώσεις** για την ανεύρεση συγκεκριμένων παθογόνων.
- **Καλλιέργειες** πτυέλων, αίματος, πλευριτικού υγρού ή άλλου παθολογικού υλικού.
- **Μοριακές μεθόδους** με χρησιμοποίηση ιχνηθετών νουκλεϊνικού οξέος, για την ανίχνευση και ταυτοποίηση μυκοβακτηριδίων, μυκοπλάσματος, λεγιονέλλας κ.λ.π.
- **Χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων** για την ανίχνευση πνευμονοκύστις καρ., κυτταρομεγαλοϊού κ.α.
- **Ανοσοenzυμική μέθοδο ELISA** για την ανίχνευση ιών ινφλουέντζας και RSV, κρυπτόκοκκου στον ορό και στο ENY κ.λ.π.
- **Αλυσιδωτή Αντίδραση Πολυμεράσης (PCR)**

για την ταχεία αναζήτηση μυκοβακτηριδίου φυματίωσης, ερπητοϊών, CMV κ.λ.π.^{7,10-13}.

B. Απεικονιστικός έλεγχος:

Ακτινογραφία θώρακος: τα ακτινολογικά ευρήματα, τα οποία δεν πρέπει ποτέ να θεωρούνται διαγνωστικά, μπορούν να διακριθούν, ανάλογα με την μορφολογική τους εμφάνιση, σε δύο μεγάλες κατηγορίες^{5-7,13,14}:

- **ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΔΙΗΘΗΣΕΙΣ** (τμηματικές ή λοβώδεις), οι οποίες συχνότερα οφείλονται σε βακτηρίδια, μυκοβακτηρίδια και μύκητες.
- **ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΔΙΗΘΗΣΕΙΣ**, για τις οποίες ενοχοποιούνται συνηθέστερα πνευμονοκύστις καρ., ιοί, λεγιονέλλα, μυκόπλασμα, μυκοβακτηρίδια κ.λ.π.

Η ακτινολογική εικόνα μπορεί ακόμη να περιλαμβάνει: παρουσία κοιλοτήτων (βακτηρίδια, αναερόβια, νοκάρδια, λεγιονέλλα, σηπτικά έμβολα κ.α.)

-παρεγχυματικούς όζους (νοκάρδια, ασπέργιλλος, άτυπα μυκοβακτηρίδια, ακτινομύκητες κ.λ.π.), υπεζωκοτική συλλογή (βακτηρίδια, μυκοβακτηρίδιο TBC κ.α.) και διόγκωση λεμφαδένων πυλών μεσθωρακίου (μυκοβακτηρίδιο TBC, άτυπα μυκοβακτηρίδια, μύκητες κ.λ.π.).

Στην περίπτωση ογκολογικών ασθενών τα ακτινολογικά ευρήματα παρουσιάζουν σχετικά χαμηλή ειδικότητα. Επιπλέον στους ασθενείς με σοβαρή ουδετεροπενία, η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να είναι αρνητική και ο χρόνος θετικοποίησής της φαίνεται ότι συνδέεται και με τον βαθμό ενυδάτωσης του ασθενούς¹⁴.

Όπως έχει αναδειχθεί σε διάφορες μελέτες ότι το 75% των περιπτώσεων μικροβιολογικά διαπιστωμένης πνευμονίας σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, οφείλονται σε Gram-αρνητικά μικρόβια, σταφυλόκοκκο, πνευμονιόκοκκο ή μύκητες, συγκριτικά με μόνο το 24% στους ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες αλλά χωρίς ουδετεροπενία. Είναι συνεπώς ιδιαίτερα σημαντική η διάκριση των ασθενών αυτών σε ουδετεροπενικούς και μη ουδετεροπενικούς και σε ό,τι αφορά τον τύπο και την συχνότητα εμφάνισης των υπεύθυνων για την ανάπτυξη πνευμονίας μικροβίων^{1,2, 5-9}.

Σε μη ουδετεροπενικούς ασθενείς διαπιστούμενες εστιακές διηθήσεις οφείλονται συνήθως σε βακτήρια (στρεπτόκοκκος, αιμόφιλος κ.α.), μυκοβακτηρίδιο TBC και άτυπα μυκοβακτηρίδια (fortuitum, avium intracellulare κ.α.), μυκόπλασμα και σπανιότερα σε ιούς και μύκητες ενώ διάχυτες διηθήσεις οφείλονται σε πνευμονοκύστη καρ.,

μυκοβακτηρίδιο TBC και ιούς (CMV, V. Zoster κ.α.).

Σε ουδετεροπενικούς ασθενείς οι εστιακές διηθήσεις μπορούν να διακριθούν σε: *Πρώιμες*, οι οποίες εμφανίζονται ταυτόχρονα με το πυρετό και κατά κανόνα οφείλονται σε βακτήρια και μυκοβακτηρίδια και σπανιότερα σε ιούς και μύκητες. *όψιμες*, που εμφανίζονται μετά τη πρώτη εβδομάδα και οφείλονται κυρίως σε μύκητες και λιγότερο συχνά σε ιούς και πρωτόζωα και *επιμένουσες*, οι οποίες δεν ανταποκρίνονται στην αρχική αντιβιοτική θεραπεία και συχνά οφείλονται στη λεγιονέλλα, το μυκόπλασμα, την πνευμονοκύστη καρ., σε μύκητες και ανθεκτικά στελέχη παθογόνων. Να σημειωθεί ότι η πιθανότητα ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών παθογόνων είναι μεγαλύτερη όσο παρατείνεται η διάρκεια της ουδετεροπενίας, ενώ και η παρουσία μυκήτων αυξάνεται στις περιπτώσεις αυτές^{5,8,9}.

Διάχυτες διηθήσεις σε αυτή την ομάδα υτών ασθενών οφείλονται συνήθως στην πνευμονοκύστη καρ., την λεγιονέλλα, το μυκόπλασμα και τον κυτταρομεγαλοϊό και λιγότερο συχνά σε μυκοβακτηρίδια, ιό του έρπητα ζωστήρα, ιούς της ινφλουέντζας, RSV, διάχυτη αιματογενή καντιντίαση κ.α.

Αξονική Τομογραφία Θώρακος: Είναι περισσότερο ευαίσθητη μέθοδος στην ανάδειξη και την αξιολόγηση των πνευμονικών βλαβών. Σε πρόσφατες μελέτες αποδείχθηκε ότι σε ουδετεροπενικούς ασθενείς με πυρετό και φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος, η αξονική τομογραφία ανέδειξε τη παρουσία πνευμονίας στο 60% των περιπτώσεων μέχρι και πέντε ημέρες πριν την εμφάνιση ευρημάτων στην ακτινογραφία⁷. Η αξονική τομογραφία είναι ιδιαίτερα σημαντική επί παρουσίας διάχυτων αλλοιώσεων, κοιλοποίησης, διόγκωσης λεμφαδένων, όπως επίσης στην ανάδειξη της συμμετοχής του θωρακικού τοιχώματος στη λοίμωξη και στην πρώιμη διάγνωση λοίμωξης από πνευμονοκύστη καρ., CMV, κεχροειδούς εικόνας (φυματίωση κ.λ.π.)^{14,16-18}.

Σπινθηρογράφημα Ga 67: Είναι ευαίσθητη αλλά μη ειδική μέθοδος για την ανάδειξη των πνευμονικών διαταραχών, ακόμη και επί απουσίας ακτινολογικών ευρημάτων. Η ευαισθησία της μεθόδου ανέρχεται στο 94%-100%, ενώ η ειδικότητά της κυμαίνεται μεταξύ 47% και 74%. Η διαγνωστική αξία της μεθόδου αυξάνεται σημαντικά με την εφαρμογή της ποσοτικής διαβάθμισης της πρόσληψης του ραδιοφαρμάκου από το πνευμονικό παρέγχυμα, συγκριτικά με άλλους ιστούς όπως ήπαρ, μυελός των οστών και μαλακά μόρια^{3,7,13}. Το σπινθηρογράφημα με γάλλιο φαίνεται ότι εί-

να ιδιαίτερα χρήσιμο στη διάγνωση της πνευμονίας από πνευμονοκύστη καρ.-(PCP)- και στη διαφορική διάγνωση από φυματίωση, πνευμονία από κυτταρομεγαλοϊό, λεμφοκυτταρική διάμεση πνευμονία κ.α.^{6,7}.

Γ. Επεμβατικές μέθοδοι:

Βρογχοσκόπηση:

Η λήψη βρογχοσκοπικού υλικού με τη χρήση ειδικά προστατευμένης ψήκτρας (BPSB), ώστε να μειώνεται κατά το δυνατόν η επιμόλυνση του δείγματος από τη χλωρίδα των ανώτερων αεραγωγών, το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) όπως και η διαβρογχική βιοψία (TBB), δίνουν θετικά αποτελέσματα που κυμαίνονται μεταξύ 30% και 60%, ενώ ο συνδυασμός των μεθόδων αυτών αυξάνει τα ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας, που σε ορισμένες περιπτώσεις υπερβαίνουν το 90%.^{3,5,11,19-21}. Παρόλα αυτά η αξιοπιστία της μεθόδου παρουσιάζει προβλήματα όσον αφορά τη διάγνωση των αναπνευστικών λοιμώξεων: Η χρήση τοπικών αναισθητικών μειώνει τη δυνατότητα ανάπτυξης και καλλιέργειας των βακτηριδίων, λόγω των αντιβακτηριδιακών ιδιοτήτων τους. Φαίνεται ότι το BAL υπερτερεί, λόγω της μικρότερης συγκέντρωσης λιδοκαΐνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα^{22,23}. Η επιμόλυνση των δειγμάτων αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα και η χρήση της προστατευμένης ψήκτρας παρόλον ότι μειώνει σημαντικά το βαθμό επιμόλυνσης των δειγμάτων, μπορεί να αναδείξει μικροοργανισμούς που βρίσκονται στο σημείο τοποθέτησής της, ενώ δεν επιτρέπει τη λήψη δειγμάτων από ευρύτερες περιοχές του τραχειοβρογχικού δένδρου. Προβλήματα επιμόλυνσης των δειγμάτων ανακύπτουν και με τη χρήση του BAL, ενώ η αξιοπιστία των ποσοτικών καλλιεργειών, όπως και της εκατοστιαίας αναλογίας των κυττάρων που περιέχουν ενδοκυττάρια βακτηρίδια, έχει αμφισβητηθεί^{3,19-23}. Η εφαρμογή της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης συνιστάται σε περιπτώσεις εκτεταμένης πνευμονίας παρά τη χορήγηση εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής, σε ασθενείς με επιμένουσα πνευμονία μετά την αποκατάσταση της ουδετεροπενίας και τέλος επί παρουσίας άλλων ανοσολογικών διαταραχών πέραν της ουδετεροπενίας ή ασυνήθιστων κλινικών ευρημάτων³. Ο ποσοτικός προσδιορισμός της ενδοτοξίνης στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα υποστηρίζεται ότι είναι μια αξιόπιστη μέθοδος για τη ταχεία διαπίστωση της παρουσίας Gram-αρνητικών μικροβίων. Η ευαισθησία της μεθόδου φθάνει το 100% και το αποτέλεσμα δεν επηρεά-

ζεται από την προηγούμενη λήψη αντιβιοτικών²².

Η διαβρογχική βιοψία εμφανίζει ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας που κυμαίνονται στο 30%, ενώ στις περιπτώσεις παρουσίας αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθήσεων τα ποσοστά φθάνουν το 40-50%. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι τα δείγματα της ΔΒΒ υπερτερούν των δειγμάτων του BAL, με ποσοστά ευαισθησίας 55% και 20% αντίστοιχα, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις φυματίωσης και μυκητιασικής πνευμονίας σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες^{3,11,19,23,24}. Κύριες επιπλοκές της μεθόδου είναι ο πνευμοθώρακας, η αιμόπτυση σπάνια σοβαρή αιμορραγία και καθορίζουν τις αντενδείξεις που είναι η αιμορραγική διάθεση, η πνευμονική υπέρταση, η σημαντικού βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια και οι σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις^{23,24}. Κυριότερες ενδείξεις της ΔΒΒ αποτελούν οι περιπτώσεις όπου τα δείγματα που λαμβάνονται με άλλες μεθόδους δεν τεκμηριώνουν την διάγνωση, όταν η παρουσία βακτηριδιακής πνευμονίας δεν πιθανολογείται, λόγω των επανειλημμένων αρνητικών καλλιιεργειών και τέλος στις περιπτώσεις που κρίνεται απαραίτητη η ιστολογική μελέτη των δειγμάτων, προκειμένου να επιβεβαιωθεί η πιθανή διάγνωση^{3,23,24}.

Διατραχειακή Αναρρόφηση (ΔΤΑ):

Η μέθοδος αυτή συνίσταται στη λήψη βρογχικών εκκρίσεων με ειδικό σύστημα βελόνας-καθετήρα, ύστερα από παρακέντηση της κρικοθυροειδικής μεμβράνης και προώθηση του καθετήρα στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Στηρίζεται στην θεωρητική παραδοχή ότι η μικροβιακή χλωρίδα του στοματοφάρυγγα δεν εκτείνεται πέραν του επιπέδου του λάρυγγα και κατά συνέπεια η ανεύρεση μικροοργανισμών στα λαμβανόμενα από την τραχεία δείγματα, αντανακλά τη παρουσία τους στο πνευμονικό παρέγχυμα^{11,23}. Αν και η μέθοδος επιτρέπει την παράκαμψη της χλωρίδας του ανώτερου αναπνευστικού και την επακόλουθη επιμόλυνση του δείγματος, έχει ουσιαστικά περιορισθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις, κυρίως στη διάγνωση λοιμώξεων από αναερόβια, λόγω των σοβαρών επιπλοκών της (αιμορραγία, υποδόριο εμφύσημα, απόστημα, καρδιακές αρρυθμίες, τραυματισμός οπισθίου τοιχώματος της τραχείας)^{5,11,23}. Με τη χρήση της μεθόδου σε μη προθεραπευμένους ασθενείς η συχνότητα των ψευδώς αρνητικών καλλιεργειών κυμαίνεται στο 1%, ενώ των ψευδώς θετικών ανέρχεται στο 20%^{11,13,23}.

Διαθωρακική Αναρρόφηση:

Η διά βελόνης διαθωρακική αναρρόφηση επιτρέπει τη λήψη μη επιμολυσμένων δειγμάτων απ'ευθείας από το πνευμονικό παρέγχυμα. Κύριες ενδείξεις της μεθόδου είναι οι πνευμονικές λοιμώξεις στα παιδιά και οι ασυνήθιστες πνευμονικές λοιμώξεις των ενηλίκων, με ποσοστά διαγνωστικής απόδοσης που κυμαίνονται μεταξύ 53% και 82%.^(5, 11, 13, 23) Σοβαρότερες επιπλοκές είναι ο πνευμοθώρακας και η αιμορραγία.

Ανοικτή Βιοψία Πνεύμονος:

Η ανοικτή βιοψία πνεύμονος επιτρέπει τη λήψη μεγαλύτερων δειγμάτων από διαφορετικές ανατομικές θέσεις. Η διαγνωστική ακρίβεια της μεθόδου κυμαίνεται από 69% έως 81%. Σε διάφορες μελέτες αναφέρονται ποσοστά ειδικής διάγνωσης 90% σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και 75% σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες.^(5, 23, 25) Σημαντικότερες επιπλοκές είναι ο πνευμοθώρακας και η σοβαρή αιμορραγία, σε ποσοστό μεταξύ 8 και 20%.^(23, 25,26)

Video-θωρακοσκόπηση (VAT-Video Assisted Thoracoscopy): Απαιτεί λιγότερη αναλγησία, έχει μικρότερη απώλεια αίματος καθώς και συντομότερη νοσηλεία. Σε πρόσφατη μελέτη διαπιστώθηκαν ποσοστά καταλληλότητας των δειγμάτων με την VAT 98,6% και με την ανοικτή βιοψία 98,5%, ενώ τα ποσοστά διαγνωστικής ακρίβειας ήταν 86% και 92,6% αντίστοιχα.^(3, 7, 27) Οι μέθοδοι αυτές γενικότερα, χρησιμοποιούνται στις περιπτώσεις εκείνες, όπου άλλες λιγότερο επεμβατικές τεχνικές έχουν αποτύχει να θέσουν την ειδική διάγνωση.

Ένα σημαντικό ζήτημα αφορά το χρόνο εφαρμογής των διάφορων επεμβατικών μεθόδων, καθώς από πολλούς υποστηρίζεται η πρώιμη χρήση τους, ενώ από άλλους συνιστάται η εφαρμογή τους μετά την εξάντληση κάθε άλλης διαγνωστικής δυνατότητας.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η Δ.Δ. από άλλες παθήσεις επίσης συχνές σε αυτούς τους ασθενείς, είναι πολύ σημαντική και θα πρέπει να περιλαμβάνει:

- πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές ή μη
- επέκταση της βασικής νόσου, κυρίως λεμφαγγειακή διασπορά
- μη ειδική διάμεση πνευμονίτιδα
- τοξικότητα από χημειοθεραπεία ή/και ακτινο-

θεραπεία

- θρομβοεμβολική νόσος
- πνευμονική αιμορραγική διήθηση
- κυψελιδική πρωτείνωση
- λευκόσταση (3, 5, 6, 7)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών αυτών συχνά στη κλινική πράξη, επιβάλλει την άμεση έναρξη εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Στις περιπτώσεις αυτές η επιλογή των κατάλληλων αντιβιοτικών στηρίζεται στο ιστορικό, την κλινική εικόνα, στα ακτινολογικά ευρήματα, το τύπο και τη διάρκεια της ανοσοκαταστολής.^{7-9,28,29}

Σε περιπτώσεις ουδετεροπενικών ασθενών ο κίνδυνος λοιμώξεως σχετίζεται με τον βαθμό και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας, ενώ η ανάκαμψη του αριθμού των ουδετεροφίλων (περισσότερα από 500/mm³), αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η πνευμονία μπορεί να παρουσιάσει ταχεία επιδείνωση, ενώ η συχνότητα βακτηριαμίας, καθώς και η θνησιμότητα είναι υψηλή σε αυτούς τους ασθενείς, ιδιαίτερα σε εκείνους που έχουν απόλυτο αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο των 1000/mm³.^{1,2,6-9,28-30} Η αρχική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει μικροβιοκτόνα αντιβιοτικά ευρέος φάσματος τα οποία να καλύπτουν τα συνηθέστερα νοσοκομειακά στελέχη Gram-αρνητικών βακτηρίων και σε μέγιστες δόσεις.^{1,2,8,9,30} Ο συνδυασμός μιας αντιψευδομοναδικής β-λακτάμης με αμινογλυκοσίδη, παρουσιάζει τα καλύτερα αποτελέσματα. Η μονοθεραπεία με κεφαλοσπορίνες τρίτης γενιάς, ιμιπενέμη, μονομπακτάμες ή νεότερες κινολόνες φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματική, όμως ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών με την μονοθεραπεία παραμένει ένα σοβαρό ζήτημα.^{1,8,9,28,30} Εναλλακτικά για τη κάλυψη των περισσότερων ειδών στρεπτοκόκκων, προτείνεται η χορήγηση του συνδυασμού πιπερακιλλίνης-ταζομπακτάμης και αμικασίνης, που έχει ικανοποιητική αποτελεσματικότητα και κατά των Gram-αρνητικών μικροοργανισμών.^{8,30-33} Σχετικά με την προσθήκη της βανκομικίνης στον αρχικό συνδυασμό φαρμάκων, υπάρχουν αντικρουόμενες απόψεις. Υποστηρίζεται να μη προστίθεται βανκομικίνη, παρά μόνον όταν υπάρχει τεκμηριωμένη λοίμωξη από Gram-θετικά μικρόβια και στις περιπτώσεις παρουσίας σηπτικού συνδρόμου, προκειμένου να αποφευχθεί η ανάπτυξη ανθεκτικών στη βανκομικίνη στελεχών.^{8,9,28,34}

Ως προς τη διάρκεια της θεραπείας, είναι γενικά παραδεκτό ότι θα πρέπει να βασίζεται στην

εκτίμηση της πορείας της λοίμωξης και οπωσδήποτε να συνεχίζεται τουλάχιστον για 4 ημέρες μετά την υποχώρηση των συμπτωμάτων και σημείων της. Συνήθως δύο με τρεις εβδομάδες θεραπείας είναι ικανό διάστημα, εφόσον ο ασθενής έχει σαφή κλινική βελτίωση και η αιματολογική

του εικόνα έχει αποκατασταθεί^{7,9}. Στις περιπτώσεις που ο ασθενής εξακολουθεί να εμφανίζει πυρετό ή δε παρουσιάζει βελτίωση με την αρχική αγωγή, θα πρέπει να προσανατολισθούμε προς την επαναξιολόγηση του θεραπευτικού σχήματος, βάσει κυρίως των αποτελεσμάτων των ανάλογων διαγνωστικών χειρισμών, ή στην προσθήκη φαρμάκων που καλύπτουν τις ευκαιριακές λοιμώξεις, ιδιαίτερα τον ασπέργιλλο και βέβαια εξαντλώντας πάντα τις δυνατότητες για ειδική διάγνωση^{2,7,8,28,30}. Τροποποίηση της θεραπείας θα πρέπει να γίνεται ύστερα από διάστημα, 3-5 ημερών, εκτός αν υπάρχουν νεότερα δεδομένα, που δικαιολογούν την αλλαγή της^{8,9,29}. Η συχνότητα ανταπόκρισης στην εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία, στις περιπτώσεις αυτές, κυμαίνεται μεταξύ 40% και 60%^{9,28,30}. Η συνέχιση ή η τροποποίηση της αρχικής θεραπείας, πρέπει να συνδέεται με τα αποτελέσματα του διαγνωστικού ελέγχου για την ορθολογικότερη αντιμετώπιση της λοίμωξης^{8,29,30,34}.

Η χορήγηση προφυλακτικής αντιβιοτικής θεραπείας, στηρίζεται στο ενδεχόμενο ανάπτυξης ειδικών παθογόνων σε ιδιαίτερες κατηγορίες των ασθενών αυτών. Έτσι οι νεότερες κινολόνες χορηγούνται για την πρόληψη λοιμώξεων από Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες και ουδετεροπενία^{7,8, 33}. Η χορήγηση της αμφοτερικίνης-B έχει καλά αποτελέσματα στην πρόληψη των μυκητιάσεων σε ασθενείς με ουδετεροπενία, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία με αντιβιοτικά ευρέος φάσματος. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται με την χρήση της φλουκοναζόλης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών^{7,8,35-38}. Ακόμη η χορήγηση Acyclovir φαίνεται πως είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των λοιμώξεων από HSV, καθώς και στους CMV-θετικούς ασθενείς^{7,8}. Η χορήγηση προφυλακτικής αντιμικροβιακής αγωγής πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή και επί συγκεκριμένων ενδείξεων, για την αποφυγή ανάπτυξης ανθεκτικών στελεχών μικροοργανισμών^{7,8,9, 29,34}.

Όσον αφορά στον εμβολιασμό των ασθενών αυτών, το αντιπνευμονιοκοκκικό και το εμβόλιο κατά του αιμόφιλου συνιστάται για ασθενείς, ιδιαίτερα υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη τέτοιων λοι-

μώξεων, όπως είναι οι σπληνεκτομηθέντες κ.α^{7,8}. Σε ασθενείς με υπογαμμασφαιριναιμία, όπως οι πάσχοντες από χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία, μυέλωμα κ.α., η προφυλακτική χορήγηση ανοσοσφαιρινών φαίνεται ότι μειώνει τον αριθμό των επεισοδίων πνευμονίας ενώ η χορήγηση αυξητικών παραγόντων των πολυμορφοκυττάρων, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου μειώνει την εκδήλωση εμπύρετης ουδετεροπενίας⁷.

ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΑΣΘΕΝΩΝ

Μπορούμε να διακρίνουμε ιδιαίτερες κατηγορίες των ασθενών αυτών, στις οποίες παρατηρείται συχνότερα η εμφάνιση ορισμένων παθογόνων μικροοργανισμών εναντίον των οποίων θα πρέπει καταρχήν να στοχεύει η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία:

1. Ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες:

Στις περιπτώσεις αυτές η ουδετεροπενία αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την ανάπτυξη μικροβιακών και μυκητιασικών λοιμώξεων^{6,7}. Οι μικροβιακές πνευμονίες σε αυτούς τους ασθενείς, οφείλονται κυρίως σε Gram-αρνητικά μικρόβια (ψευδομονάδα, κλεμψιδέλλα, κολοβακτηρίδιο κ.α.) ενώ λιγότερο συχνά ενοχοποιούνται ο *S.viridans* και ο *S.epidermidis*^{6,7,30}. Η κλινική εικόνα είναι πολύ συχνά άτυπη και μόνο ο πυρετός αποτελεί σταθερό εύρημα. Απόχρεμψη παρατηρείται σε λιγότερο από το 60% των ουδετεροπενικών ασθενών, ενώ όταν ο αριθμός των ουδετεροφίλων είναι μικρότερος από 1000/mm³, πυώδη απόχρεμψη παρουσιάζει ποσοστό μικρότερο του 8%. Παθολογικά ακτινολογικά ευρήματα ανευρίσκονται στο 93 έως 97% των περιπτώσεων, συνήθως με την μορφή εστιακών διηθήσεων^{1,5-9}.

Η εμπειρική αντιβιοτική θεραπεία πρέπει να καλύπτει πνευμονία από Gram-θετικά και Gram-αρνητικά μικρόβια, για διάστημα δύο συνήθως εβδομάδων, ενώ παρατείνεται στις περιπτώσεις που η ουδετεροπενία επιμένει^{6,7,30-32}.

Τα συνιστώμενα θεραπευτικά σχήματα στις περιπτώσεις πνευμονίας, η οποία οφείλεται σε Gram-αρνητικά βακτηρίδια περιλαμβάνουν:^{8,28,30,32-34,39}

κεφουροξίμη 1,5 gr /8ωρο ή κεφτοαξίμη 2 gr /8ωρο ή πιπερακιλλίνη 4 gr /6ωρο + γενταμικίνη 1,5mg/Kg /8ωρο

Όταν υπάρχει σοβαρή υποψία παρουσίας ψευδομονάδας συνιστάται:

τικαρκιλίνη-κλαβουλανικό 5,2 gr /6ωρο ή πιπερακιλλίνη-ταζομπ. 4,5 gr/6ωρο ή κεφταζιδίμη

2 gr/6ωρο-8ωρο ή ιμιπενέμη 1 gr/8ωρο
+ αμικασίνη 500 mg/12ωρο^{8,34,39}

Στις περιπτώσεις στρεπτοκοκκικής λοίμωξης συνηθίζεται

κρυστ.πενικιλίνη G 5 εκ.μον./4ωρο ή ερυθρομυκίνη, ενώ επί παρουσίας ανθεκτικών πνευμονιοκόκκων χορηγείται:

κεφοταξίμη 2gr / 8ωρο – 6ωρο ή κεφτριαξόνη 2gr / 12ωρο ή βανκομυκίνη 500 mg/6ωρο^{28,31-34}.

Όταν τέλος πρόκειται για σταφυλοκοκκική λοίμωξη φάρμακα εκλογής είναι:

κλοξακιλλίνη ή δικλοξακιλλίνη 2-3 gr/6ωρο ή βανκομυκίνη 500 mg/6ωρο

+ ριφαμπικίνη 600/12ωρο³⁰⁻³⁴.

Οι μυκητιασικές πνευμονίες κυρίως οφείλονται στον ασπέργιλλο και λιγότερο συχνά στη κάντιντα.(40) Ο ασπέργιλλος είναι υπεύθυνος για το 12% μέχρι 33% των αποδεδειγμένων περιπτώσεων πνευμονικής εντόπισης των μυκητιασικών λοιμώξεων. Συνήθως προσβάλλει αερογενώς τους πνεύμονες, με κυριότερη πηγή μόλυνσης τον αέρα των θαλάμων νοσηλείας, ο οποίος μόλυνεται με σπόρους του μύκητα. Λιγότερο συχνά, πηγή μπορεί να είναι τα συστήματα ύδρευσης των νοσοκομειακών μονάδων^{40,41,42}. Η παρατεταμένη ουδετεροπενία, η χρόνια χρήση κορτικοειδών, η προηγηθείσα χορήγηση αντιβιοτικής αγωγής και η χημειοθεραπεία, αποτελούν επιβαρυντικούς παράγοντες για την ανάπτυξη της λοίμωξης^{7,40,41}. Ο ασπέργιλλος μπορεί να προσβάλλει τα πνευμονικά αγγεία, προκαλώντας θρομβώσεις, αιμορραγικά έμφρακτα και νεκρώσεις. Η κλινική εικόνα είναι συνήθως οξεία με πυρετό, βήχα, δύσπνοια και ενδεχομένως θωρακικό άλγος και αιμόπτυση. Η εξέλιξη μπορεί να είναι ταχεία με τη μορφή οξείας νεκρωτικής βρογχοπνευμονίας, αιμορραγικού εμφράκτου και πνευμονικού αποστήματος^{7,41}. Στην ακτινογραφία θώρακος συνήθως είναι η εικόνα βρογχοπνευμονίας και οζωδών διηθήσεων. Ο σχηματισμός μυκητώματος μέσα σε περιοχή πύκνωσης και οι ημισελήνοειδείς διαυγάσεις (ασπεργιλώματα) αποτελούν χαρακτηριστικά ακτινολογικά ευρήματα. Η αξονική τομογραφία μπορεί να αναδείξει βλάβες μέχρι και εβδομάδες πριν την απεικόνισή τους στην ακτινογραφία θώρακος^{7,41,43}. Οι εξετάσεις πτυέλων, η ανίχνευση του ειδικού αντιγόνου του κυτταρικού τοιχώματος του ασπέργιλλου GM (galactomannan antigen) στον ορό ή στο BAL των ασθενών, μπορεί να συμβάλλουν στη διάγνωση. Με τη βρογχοσκόπηση, με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος και διαβρογχικής βιοψίας, αναφέρονται ποσοστά διαγνωστικής απόδοσης που φθάνουν το

50%^{44,45}. Η διαδερμική βιοψία και η ανοικτή βιοψία πνεύμονος με υψηλά ποσοστά ευαισθησίας και ειδικότητας μπορεί να θέσουν την διάγνωση επί αποτυχίας των άλλων μεθόδων^{3,7,40,46,47}.

Για την θεραπεία της νόσου φάρμακο εκλογής είναι η αμφοτερικίνη-B σε δόσεις 0,6-1mg/Kg/ημέρα μέχρι συνολικής δόσης 2gr, ή λιπιδιακή μορφή αμφοτερικίνης (5mg/Kg/ημέρα) σε συνδυασμό ενδεχομένως με τη φθοριοκυτοσίνη (150mg/Kg/ημέρα)^{7,8,48}. Καλά αποτελέσματα έχουν επίσης η ιτρακοναζόλη, η βορικοναζόλη και άλλα νεότερα αντιμυκητιασικά^{7,48,49}.

Η κάντιντα προσβάλλει τους πνεύμονες συνήθως δευτερογενώς, στα πλαίσια γενικευμένης καντιντίασης, μετά από αιματογενή διασπορά. Σπανιότερα η λοίμωξη αναπτύσσεται μετά από εισρόφηση φαρυγγικών εκκρίσεων^{50,51}. Επιβαρυντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, η κακή θρεπτική κατάσταση, η προηγούμενη χρήση αντιβιοτικών, η ύπαρξη εμφυτευμένων καθετήρων κ.α. Η κλινική και ακτινολογική εικόνα δεν είναι τυπική, κυρίως λόγω της συχνής επικάλυψης από συνοδές μικροβιακές λοιμώξεις, συνήθως από Gram-αρνητικούς μικροοργανισμούς^{7,8,50,51}. Η ακτινογραφία θώρακος μπορεί να περιλαμβάνει πνευμονικές πυκνώσεις, εικόνα βρογχοπνευμονίας, μονήρεις όζους ή αποστήματα^{7,51}. Θετικές αιμοκαλλιέργειες ανευρίσκονται στο 25% έως 30%, ενώ και οι ορολογικές εξετάσεις είναι μικρής διαγνωστικής αξίας. Ο τετραπλασιασμός του τίτλου των ιζηματινών έναντι της κάντιντα αποτελεί ένδειξη λοίμωξης, χωρίς όμως η απουσία του να αποκλείει την νόσο, ενώ μεγαλύτερη ευαισθησία φαίνεται ότι έχει η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR). Στην διάγνωση τέλος μπορούν να συμβάλλουν η βυθοσκόπηση, με τα ευρήματα διασποράς στον αμφιβληστροειδή χιτώνα, και η βιοψία δέρματος^{7,10,12,13,50,51}. Φάρμακο εκλογής είναι η αμφοτερικίνη-B, στη δοσολογία που προαναφέρθηκε για τον ασπέργιλλο. Η φθοριοκυτοσίνη είναι επίσης δραστική, όμως δε θα πρέπει να χορηγείται μόνη, καθώς έχει διαπιστωθεί, σε ποσοστό 10% έως 50%, αντοχή ορισμένων στελεχών της κάντιντα στη φθοριοκυτοσίνη^{51,52}.

Οι ιογενείς πνευμονίες στους ασθενείς αυτούς δεν είναι συχνές και συνήθως οφείλονται στους ερπητοϊούς. Η πνευμονία, που είναι διάμεση, εστιακή και πολυεστιακή, συνοδεύεται από τις γνωστές χαρακτηριστικές βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις^{6,7}. Η θεραπεία στηρίζεται στη χορήγηση Acyclovir 10mg/Kg/8ωρο, για δέκα ή και περισσότερες ημέρες^{7,8}.

Άλλα αίτια πνευμονίας στους ασθενείς αυτούς είναι:

Η λεγιονέλλα: Η λεγιονέλλα, αερόβιο Gram-αρνητικό βακτηρίδιο, είναι αρκετά συχνά αίτιο νοσοκομειακής πνευμονίας στους ασθενείς αυτούς, κυρίως μέσω του αποικισμού των υδραυλικών συστημάτων των νοσοκομείων⁵³. Η πνευμονία από *Legionella pneumophila* μπορεί να είναι βαριά και να παρουσιάζει ταχεία εξέλιξη. Συνήθως εισβάλλει με υψηλό πυρετό, βήχα αρχικά ξηρό και στην συνέχεια παραγωγικό, με αιμόφυρτα πτύελα και δύσπνοια. Συχνή είναι η παρουσία συστηματικών εκδηλώσεων όπως διάρροιες, έμετοι, κοιλιακά άλγη, κεφαλαλγία και σύγχυση και βιοχημικών διαταραχών όπως σοβαρή υπονατρίαμια, αύξηση των ηπατικών ενζύμων, ουρίας, κρεατινίνης κ.α.^{7,53}. Η ακτινολογική εικόνα παρουσιάζει ομοιογενείς διηθήσεις, που συνήθως εντοπίζονται στους κάτω λοβούς και οι οποίες γρήγορα μπορεί να εξελιχθούν καταλαμβάνοντας και τους δύο πνεύμονες. Η παρουσία πλευριτικής συλλογής είναι αρκετά συχνή, ενώ μπορεί ακόμη να παρατηρηθεί αποστηματοποίηση και τάση σπηλαιοποίησης παρά τη κλινική βελτίωση του ασθενούς^{7,53,54}. Στη διάγνωση της νόσου συμβάλλουν οι εξετάσεις πτυέλων, η απομόνωση της λεγιονέλλας από το αίμα με ραδιομετρικές τεχνικές και μοριακές μέθοδοι με χρήση ιχνηθετών DNA για τη ταχεία ανάδειξη της στα κλινικά δείγματα. Η ανίχνευση αντιγόνων λεγιονέλλας στα ούρα έχει υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα, που ξεπερνούν το 90% και 99% αντίστοιχα και παρότι είναι ειδική για την ταυτοποίηση μόνο του ορότυπου 1 της *L.pneumophila* παραμένει χρήσιμη, καθώς το 80-90% των λοιμώξεων από λεγιονέλλα προκαλούνται από αυτό τον τύπο^{7,10,53,55}. Η βρογχοσκόπηση, με λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος, καθώς και η διαβρογχική βιοψία, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην διάγνωση με την ανίχνευση του μικροβίου στο βιοπτικό υλικό με τη μέθοδο του άμεσου ανοσοφθορισμού^{7,10,11,21,53}. Θεραπεία εκλογής είναι η ερυθρομυκίνη, σε δόσεις 3-4gr την ημέρα^{7,34}. Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται για τρεις εβδομάδες, ενώ στις περιπτώσεις αποστηματοποίησης παρατείνεται για ένα μήνα ή περισσότερο. Σε σοβαρές περιπτώσεις συνιστάται η προσθήκη ριφαμπικίνης (600mg/12ωρο)^{7,56}. Τα νεότερα μακρολίδια, κυρίως η αζιθρομυκίνη, οι νεότερες κινολόνες, καθώς και η δοξικικλίνη φαίνεται ότι είναι επίσης αποτελεσματικές^{56,57}.

Νοκάρδια: πρόκειται για Gram-θετικό, αερόβιο, οξείαντοχο κοκκοβακτηρίδιο, που ανήκει στην οικογένεια των αερόβιων ακτινομοκητών. Η No-

cardia Asteroides προσβάλλει τον άνθρωπο συνήθως μέσω του αναπνευστικού συστήματος (70% των περιπτώσεων). Λιγότερο συχνή είναι η προσβολή δια του πεπτικού συστήματος ή τραυματισμού των μαλακών μοριών^{58,59}. Η νόσος προσβάλλει κυρίως ασθενείς με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας. Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πυρετό βήχα ξηρό ή παραγωγικό, αιμόφυρτα πτύελα, θωρακικό άλγος και δύσπνοια καθώς και γενικά συμπτώματα, όπως νυκτερινούς ιδρώτες, ανορεξία, καταβολή δυνάμεων^{7,58,59}. Λιγότερο συχνά η επέκταση της νόσου στους παρακείμενους ιστούς μπορεί να προκαλέσει περικαρδίτιδα, μεσοθωρακίτιδα και σύνδρομο άνω κοίλης⁵⁹. Στο 50% περίπου των περιπτώσεων η νόσος είναι γενικευμένη, με προσβολή του εγκεφάλου, των νεφρών, του ήπατος, της καρδιάς, των λεμφαδένων και του δέρματος. Να σημειωθεί εξάλλου ότι η παρουσία νευρολογικής συμπτωματολογίας σε αυτούς τους ασθενείς, επιβάλλει την άμεση εξέταση με αξονική τομογραφία εγκεφάλου, λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης εγκεφαλικού αποστήματος^{7,17,18,59}. Τα ακτινολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν εστιακές ή διάχυτες διηθήσεις, όπως επίσης μονήρεις ή πολλαπλούς όζους με πιθανή σπηλαιοποίηση. Περίπου το 25% των ασθενών εμφανίζουν εμπύημα του υπεζωκότος^{58,59}. Σε περιπτώσεις χρονιότητας της νόσου η ακτινολογική εικόνα μπορεί να μοιάζει με φυματίωση, όμως η νοκαρδίωση είναι συχνότερη στους κάτω λοβούς, ενώ δεν παρατηρείται πνευμονική ίνωση. Επέκταση της λοίμωξης στο θωρακικό τοίχωμα ανευρίσκεται στο 10% περίπου των ασθενών^{7,14,17,58,59}. Στη διάγνωση της νόσου συμβάλλουν οι εξετάσεις πτυέλων ή βρογχικών εκκρίσεων με ειδικές χρώσεις, οι καλλιέργειες αίματος, ούρων, ENY κ.λ.π., καθώς και οι ορολογικές μέθοδοι όπως IFA, Elisa, ανοσοδιάχυση κ.α.^{10,13,59}. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται στην χορήγηση σουλφοναμιδίων, συνήθως σουλφαδιαζίνης, σε δόσεις 6-10gr την ημέρα, ή κοτριμοξαζόλης 960mg ανά 6ωρο. Η μινोकικλίνη (100-200mg/12ωρο) και η αμικασίνη (500mg/12ωρο) είναι επίσης δραστικές κατά της νοκάρδιας. Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται για μεγάλο χρονικό διάστημα (6-12 μήνες) λόγω των συχνών υποτροπών της νόσου. Στις περιπτώσεις αποστημάτων ή εμπύηματος τέλος, μπορεί να απαιτηθεί χειρουργική αντιμετώπιση^{7,58,59}. Η θνητότητα της νόσου είναι μεγάλη και ανέρχεται στο 50% στις περιπτώσεις γενικευμένης λοίμωξης, ενώ η πρόγνωση είναι καλύτερη όταν η νόσος περιορίζεται στους πνεύμονες. Παράγοντες δυσμενούς πρό-

γνωσης φαίνεται ότι είναι η μη έγκαιρη διάγνωση, η παρουσία και άλλων νοσημάτων και η επιλοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό^{58,59}.

Κρυπτόκοκκος: ο *Cryptococcus Neoformans* προσβάλλει τους πνεύμονες μετά από εισπνοή μολυσμένου, συνήθως από περιττώματα περιστεριών που νοσούν ή είναι φορείς, αέρα^{60,61}. Εκτός των πνευμόνων μπορεί να προσβάλλει μέσω αιματογενούς διασποράς το νευρικό σύστημα, προκαλώντας την ανάπτυξη μηνιγγίτιδας και μυκητωμάτων στον εγκέφαλο, καθώς και τον υποδόριο ιστό με τη δημιουργία όζων⁶⁰. Η συμπτωματολογία από τους πνεύμονες περιλαμβάνει πυρετό, βήχα παραγωγικό με βλεννώδη συνήθως απόχρεμψη, θωρακικό άλγος και αιμόπτυση. Υπάρχουν ακόμη καταβολή, απώλεια βάρους, εφιδρώσεις κ.α., ενώ στο 80% των περιπτώσεων πνευμονικής εντόπισης σε αυτούς τους ασθενείς, συνυπάρχει συμπτωματολογία μηνιγγοεγκεφαλίτιδας με κεφαλαλγία, ναυτία, εμέτους, εστιακές νευρολογικές διαταραχές και σπασμούς, διαταραχές οράσεως κ.α. Συχνή επίσης είναι η παρουσία ηπατοσπληνομεγαλίας και μυελοκαταστολής με πανκυτταροπενία, ενώ σπανιότερα παρατηρείται προσβολή του γαστρεντερικού, της καρδιάς, των οστών ή των αρθρώσεων^{7,60,1,62}. Στην ακτινογραφία θώρακος συνήθως είναι η παρουσία μονήρους, σαφώς αφοριζόμενης μάζας διαμέτρου από 2 μέχρι και 10cm, αλλά και πολλαπλών οζωδών σκιάσεων ή εστιακών διηθημάτων ή τέλος κροειδούς εικόνας. Παρουσία κοιλοτήτων, προσβολή μεσοθωρακικών λεμφαδένων και πλευριτική συλλογή παρατηρούνται σπάνια σε αυτούς τους ασθενείς^{7,60,61}. Οι καλλιέργειες αίματος είναι θετικές στο 10-40% των ασθενών, ενώ θετικές καλλιέργειες ENY ανευρίσκονται στο 60% περίπου. Σημαντική επίσης είναι η ανίχνευση υψηλών τίτλων αντισωμάτων και η απομόνωση του πολυσακχαριδικού αντιγόνου του κρυπτόκοκκου στο ENY, η εφαρμογή μοριακών μεθόδων και της PCR^{7,10,60-62}. Η από του στόματος χορήγηση φλουκοναζόλης, η οποία παρουσιάζει ικανοποιητική διείσδυση στο ENY, σε ημερήσια δόση 200-400mg, φαίνεται ότι έχει τα καλύτερα αποτελέσματα στην ανταπόκριση των ασθενών (ποσοστά αποτυχίας 8%, έναντι 37% της αμφοτερικίνης) στη μακροχρόνια αγωγή καταστολής-συντήρησης, που παρατείνεται για ένα περίπου χρόνο^{60,61,62}.

Pneumocystis carinii: στους πάσχοντες από νεοπλασματικά νοσήματα, η πνευμονική λοίμωξη από *p.carinii* είναι συχνότερη σε αυτούς, που η υποκείμενη κακοήθεια συνδυάζεται με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας και σε όσους λαμβά-

νουν διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, κυρίως κορτικοειδή, μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη κ.α. Είναι επίσης συχνότερη σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, συγκριτικά με πάσχοντες από συμπαγείς όγκους. Σε μελέτη από τις Η.Π.Α. σε 142 περιπτώσεις πνευμονίας από *p.carinii* (PCP) το 47% αφορούσε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, το 31% με συμπαγείς όγκους και το 18% ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών^{7,63-65}.

Η συμπτωματολογία περιλαμβάνει συνήθως πυρετό, συχνά υψηλό, βήχα ξηρό και δύσπνοια. Μπορεί να συνυπάρχουν θωρακικό άλγος, αιμόπτυση, καταβολή και απώλεια βάρους. Να σημειωθεί ότι συχνά η κλινική εικόνα είναι άτυπη και η αρχικά ήπια συμπτωματολογία μπορεί να παρουσιάζει ταχεία επιδείνωση^{7,63,65,66}. Στην ακτινογραφία θώρακος εμφανίζονται αρχικά διάμεσες διηθήσεις γύρω από τις πύλες, με επέκταση στην συνέχεια προς τη περιφέρεια και συρροή σε ομοιογενείς σκιάσεις. Πρόκειται για τη περιγραφόμενη τυπική εικόνα, όπου οι διηθήσεις, που ξεκινούν από τις παραπυλαίες περιοχές συρρέουν σε μορφή πεταλούδας, με λιγότερο προσβεβλημένες τις κορυφές και τις βάσεις των πνευμόνων^{7,62,63,66}. Συνήθως είναι και η εικόνα της διάμεσης διάχυτης διήθησης ομοειδώς κατανεμημένης και λιγότερο συχνή η παρουσία μονήρων ή πολλαπλών όζων.^(64,66) Στους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη, άτυπη ακτινολογική εικόνα ή και απουσία παθολογικών ευρημάτων στην ακτινογραφία θώρακος παρατηρείται συχνά, σε ποσοστά που κυμαίνονται από 50% έως 74%^{63,64,66}. Μπορεί τέλος να ανευρεθούν τμηματικές πυκνώσεις, κοιλότητες στα κορυφαία και οπίσθια τμήματα των άνω λοβών, κυστικές αλλοιώσεις, οι οποίες στο 35% περίπου των περιπτώσεων επιπλέκονται με πνευμοθώρακα και μικρή συνήθως αμφοτερόπλευρη πλευριτική συλλογή στο 11% των ασθενών^{63,66}. Η αξονική τομογραφία θώρακος, ιδιαίτερα με τη τεχνική της υψηλής διακριτικής ικανότητας (HRCT), μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στη διάγνωση. Συνιστάται στις περιπτώσεις κλινικών ενδείξεων της νόσου, με απουσία παθολογικών ακτινογραφικών ευρημάτων, καθώς και για την διαφορική διάγνωση της νόσου. Χρησιμοποιώντας σαν κριτήριο θετικότητας την παρουσία αμφοτερόπλευρων διηθήσεων τύπου "θάμβους υάλου", η HRCT παρουσιάζει ευαισθησία 100% και ειδικότητα για τη PCP περίπου 90%^{7,17,18,63-6}. Το σπινθηρογράφημα με Ga 67 παρουσιάζει ευαισθησία που κυμαίνεται μεταξύ 94% και 100% και ειδικότητα 47% έως 74% και μπορεί να συμβάλλει στη

πρώιμη ανάδειξη των παρεγχυματικών διαταραχών.^(63,64,66) Η εξέταση πτυέλων με ειδικές χρώσεις έχει ευαισθησία περίπου 48%, ενώ με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων με τη μέθοδο του ανοσοφθορισμού, τα ποσοστά φθάνουν το 92%.^{7,10,12,13,63} Η λήψη βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος σε περισσότερους από ένα λοβούς σε συνδυασμό με τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, παρουσιάζει ευαισθησία 80% έως 95%, σε σχέση με το 62% του απλού BAL.^{3,21,63,66} Η διαβρογχική βιοψία πνεύμονος, με ευαισθησία περίπου 81%, συνδυαζόμενη με το BAL, αυξάνει τα ποσοστά διαγνωστικής απόδοσης σε επίπεδα που φθάνουν σχεδόν το 100%.^{7,23,63,66} Η διαθωρακική ή και η ανοικτή βιοψία πνεύμονος εφαρμόζονται κατά κανόνα επί αποτυχίας των άλλων τεχνικών. Να σημειωθεί τέλος η παρουσία άλλων μη ειδικών εργαστηριακών ευρημάτων όπως η αύξηση των επιπέδων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (SACE), η αυξημένη LDH (> 450), η μείωση της κυψελιδο-τριχοειδικής διαφοράς της μερικής πίεσης οξυγόνου (DA-aPO₂) μετά την άσκηση <5mmHg και τέλος η μείωση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων (DLCO) και η παρουσία περιοριστικού τύπου διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας. Τα ευρήματα αυτά δεν είναι ειδικά της νόσου, μπορούν όμως, συναξιολογούμενα με άλλα κλινικο-εργαστηριακά δεδομένα, να συμβάλλουν σημαντικά στη διάγνωση.^{63,66}

Ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης σουλφαμεθοξαζόλης, παραμένει η θεραπεία εκλογής. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι 15-20mg/kg/ημέρα για την τριμεθοπρίμη και 75-100mg/kg/ημέρα για τη σουλφαμεθοξαζόλη, σε τέσσερις ημερήσιες δόσεις, για διάστημα τριών περίπου εβδομάδων. Η πενταμιδίνη είναι επίσης δραστική σε δόσεις 4 mg/Kg, σε μία ενδοφλέβια έγχυση την ημέρα. Έχει σοβαρές παρενέργειες, όπως ηπατοτοξικότητα, υπόταση, νεφροτοξικότητα, σπασμούς, καρδιοτοξικότητα, σύνδρομο άμεσης αντίδρασης, υπογλυκαιμία.^{7,63,64,66}

Εναλλακτικά σχήματα θεραπείας, με λιγότερες παρενέργειες, αλλά μικρότερη κατά κανόνα δραστηριότητα είναι η atonaquone, μια υδροξυναφθοκινόνη με αντιπρωτοζωϊκή δράση, σε δόσεις 750mg/8ωρο από του στόματος, η κλινδαμυκίνη (300-450mg/6ωρο) σε συνδυασμό με πριμακίνη (15-30mg/ημέρα), ο συνδυασμός τριμεθοπρίμης (σε δόση 15-20mg/Kg/ημέρα) και Dapsone (σε δόση 100mg/ημέρα) και τέλος τριμεθρεξάτη (45mg/m²/ημ.) σε συνδυασμό με λευκοβορίνη (20mg/m²) για την πρόληψη μυελοτοξικότητας.^{7,63,66}

Η χορήγηση κορτικοειδών στις βαρείες περιπτώσεις, με υποξυγοναιμία (pO₂ χαμηλότερη από 70mmHg), αιμοδυναμικές διαταραχές κ.α. φαίνεται ότι έχει καλά αποτελέσματα με βελτίωση των ποσοστών επιβίωσης. Το σχήμα που εφαρμόζεται συνήθως συνίσταται στη χορήγηση πρεδνιζόνης ή ισοδύναμης δόσης άλλου κορτικοστεροειδούς, το πρώτο πενθήμερο θεραπείας 40mg δύο φορές την ημέρα, το δεύτερο πενθήμερο 40 mg μια φορά ημερησίως και στη συνέχεια 20 mg την ημέρα για τις υπόλοιπες μέρες θεραπείας.⁶³⁻⁶⁷

Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας πιθανότατα έχει καλά αποτελέσματα και στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα, μειώνοντας τη νοσηρότητα και αυξάνοντας την επιβίωση. Ιδιαίτερα συνιστάται η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας στους ασθενείς με διαταραχές της κυτταρικής ανοσίας, σε αυτούς που υποβάλλονται σε αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών και σε αυτούς που λαμβάνουν υψηλές δόσεις κορτικοειδών.^{7,66} Η τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη σε δόση 960mg την ημέρα, είναι το συνήθως χορηγούμενο και αποτελεσματικότερο σχήμα. Εναλλακτικά χορηγούνται πενταμιδίνη σε εισπνοές (300mg κάθε τέσσερις εβδομάδες) ή ενδοφλέβια κάθε δύο έως τέσσερις εβδομάδες και Dapsone 50mg δύο φορές την ημέρα. Πρόσφατα η χορήγηση ροξυθρομυκίνης, μια φορά την εβδομάδα, είχε ικανοποιητικά αποτελέσματα με σαφώς λιγότερες παρενέργειες.^{7,63,66}

2. Ασθενείς με συμπαγείς όγκους:

Η ανοσολογική κατάσταση αυτών των ασθενών συνδέεται κυρίως με παράγοντες που σχετίζονται με την βασική νόσο ή την θεραπεία της, όπως χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, χορήγηση κορτικοειδών κ.λ.π. Η ανάπτυξη λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού επηρεάζεται και από μια σειρά άλλων προδιαθεσικών παραγόντων, οι οποίοι περιλαμβάνουν διάφορα τοπικά αίτια, όπως στένωση ή απόφραξη βρόγχου σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα που προδιαθέτει στην ανάπτυξη μεταποφρακτικής πνευμονίας. Ακόμη, πάσχοντες από καρκινώματα κεφαλής-τραχήλου, ασθενείς με βαριά βλεννογονίτιδα λόγω θεραπευτικών χειρισμών, διήθηση του οισοφάγου ή με διαταραχές κατάποσης συνέπεια τοπικής βλάβης ή εγκεφαλικών μεταστάσεων, παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας από εισρόφηση.^{1,6,7} Επιπλέον η συχνά κακή θρεπτική κατάσταση των ασθενών, μπορεί να προκαλέσει ανεπάρκεια IgA, συμπληρώματος, ιχνοστοιχείων,

βιταμινών, καθώς επίσης και διαταραχές της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων, γεγονός που ασφαλώς προδιαθέτει στην ανάπτυξη λοιμώξεων^{6,7}. Συχνότερα υπεύθυνοι μικροοργανισμοί είναι βακτηρίδια, μυκοβακτηρίδια και η λεγιονέλλα. Λιγότερο συχνά ενοχοποιούνται η νοκάρδια, η λιστέρια, ιοί (κυτταρομεγαλοϊός, ερπητοϊοί) κ.α. Στους νοσοκομειακούς ασθενείς υπεύθυνα είναι κυρίως τα Gram-αρνητικά μικρόβια και ο σταφυλόκοκκος^{6,7,30}. Στις περιπτώσεις πνευμονίας από εισρόφηση επικρατούν τα αναερόβια και η συνιστώμενη θεραπεία περιλαμβάνει την χορήγηση κλινδαμυκίνης (600mg κάθε 8ώρες) ή β-λακτάμης/αναστολέα β-λακταμάσης ή κρυσταλλική πενικιλίνηG.^{1,4,6,7,8,30-34}

3. Ασθενείς με M.M.O.:

Στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση μυελού των οστών (M.M.O.), όπως στις περιπτώσεις λεμφωμάτων, οξείας λευχαιμίας, πολλαπλού μυελώματος, συμπαγών όγκων κ.α., το είδος και η συχνότητα εμφάνισης των μικροοργανισμών υπεύθυνων για πρόκληση λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού, εξαρτώνται κυρίως από το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μετά τη μεταμόσχευση^{6,7}.

α) κατά τη διάρκεια του **πρώτου μήνα** από την μεταμόσχευση, είναι συχνότερες οι βακτηριδιακές και οι μυκητιασικές πνευμονίες. Οι βακτηριδιακές πνευμονίες αποτελούν το 10% περίπου των περιπτώσεων και οφείλονται συνήθως σε Gram-θετικά μικρόβια, όπως ο σταφυλόκοκκος, ο στρεπτόκοκκος της πνευμονίας, ο αιμολυτικός στρεπτόκοκκος κ.α.^{4,6}. Συχνό επίσης αίτιο είναι ο αιμόφιλος. Ακόμη στις περιπτώσεις νεκρωτικής πνευμονίας ενοχοποιούνται συνήθως, εκτός από τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο, η λεγιονέλλα, η ψευδομονάδα και η κλεμπσιέλλα^{4,6,7,9}. Η εμπειρική αντιμικροβιακή θεραπεία πρέπει να καλύπτει Gram-θετικά και Gram-αρνητικά μικρόβια^{6,7,9,31,32,33}. Οι μυκητιασικές πνευμονίες οφείλονται κυρίως στον ασπέργιλλο και λιγότερο συχνά στην κάντιντα και σε είδη φυκομυκήτων^{2,6,7,61}. Η θεραπεία στηρίζεται στην χορήγηση αμφοτερικίνης-B (0,6-1,0mg/Kg/ημ.) σε συνδυασμό με την φθοριοκυτοσίνη (150mg/Kg/ημέρα) ή την ριφαμπικίνη (600mg/12ωρο)^{6,48,52,61}. Η προφυλακτική χορήγηση φλουκοναζόλης, σε ημερήσια δόση 200-400mg έχει καλά αποτελέσματα^{7,8,38,52,61}. Η θνητότητα της νόσου, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις προσβολής από τον ασπέργιλλο είναι ιδιαίτερα υψηλή και φθάνει το 80%^{40,41}.

β) στην διάρκεια του **δεύτερου και του τρίτου μήνα**, παρατηρούνται κυρίως ιογενείς πνευμονίες, οι οποίες συνήθως οφείλονται στον κυτταρομεγαλοϊό, με συχνότητα που φθάνει το 60%^{68,69}. Ο κυτταρομεγαλοϊός αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με αλλογενή M.M.O. Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι ασθενείς με αυτόλογη μεταμόσχευση, όπως και πάσχοντες από άλλες κακοήθειες νόσους, εμφανίζουν σπανιότερα ενεργό λοίμωξη από τον ιό⁷.

Η πνευμονία από CMV παρουσιάζεται με πυρετό, βήχα μη παραγωγικό και δύσπνοια. Συχνά παρατηρούνται συνοδά ευρήματα όπως λευκοπενία, ηπατίτιδα κ.λ.π., καθώς και ευκαιριακές επιλοιμώξεις από *pneumocystis carinii*, μύκητες και βακτήρια^{7,68,69}. Η ακτινολογική εικόνα δεν είναι ειδική και συνήθως χαρακτηρίζεται από την παρουσία διάχυτων διηθήσεων^{6,7,62}. Στη διάγνωση της νόσου συμβάλλουν η απομόνωση του ιού στα πτύελα, στα ούρα, στο αίμα ή στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και κυρίως η ανίχνευση αντι-CMV-IgM αντισωμάτων, η θετική PCR και η καλλιέργεια του ιού στο υλικό βιοψίας πνεύμονος^{7,69-72}. Θεραπεία εκλογής είναι η χορήγηση ganciclovir (5mg/Kg/12ωρο) ή foscarnet (60mg/kg/8ωρο) και ειδικών αντι-CMV ανοσοσφαιρινών. Η θεραπεία παρατείνεται για μεγάλο διάστημα, λόγω των συχνών υποτροπών^{7,8,69,72}. Προφυλακτική χορήγηση σε CMV-οροθετικούς ασθενείς, που υποβάλλονται σε M.M.O., ganciclovir ή από του στόματος valacyclovir, σε δόσεις 2gr/ημ. έχει καλά αποτελέσματα^{7,72,73}.

Ερπητικές πνευμονίες παρουσιάζονται σε ποσοστό περίπου 5%. Συνοδεύονται από τις χαρακτηριστικές βλεννογονοδερματικές εκδηλώσεις και ακτινογραφικά αναδεικνύονται με την μορφή εστιακών ή διάχυτων διηθήσεων^{7,72}. Η θεραπευτική αντιμετώπιση στηρίζεται κυρίως στην χορήγηση acyclovir σε δόσεις 10mg/Kg/8ωρο. Εναλλακτικά χορηγούνται νατριούχος φοσκαρνέτη (Foscarnet) σε δόση 60mg/kg/8ωρο ή βιδαραβίνη (10-15mg/Kg/24ωρο) ή ιντερφερόνη σε παιδιά⁷². Σπανιότερες είναι οι πνευμονίες από αδενοϊούς, αναπνευστικό συγκυτιακό ιό(RSV) και ιούς της γρίπης^{7,72}. Η πνευμονία από ιό της ινφλουέντζας παρουσιάζεται με πυρετό, βήχα, που μπορεί να είναι παραγωγικός στο 50% περίπου των ασθενών και δύσπνοια. Αιμόπτυση μπορεί να παρατηρηθεί στο 25% των περιπτώσεων, ενώ η κλινική εικόνα μπορεί γρήγορα να επιδεινωθεί με την παρουσία σοβαρής υποξυγοναιμίας και διαταραχών της οξεο-βασικής ισορροπίας^{72,74}. Ακτινογραφικά εμφανίζο-

νται διάχυτες αμφοτερόπλευρες διηθήσεις, ιδιαίτερα στα μέσα και κατώτερα πνευμονικά πεδία^{72,74,75}.

Σοβαρές είναι οι επιλοιμώξεις κυρίως από βακτηρίδια, με συνηθέστερα παθογόνα το σταφυλόκοκκο και τον πνευμονιόκοκκο και λιγότερο συχνά τον αιμόφιλο. Σπάνια παρατηρούνται μυκητιασικές επιλοιμώξεις, κυρίως από ασπέργιλλο^{74,75}. Η θεραπεία περιλαμβάνει τη χορήγηση αντιμικροβιακής αγωγής που να καλύπτει τα συνηθέστερα παθογόνα υπεύθυνα των επιλοιμώξεων, καθώς και την χορήγηση αμανταδίνης, από το στόμα ή σε εισπνοές, ή ριμπαβαρίνης^{7,72,74}. Ο εμβολιασμός κατά της ινφλουέντζας Α και Β, παρότι η αποτελεσματικότητά του δεν έχει ακόμη αποσαφηνισθεί, συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς καθώς φαίνεται ότι μειώνει τη συχνότητα επιπλοκής πνευμονίας^{72,74,76}.

γ) μετά τον **τρίτο μήνα**, τέλος, από τη μεταμόσχευση, παρατηρούνται κυρίως ιογενείς πνευμονίες (έρπηρ ζωστήρ, αναπνευστικοί ιοί), καθώς και βακτηριδιακές, με συχνότερα παθογόνα τον πνευμονιόκοκκο και τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο^{4,6,72}.

Η φυματίωση στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα

Στους πάσχοντες από νεοπλασματικά νοσήματα παρατηρείται αυξημένη επίπτωση λοιμώξεων από μυκοβακτηρίδια, που προσβάλλουν τους πνεύμονες με συχνά άτυπη εμφάνιση. Ιδιαίτερα οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα, καρκινώματα κεφαλής-τραχήλου και λεμφοίπερπλαστικές νόσους παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση φυματιώδους λοίμωξης. Φαίνεται μάλιστα ότι στις περιπτώσεις όγκων του πνεύμονα και κεφαλής-τραχήλου η φυματίωση εμφανίζεται σε πρώιμα στάδια της βασικής νόσου, σε αντίθεση με τους πάσχοντες από λεμφοίπερπλαστικές διαταραχές, στους οποίους συνήθως εμφανίζεται σε προχωρημένα στάδια της υποκείμενης κακοήθειας^{7,77,78}. Η συχνότητα λοιμώξεως από μυκοβακτηρίδιο TBC εξαρτάται από το ιστορικό προηγούμενης μόλυνσης και τον επιπολασμό της νόσου στην ευρύτερη περιοχή. Σημαντικοί προδιαθεσικοί παράγοντες είναι η χορήγηση κυτταροτοξικών και κορτικοειδών^{77,78}. Ακόμη στους ασθενείς που υποβάλλονται σε Μ.Μ.Ο. παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη φυματίωσης είναι η αλλογενής μεταμόσχευση, ολόσωμη ακτινοβολία και η χρόνια αντίδραση κατά του ξενιστή (GVHD)⁷⁹. Ειδικότερα για το καρκίνο του πνεύμονα, η συχνότητα

συνύπαρξης των δύο νόσων ανέρχεται στο 5% περίπου, ενώ σε παλαιότερες μελέτες αναφέρεται ότι σε άτομα με ιστορικό φυματίωσης, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα είναι πενταπλάσιος έως και δεκαπλάσιος από ό,τι στο γενικό πληθυσμό. Τα αποτελέσματα όμως αυτά έρχονται σε αντίθεση με νεότερες μελέτες, που αμφισβητούν αυτή τη συσχέτιση^{78,80}. Σε αυτούς τους ασθενείς, συνήθως η φυματίωση οφείλεται σε αναζωπύρωση παλαιάς φυματικής λοίμωξης, αν και σε αρκετές περιπτώσεις η κακή θρεπτική κατάσταση, η απώλεια βάρους και η παρουσία άλλων επιβαρυντικών παραγόντων προδιαθέτουν σε μόλυνση από εξωγενή πηγή^{7,78,81}. Η ακτινολογική εμφάνιση μπορεί να είναι ίδια με αυτή των μη καρκινοπαθών ασθενών, όμως συχνά παρατηρούνται άτυπα ευρήματα, όπως διηθήσεις στους κάτω λοβούς, όζοι κ.α., ενώ συχνότερη είναι και η παρουσία εικόνας κεχροειδούς διασποράς^{7,14,77,82}. Η διάγνωση στηρίζεται στις εξετάσεις πτυέλων ή άλλου παθολογικού υλικού με ειδικές χρώσεις, καλλιέργειες και PCR, ενώ η βρογχοσκόπηση αποτελεί το επόμενο διαγνωστικό βήμα επί αποτυχίας αυτών των μεθόδων^{7,77,83}. Η συνήθης αντιφυματική αγωγή είναι κατά κανόνα αποτελεσματική. Συνιστάται στο αρχικό σχήμα να περιλαμβάνονται τέσσερα φάρμακα (ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, εθambutόλη, με προσθήκη πυραζιναμίδης για τους δύο πρώτους μήνες), λόγω του ενδεχόμενου παρουσίας αντοχής στην ισονιαζίδη. Εφόσον το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο σε ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη, η εθambutόλη διακόπτεται και η θεραπεία με τα δύο φάρμακα συνεχίζεται για διάστημα επτά έως δέκα μηνών⁷. Στις περιπτώσεις ανθεκτικότητας του μυκοβακτηριδίου στην ισονιαζίδη ή τη ριφαμπικίνη, η θεραπεία περιλαμβάνει φάρμακα, στα οποία το μυκοβακτηρίδιο είναι ευαίσθητο και συνεχίζεται για διάστημα τουλάχιστον 18 μηνών και οπωσδήποτε για ένα χρόνο μετά την αρνητικοποίηση των πτυέλων^{7,77,83}. Η διερεύνηση των ασθενών αυτών για τον κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονικής φυματίωσης, πρέπει να περιλαμβάνει τον έλεγχο της φυματινοαντίδρασης, καθώς και την ακτινολογική εξέταση του θώρακος. Από ορισμένους μάλιστα ερευνητές συνιστάται περιοδικός ακτινολογικός έλεγχος και εξετάσεις βρογχικών εκκρίσεων για τη παρουσία οξείων βακτηριδίων⁸³. Η φυματινοαντίδραση, ο έλεγχος της οποίας πρέπει να γίνεται πριν από την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, θεωρείται θετική σε αυτούς τους ασθενείς, όταν η διάμετρος της σκληρίας είναι μεγαλύτερη των 5mm^{7,77}. Στις περιπτώσεις θετικής φυματινοαντί-

δρασης ή παρουσίας ινωδο-αποτιτανωμένων στοιχείων στην ακτινογραφία θώρακος, χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη, σε δόση 300mg/ημ. για 12 μήνες^{7,77,83}.

Ο εμβολιασμός κατά της φυματίωσης δεν συστάται στους ασθενείς αυτούς, λόγω του υψηλού κινδύνου ανάπτυξης διάσπαρτης νόσου⁷.

Τέλος, για τις πνευμονικές λοιμώξεις από άτυπα μυκοβακτηρίδια, συνήθως ενοχοποιούνται το *Mycobacterium Avium Complex* (MAC), το *Mycobacterium Kansasi* και λιγότερο συχνά το *Mycobacterium Haemophilum*^{77,84,85}. Ακτινογραφικά δεν είναι δυνατή η διάκριση της πνευμονικής λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια και μυκοβακτηρίδιο Tbc. Εξάλλου ποσοστό μικρότερο του 20% των άτυπων μυκοβακτηριδιακών λοιμώξεων εντοπίζονται στους πνεύμονες με θετική ακτινογραφία θώρακα, ενώ σταθερές για μεγάλο διάστημα ακτινολογικές αλλοιώσεις, μπορεί να παρατηρηθούν ακόμη και επί ενεργού λοίμωξης. Ακτινολογικό στοιχείο το οποίο συνηγορεί για άτυπη λοίμωξη είναι η έντονη πάχυνση του παρακείμενου υπεζωκότα.^{(14,85} Τα άτυπα μυκοβακτηρίδια ενοχοποιούνται επίσης συχνά για την πρόκληση και εξωπνευμονικής νόσου, με προσβολή λεμφαδένων, δέρματος κ.λ.π.^{7,84}. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό 4-5 φαρμάκων και πρέπει να παρατείνεται για διάστημα 18 μηνών ή και περισσότερο^{7,77,84}.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού στους ασθενείς με νεοπλασματικά νοσήματα είναι συνήθεις και αποτελούν ένα συχνά πολύπλοκο διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα. Επισημαίνουμε τη συχνά άτυπη εμφάνιση, το μεγάλο φάσμα των υπεύθυνων παθογόνων, την συνήθως διαφορετική πορεία σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, όπως και την πολύ συχνή ανάγκη άμεσης έναρξης εμπειρικής αντιμικροβιακής αγωγής. Η διαγνωστική προσπέλαση, τέλος, θα πρέπει να είναι γρήγορη, πολύπλευρη και στις περιπτώσεις που απαιτείται, έντονα παρεμβατική.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Marchetti O, Calandra T: Infections in neutropenic cancer patients. *Lancet* 2002, 359 (9308): 723-725
2. Serody J.S., Pizzo P.A.: Fever in immunocompromised patients. *N Engl.J.Med.* 2000, 342: 217-8
3. Charl.Mayaud, Jacq.Cadranel: A persistent chal-

lenge: the diagnosis of respiratory disease in non - AIDS immunocompromised host. *Thorax* 2000, 55: 511-517

4. Wisplinghoff H, Seifert H et al: Current trends in the epidemiology of nosocomial bloodstream infections in patients with haematological malignancies and solid neoplasms in hospitals in the United States. *Clin Infect Dis* 2003, 36: 1103-10
5. Αγγελίδου Μ: Λοιμώξεις του αναπνευστικού-Επιπτώσεις των κακοήθων νεοπλασιών και της θεραπείας τους στα διάφορα συστήματα - Εκδ.Ι.Ε.Α. Αθήνα 1995, 33-37
6. Νικολάου Χ, Καρατζάς Σ.: Πνευμονικές λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς-Λοιμώξεις του αναπνευστικού- Εκδ. Ι.Ε.Α. Αθήνα 1999, 4: 209-34
7. Diane E. Stover, Robert J. Kaner: Pulmonary complications in cancer patients. *CA Cancer J Clin* 1996, 46: 303-320
8. Jean Klastersky: Υποστηρικτική φροντίδα: Πρόληψη και θεραπεία των λοιμώξεων-Νοσοκομειακές λοιμώξεις- Εκδ.Ι.Ε.Α.1996, 22-39
9. Πετρίκος Γ: Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς-Λοιμώξεις του αναπνευστικού-Εκδ. Ι.Ε.Α. Αθήνα 1993, 77-93
10. Μαλάμου -Λαδά Ελ.: Αξιοποίηση των αποτελεσμάτων του μικροβιολογικού εργαστηρίου στη θεραπεία των λοιμώξεων-Αρχές ορθολογικής αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας στην καθημερινή ιατρική πράξη-Εκδ. Ι.Ε.Α. 2002, 4(1): 9-23
11. Ξηρουχάκη Ε.: Οι βρογχικές εκκρίσεις και η μικροβιολογική διάγνωση των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού-Λοιμώξεις του αναπνευστικού-Εκδ. Ι.Ε.Α. Αθήνα 1993, 9-25
12. Shelhamer J, Gill Vet al: the laboratory evaluation of opportunistic pulmonary infections. *Ann Intern Med* 1996, 124: 585-99
13. A Rano, C Agusti, P Jimenez et al: Pulmonary infiltrates in non-HIV immunocompromised patients: a diagnostic approach using non-invasive and bronchoscopic procedures. *Thorax* 2001, 56: 379-387
14. Μαλαγάρη Κ: Λοιμώξεις του παρεγχύματος: απεικονιστικές μέθοδοι-Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ. Ε.Π.Ε. Αθήνα 1999, 101-9
15. Logan P, Primack S et al: Acute lung disease in the immunocompromised host. Diagnostic accuracy of the chest radiograph. *Chest* 1995, 108: 1283-1287
16. Mabie M, Wunderink RG: use and limitation of clinical and radiologic diagnosis of pneumonia. *Semin.Respir.Infect.* 2003, 18(2): 72-79
17. Wheeler J, Fishman E: Computed tomography in

- the management of chest infections: current status. *Clin Infect Dis* 1996, 23: 232-240
18. Heussel C, Kauczor H et al: Pneumonia in febrile neutropenic patients, bone marrow and blood stem-cell recipients: use of high-resolution CT. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 149(part2): A561
 19. British Thoracic Society: guidelines on diagnostic flexible bronchoscopy. *Thorax* 2001, 56 (suppl): i1-i21
 20. Feller-Kopman D, Ernst A: The role of bronchoalveolar lavage in the immunocompromised host. *Semin Respir Infect* 2003, 18(2): 87-94
 21. Murray PV, O'Brien MER et al: Use of first line bronchoalveolar lavage in the immunocompromised oncology patient. *Bone Marrow Transplantation* 2001, 27: 967-71
 22. Kollef MH, Eisenberg PR et al: The accuracy of elevated concentrations of endotoxin in bronchoalveolar lavage fluid for the rapid diagnosis of pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 1020-28
 23. Κατής Κ, Χαραλαμπίτου Μ, Γιαμπουδάκης Π: Επεμβατικές τεχνικές στη διάγνωση των πνευμονικών λοιμώξεων-Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ.Ε.Π.Ε. Αθήνα 1999, 134-49
 24. Cazzadori A, Di Pierri G et al: transbronchial biopsy in the diagnosis of pulmonary infiltrates in immunocompromised patients. *Chest* 1995, 107: 101-106
 25. Ellis ME, Spence D et al: Open lung biopsy provides higher and more specific diagnostic yield compared to BAL in immunocompromised patients. *Scand J Infect* 1995, 27: 157-162
 26. Wong P, Downey R et al: Open lung biopsy in the ICH: analysis of 49 cases. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 149(part2): A560
 27. M.Ravini, G.Ferraro et al: changing strategies of lung biopsies in diffuse lung diseases: the impact of video-assisted thoracoscopy. *Eur Respir J* 1998, 11: 99-103
 28. Hughes WT, Armstrong D et al: guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clin Infect Dis* 2002, 34(6): 730-51
 29. Λελέκης Μ Ι: Αρχές εμπειρικής αντιβιοτικής αγωγής-Αρχές ορθολογικής αντιμικροβιακής χημειοθεραπείας στην καθημερινή ιατρική πράξη-Εκδ.Ι.Ε.Α. 2002, 14(4)
 30. Carratala J, Roson B et al: Bacteremic pneumonia in neutropenic patients with cancer: causes, empirical antibiotic therapy and outcome. *Arch Intern Med* 1998, (8): 868-72
 31. Wunderink RG: therapy for nosocomial pneumonia. *Current Opinion in Pulmon.Med.* 1997, 3: 120-24
 32. Τραγάρας Σ: Διεθνείς οδηγίες για την θεραπεία της νοσοκομειακής πνευμονίας- Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ. Ε.Π.Ε.1999, 537-46
 33. American Thoracic Society: Hospital acquired pneumonia in adults.Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies.A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 1711-25
 34. Οδηγός Αντιμικροβιακής Θεραπείας και Προφύλαξης. Εκδ.Κ.Ε.Ν.Α.Αθήνα 2000
 35. Walsh TJ, Finberg RW et al: Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1999, 340: 764-71
 36. Boogaerts M, Winston DJ et al: Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomised controlled trial. *Ann Intern Med* 2001, 135: 412-22
 37. Walsh TJ, Pappas P et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 2002, 346: 225-34
 38. Kanda Y, Yamamoto R et al: Prophylactic action of oral fluconazole against fungal infection in neutropenic patients. A meta-analysis of 16 randomised, controlled trials *Cancer* 2000, 89: 1611-1625
 39. Σ. Μιχαηλίδης: Πνευμονία από Gram-αρνητικά βακτηρίδια. Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ. Ε.Π.Ε. Αθήνα 1999, 303-20
 40. Martino R, Subira M: Invasive fungal infections in hematology: new trends. *Ann Hematol* 2002, 81: 233-243
 41. Soubani AO, Chandrasekar PH: The clinical spectrum of pulmonary aspergillosis. *Chest* 2002, 121: 1988-1999
 42. Anaissie EJ, Stratton SL et al: Pathogenic aspergillus species recovered from a hospital water system: a 3-year prospective study. *Clin Infect Dis* 2002, 34: 780-789
 43. Hauggaard A, Ellis M et al: Early chest radiography and CT in the diagnosis, management and outcome of invasive pulmonary aspergillosis. *Acta Radiol* 2002, 43: 292-298
 44. Maertens J, Van Eldere J et al: Use of circulating galactomannan screening for early diagnosis of invasive aspergillosis in allogeneic stem cell transplant recipients. *J Infect Dis* 2002, 186: 1297-1306
 45. Reichenberger F, Habicht J et al: Diagnostic yield

- of bronchoscopy in histologically proven invasive pulmonary aspergillosis. *Bone Marrow Transplant* 1999, 24: 1195-99
46. Hoffer FA, Gow K et al: Accuracy of percutaneous lung biopsy for invasive pulmonary aspergillosis. *Pediatr Radiol* 2001, 31: 144-152
 47. Kim K, Lee MH et al: Importance of open lung biopsy in the diagnosis of invasive pulmonary aspergillosis in patients with haematologic malignancies. *Am J Hematol* 2002, 71: 75-97
 48. Herbrecht R, Denning DW et al: Voriconazole vs amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med* 2002, 347: 408-415
 49. Arathoon EG: Clinical efficacy of echinocandin antifungals. *Curr Opin Infect Dis* 2001, 14: 685-91
 50. Bodey GP, Mardani M: The epidemiology of candida glabrata and candida albicans fungemia in immunocompromised patients with cancer. *Am J Med* 2002, 112(5): 380-85
 51. Lewis RE, Klepser ME: The changing face of nosocomial candidemia: epidemiology, resistance and drug therapy. *Am J Health Syst Pharm* 1999, 56(6): 525-533
 52. Rex JH, Walsh TJ et al: Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis* 2000, 30: 662-78
 53. Barry S, Fields, Robert F, Benson, Richard E, Besser: Legionella and Legionnaires' disease: 25 years of investigation. *Clinical Microbiology Reviews* 2002, 15(3): 506-26
 54. Michael J, Tan, James S, Tan et al: The radiologic manifestations of Legionnaires' disease. *Chest* 2000, 117: 398-403
 55. Jurgen H, Helbig, Soren A, Uldum, Sverker Bernander et al: Clinical utility of urinary antigen detection for diagnosis of community-acquired, travel associated, and nosocomial Legionnaires' disease. *JCM* 2003, 41(2): 838-840
 56. Jorge Roig, Jordi Rello: Legionnaires' disease: a rational approach to therapy. *JAC* 2003, 51: 1119-1129
 57. Daniel Jonas, Inge Engels et al: Efficacy of moxifloxacin, trovafloxacin, clinafloxacin and levofloxacin against intracellular Leg. pneumophila. *JAC* 2001, 47: 147-52
 58. Torres HA, Reddy BT et al: Nocardiosis in cancer patients. *Medicine* 2002, 81(5): 388-397
 59. Καραγιαννίδης Ν: Πνευμονική Νοκαρδίαση-Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ. Ε.Π.Ε. 1999, 426-33
 60. Pappas PG, Perfect J, Ret al: Cryptococcosis in human immunodeficiency virus-negative patients in the era of effective azole therapy. *Clin Infect Dis* 2001, 33: 690-99
 61. Γερογιάννη Α: Μυκητιασικές Πνευμονίες-Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ.Ε.Π.Ε. 1999, 383-402
 62. Stein: Παθολογία.- τόμος Γ'-Εκδ.Πασχαλίδη 1997, 710-989
 63. Κυπριανού Θ, Κωνσταντίνου Κ: Πνευμονία από Pneu. Carinii-Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ. Ε.-Π.Ε. Αθήνα 1999, 435-59
 64. Roblot F, Le Moal G et al: Pneumocystis carinii pneumonia in patients with hematologic malignancies. *J Infect* 2003, 47(1): 19-27
 65. Zahar JR, Robin M et al: Pneumocystis carinii pneumonia in critically ill patients with malignancy. *Clin Infect Dis* 2002, 35(8): 929-34
 - 66) Tasci S, Ewing S et al: Pneumocystis carinii pneumonia. *Lancet* 2003, 362(9378): 124
 67. Pareja JG, Garland R et al: Use of adjunctive corticosteroids in severe adult non-HIV pn. car. pneumonia. *Chest* 1998, 113: 1215-1224
 68. Betts RF, Itnshaw JB: CMV in the compromised host. *Ann Rev Med* 1997, 28: 103-110
 69. Tamm M, Traekle P, Grilli B: Pulmonary cytomegalovirus infection in immunocompromised patients. *Chest* 2001, 119(3): 838-843
 70. Cathomas G, Morris P et al: Rapid diagnosis of CMV-pneumonia in marrow transplant recipient by bronchoalveolar lavage using the PCR, virus culture and the direct immunostaining of alveolar cells. *Blood* 1993, 81: 1909-1914
 71. Mera J, Whimbey E et al: Cytomegalovirus pneumonia in adult non-transplantation patients with cancer review of 20 cases occurring from 1964 through 1990. *Clin Infect Dis* 1996 22: 1077-80
 72. Δεμερτζής Π: Ιογενείς Πνευμονίες-Λοιμώξεις Αναπνευστικού-Εκδ.Ε.Π.Ε. Αθήνα 1999, 405-15
 73. Winston DJ, Yeager AM: Randomised comparison of oral valgacyclovir and intravenous ganciclovir for prevention of CMV disease after allogeneic bone marrow transplantation. *Clin Infect Dis* 2003, 36(6): 749-58
 74. Piedra PA: influenza virus pneumonia: pathogenesis, treatment and prevention. *Semin. Respir. Infect.* 1995, 10: 216-223
 75. Oliveira EC, Marik PE, Colice G: Influenza pneumonia: A descriptive study. *Chest* 2001, 119 (6): 1717-23
 76. Gubavera LV, Kaiser L et al: influenza virus neuroaminidase inhibitors. *Lancet* 2000, 355: 827-835
 77. Brown ST, Almenoff PC: Pulmonary mucobacterial infections associated with neoplasie. *Sem Respir Infect* 1992, 7: 104-13
 78. Τσαγγαρίδου Ι: Φυματίωση και καρκίνος. – ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ - Εκδ. Ε.Π.Ε. Αθήνα 1997, 347-48
 79. Mary SM, KY Yuen et al: Risk factors for pulmonary tuberculosis in bone marrow transplant re-

- ciipients. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158(4): 1173-77
80. Nan-Yung Hsu, Chih-Yi Chen: Pulmonary Tuberculosis and Lung Cancer. *Chin Med J* 1996 57: S140
81. Kamak, O.Keyacan, S.Beder: Reactivation of pulmonary tuberculosis in malignancy. *Tumori*, 2002, 88(3): 251-254
82. R. Jakovic, M.Prekejski et al: the role of bronchoscopy in detection of tuberculosis and lung cancer. *E J Surg Oncol* 1996 22: (4)189
83. Μαθάς Χ, Μπεχράκης Π: Φυματίωση σε ανοσοκατασταλμένους. *ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ* - Εκδ. Ε.Π.Ε. Αθήνα, 1997: 603-608
84. Levendoglou-Tugal O, Munoz J et al: Infections due to non-tuberculous mycobacteria in children with leukemia. *Clin Infect Dis* 1998 27: 1227-30
85. Strauss WL, Ostroff SM et al: Clinical and epidemiologic characteristics of *Mycobacterium Haemophilum*: An emerging pathogen in immunocompromised patients. *Ann Intern Med* 1994 120: 118-25

Εφαρμογές της Μοριακής Βιολογίας και της Γενωμικής στον εντοπισμό και τη χρήση νέων δεικτών στο καρκίνο του παχέος εντέρου

A. Πίντζας, Χ. Μάστορα

Εισαγωγή

Ο σποραδικός καρκίνος του παχέος εντέρου έχει εξελιχθεί σε μια από τις πιο συχνές αιτίες θανάτου στη Δυτική Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική και αφορά περίπου το 95% των περιπτώσεων του καρκίνου του παχέος εντέρου στον άνθρωπο. Η ανάπτυξη του όγκου από αδένωμα σε επιθετικό καρκίνωμα αποτελεί συνήθως μία πολύχρονη διαδικασία. Η πρόγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι άμεσα συσχετιζόμενη με το στάδιο της ασθένειας και η πρόωμη διάγνωση ίσως να προσφέρει μέχρι στιγμής την μοναδική ελπίδα για επιβίωση του ασθενούς. Όλα αυτά κάνουν επιτακτική την χρήση καρκινικών δεικτών στην πρόγνωση και την πρόωμη διάγνωση της ασθένειας αυτής^{3,4}.

Η ταυτοποίηση και ο χαρακτηρισμός των γενετικών αλλαγών που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της διαδικασίας εξαλλαγής των κυττάρων από υγιή σε καρκινικά έχει αναπτυχθεί αρκετά τις τελευταίες τρεις δεκαετίες. Οι επικρατέστερες αλλαγές είναι απαλοιψείς, μετατοπίσεις και/η μεταλλάξεις γονιδίων, που οδηγούν είτε σε απενεργοποίηση είτε σε ενεργοποίηση τους. Σε αυτές τις διαδικασίες εμπλέκονται κυρίως δύο είδη γονιδίων, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια.

Τα ογκογονίδια είναι γονίδια των οποίων τα

προϊόντα συνήθως υποκινούν την κυτταρική ανάπτυξη. Τα προϊόντα αυτά περιλαμβάνουν πεπτιδικούς αυξητικούς παράγοντες, υποδοχείς αυξητικών παραγόντων, παράγοντες μεταφοράς σήματος, κινάσες τυροσίνης και πρωτεΐνες που ρυθμίζουν την μεταγραφή του DNA.

Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια συνήθως ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη. Τα προϊόντα τους είναι πρωτεΐνες που δρουν στον πυρήνα όπου αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες αλλάζοντας την ενεργότητά τους⁸.

Ιδιότητες γονιδίων δεικτών

Στο πεδίο των καρκινικών δεικτών, παρ' όλο που υπήρξαν κάποιες επιτυχίες, η ανακάλυψη δεικτών χρήσιμων στην διάγνωση πρώιμου καρκίνου σε άτομα που δεν έχουν εμφανίσει συμπτώματα δεν έχει ακόμα επιτευχθεί. Οι δείκτες που χρησιμοποιούνται σήμερα στην πλειοψηφία τους βοηθούν στο να παρθούν κλινικές αποφάσεις για άτομα στα οποία υπάρχει ήδη υποψία εμφάνισης καρκίνου μέσω της χρησιμοποίησης άλλων μεθόδων.

Η αποκωδικοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος ήταν μια από τις αιτίες που οδήγησαν στην ανακάλυψη μιας νέας γενιάς καρκινικών δεικτών. Σε αυτή την νέα εποχή, γενετικές και γενομικές πληροφορίες θα χρησιμοποιούνται ως δείκτες που θα πληρούν τις προϋποθέσεις των βιοδεικτών. Δηλαδή θα μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη σάρωση (screening), την διάγνωση, την πρόγνωση, τη θεραπευτική παρακολούθηση και

στην πρόβλεψη επανεμφάνισης της ασθένειας⁵. Οι δείκτες αυτοί βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο εξέλιξης. Παρά τη χρήση της πληροφορίας από την αλληλούχηση του ανθρώπινου γονιδιώματος για την εύρεση νέων δεικτών, οι βασικές ιδιότητες που πρέπει να πληρεί ένας δείκτης παραμένουν οι ίδιοι:

Ένας ιδανικός καρκινικός δείκτης θα πρέπει να έχει 100 % ευαισθησία. Δηλαδή δεν θα πρέπει να δίνει λανθασμένα αρνητικά. Επιπλέον θα πρέπει να έχει 100 % ειδικότητα, κάτι που σημαίνει ότι δεν θα πρέπει να δίνει λανθασμένα θετικά. Για ακριβέστερη διάγνωση του καρκίνου στους ασθενείς θα πρέπει επίσης να χρησιμοποιούνται δείκτες που να εκφράζονται διαφορετικά σε κάθε στάδιο του όγκου από την φάση του αδενώματος μέχρι τον σχηματισμό του καρκινώματος. Μία από τις σημαντικότερες προϋποθέσεις που θα πρέπει να εκπληρώνει ένας καρκινικός δείκτης είναι το χαμηλό του κόστος. Από τη στιγμή που προορίζεται για ευρεία χρήση είναι αναγκαίο να έχει χαμηλό κόστος και γενικότερα να είναι φιλικός προς τον χρήστη².

Βιοδείκτες κινδύνου

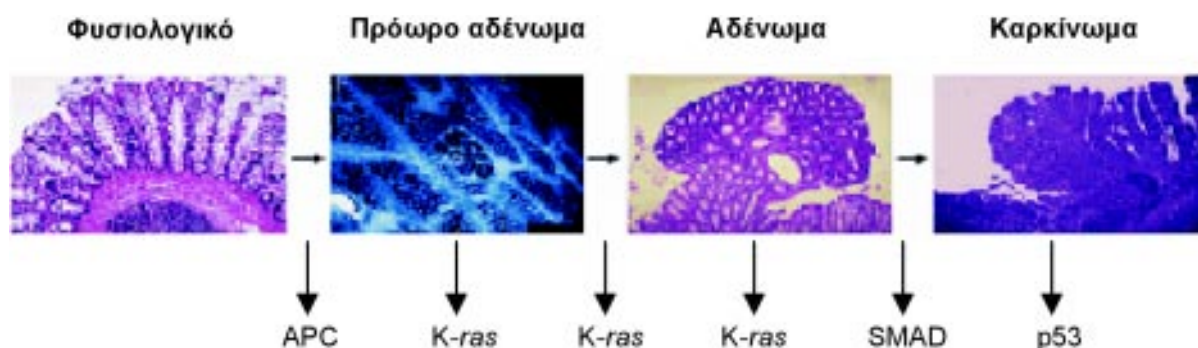
Βιοδείκτες κινδύνου ονομάζονται οι δείκτες που δείχνουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε άτομα τα οποία δεν έχουν εκδηλώσει την ασθένεια. Οι δείκτες κινδύνου μπορεί να έχουν κληρονομηθεί ή να είναι επίκτητοι. Με την ταυτοποίηση και τον χαρακτηρισμό των κληρονομούμενων ελαττωματικών γονιδίων που εμπλέκονται στην αιτιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου, είναι τώρα πιθανή η ταυτοποίηση των ατόμων που πρόκειται να εκδηλώσουν στο μέλλον αυτή την ασθένεια μέσω γενετικού τέστ¹⁰.

Βιοδείκτες για πρόωρη ανίχνευση

Είναι γνωστό ότι η εξέλιξη του σποραδικού καρκίνου του παχέος εντέρου ακολουθεί το εξής μονοπάτι: υγιή κύτταρα → αδένωμα → καρκίνωμα (Σχήμα 1) μέσα από μια σειρά γενετικών αλλαγών. Αυτές οι γονιδιακές μοριακές αλλαγές που συναντώνται σε αρκετούς τύπους αδενωμάτων και καρκινωμάτων, προσφέρουν την δυνατότητα εύρεσης των ειδικών αλλαγών που σχετίζονται με την καρκινογένεση. Για παράδειγμα στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε ογκογονίδια όπως το *K-ras* και σε ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως *p53*, *APC* και *DCC*. Αρκετές από αυτές τις μεταλλάξεις είναι πιθανοί δείκτες του καρκίνου του παχέος εντέρου.

APC: Μεταλλάξεις στο γονίδιο APC συναντώνται στο 70 % των ασθενών με σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου και θεωρούνται από τις πιο πρώιμες μεταλλάξεις που συμβαίνουν στα κύτταρα κατά την διάρκεια της εξέλιξης του καρκίνου αυτού. Για την ανίχνευση αυτών των μεταλλάξεων συνήθως χρησιμοποιείται η μέθοδος της αλληλούχησης DNA.

K-ras: Οι ασθενείς που πάσχουν από σποραδικό καρκίνο του παχέος εντέρου φέρουν στο γονιδίωμα τους το μεταλλαγμένο αλληλίο του γονιδίου *K-ras* σε ποσοστό μεγαλύτερο από 50 %. Η μεγάλη συχνότητα εμφάνισης αυτής της μετάλλαξης στους συγκεκριμένους ασθενείς σε συνδυασμό με την εμφάνιση της σε πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης, κάνει το γονίδιο αυτό ικανό να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης πρόωρης διάγνωσης. Έχουν αναπτυχθεί αρκετές μέθοδοι για την ανίχνευση σημειακών μεταλλάξεων σε ανθρώπινο γενομικό DNA. Μια από αυτές τις μεθόδους η οποία ονομάζεται PCR-PIRA θεωρείται αρκετά πρακτική λόγω της σύντομης διαδικασίας



Σχήμα 1. Οι σταδιακές μεταλλάξεις σε γονίδια επηρεάζουν τη κυτταρική ανάπτυξη, διαφοροποίηση και επιβίωση

που ακολουθείται και που επιτρέπει την ανίχνευση των σημειακών μεταλλαγών με απλή επώαση του γενομικού υλικού με περιοριστικά ένζυμα αμέσως μετά την διαδικασία της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR). Ένα από τα μειονεκτήματα της συγκεκριμένης μεθόδου είναι η πιθανή έλλειψη περιοριστικών θέσεων στην περιοχή που συναντάται η μετάλλαξη. Αυτή η δυσκολία μπορεί να ξεπεραστεί με τη χρήση ειδικών εκκινητών. Λανθασμένα θετικά αποτελέσματα μπορούν να προκληθούν από την παρουσία μη κομμένου DNA στο διάλυμα. Όμως με την επανάληψη της μεθόδου οι πιθανότητες αυτές μειώνονται αισθητά^{12,13}.

p53: Η μετάλλαξη του p53 είναι φαινόμενο το οποίο συναντάται σε όψιμα στάδια του καρκίνου του παχέος εντέρου, συνήθως στο στάδιο που ο καρκίνος είναι διεισδυτικός. Σε μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου έχει δείχθει ότι η μετάλλαξη του γονιδίου p53 συναντάται περίπου στο 35 % των ασθενών αυτών. Όμως η συχνότητα της μετάλλαξης του γονιδίου αυτού αυξάνεται αισθητά όσο αυξάνεται η ηλικία του ασθενούς. Η μετάλλαξη αυτή ανιχνεύεται συνήθως με την μέθοδο της αλληλούχισης DNA και PCR.

bcl-2: Το προϊόν του συγκεκριμένου γονιδίου είναι μια πρωτεΐνη 26 kDa που αποτρέπει την απόπτωση. Η έκφραση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου χρησιμοποιείται ως παράγοντας πρόγνωσης σε πληθυσμούς Γερμανίας και Αυστρίας. Όμως η πρωτεΐνη αυτή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως παράγοντας πρόγνωσης σε πληθυσμούς στις Ηνωμένες Πολιτείες παρ' όλο που μελέτες έχουν δείξει παρόμοια έκφραση της Bcl-2 σε όγκους ασθενών των περιοχών αυτών. Ο λόγος αυτών των διαφορών ίσως να οφείλεται σε γεωγραφικές και εθνικές ποικιλομορφίες στους πληθυσμούς των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν για τις μελέτες αυτές⁷.

Κινάσες: Η οικογένεια των πρωτεϊνών κινάσων τυροσίνης περιλαμβάνει πολλά γνωστά ογκογονίδια και υποδοχείς διαφόρων παραγόντων ανάπτυξης που συμμετέχουν στην παθογένεση των διαφόρων τύπων καρκίνου στον άνθρωπο. Οι κινάσες τυροσίνης έχουν τον έλεγχο του αναπτυξιακού κύκλου των κυττάρων μέσω της φωσφορυλίωσης καταλοίπων τυροσίνης άλλων πρωτεϊνών. Το προϊόν του ογκογονιδίου pp60c-src είναι ένα παράδειγμα ενδοκυτταρικής κινάσης¹⁴. Έχει φανεί ότι η συγκεκριμένη κινάση ενεργοποιείται στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης του καρκίνου

του παχέος εντέρου. Λόγω της πλειάδας των κινάσων που συμμετάσχουν στις διεργασίες που συμβαίνουν στο κύτταρο, οι κινάσες αυτές έχουν ομαδοποιηθεί σύμφωνα με τα στάδια καρκινογένεσης. Έτσι έχουν κατηγοριοποιηθεί κινάσες που εκφράζονται σε φυσιολογικά κύτταρα, σε πολύποδες του παχέος εντέρου, σε αδενώματα και σε μεταστατικούς όγκους.

Μικροσυστοιχίες

Η αλληλούχιση του ανθρώπινου γενετικού υλικού αποκάλυψε μία τεράστια ποσότητα πληροφοριών σχετικά με τα γονίδια, την δομή τους και την ποικιλομορφία τους. Μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις για την μετα-γενετική εποχή είναι η ανάλυση αυτής της πλούσιας βάσης δεδομένων με την χρησιμοποίηση εργαλείων βιοπληροφορικής και διαφόρων άλλων πειραματικών μεθόδων. Οι μικροσυστοιχίες DNA αποτελούν μια σημαντική τεχνική για την σάρωση του γονιδιώματος σε επίπεδο DNA και RNA. Η πιο κοινή εφαρμογή της μεθόδου αυτής είναι η ανάλυση των επιπέδων έκφρασης του mRNA. Οι μικροσυστοιχίες DNA επίσης έχουν χρησιμοποιηθεί και για άλλους σκοπούς όπως ο εντοπισμός πολυμορφισμών στο γονιδίωμα και ο αριθμός των φορών που συναντάται ένα γονίδιο στον οργανισμό. Πρόσφατα έχουν αναπτυχθεί τεχνολογίες που βασίζονται στις μικροσυστοιχίες DNA για την σάρωση του προτεώματος.

Η εξαγωγή συμπερασμάτων που αφορούν την βιολογία και την ιατρική από την τεράστια βάση δεδομένων που προσφέρουν οι μικροσυστοιχίες έχει οδηγήσει στην χρήση πολύπλοκων στατιστικών και μαθηματικών μεθόδων. Αυτές οι μέθοδοι συνήθως χρησιμοποιούνται για την σύγκριση των προφίλ έκφρασης γονιδίων χρησιμοποιώντας πολλαπλά δείγματα για την αναγνώριση σχέσεων και μοντέλων για την διαγνωστική κατάταξη της ασθένειας. Στην μετα-γενετική εποχή όπου δεκάδες χιλιάδες γονιδίων είναι υποψήφια για την χρήση τους ως δείκτες ή ως στόχοι για την θεραπεία του καρκίνου, το βάρος της έρευνας έχει μετατοπιστεί από την ανακάλυψη νέων γονιδίων στην επικύρωση των υπαρχόντων.

Στο Εργαστήριο Γονιδιακής Ρύθμισης του Ινστιτούτου Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας του Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών γίνεται εκτεταμένη χρήση της μεθόδου των μικροσυστοιχιών για την ανάδειξη νέων γονιδίων δεικτών για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Για τα πειράματα αυτά χρησιμοποιήθηκε RNA από κυτταρικές σει-

ρές που αντιπροσωπεύουν τα στάδια της καρκινογένεσης από πρόωρο αδένωμα μέχρι καρκίνωμα. Επιπλέον, για την ανάλυση των ειδικών αλλαγών που επιφέρει στο ογκογονίδιο *ras* δημιουργήθηκαν και χρησιμοποιούνται στο εργαστήριο κυτταρικές σειρές που προέκυψαν με μόνιμη επιμόλυνση με τα ογκογονίδια *ras*. Μέσα από την ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης με μικροσυστοιχίες αναδείχθηκε ένας αριθμός γονιδίων που είτε χρησιμοποιούνται ήδη ως δείκτες, είτε μπορούν να αποτελέσουν νέους δείκτες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου¹⁸. Στη συνέχεια έγινε επικύρωση των γονιδίων αυτών με τη χρήση μεθόδων όπως το PCR και το Real time PCR. Παραδείγματα γονιδίου που θα μπορούσαν να αποτελέσει νέο δείκτη είναι το γονίδιο S100A4. Η πρωτεΐνη S100A4 προσδένει μόρια ασβεστίου και είναι ικανή να ρυθμίζει ενζυμικές λειτουργίες, να αλλάζει την δυναμική του κυτταροσκελετού και επιπλέον μπορεί να αλλάζει το σχήμα, την κινητικότητα και την ικανότητα του κυττάρου να εισβάλει. Συνήθως υπερεκφράζεται σε καρκινικά κύτταρα που έχουν μεταναστεύσει.

Οι μικροσυστοιχίες DNA αποτελούν μέθοδο που παρέχει τεράστιες δυνατότητες στην έρευνα. Όμως όπως κάθε πειραματική μέθοδος, έχει και αυτή ορισμένα μειονεκτήματα. Κάποια από αυτά είναι το κόστος της μεθόδου και η ποιότητα και ποσότητα του RNA που χρησιμοποιούνται σε αυτή. Η ποσότητα και η πολυπλοκότητα ενός ιστού βάσει όρια στην ποιότητα και ποσότητα του RNA που θα απομονωθεί. Χρήση αποικοδομημένου RNA σε μικροσυστοιχία μπορεί να δώσει λανθασμένα αποτελέσματα όσον αφορά στην έκφραση ενός γονιδίου. Για την ελαχιστοποίηση τέτοιου είδους λαθών, η μέθοδος αυτή θα πρέπει να επαναλαμβάνεται. Άλλος ένας περιορισμός είναι το γεγονός ότι κάθε μικροσυστοιχία μπορεί να δώσει πληροφορίες μόνο για τα γονίδια που περιλαμβάνονται σε αυτήν. Παρ' όλα αυτά η μέθοδος των μικροσυστοιχιών αποτελεί μία από τις πιο χρήσιμες μεθόδους στην σύγχρονη βιολογία¹⁵⁻¹⁷.

Το μέλλον των καρκινικών δεικτών με τη χρήση νέων τεχνολογιών

Για την ανακάλυψη δεικτών πρακτικής αξίας όπως προαναφέρθηκε είναι αναγκαία η χρήση μεγάλης ποικιλίας τεχνολογιών. Ο συνδυασμός δεικτών για την αύξηση της χρήσης τους στην διάγνωση, την πρόγνωση και την επιλογή θεραπείας γίνεται ολοένα και πιο συχνός και οι τύποι των δειγμάτων που χρησιμοποιούνται για ανάλυση

ση επεκτείνονται συνεχώς. Επίσης είναι αναγκαία η ανάπτυξη απλών, οικονομικών και αυτοματοποιημένων μεθόδων για την ανίχνευση μοριακών δεικτών ούτως ώστε να μπορεί να γίνεται ευρεία χρήση τους καθότι ο καρκίνος και συγκεκριμένα αυτός του παχέος εντέρου αποτελεί μια από τις πρώτες αιτίες θανάτου στον Δυτικό κόσμο.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Zou T.T., Selaru F.M., Xu Y., Shustova V., Yin J., Mori Y., Shibata D., Sato F., Wang S., Olaru A., Deacu E., Liu T.C., Abraham J.M. and Meltzer S.J. (2002). Application of cDNA microarrays to generate a molecular taxonomy capable of distinguishing between colon cancer and normal colon. *Oncogene*, 21, 4855-4862.
2. Duffy M.J., van Dalen A., Haglund C., Hansson L., Klapdor R., Lamerz R., Nilsson O., Sturgeon C., Topolcan O.(2003). Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European Journal of Cancer*, 39, 718-727
3. Birkenkamp-Demtroder K., Christensen L. L., Olesen S. H., Frederiksen C. M., Laiho P., Aaltonen L. A., Laurberg S., Sørensen F. B., Hagemann R., and Ψrntoft T. F.(2002). Gene Expression in Colorectal Cancer. *Cancer Research*, 62, 4352-4363.
4. Barozzi C., Ravaioli M., D'Errico A., Grazi G. L., Poggioli G., Cavrini G., Mazziotti A., Grigioni W. F.(2002). Relevance of Biologic Markers in Colorectal Carcinoma. *American Cancer Society*, 94, 647-57.
5. Nicolette C. A. and Miller G. A. (2003). The identification of clinically relevant markers and therapeutic targets. *DDT*, 8, 31-38
6. Garcea G., Sharma R.A., Dennison A., Steward W.P., Gescher A., Berry D.P. (2003). Molecular biomarkers of colorectal carcinogenesis and their role in surveillance and early intervention. *European Journal of Cancer* , 39, 1041-1052
7. Rogers C. E., Loveday R. L., Drew P. J. and Greenman J.(2002). Molecular prognostic indicators in breast cancer. *EJSO*, 28, 467-478
8. Srivastava S., Verma M., and Henson D.E.(2001). Biomarkers for early detection of colon cancer. *Clinical cancer research*, 7, 1118-1126.
9. Chung C.C.,(2000) The genetic basis of colorectal cancer: insights into critical pathways of tumorigenesis. *Gastroenterology*, 119, 1219-1227.
10. Grizzle W.E., Myers R.B., and Manne U., (1997). The use of biomarker expression to characterize neoplastic processes. *Biotech. Histochem.*72, 96-104.

11. Su L., Steinbach G., Sawyer J.C., Hindi M., Ward P.A., and Lynch P.M. (2000). Genomic rearrangements of the APC tumor suppressor gene in familial adenomatous polyposis. *Human Genet.*, 106, 101-117.
12. Servomaa K., Kiuru A., Kosma V.M., Hirvikoski P., and Rytomaa T. (2000). p53 and K-ras gene mutations in carcinoma of the rectum among Finnish women. *Mol. Pathol.* 53, 24-30.
13. Sidransky D., Tokino T., Hamilton S.R., Kinzler K. W., Levin B., Frost P., and Vogelstein B. (1992). Identification of ras oncogene mutations in the stool of patients with curable colorectal tumors. *Science (Wash.DC)*, 256, 102-105.
14. Cartwright C.A., Kamps M.P., Meisler A.I., Pipas J.M., and Eckhart W. (1989). pp60-src activation in human colon carcinoma. *J.Clin.Investig.*, 83, 2025-2033.
15. Lin Y.M., Furukawa Y., Tsunoda T., Yue C.T., Yang K.C., and Nakamura Y. (2002). Molecular diagnosis of colorectal tumors by expression profiles of 50 genes expressed differentially in adenomas and carcinomas. *Oncogene*, 21, 4120-4128.
16. Mousset S., Kallioniemi A., Kauraniemi P., El-kahloun A., Kalliomeni O.P. (2001). Clinical and functional target validation using tissue and cell microarrays. *Current opinion in chemical biology*, 6, 97-101.
17. Russo G., Zegar C., and Giordano A. (2003). Advantages and limitations of microarray technology in human cancer. *Oncogene*, 22, 6497-6507.
18. Roberts, M., Vasileiou, G., Stricker, M., Taoufik E., Drosopoulos, K., Maercker, C., Guialis, A., Alexis, M. and Pintzas, A. (2004). Microarray analysis of the differential transformation mediated by kirsten and harvey ras oncogenes in human colon cells. Submitted.

Το δίλημμα του δημόσιου λειτουργού υγείας ανάμεσα στη συμμόρφωση προς το κανονιστικό πλαίσιο και την “παραβατικότητα”: Αυτοσυντήρηση έναντι διαρκούς διακινδύνευσης ή της στατιστικής η αμβλυωπία

A. Αρδαβάνης*

....
*Αν δεν τους ξέρεις τους μαντεύεις
 Στους χάρτες που πλανήθηκε ο Εμπειρικός
 Εραστής
 Γκρίζα πολυχρωμία, η φρίκη σήμερα
 Της λογικής*

*Αριθμοί διαγράμματα καμπύλες
 Όπλα αμάχητα
 Κοσμοκράτειρα Στατιστική
 Ας μην το παραδέχεσαι
 Λογική ήν και έσεται
 Αυτής εστίν η Βασιλεία.*

A.Σ.Α

Η λειτουργία του γιατρού στο πλαίσιο του δημόσιου συστήματος υγείας διαπορθμύεται ανάμεσα στις Συμπληγάδες των κανονισμών, συνήθως περιοριστικής κατεύθυνσης και τις πραγματικές ανάγκες των χρηστών υγείας. Δυστυχώς, αντίθετα με τον μύθο, εδώ δεν υπάρχουν περιστέρια να προειδοποιήσουν για τη διαβασιμότητα των επικίνδυνων περασμάτων και το σκάφος του θα συντριβεί πολλές φορές μέχρι να καταλήξει στον πυθμένα της αποστρατείας.

Η στατιστική επιστήμη αποτελεί το εργαλείο για την κατανόηση του κόσμου που μας περιβάλ-

λει. Συνέβαλε τα μέγιστα στην επικράτηση του ορθολογισμού δίνοντας την ικανότητα στον άνθρωπο να “θλέπει το δάσος, όχι το δέντρο” και έχει εφαρμογές παντού, ιδιαίτερα στις ανθρωπιστικές επιστήμες.

Στις επόμενες γραμμές θα προσπαθήσω να σκιαγραφήσω το πλήθος των διλημάτων του μέσα από διάφορα σενάρια τυπικών “πελατών” ενός δημόσιου νοσοκομείου, τα οποία για ευνόητους λόγους αφορούν ασθενείς με κακοήθη νεοπλασμάτα. Κυρίως, θα επιχειρήσω να δείξω, πώς η παράβαση των κανονισμών γίνεται μονόδρομος για να λειτουργήσει ο γιατρός προς όφελος του ασθενούς. Με άλλα λόγια, πώς η στατιστική επι-

*Παθολόγος-Ογκολόγος

στήμη και η πολιτεία που τη χρησιμοποιεί ως όργανο ανάλυσης και επιχειρηματολόγησης αδυνατεί να εστιάσει πάνω “στο κάθε δέντρο χωριστά” αρκούμενη αυτάρεσκα στη “θέαση και τον έλεγχο του δάσους” και πώς μεταμορφώνεται από όργανο κατανόησης της πραγματικότητας σε δύναστη που συσκοτίζει την αξία της μοναδικότητας κάθε πλάσματος (Εικόνα 1).

Η “εξατομίκευση” στη διάγνωση, τη θεραπεία και ιδιαίτερα την ψυχική προσέγγιση του πάσχοντος ατόμου, αποτελεί βασικό συστατικό του οπλοστασίου του γιατρού, γι’ αυτό επαναλαμβάνεται “μονότονα” σε όλες τις βαθμίδες της εκπαίδευσής του. Εντούτοις, λησμονείται συχνά στη διαδικασία παροχής υπηρεσιών υγείας ιδιαίτερα από εξωϊατρικούς παράγοντες αλλά και γιατρούς μη ερχόμενους σε επαφή με ασθενείς. Παρατηρείστε με πόση βεβαιότητα ορισμένοι ειδικοί επισείουν τα στατιστικά δεδομένα ευστοχίας ή αστοχίας της α ή της β θεραπευτικής μεθόδου, προτείνοντας ενθουσιωδώς ή κατηγορηματικά απορρίπτοντας αντίστοιχα την εφαρμογή τους και θα αντιληφθείτε τι εννοώ.

Στο κείμενο αυτό δεν υπάρχουν βιβλιογραφι-

κές παραπομπές. Αντ’ αυτών, ο ενδεχομένως δύσπιστος αναγνώστης παραπέμπεται στην περιβάλλουσα πραγματικότητα.

Η διαρκής επικαιρότητα του Ουγκώ

Αν και δηλώνεται εξ αρχής ότι δεν πρόκειται παρά για βιωματική αφήγηση κοινών τόπων για πολλούς εξ ημών γιατρούς και άλλους επαγγελματίες υγείας, για λόγους αυτοπροστασίας τα παρακάτω θα πρέπει να θεωρηθούν ως υποθέσεις εργασίας, μια και οι Άθλιοι έχουν επανέλθει δραματικά στο παρασκήνιο της Ιστορίας και οι απέθαντοι Ιαβέρηδες παραμονεύουν δριμύτεροι στο “έντιμο” προσκήνιο, χωρίς διάθεση τελικής αυτοχειρίας.

Επιλογή σεναρίων

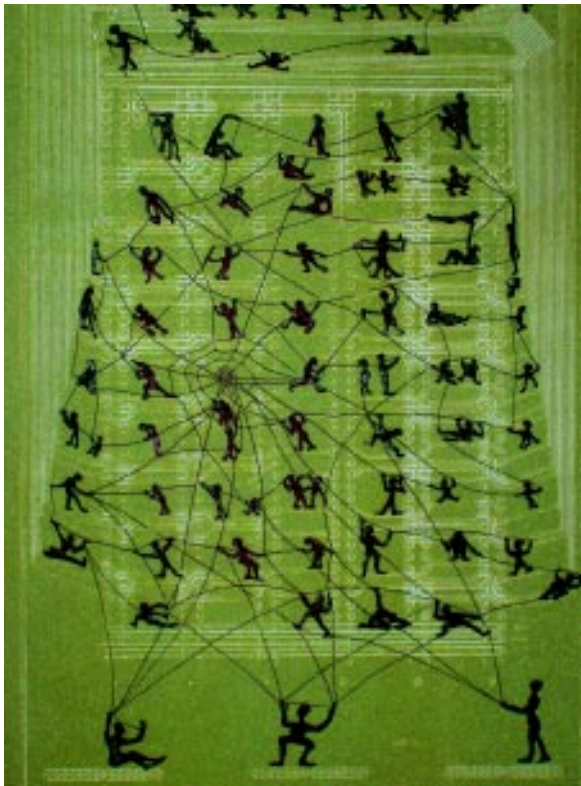
Από ένα πλήθος καθημερινών ιστοριών επιλέγονται πέντε και παρουσιάζονται παρακάτω. Τις παρακολουθεί το βλέμμα του αναγνώστη μέσω του φακού μιάς οιονεί κάμερας που καταγράφει το εκάστοτε εσωτερικό και εξωτερικό τοπίο (εσωτερικές και εξωτερικές λήψεις αντίστοιχα).

Μέρος των διλημάτων του γιατρού και οι κατά περίπτωση πιθανές εξελίξεις και συνέπειες σκιαγραφούνται στους αντίστοιχους πίνακες.

I. Σκηνικό πρώτο

Ασθενής χωρίς οικονομική άνεση με χειρουργήσιμο οριακά καρκίνο πρέπει να αναμείνει για εισαγωγή στο νοσοκομείο διάστημα ηθικά μη παραδεκτό και επιστημονικά αμφιλεγόμενο (Πίνακας 1).

Για τους “παροικούντες την Ιερουσαλήμ” η αναγκαιότητα έγκαιρης επέμβασης, ασχέτως ουσιαστικής επίδρασης στην τελική έκβαση, είναι αυτονόητη. Κάποιοι ασθενείς θα επιχειρήσουν την “έξοδο” στον ιδιωτικό τομέα, κάποιοι όχι είτε λόγω οικονομικής αδυναμίας είτε κάνοντας χρήση των



Εικόνα 1

Πίνακας 1. Ασθενής με χειρουργήσιμο καρκίνο που καθυστερεί να εισαχθεί

Αναμονή στη λίστα

Η “νόμιμη” και σύμφωνη με τους κανονισμούς λύση, όμως...

Παραπομπή σε άλλο γιατρό ή άλλο νοσοκομείο

Ως λύση “φαίνεται” η λιγότερο μεμπτή, όμως...

Παραπομπή στον ιδιωτικό τομέα

Ασχολιάστο...

θεμελιωδών δικαιωμάτων τους ως φορολογούμενοι πολίτες. Ο γιατρός του ΕΣΥ στον οποίο προσφεύγει ο οποιασδήποτε κατηγορίας ασθενής, εισπράττει αυτούσια τα διλήμματα και βέβαια γνωρίζει ότι βαδίζει ουσιαστικά σε ναρκοπέδιο καθώς τη στιγμή της κρίσιμης απόφασης θα είναι εντελώς μόνος.

Ερωτήματα:

- Πόσο “μπορεί να περιμένει” ένας χειρουργήσιμος καρκίνος;
- Ποιός αναλαμβάνει την τυπική, ποιός την ηθική ευθύνη και ποιός την τήρηση της λίστας ;
- Τί μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα να μην είναι η αναμονή μοιραία;
- Ο γιατρός τι πρέπει και τι μπορεί να προτείνει;
- Ποιες μεταβλητές να λάβει υπόψη για να εξασφαλίσει τον άρρωστο και να αυτό-προστατευθεί;

Όπως γίνεται αντιληπτό, τα μαθηματικά και η στατιστική (π.χ. πιθανότητες, μεταβλητές) επιστρατεύονται αυτοματικά για την κατανόηση των διλημάτων σχετικά με την έκβαση του ασθενούς και την νομική ασφάλεια του γιατρού. Ποια μαθηματική προσέγγιση μπορεί όμως να αναδείξει το τίμημα στην ψυχή του τελευταίου;

Συχνά πάντως, η ζωή δίνει δικές της λύσεις απροσδόκητες και μακράν των διπλόλων εντιμότητα-ανεπιτιμότητα ή δικαιοσύνη-αδικία.

II. Σκηνικό δεύτερο

Ασθενής που “εξαντλήθηκε” οικονομικά αλλού (Ελλάδα ή Εξωτερικό) επιδιώκει τελική νοσηλεία στο Δημόσιο Νοσοκομείο (Πίνακας 2).

Δύσκολη ακόμα και η προσέγγιση αυτού του αγκαστικού συρματοπλέγματος είτε από τη “μέσα” είτε από την “έξω” πλευρά. Ο γιατρός του ΕΣΥ ακροβατεί παράξενα ακριβώς πάνω στο σύρμα και αυτός “λούζεται” το δίλημμα, εισπράττοντας από μέσα και έξω διοικητικές, κοινωνικές και ηθικές πιέσεις.

Πίνακας 2. Προσέγγιση του αιτουμένου τελική νοσηλεία Παραπομπή στο κέντρο όπου χορηγήθηκε η ειδική θεραπεία

Λογικόν! Δίκαιον;

Ανάληψη του “φορτίου” της τελικής νοσηλείας

Παράλογον; Ίσως! Όμως δίκαιον!

Και το μάρμαρο; Ποιος το πληρώνει;

Ερωτήματα:

- Αν νοσηλευτεί η τελική φάση “πρώην ευπρόρων”, πώς θα νοσηλευτεί σωστά η ιάσιμη φάση των πενήτων ή επιλεγόντων το Ελληνικό ΕΣΥ;
- Είναι τα Δημόσια νοσοκομεία “δοχεία απορριψέως στραγγιγμένων” τελικού σταδίου;
- Ποιος αναλαμβάνει την ευθύνη να “διώξει” ασθενή με καρκίνο προσερχόμενο στην εφημερία Δημοσίου νοσοκομείου; Ποικιλοτρόπως οδυνηρός πλην αναγκαίος ο τελικός συμψηφισμός;

Οι γιατροί και οι επαγγελματίες υγείας έχουν κατά τεκμήριο “κάνει την επιλογή τους” ανάμεσα στον ιδιωτικό και τον Δημόσιο τομέα. Οι εξαντλημένοι αλλά ασφαλείς στις μίζερες έστω συνθήκες του ΕΣΥ γιατροί έναντι των ανασφαλών αλλά με σαφώς περισσότερες οικονομικές και άλλες προοπτικές ιδιωτών συναδέλφων τους. Καθείς και τα παράπονά του.

Όστόσο, κάθε ασθενής, ασχέτως οικονομικής κατάστασης, καλοπληρωτής ή κακοπληρωτής φόρων, έχοντας κάνει λάθος ή ορθές επιλογές στη ζωή του ή την ασθένειά του, δικαιούται πρόσβασης στο δημόσιο νοσοκομείο!

III. Σκηνικό τρίτο

Ασθενής σε προχωρημένη φάση νεοπλασματικής νόσου μόνος και οικονομικά ανίσχυρος πονά αφόρητα και έχει ανάγκη ισχυρών οπιοειδών (Πίνακας 3).

Ο θεράπων ή υπεύθυνος γιατρός του νοσοκομείου πρέπει να εξασφαλίσει τα αναγκαία οπιοειδή φάρμακα στον ασθενή, καθώς και να καθοδηγήσει σχετικά με τον τρόπο προμήθειάς τους. Σημειώνεται ότι για λόγους ασφαλείας, ελάχιστοι ιδιώτες γιατροί αναλαμβάνουν σχετική ευθύνη. Ποιά όμως είναι τυπική διαδικασία;

Γράμμα του νόμου (περί περιστολής της χρήσης ναρκωτικών ουσιών):

Ο ασθενής που έχει ανάγκη π.χ. μορφίνης ή κάποιος οικείος ή εξουσιοδοτημένος, εξερχόμενος του νοσοκομείου λαμβάνει ειδική γνωμάτευση ισχύουσα για ένα μήνα, ανανεώσιμη και τη συνταγή “διπλής γραμμής”, με φάρμακο για 5 ημέρες. Μεταβαίνει στην οικεία νομαρχία για έγκριση και εν συνεχεία στο φαρμακείο για το πολυπόθητο “μαντζούνι”.

Αν όλα εξελίσσονται “ομαλώς”, ο ασθενής οφείλει να προσέρχεται στον γιατρό / νοσοκομείο ανα 5 ημέρες (Ναί! Πέντε!), όπου του συνταγογραφείται η ανάλογη ποσότητα φαρμάκου κ.ο.κ.

Πίνακας 3. Επιλογές του κλινικού ογκολόγου για την ανακούφιση του πόνου

Χορήγηση των οπιοειδών σύμφωνα με το γράμμα του νόμου

.....
Χορήγηση οπιοειδών με “παρέκκλιση” από το γράμμα και υποθετικά σύμφωνα με το πνεύμα του νομοθέτη

.....

Μεθοδολογικές λεπτομέρειες στην περίπτωση συνταγογράφησης και χορήγησης των οπιοειδών **κατά παρέκκλιση από το γράμμα και σύμφωνα με το υποτιθέμενο πνεύμα του νόμου** δεν είναι δυνατόν να παρατεθούν για ευνόητους λόγους.

Ποιά είναι άραγε το πνεύμα του νόμου, προκειμένου για καρκινοπαθείς;

Ερωτήματα:

- Πόσοι ασθενείς “χρήζοντες μορφίνης” είναι περιπατητικοί ή έστω αυτοεξυπηρετούμενοι;
- Αν ο ασθενής δεν μπορεί να διεκπεραιώσει τη διαδικασία και είναι μόνος ή πένης πώς θα προμηθευτεί τη μορφίνη του;
- Μήπως γνωρίζουν οι εξαπολύοντες νόμους και εγκυκλίους πού και πώς βολεύονται τα εξαρτημένα -μή καρκινοπαθή- άτομα;
- Ποιά η σχέση και επαφή των νομοθετούντων με την πραγματικότητα των καρκινοπαθών;
- Έχει στηθεί κανένας τους σε κάποια ουρά όχι άρρωστος –απλά κουρασμένος;
- Όταν αρρωστήσει κάποιος δικός τους ή και οι ίδιοι ακολουθούν την προβλεπόμενη διαδικασία βρίζοντας το σύστημα ή την παρακάμπτουν αλά Γαλλικά;

Ενόψει λοιπόν των παραπάνω προβάλλουν τρεις πιθανές εκδοχές:

- Είτε ο ασθενής θα λιμνάσει στο νοσοκομείο, καταλαμβάνοντας πολύτιμη κλίνη και βέβαια εις βάρος της ποιότητας της εναπομένουσας ζωής του
- Είτε θα “τιμωρηθεί γιατί αρρώστησε από καρκίνο” πονώντας αφόρητα ως το τέλος
- Είτε “κάπως” όλος αυτός ο παραλογισμός (μήπως απλώς ανηθικότητα;) θα παρακαμθούν.

Ούτως ή άλλως, ο γιατρός θα είναι ο φορέας όλου του ηθικού φορτίου και βέβαια του ρίσκου!

Ευτυχώς, τα τελευταία χρόνια, “θεία επεμβάσει”, η διαδερμική φεντανύλη πέτυχε να παρακάμψει μερικώς τον λαβύρινθο και σώζει τα προσήματα..

IV. Σκηνικό τέταρτο

Ασθενής ανασφάλιστος (τυπικά οικονομικός μετανάστης) με νεόπλασμα που επιδέχεται θεραπεία με παρηγορητικό ενδεχομένως και ιατικό στόχο ή μόνο συμπτωματική αγωγή.

Στο πολύ πρόσφατο παρελθόν πλήθος ανθρώπων κατατρεγμένων από πείνα και παντοειδή πείνα πλημμύρισαν τη χώρα μας, λύνοντας ορισμένα και δημιουργώντας περισσότερα προβλήματα, με κύριο την άνοδο της ξενοφοβίας και του κοινωνικού ρατσισμού. Φυσικά πολλοί από αυτούς χρειάστηκαν και υγειονομική περίθαλψη την οποία επιδίωξαν συνήθως με τρόπο παράνομο, μη έχοντας άλλη οδό. Έχει συμβεί να καλούνται οι γιατροί, ως αστυνομικοί, να ελέγχουν τη γνησιότητα και εγκυρότητα των βιβλιαρίων υγείας, ιδιαίτερα αυτών της απορίας και να ενθαρρύνονται να καταδίδουν τους –συνήθως αλλοδαπούς-φέροντες πλαστά.

Στον πίνακα 4 σκιαγραφούνται οι δύο κυρίαρχες οπτικές γωνίες έναντι του ανασφάλιστου αλλοδαπού που ασθενεί, η πατριωτική (Εικόνα 2) και η μη πατριωτική (Εικόνα 3). Ενδιάμεσα θα βρούμε και άλλες αποχρώσεις. Όλες φαίνονται σωστές ή μάλλον με τα επιχειρήματά της κάθε μία. Ο γιατρός μπορεί να βρίσκεται “ιδεολογικά” από εδώ, από εκεί ή κάπου στη μέση. Ως δημόσιος λειτουργός υγείας όμως οφείλει να λογοδοτήσει, πέρα από τη συνειδησή του και σε σειρά προϊσταμένων με σαφείς απόψεις και σαφέστερες δεσμεύσεις σχετικά με τις δαπάνες και την πολιτική γενικότερα για την “Υγεία” και την “Πρόνοια”. Ας παρακολουθήσουμε έναν υποθετικό διάλογο μεταξύ τους:

- Ο ανθρωπάκος αυτός είναι άρρωστος με καρκίνο, ζητά τη βοήθειά μου και δεν έχει ή δεν “προλαβαίνει” να αποκτήσει ασφάλιση!

- Ας πρόσεχε, να κολλάει ένσημα! Αλλωστε δε μπορούν τα νοσοκομεία να τους χωρέσουν όλους!



Εικόνα 2



Εικόνα 3. F. Goya. Προσκύνημα στον Άγιο Ισίδωρο, (λεπτομέρεια)

Πίνακας 4. Προσέγγιση του αλλοδαπού “ανασφάλιστου” που ασθενεί

Η ...πατριωτική προσέγγιση

Ο “ξένος” να γυρίσει στην πατρίδα του και να “κόψει το λαιμό του”. Εδώ δε φτάνουν τα νοσοκομεία για τους Έλληνες...!

Ο αντίλογος ενός ...μή πατριώτη

- Ο “ξένος” είναι κι αυτός αδελφός μας και έχει μεγαλύτερη ανάγκη “αγάπης” γιατί εκτός από άρρωστος είναι και σε ξένο τόπο. Όλο και κάποια φάρμακα περισσεύουν και πετάγονται (Ναι! Πετάγονται!)
- Κυρίως, σε κάποιες γωνιές μας μπορεί να επιμένουν η ανθρώπινη αλληλεγγύη και οι μνήμες των δικών μας ξεριζωμών και της προσφυγιάς

- Ο άνθρωπος, αυτός -επιμένει και ρισκάρει ο γιατρός- θα πάρει τη θεραπεία του από τα “περισσεύματα” για τα οποία δεν υπάρχει μηχανισμός χρησιμοποίησης και θα πεταχτούν αν μείνουν.

...καιρό μετά, αφού ο γιατρός προχώρησε κατά συνείδηση παρά τις “προειδοποιήσεις” των πληροφορημένων:

- Και ποιός σας εξουσιοδότησε κύριε, να φυλάτε και να χορηγείτε δωρεάν φάρμακα; Μήπως έχετε ίδιον όφελος;

Στον επίλογο αυτής της υποθετικής ιστορίας, ο ως άνω εκτεθείς δημόσιος λειτουργός υγείας, που απήφησε την ανάγκη πειθαρχίας στον τύπο

και την ιεραρχία, μπορεί και να υποστεί βαριές συνέπειες για τέτοιες πρωτοβουλίες. Φυσικά τη δύσκολη ώρα της “διαπόμπευσης” θα είναι ουσιαστικά ολομόναχος (Εικόνα 4).

V. Σκηνικό πέμπτο

Ασθενής με νεόπλασμα ανιάτο ή σχετικά ανθεκτικό στην “καθιερωμένη” θεραπεία αλλά υψηλών προσδοκιών απο νεότερη μή εγκεκριμένη στη χώρα θεραπεία. (Πίνακας 5).

Σχετικά πρόσφατα εισήχθη και στη χώρα μας, χωρίς βέβαια τη σχετική μελέτη εφαρμοσιμότητας, η “χορήγηση θεραπείας βάσει ενδείξεων” για όλα τα νοσήματα. Πρόκειται για μέτρο απαραίτητο για την αποτελεσματική και ασφαλή εφαρμογή των φαρμάκων στους ασθενείς, κυρίως όμως για την αναγκαία απο κάθε πλευρά ορθολογική διαχείριση των διατιθέμενων για την υγεία πόρων. Εντούτοις, υπάρχει διάχυτη η υποψία ότι στη χώρα μας η εφαρμογή του εντάσσεται σε μία “οικονομίστικη” αντίληψη περιστολής δαπανών που δε λαμβάνει υπόψη τον ουμανιστικό χαρακτήρα που πρέπει να έχει κάθε πολιτική υγείας.

Φυλλομετρώντας τις διάφορες σχετικές εγκυκλίους έχει κανείς έντονη την αίσθηση ότι υιοθετήθηκαν βιαστικά και άπεπτα οι κατευθυντήριες οδηγίες οργανισμών υγείας προηγμένων στον τομέα αυτό χωρών. Ωστόσο, οφείλουμε να ομολογήσουμε ότι σε μία χώρα όπου η βασική έρευνα περιορίζεται σε ελάχιστους πρωτοπόρους περιφερειακών πανεπιστημίων, τέτοιες καταστάσεις δεν είναι ανεξήγητες. Το πρόβλημα όμως γίνεται δραματικό όταν πρόκειται για νοσήματα, όπως τα κακοήγη νεοπλάσματα, όπου οι θεραπευτικές εξελίξεις είναι τόσο ραγδαίες ώστε σε ορισμένες περιπτώσεις, δεδομένα ηλικίας 6 μηνών ή και λιγότερο να έχουν ήδη ανατραπεί.

Ερωτήματα:

- Πόσοι συντάκτες περιοριστικών νόμων και εγκυκλίων υγειονομικού περιεχομένου γνωρίζουν την έννοια “evidence-based medicine”(ιατρική βάσει ενδείξεων); Δε ζητείται βέβαια η γνώση σχετικών λεπτομερειών!
- Ποιοί γνωρίζουν αίφνης, τις έννοιες “Primary” και “Secondary indication”, Evidence Level (I-V) κλπ, που καθοδηγούν τις αποφάσεις έγκυρων οργανισμών όπως η ASCO, η ESMO κλπ.;
- Πόσοι “νομοθέτες υγείας” γνωρίζουν τι σημαίνει Συνάντηση για την Ανάπτυξη Διεθνούς Συμφωνίας (World-wide Consensus develop-



Εικόνα 4. F. Goya. Ιερά Εξέταση

Πίνακας 5. Σκηνές ενόψει “καινοτόμου” θεραπείας

“Καθιερωμένη” αναποτελεσματική θεραπεία
Εξωτερικές λήψεις

- Αρεστός στις Οικονομικές Υπηρεσίες, αξιόπιστος στην “πολιτεία” που απαιτεί επιτέλους και λίγο ρεαλισμό και –κυρίως– οικονομίες!
 - Επιτέλους τα Ταμεία δε μπορούν ν’ αντέξουν...
 - “Πρέπει ο ογκολόγος να ξέρει κάπου να σταματά!”
- Εσωτερικές λήψεις
- Μέσα μαχαιρωμένος αλλά εντός των πλαισίων!
(Αλήθεια, ποιός τελικά αποφασίζει ποιά θεραπεία;)

Μη εγκεκριμένη θεραπεία

Εξωτερικές λήψεις

- Οι γιατροί “τα πίνουν από τις Φαρμακευτικές Εταιρείες και δοκιμάζουν φάρμακα σε ανύποπτους αρρώστους”
- Είδες!! Το αποτέλεσμα τελικά δεν άξιζε την ταλαιπωρία και το κόστος!

Εσωτερικές λήψεις

- ...του έδωσα την ευκαιρία! Αλλωστε, η νίκη κόρη πολλών, η ήττα πάντα ορφανή...

ment Conference) σε αμφιλεγόμενα θέματα στην ογκολογία, κάθε πότε πραγματοποιούνται τέτοιες συναντήσεις και γιατί επαναλαμβάνονται “συχνά”;

- Μήπως κάποιος σε γραφεία με “ασύδοτη” θέα εκτός από “άπεπτα” κείμενα διεθνών οργανισμών υγείας αντιγράφουν και “ενδείξεις” ανά σκεύασμα του ΕΟΦ, θεωρώντας αυτήν την πρακτική ως παραγωγή υγειονομικής πολιτικής;
- Πόσοι από τους κρατούντες και παραγωγούς εγκυκλίων θα αποδέχονταν για τον άνθρωπό τους θεραπεία προηγούμενης π.χ. δεκαετίας και θα του στερούσαν την ευκαιρία μιας νέας και υποσχόμενης θεραπείας “εκτός ενδείξεως”;
- Γιατί όλα τα “νοικοκυρέματα” στην υγεία αρχί-

ζουν και τελειώνουν με περιορισμούς στις δαπάνες;

Αρκετούς από τους περασμένους μήνες στα νοσοκομεία, γιατροί σκυμένοι στα μίζερα γραφεία τους προσπάθησαν να βγάλουν απο τη “μίζερη μύγα” των αναγραφόμενων στο Εθνικό Συνταγολόγιο ενδείξεων (ενίοτε ενημερούμενες με καθυστέρηση ετών), το “λιγοστό ξίγκι” για τους ασθενείς τους. Υπήρξαν για παράδειγμα, ασθενείς που “δεν δικαιούνταν”, σύμφωνα με τα ισχύοντα περί ενδείξεων, φάρμακα –και μάλιστα πάμφθηνα-τα οποία αποτελούν από δεκαετίας τη διεθνώς καθιερωμένη θεραπεία για τη νόσο τους. Άλλοι χρειάστηκε να διακόψουν θεραπεία που ευστοχούσε μέχρι τότε, διότι το ή τα φάρμακα ήσαν εκτός ενδείξεως. Ούτε λόγος βέβαια για ερευνητικές θεραπείες, ενώ βγήκε σε θριαμβευτική περιφορά η δύσπιστη και πονηρή συνωμοσιολογία για τον ρόλο και την πολιτική των φαρμακευτικών εταιρειών.

Έτσι απότομα, περάσαμε απο την “ασυδοσία” της υπερσυνταγογραφίας από τους πάντες (“εναντίον πάντων”) στη “στενή” της οπισθοδρόμησης κατά δέκα έτη και τον δήθεν κεντρικό έλεγχο. Η παράσταση του παραλόγου συνεχίζεται ή μάλλον μόλις άρχισε.

Αλήθεια, ποιός μπορεί να εισφύσει ανάμεσα στον άρρωστο και τον γιατρό τις στιγμές της θεραπευτικής διαδικασίας;

Ποιος δικαιούται να κρίνει τον γιατρό τη στιγμή της απόφασης θεραπείας μιας “στατιστικής εγκαταλειπτέας” περίπτωσης;

Επιμύθιο

Στη μνήμη του υπογράφοντος χαραγμένη η αποχαιρετιστήρια κάρτα της Γαλλίδας συζύγου ενός ασθενούς που προσπάθησε μαζί του αλλά τελικά δεν τα κατάφερε:

**Dans chaque bataille, dans toute affaire, il existe une occasion, parfois fugitive, pour être vainqueur*

(André Maurois)

Merci d’ avoir essayé de le guerir!

Υπενθύμιση

- Τα παραπάνω σενάρια είναι φανταστικά και συνεπώς

**Σε κάθε μάχη, σε κάθε επιχείρηση υπάρχει μια ευκαιρία, κάποτε φευγαλέα, να είσαι νικητής.*

(A. Maurois)

Ευχαριστώ που προσπάθησες να τον γιατρέψεις

- δεν αποτελούν ομολογία “συνέργειας” στις κατά περίπτωση παράτυπες ή και παράνομες πράξεις!
- Ερωτήματα και διλήμματα κατατέθηκαν όχι απαντήσεις ή λύσεις!

Συμπεράσματα

A. Εναλλακτικός ορισμός της Στατιστικής:

- Η ανέντιμη ευταξία των αριθμών
- Όπλο αμάχητο του “ορθού λόγου” και των εκάστοτε “κατεχόντων”

B. Επίκληση της Στατιστικής από τους “Αρμόδιους”:

Νόμιμη σκηνοθεσία της ανισότητας και της ηθικής αμβλυωπίας

Γ. Πρόταση;

Πρόσκληση στη -μάταιη έστω- συμπαράταξη απέναντι στον ελέφαντα της κρατικής-κοινωνικής απάθειας με τίμημα τη διακινδύνευση ακόμα και της κοινωνικής και επαγγελματικής υπόστασης του Δημόσιου Λειτουργού.

Η επιλογή είναι δύσκολη αλλά ας μας ανήκει! Γιατί η υγεία και η ισότητα στην πρόσβασή της πρέπει –αυτή τουλάχιστον - για να παραφράσουμε τον ποιητή - από “μια υπόσχεση ευδαιμονίας που διαρκώς αθετείται” να εκτραπεί σε “στοίχημα διαρκές”.

Ο καρκίνος ως διαταραχή ισορροπιών της φυσικότητας

Με αφορμή την ταινία “Το φίδι του Ιουνίου”



Στην Ιαπωνία υπάρχει ένας πολύ ικανός αλλά και ιδιόρρυθμος σκηνοθέτης, ο Τσουκαμότο. Διερευνά, βασικά, τη σχέση λίμπιντο και νέου οικολογικού ή οικιστικού περιβάλλοντος, μέσα στις αποτρόπαιες σύγχρονες συνθήκες φθοράς και υποστροφής, όπως καταχωρούνται στις υπερκαταναλωτικές, καπιταλιστικές κοινωνίες. Οι ταινίες του είναι στην κυριολεξία φοβερές, σχεδόν αποτροπιαστικές, δείχνοντας τη διαδικασία μετάλλαξης του ανθρώπου σε κάτι άλλο. Στην πολύκροτη δημιουργία του “**Το φίδι του Ιουνίου**” αναφέρεται σε μια γνωστή τηλεφωνική υπηρεσία βοήθειας που υπάρχει σε πολλές χώρες. Καρκινοπαθείς, που αναζητούν απεγνωσμένα ψυχολογική στήριξη, παίρνουν σ’ αυτή τη “γραμμή” και δέχονται λόγια παρηγοριάς από εξειδικευμένους ψυχολόγους.

Ωστόσο, το “**Φίδι του Ιουνίου**”, που είναι και ερωτικό θρίλερ και νουάρ, ασχολείται και σε φιλοσοφικό, ας πούμε, επίπεδο με τις αιτίες της καρκινογένεσης. Φυσικά, ο δημιουργός δεν εξετάζει το θέμα του επιστημονικά και εργαστηριακά, αλλά από τη φιλοσοφική και οικιστική του διάσταση. Όλα αυτά είναι, βέβαια, παρακινδυνευμένα, όχι επιστημονικά, συναντούν, όμως, την Ιατρική από άλλη διάσταση.

Ο Τσουκαμότο ισχυρίζεται, και όχι αδίκως, πως η ανθυγιεινή, συναισθηματική ζωή, το πνιγηρό των μεγαλουπόλεων, η ασφυξία μιας ζωής χωρίς προορισμό και “χυμούς” οδηγεί εκ του ασφαλούς στον καρκίνο. Τον τελευταίο τον αντιμετωπίζει ιδίως ως αντίδραση και “απάντηση” σε τρόπο ζωής που κάμπτεται το ανοσοβιολογικό. Και βέβαια, είναι επιστημονικά αποδεδειγμένη η σχέση “ανεβασμένου” συναισθήματος (κέφι) με το ανοσοβιολογικό και τη δύναμη Αντίστασης του οργανισμού. Εξάλλου, οι γιατροί και το λένε και το συνιστούν: “Ναι

στις θεραπείες, αλλά και καλή ψυχολογική κατάσταση, φυσιολογική ζωή, απόλαυση των καθημερινών χαρών, τόνωση των ενδιαφερόντων του ασθενούς αλλά και της σεξουαλικότητας”.

Οι απόψεις του Τσουκαμότο φαίνεται πως αγγίζουν μια “εναλλακτικότητα”. Δε σημαίνει ότι έτσι είναι αλλά θα... ίσως... ταχτικά ακούμε σε καυγάδες οικείων: “Καρκίνο έβγαλα εξαιτίας σου, από το βάσανό σου”. Φυσικά, η παθογένεια δεν μπορεί αν προκληθεί έτσι, αλλά όλη αυτή η ψυχική αναστάτωση μειώνει άμυνες του οργανισμού κι έτσι, πιθανά, έρχεται πιο εύκολα η καρκινική εισβολή.

Είναι μηχανισμοί που δύσκολα μπορείς να πεις με σιγουριά πως λειτουργούν έτσι, αλλά, ειλικρινά, τους διαισθανόμαστε περισσότερο παρά τους αποδεικνύουμε. Σε τέτοιες περιπτώσεις η συμβολή και συμβουλή γιατρών με εξειδικευμένες γνώσεις είναι κάτι το χειροπιαστό.

Όσο για τη φιλοσοφική εναλλακτική αντιμετώπιση του καρκίνου, καλείται να υπάρχει μέσα σ’ ένα γενικότερο πλαίσιο πρόβλεψης και πρόγνωσης. Θα ήταν, δηλαδή, ασυγχώρητο ιδεολογικά και για τον γράφοντα, αν κατέθετε πως, όταν είσαι κεφάλτος και “ανεβασμένος” συναισθηματικά, θωρακίζεσαι οπωσδήποτε κατά της νόσου και αδιαφορείς και για check up και για πρόδρομα συμπτώματα. Απλά, μια ισορροπία στη ζωή, γιατί ίσως (τουλάχιστον αυτό πιστεύω) ο καρκίνος για μένα αποτελεί και έκφραση ανισορροπίας. Δεν είναι μόνο για τον ανορθολογικόν, παράτυπο και εκτός φύσης πολλαπλασιασμό των κυττάρων, αλλά γιατί ήδη απεδείχθη πως πολλές μορφές καρκίνου προέρχονται από παραβιάσεις της φυσικότητας (κάπνισμα, κάποιες διατροφικές συνήθειες κτλ.)

Ας ζούμε, λοιπόν, με ισορροπία όσο μας το επιτρέπει η σύγχρονη κοινωνία.

A.N. Δερμεντζόγλου
alex_derm@freemail.gr

Νεανική Ογκολογία: Βελτιώνοντας την αγωγή και έκβαση εφήβων και νεαρών ενηλίκων με κακοήθη νοσήματα

Γ. Πενθερουδάκης, Π. Κουράκος, Ν. Παυλίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρά την διαφορετική επιδημιολογία των όγκων, την ύπαρξη υψηλότερης επίπτωσης και την μέτρια βελτίωση της επιβίωσης συγκριτικά με τους παιδιατρικούς ασθενείς, οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες 15-30 ετών, δεν θεωρούνται ως ειδική ομάδα ασθενών στα πλαίσια της Ογκολογίας. Στην προσπάθεια να δώσουμε έμφαση σε αυτήν την ανάγκη, εξετάζουμε τα συγκεκριμένα χαρακτηριστικά των νεοπλασίων, την αιτιολογία, την νοσολογική ταξινόμηση, την αντιμετώπιση- έκβαση και τις μακροπρόθεσμες τοξικές επιδράσεις σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Έφηβοι και νεαροί ενήλικες έχουν ανάγκη εξειδικευμένης αγωγής κατά την περίοδο που λαμβάνουν εντατική θεραπεία για την ιάσιμη κακοήθεια τους, ικανή νοσηλευτική φροντίδα καθώς και συνεχή ψυχοκοινωνική υποστήριξη από την θεραπευτική ομάδα και την οικογένεια. Συμμετοχή σε κλινικές μελέτες και μακροπρόθεσμη παρακολούθηση ασθενών αυτής της ομάδας, είναι αναγκαία για την βελτίωση της έκβασης και ελαχιστοποίηση της τοξικότητας της αντινεοπλασματικής θεραπείας. Αναγνώριση των ειδικών αναγκών των νεαρών αρρώστων κατά αντιστοιχία με την παιδιατρική και γηριατρική ογκολογία θα οδηγήσει στην καλύτερη εκπλήρωση των απαιτήσεων αυτής της ομάδας ασθενών. **Λέξεις κλειδιά:** Καρκίνος, έφηβοι, νεαροί ενήλικες, θεραπεία, επιβίωση. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (3-4):168-181.**

Εισαγωγή

Κατά την διάρκεια των τελευταίων τεσσάρων δεκαετιών, τα παιδιά με καρκίνο έχουν γίνει επίκεντρο της συνεχούς έρευνας και των προσπαθειών για βελτιστοποίηση της θεραπείας. Η ανάγκη για εντατική, εξειδικευμένη θεραπεία, φροντίδα και υποστήριξη, μαζί με την ιασιμότητα των παιδικών καρκίνων, οδήγησε στην ίδρυση της

παιδιατρικής ογκολογίας ως ξεχωριστή υποειδικότητα της παιδιατρικής. Αυτή είναι η ιστορία μιας θεαματικής επιτυχίας. Τα ποσοστά ίασης έχουν βελτιωθεί σημαντικά (από <30% στη δεκαετία του πενήντα, έφτασαν σε 75% στην δεκαετία του ενενήντα)¹, κάτι που οφείλεται σε οικονομική επένδυση, στις πολυπαραγοντικές προσπάθειες έρευνας και στην ανάπτυξη μιας μοναδικής παγκόσμιας συνεργασίας. Όμως, η αμέσως ηλικιακά μεγαλύτερη ομάδα ασθενών έλαβε πολύ λιγότερα οφέλη σε σύγκριση με τα παιδιά. Παρά την διαπίστωση υψηλότερης και διαρκώς αυξανόμενης επίπτωσης καρκίνου στην ομάδα μεταξύ 15-30 ετών σε σύγκριση με τα παιδιά και την υπο-

Τμήμα Ιατρικής Ογκολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων. Διεύθυνση αλληλογραφίας: Ν. Παυλίδης, Τμήμα Ιατρικής Ογκολογίας Πανεπιστημιακό νοσοκομείο Ιωαννίνων, Δουρούτη 45110, Ιωάννινα, Ελλάδα. Τηλ./FAX 0030-26510-99394. E-mail: npavlid@cc.uoi.gr

λειπόμενη βελτίωση της επιβίωσης², οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες δεν θεωρήθηκαν διαφορετικοί από παιδιά ή ηλικιωμένους ασθενείς στο πεδίο της συνεχούς εξειδίκευσης των επιστημών της κλινικής ογκολογίας. Αν και οι πιο συνηθισμένες κακοήθειες είναι ιάσιμες και τα χρόνια ζωής που θα κερδίσουν είναι πολλά, οι καρκινοπαθείς μεταξύ 15-30 ετών βλέπουν την ανάπτυξη της γηριατρικής ογκολογίας να λαμβάνει χώρα αρκετά πριν την ανάγκη για αναγνώριση των δικών τους μοναδικών χαρακτηριστικών. Σε αυτή την ανασκόπηση σκοπός μας είναι να δώσουμε έμφαση σε ιδιαίτερα χαρακτηριστικά όγκων και ασθενών της ηλικιακής ομάδας μεταξύ 15-30 ετών καθώς και την προστακτική ανάγκη για εξειδικευμένη διευθέτηση, υποστήριξη και έρευνα από ικανά άτομα.

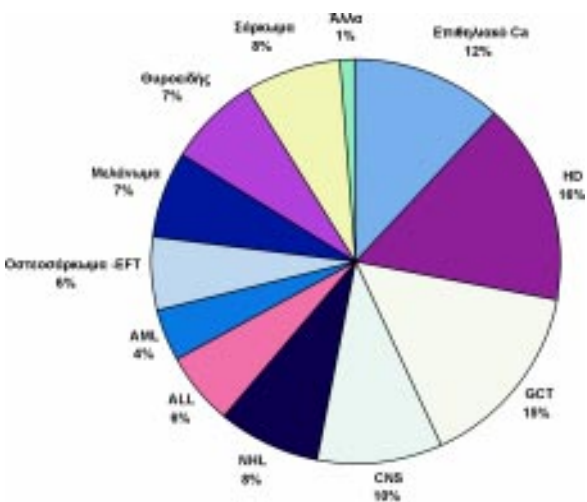
Επιδημιολογία

Χρησιμοποιώντας ένα συμβατικό ηλικιακό βεληνεκές από 15-19 ετών για τους εφήβους και 20-30 ετών για τους νεαρούς ενήλικες, υπάρχουν άφθονα στοιχεία για υψηλότερη επίπτωση νεοπλασιών από αυτή που αναφέρθηκε στους παιδιατρικούς πληθυσμούς. Στην πραγματικότητα, η καρκινική επίπτωση στους νεαρούς ασθενείς, ηλικίας μεταξύ 15 με 30 ετών (220-250

περιπτώσεις ανά εκατομμύριο νέους) είναι υψηλότερη και αυξάνεται γρηγορότερα από ότι στα παιδιά. Στοιχεία από το National Cancer Institute των ΗΠΑ (NCI-SEER), δείχνουν ότι η επίπτωση του καρκίνου στους εφήβους είναι 50% υψηλότερη από ότι σε νεότερα άτομα³. Επιπροσθέτως, μολονότι η επίπτωση του καρκίνου στους εφήβους είναι όμοια με της ηλικίας 0-4 ετών, είναι διπλάσια μεταξύ 5-9 ετών και σχεδόν διπλάσια μεταξύ 10-14 ετών⁴. Τα στοιχεία της καρκινικής καταγραφής από το Ενωμένο βασίλειο (UK) φαίνεται να είναι όμοια με αυτά των Η.Π.Α., καθώς η αναφερόμενη επίπτωση κακοήθων νοσημάτων είναι 144 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο στην εφηβική ηλικία 15 ως 19 ετών και 256 στους ενήλικες ηλικίας 20-24 ετών⁵. Η νεοπλασματική επίπτωση σε άνδρες και γυναίκες είναι σημαντικά υψηλότερη μεταξύ 20-24 ετών από ότι 15-19 ετών⁶.

Υπάρχουν στοιχεία αύξησης των κρουσμάτων νεοπλασίας σε έφηβους και νεαρούς ενήλικες μετά το τελευταίο τέταρτο του 20^{ου} αιώνα και στις δύο πλευρές του Ατλαντικού. Από όταν ξεκίνησε το πρόγραμμα SEER το 1973, η επίπτωση του καρκίνου στους εφήβους είχε αύξηση κατά μέσο όρο 0,9% ανά έτος. Μελανώματα, μη Hodgkin λεμφώματα και το καρκίνωμα του όρχεως είχαν δείξει τις μεγαλύτερες ετήσιες αυξήσεις, πάνω από 5% για το πρώτο και 2% για τα δύο επόμενα³. Ομοίως, οι πληροφορίες που έχουν καταγραφεί στην Βρετανία αποκαλύπτουν μια σχετικά υψηλή αύξηση στην επίπτωση κακοήθη όγκου στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 15 ως 24 ετών, από 162 σε 182 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο σε κίνδυνο ($p < 0,0001$)⁶. Η αύξηση των επιπτώσεων παρατηρήθηκε σε όλες τις διαγνωσμένες ομάδες, παρόλο που ευδιάκριτες διαφορές ήταν εμφανείς για τους όγκους του αδιαφοροποίητου γεννητικού κυττάρου, του καρκινώματος του θυρεοειδή αδένα και των non-Hodgkin λεμφωμάτων.

Στις Η.Π.Α. οι πιο συνηθισμένοι όγκοι μεταξύ 15 έως 19 ετών στους εφήβους είναι ο καρκίνος του όρχεως (15%) και η νόσος Hodgkin (16%) οι οποίοι ακολουθούνται από όγκους του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ 10%), λέμφωμα μη Hodgkin (NHL 8%), καρκίνο του θυρεοειδή (7%), κακοήθες μελάνωμα (7%) και οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (6%). Αυτοί οι όγκοι κατέχουν περισσότερο από τα 2/3 των συνολικών κακοήθων περιπτώσεων, ενώ το υπόλοιπο αποτελείται από λιγότερο συνηθισμένα, για αυτή την ηλικιακή ομάδα, είδη όγκων^{5,7}. Οι μη σεμινωμάτωδεις όγκοι γεννητικών κυττάρων υπερτερούν του σεμινώμα-

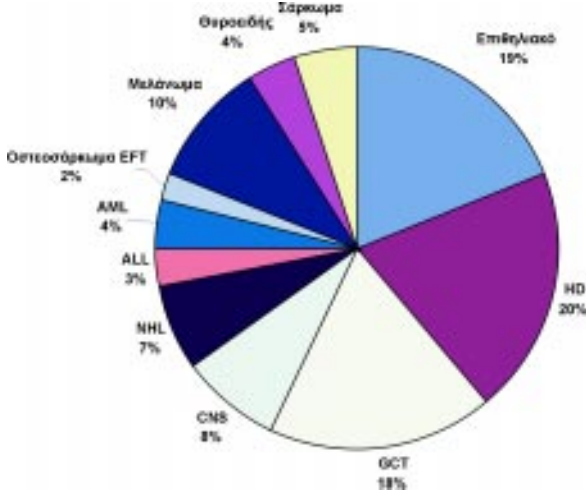


Γράφημα 1. Οι επιπτώσεις των διαφόρων όγκων στους εφήβους 15-19 ετών.

Αναφορές: HD- νόσος Hodgkin, GCT- όγκοι των γεννητικών κυττάρων, CNS- όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, NHL- λέμφωμα Non-Hodgkin, ALL –οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, EFT- όγκοι της οικογένειας Ewing, AML- οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία.

τος και οι περισσότερες από τις περιπτώσεις της νόσου Hodgkin ανήκουν στον τύπο της οζώδους σκλήρυνσης⁸. Νεαροί ασθενείς με NHL συνήθως έχουν ιστολογικά υψηλού βαθμού κακοήθειας λεμφώματα, συνήθως διάχυτο από μεγάλα Β ή Τ κύτταρα σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), σε αντίθεση με την υπεροχή των λεμφοβλαστικών και Burkitt λεμφωμάτων κατά την διάρκεια της πρώτης παιδικής ηλικίας⁹. Οι βάσεις δεδομένων καταγραφής καρκίνου στην Ευρώπη περιγράφουν μια παρόμοια εικόνα με ελάχιστες διαφορές. Αυτή η κατανομή είναι μοναδική για αυτήν την ηλικιακή ομάδα, αφού οι συνηθισμένες εμβρυικές κακοήθειες της παιδικής ηλικίας όπως το νεφροβλάστωμα, το νευροβλάστωμα, το μυελοβλάστωμα, το επενδύωμα, το ηπατοβλάστωμα και το ρετινοβλάστωμα σπανίως διαγιγνώσκονται. Τα ραβδομυοσαρκώματα κρίνονται υπεύθυνα για μόνο το ένα τέταρτο των σαρκωμάτων των μαλακών ιστών στους νεαρούς, στους οποίους το σάρκωμα του αρθρικού υμένα (ορογονιοσάσκωμα), το λιπосάρκωμα και το κακόηθες ινώδες ιστιοκύττωμα είναι συχνότερα. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (6%) είναι σίγουρα λιγότερο συνηθισμένη από ότι στα παιδιά (30% από όλους τους καρκίνους)⁵. Από την άλλη, το χαρακτηριστικό σε αυτή την ηλικιακή ομάδα είναι η σπανιότητα εμφάνισης, των συνηθισμένων σε άτομα μεγάλης ηλικίας, επιθηλιακών όγκων του αναπνευστικού, γαστρεντερικού και ουρογεννητικού, καθώς και του μελανώματος.

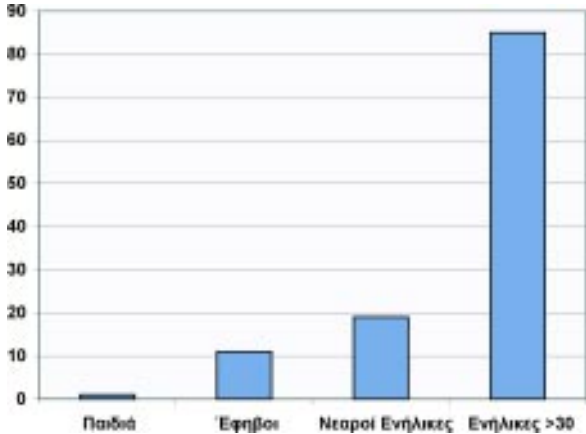
Μεταξύ ασθενών ηλικίας 20 με 30 ετών οι πιο συνηθισμένοι όγκοι είναι η νόσος Hodgkin, οι όγκοι γεννητικών κυττάρων, τα μελανώματα, οι όγκοι ΚΝΣ και τα σαρκώματα των οστών και μαλακών μορίων^{10,11} (Γράφημα 2). Οι δύο πρώτοι όγκοι φτάνουν στην κορυφή των επιπτώσεων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα, ενώ η επίπτωση της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας ξεπερνάται από την οξεία μυελογενή λευχαιμία. Νεαροί ενήλικες μεταξύ 20 και 30 ετών φαίνεται πως πάσχουν από τα σαρκώματα Ewing, τα οστεοσαρκώματα, τα εμβρυικά σαρκώματα και από την οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία λιγότερο συχνά από ότι τα άτομα μεταξύ 15 και 19 ετών. Από την άλλη, νόσος Hodgkin, NHL και όγκοι γεννητικών κυττάρων είναι πιο συνηθισμένοι. Τα σαρκώματα των μαλακών ιστών είναι μη εμβρυικά, ενώ τα μελανώματα και τα επιθηλιακά καρκινώματα είναι πιο συνηθισμένα¹². Οι όγκοι των ωοθηκών εκπορεύονται συνήθως από κακοήγη γεννητικά κύτταρα (60% των περιπτώσεων) στους ασθενείς μεταξύ 15 και 19 ετών, ενώ οι γυναίκες μεταξύ 20 και



Γράφημα 2. Οι επιπτώσεις των διαφόρων όγκων στους νεαρούς ενήλικες ηλικίας 20-30 ετών. Επεξηγήσεις: HD- νόσος Hodgkin, GCT- όγκοι των γεννητικών κυττάρων, CNS- όγκοι του κεντρικού νευρικού συστήματος, NHL- λέμφωμα Non-Hodgkin, ALL- οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία, EFT- όγκοι της οικογένειας Ewing, AML- οξεία μυελοκυτταρική λευχαιμία.

24 ετών με όγκο ωοθήκης έχουν επιθηλιακό καρκίνωμα στο 70% των περιπτώσεων¹³. Η σχετική συχνότητα των επιθηλιακών όγκων των ηλικιακών ομάδων μπορεί να φανεί στο γράφημα 3.

Παρόλο που συχνά αναφέρεται πως οι έφηβοι μεταξύ 15 και 19 ετών υποφέρουν από παιδιατρικούς όγκους στα τρία τέταρτα των περιπτώ-



Γράφημα 3. Η σχετική συχνότητα των επιθηλιακών καρκινωμάτων ανά ηλικία (καταγραφή στοιχείων από: Ενωμένο Βασίλειο, Γερμανία και Η.Π.Α.). Επιθηλιακό Καρκίνωμα: επιθηλιακές κακοήθειες πεπτικού, ουροποιογεννητικού, κεφαλής- τραχήλου, δέρματος (μη-μελανώμα).

σεων, μια πιο προσεκτική ματιά στα στοιχεία της επιδημιολογίας δεν τεκμηριώνει αυτή την παρατήρηση. Η νόσος Hodgkin και οι όγκοι των γεννητικών κυττάρων, οι δύο πιο συνηθισμένες εφηβικές κακοήθειες, διαγιγνώσκονται σε εφήβους 3 έως 6 φορές συχνότερα από ότι στα παιδιά. Επιθηλιακά καρκινώματα και καρκίνος του θυρεοειδή σπανίως συναντώνται σε παιδιά, ενώ οι ΟΛΛ, NHL οι όγκοι ΚΝΣ, το οστεοσάρκωμα/ όγκοι της οικογένειας Ewing, είναι σχεδόν τόσο συνηθισμένοι στην εφηβεία όσο και στην παιδική ηλικία. Συνεπώς οι νεοπλασίες που προσβάλλουν τους εφήβους θα έπρεπε να χαρακτηρίζονται καλύτερα ως όγκοι "εφηβικού τύπου", που ίσως λαμβάνουν χώρα, αν και λιγότερο συχνά, και στην παιδική ηλικία ή όγκοι που είναι συνηθισμένοι και στις δύο ηλικιακές ομάδες. Το ραβδομυοσάρκωμα και άλλα εμβρυικά σαρκώματα είναι μια αξιοσημείωτη εξαίρεση που αντιπροσωπεύει "παιδιατρικού τύπου όγκους" που λαμβάνουν χώρα στην εφηβεία.

Οι εθνικές/ φυλετικές διαφορές είναι φανερές ανάμεσα στους Καυκάσιους και τους έγχρωμους νέους, με τον καρκίνο να εμφανίζεται κατά 50% πιο συχνά στους λευκούς. Σε αντίθεση με την ανδρική υπεροχή στους διαγνωσμένους καρκίνους στους παιδιατρικούς πληθυσμούς, η συχνότητα των όγκων φαίνεται να είναι ίση ανάμεσα στα δύο φύλα, στους εφήβους, στις Η.Π.Α.⁶. Ωστόσο η καταγραφή στην Βρετανία δείχνει ποσοστά σχετικά υψηλότερα στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (έφηβοι 158 έναντι 128 και νεαροί ενήλικες 238 αντί 214, $p < 0.0001$)⁵. Διαφορετικά είδη όγκων έχουν άνιση φυλετική κατανομή με την ΟΛΛ, το NHL, τα σαρκώματα Ewing, τα οστεοσαρκώματα και τους όγκους εγκεφάλου να είναι πιο συνηθισμένοι στους άνδρες. Τα καρκινώματα του θυρεοειδή, τα μελανώματα και η νόσος Hodgkin είναι συχνότερα στις γυναίκες.

Αιτιολογία

Η πλειοψηφία των καρκίνων στην εφηβεία και στην ενηλικίωση είναι σποραδικά γεγονότα άγνωστης αιτιολογίας. Οι γενετικές καταστάσεις που συνδέονται με την αυξανόμενη συχνότητα κακοηθών όγκων, όπως ο καρκίνος του δέρματος, το λέμφωμα, το σάρκωμα, οι όγκοι του ήπατος και πολλά άλλα καρκινώματα, ευθύνονται για μια μικρή ομάδα κακοηθών περιπτώσεων σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Πραγματικά η νευροινωμάτωση, το σύνδρομο Li- Fraumeni, η μελαγχρωματική ξηροδερμία, η αταξία- τηλεαγγειεκτασία, η πανκυτταροπενία Fanconi, το σύνδρομο κληρονομι-

κού δυσπλαστικού σπίλου, το σύνδρομο Turner, το σύνδρομο Beckwith- Wiedemann, το σύνδρομο Gorlin, το σύνδρομο της πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας (MEN), αποτελούν λιγότερο από το 10% των παρατηρούμενων όγκων σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες^{14,15}. Σπάνια παρατηρείται στις ηλικίες αυτές το καρκίνωμα μαστού/ ωθηκών που σε νεαρές γυναίκες ηλικίας <30 ετών συνδέεται με την παρουσία μεταλλάξεων των ογκοκατασταλτικών γονιδίων BRCA1-BRCA2, όπως και ο καρκίνος του παχέος εντέρου σχετιζόμενος με την οικογενή αδενωμάτωση πολυποδίαση ή το σύνδρομο Lynch (hMLH1/ hMSH2,6 μετάλλαξη).

Ομοίως με τα γενετικά σύνδρομα οι περιβατολογικοί παράγοντες σπανίως έχουν εμπλακεί στην παθογένεια των κακοηθιών στους εφήβους και στους νεαρούς ενήλικες. Εξαιρέσεις αποτελούν τα αδενοκαρκινώματα του κόλπου- τραχήλου στις νεαρές, που προκλήθηκαν από την προγεννητική έκθεση τους στην διαιθυλοστυλβεστρόλη που έλαβαν οι μητέρες τους για την αποτροπή αποβολής και οι ηπατικοί όγκοι που δημιουργήθηκαν από χρόνια ιογενή ηπατική λοίμωξη, χρήση αντισυλληπτικών και έκθεση στην αφλατοξίνη¹⁶. Η έκθεση στα προϊόντα βαφής μαλλιών, στα αναλγητικά, στα ηρεμιστικά, στο αλκοόλ, στα μέταλλα, στα προϊόντα πετρελαίου, στις χρωστικές ουσίες, στη μαριχουάνα ή την κοκαΐνη, έχουν συνδεθεί με αυξημένο σχετικό κίνδυνο (RR 2.0-5.0) για τους συνήθεις εμβρυογενείς όγκους της παιδικής ηλικίας¹⁷. Αυτοί οι όγκοι είναι λιγότερο συνηθισμένοι στα άτομα μεταξύ 15-30 ετών, ενώ ασφαλή συμπεράσματα για τους περιβατολογικούς παράγοντες κινδύνου, για τους συνηθισμένους καρκίνους αυτής της ηλικιακής ομάδας δεν μπορούν να βγουν. Έφηβοι και νεαροί ενήλικες που εκτέθηκαν στην ακτινοβολία ή χημειοακτινοβολία κατά την διάρκεια της πρώτης παιδικής ηλικίας για την θεραπεία παιδιατρικών όγκων βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης δευτερογενών όγκων¹⁸. Στην πραγματικότητα, πολλές από τις "νεανικές" κακοήθειες περιπτώσεις που οφείλονται σε αιτιολογικούς παράγοντες έλαβαν αντινεοπλασματική θεραπεία κατά την παιδική ηλικία. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έναρξη σεξουαλικής δραστηριότητας σε νεαρά ηλικία οδηγεί σε αυξημένη συχνότητα λοίμωξης από τον ανθρώπινο ιό κονδυλωμάτων (Human Papilloma Virus, HPV) και κατά συνέπεια σε αύξηση των κρουσμάτων καρκίνου τραχήλου μήτρας στην νεαρά ενήλικη ηλικία.

Τα πιο γνωστά καρκινογόνα, που προκαλούν ζημιά στο DNA των σωματικών κυττάρων οδηγούν στην εμφάνιση καρκίνου μετά από μια λανθάνουσα περίοδο μακρότερη από δύο δεκαετίες. Αυτό αφορά τον καπνό, την υπερϊώδη ηλιακή ακτινοβολία, δίαιτα και χημικά που επιφέρουν καρκινώματα. Συνεπώς, κάποιος θα περίμενε να παρατηρείται μειωμένη επίπτωση των συνηθισμένων καρκινωμάτων που συνδέονται με τους περιβατολογικούς κινδύνους στους πληθυσμούς των εφήβων και των νεαρών ενηλίκων, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί (καρκίνος πνεύμονος, παχέος, ουροδόχου κύστεως). Η επιταχυνόμενη καρκινογόνος επίδραση περιβαλλοντικών τοξινών όταν αυτές επηρεάζουν την ανάπτυξη των ιστών, κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας, με αποτέλεσμα ανάπτυξη καρκινωμάτων στην πρώτη ενηλικίωση, δεν είναι ακόμα ευρέως αποδεκτή. Μια αξιοσημείωτη εξαίρεση είναι η συχνότητα του μελανώματος στους νέους στις ηλιόλουστες χώρες. Το εύρημα αυτό δίνει βάρος στην πιθανότητα επιταχυνόμενης καρκινογένεσης, μετά από μια σχετικά βραχεία εντατική έκθεση στον ήλιο κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας¹⁹.

Νοσολογική ταξινόμηση

Η ταξινόμηση των παιδιατρικών όγκων βασίζεται στην μορφολογία (ιστολογία)²⁰, ενώ οι όγκοι των ενηλίκων ταξινομούνται σύμφωνα με την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας σε κάποιο όργανο (διεθνής ταξινόμηση της ασθένειας, ICD-O)²¹. Όπως καθορίστηκε πριν, η επιδημιολογία των κακοηθών όγκων στους έφηβους και στους νεαρούς ενήλικες αντιπροσωπεύει μια μεταβατική φάση μεταξύ των παιδικών εμβρυικών όγκων και των καρκινωμάτων / σαρκωμάτων των μεγαλύτερων σε ηλικία ενηλίκων. Με σκοπό να αναπτυχθούν υπηρεσίες σύμφωνες με τις ανάγκες τους, είναι αναγκαίο να καθοριστεί ο βαθμός και η φύση των χαρακτηριστικών του πληθυσμού των νεαρών, μέσα από ακριβή ανάλυση από σχετικά στοιχεία. Αφού η δομή της παιδιατρικής και της ενηλικίου ταξινόμησης φαίνεται να μην είναι κατάλληλη για τις παιδικές ομάδες, χρειάζεται ο σχεδιασμός μια νέας ταξινόμησης, που θα περιλαμβάνει επιδημιολογικά τα ειδικά δεδομένα της νεανικής ογκολογίας.

Μερικοί συγγραφείς υποστηρίζουν την χρήση του συστήματος της παιδιατρικής ταξινόμησης τουλάχιστον για τους έφηβους²². Ωστόσο ένα σημαντικό ποσοστό ομάδων παιδικού καρκίνου είναι

άσχετο με τους έφηβους και τους νεαρούς ενήλικες. Επιπλέον, οι καρκίνοι των μεγαλύτερων ασθενών, ειδικά τα καρκινώματα, παρατηρούνται και σε νεαρότερες ηλικίες. Το καρκίνωμα δεν περιγράφεται επαρκώς στο μοντέλο της παιδιατρικής ταξινόμησης. Από την άλλη, η ενηλικίου ταξινόμηση του ICD δεν μπορεί να διαφοροποιήσει το καρκίνωμα, το σάρκωμα των μαλακών ιστών και τους όγκους των γεννητικών κυττάρων που διαγιγνώσκονται σε πολλές διαφορετικές ανατομικές θέσεις. Πάνω από όλα, είναι χρήσιμο να προσδιορίσουμε τις σημαντικές διαφορές μεταξύ των μορφολογικών υποτύπων των όγκων του ΚΝΣ και των οστών. Συνεπώς ούτε η ιστολογική ταξινόμηση ούτε η προέλευση του οργάνου παρέχουν τις ακριβείς βάσεις με τις οποίες θα ταξινομηθούν και καταγραφούν οι καρκίνοι στους έφηβους και νεαρούς ενήλικες. Κάποιοι συγγραφείς πιστεύουν πως μικρές τροποποιήσεις στην μελέτη της ταξινόμησης του παιδικού καρκίνου, είναι η μόνη ρεαλιστική λύση. Άλλοι πρότειναν πιο εκτεταμένες αλλαγές, όπως χωριστές απεριθμηθείσες για τον καρκίνο του εντέρου, τους σιελογόνους αδένες, τα καρκινώματα του πνεύμονα και του μαστού²². Στην προσπάθεια να παράγουν ένα ξεχωριστό "νεανικό" νοσολογικό σύστημα, ο Birch και οι συνεργάτες του⁵ δημιούργησε μια μορφολογική βάση ταξινόμησης με τροποποιημένες καρκινικές ομάδες ειδικά για την κακοήθη επιδημιολογική ομάδα μεταξύ 15 και 24 ετών (Πίνακας 1). Δυνητικά αυτή η μελέτη η οποία επίσης διευκολύνει τη σύγκριση των καρκινικών στοιχείων στα παιδιά σε σχέση με τους εφήβους, θα αποτελέσει και τη βάση για αξιόπιστη καταγραφή και ενδεχομένως να παρέχει διευκολύνσεις στις διεθνείς συγκρίσεις.

Πίνακας 1. Σύνοψη καρκινικής ταξινόμησης σε άτομα ηλικίας 15-24, Birch et al.

Ομάδα Όγκου	Σημασία
Ομάδα 1	Λευχαιμία
Ομάδα 2	Λέμφωμα
Ομάδα 3	Όγκοι του ΚΝΣ
Ομάδα 4	Όγκοι των οστών
Ομάδα 5	Σάρκωμα των μαλακών ιστών
Ομάδα 6	Όγκοι των γεννητικών κυττάρων
Ομάδα 7	Μελάνωμα και καρκίνωμα του δέρματος
Ομάδα 8	Καρκίνωμα (Εκτός του Δέρματος)
Ομάδα 9	Αδιαφοροποίητο Νεόπλασμα (συμπεριλαμβανομένου εμβρυακού παιδιατρικούς όγκους)
Ομάδα 10	Αδιευκρίνιστο κακοήθες νεόπλασμα

Θέματα ειδικής αντιμετώπισης

Η πλειοψηφία των παιδικών όγκων είναι εν δυνάμει ίασιμοι. Τα πενταετή ποσοστά επιβίωσης για την ΟΛΛ, τη νόσο Hodgkin, το NHL, τα σαρκώματα, τους όγκους γεννητικών κυττάρων και τους όγκους ΚΝΣ, ποικίλουν από 45% ως 90%^{23,24} (Πίνακας 2). Συνεπώς η θεραπεία που δίνεται στους νέους με κακοήθειες συχνά στοχεύει στον μακροχρόνιο έλεγχο της ασθένειας και ίαση. Αυτός είναι ο στόχος με τον οποίο είναι εξοικειωμένοι οι ογκολόγοι της παιδιατρικής, αλλά οι ογκολόγοι των "ενηλίκων" δεν είναι. Πιο συχνά, η παρηγορική αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και η μέτρια παράταση της επιβίωσης είναι οι μόνοι ρεαλιστικοί στόχοι στους οποίους μπορεί να ελπίζει ένας ογκολόγος για τους ηλικιωμένους του ασθενείς, γεγονός που καθορίζει και την πρακτική του. Η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία δεν θα πρέπει να είναι εις μάτην εντατικές σε τέτοια κατάσταση. Από την άλλη, οι ογκολόγοι της παιδιατρικής ίσως δεν έχουν την εμπειρία να αντιμετωπίσουν τα διάφορα είδη των λεμφωμάτων, τα σαρκώματα των μαλακών ιστών, τα μελανώματα, τους όγκους των γεννητικών κυττάρων και τα καρκινώματα που προσβάλλουν τους έφηβους και τους νεαρούς ενήλικες πιο συχνά από ότι τα παιδιά.

Η αντιμετώπιση των νεαρών συχνά στηρίζεται στην πολυπαραγοντική θεραπεία, ενσωματώνοντας τοξική χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και επιθετική χειρουργική επέμβαση. Η χημειοθεραπεία

είναι συχνά υψηλών, πυκνών (dose-dense) ή ακόμα και αυξημένων (escalated) δόσεων με ή χωρίς αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων. Διαφορές στο αποτέλεσμα, τόσο μεγάλες όσο η ίαση ή η υποτροπή, ίσως εξαρτώνται από παράγοντες, όπως οι επαρκείς δόσεις, η αποφυγή των καθυστερήσεων ή η μείωση των δόσεων, η ικανή υποστηρικτική θεραπεία²⁵. Οι έφηβοι και οι νεαροί ενήλικες πρέπει να αντιμετωπίζονται από εξειδικευμένο προσωπικό, σε χώρο με κατάλληλη υποδομή, λόγω της ανάγκης τους για εντατική θεραπεία, για ψυχοκοινωνική και υποστηρικτική φροντίδα. Είναι προφανές από αναδρομικές και case-control μελέτες ότι η έκβαση τέτοιων αρρώστων είναι ανώτερη όταν η θεραπεία δίνεται σε εξειδικευμένο κέντρο²⁶ ή σε κέντρο όπου εφαρμόζονται υψηλής ποιότητας κλινικές δοκιμές²⁷. Επιπλέον, η επιβίωση φαίνεται να είναι αντίστοιχη με τον αριθμό των ασθενών με κακοήθεια, που παρακολουθούνται ετησίως σε κάθε κέντρο²⁸. Τα παραπάνω αντανακλούν μερικώς την εμπειρία των ατόμων, την ποιότητα της θεραπείας και την υποστηρικτική φροντίδα που εφαρμόζεται, καθώς και την πρόσβαση στις μοντέρνες τεχνολογίες, πρακτική και κλινικές μελέτες.

Είναι μια συνηθισμένη εμπειρία των νεαρών ασθενών και των ατόμων που τους συνοδεύουν ότι δεν "ταιριάζουν" ούτε στους παιδιατρικούς θαλάμους, ούτε σε ιατρικούς θαλάμους μαζί με ηλικιωμένους ασθενείς. Μονάδες για τους ασθενείς που βρίσκονται στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 15 και 30 ετών μέσα στα πλαίσια της Παθολογικής Ογκολογίας, προσφέρουν ένα ιδανικό περιβάλλον για θεραπεία και αλληλοϋποστήριξη, αλληλεπίδραση με ψυχολόγους, με την οικογένεια, παροχή επιδέξιας νοσηλευτικής φροντίδας και συντονισμό της κλινικής έρευνας²⁹. Επιμορφωτικές δραστηριότητες μπορούν επίσης, αν και δύσκολο, να οργανωθούν. Στις μέρες μας οι περισσότερες χώρες προτείνουν αντιμετώπιση εφήβων με καρκίνο σε εξειδικευμένα κέντρα (μοντέλα συγκεντρωμένης φροντίδας) για πιο αποτελεσματική θεραπεία σύμφωνα με το παράδειγμα της παιδιατρικής ογκολογίας³⁰. Τέτοιες μονάδες θα έπρεπε να υποστηρίζονται από παιδίατρους ογκολόγους, από παθολόγους ογκολόγους και αιματολόγους που να δουλεύουν σαν μέλη μιας ομάδας με συμπληρωματικούς ρόλους. Αυτή η πολυπαραγοντική μέθοδος φροντίδας φαίνεται να είναι σημαντική για να υπάρξει καλύτερο αποτέλεσμα. Οι μονάδες της ογκολογίας για τους έφηβους ήδη λειτουργούν με επιτυχία στο Ενωμένο Βασί-

Πίνακας 2. Ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ανά τύπο καρκίνου και χρονική περίοδο, για τις ηλικίες 15-19, στοιχεία SEER.

Είδος όγκου	1975-1984	1985-1994
ΟΛΛ	15%	51%
ΟΜΛ	22%	42%
Νόσος Hodgkin	88%	90%
NHL	56%	69%
Αστροκύττωμα	62%	75%
Μυελοβλάστωμα	63%	75%
Οστεοσάρκωμα	49%	59%
Σάρκωμα Ewing	36%	56%
Σάρκωμα των μαλακών ιστών	70%	63%
Ραβδομυοσάρκωμα	40%	45%
Όγκοι γεννητικών κυττάρων	79%	90%
Καρκίνωμα του θυρεοειδή	99%	99%
Μελάνωμα	84%	92%
Σύνολο	69%	77%

λειο, μια χώρα που πρωτοστατεί στον δρόμο για την ανάπτυξη τους και την εκπλήρωση των ειδικών ιατρικών, ψυχολογικών και μορφωτικών αναγκών των εφήβων. Η δημιουργία νεανικών μονάδων εξαπλώνεται και στις ΗΠΑ, Γαλλία και άλλες ευρωπαϊκές χώρες. Το μοντέλο αυτό πρέπει να είναι ευέλικτο και να προσαρμόζεται στις γεωγραφικές ιδιαιτερότητες και διαθέσιμες υποδομές κάθε χώρας σε προσωπικό, χρηματοδότηση, πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια περίθαλψη. Σε ορισμένες περιπτώσεις, ιατρική και ψυχοκοινωνική κάλυψη νεαρών ασθενών από περιφερειακές ογκολογικές μονάδες και οικογενειακούς ιατρούς σε συνεργασία με την κύρια υπεύθυνη “νεανική” μονάδα είναι η μόνη βιώσιμη λύση.

Η χειρουργική πραγματοποιείται γρηγορότερα και η αναισθησία εφαρμόζεται ευκολότερα σε νεαρούς ασθενείς συγκριτικά με τα παιδιά και τους μεγαλύτερους ενήλικες. Αντιθέτως οι νέοι έχουν ανεπαρκέστερους αντιρροπιστικούς μηχανισμούς από τα παιδιά για την αναπλήρωση ελλειμμάτων και ανικανοτήτων που προκλήθηκαν από χειρουργική εκτομή. Έφηβοι και νεαροί ενήλικες έχουν ιστούς (το ΚΝΣ, το καρδιαγγειακό σύστημα, ο συνδετικός ιστός, το μυελοσκελετικό σύστημα) λιγότερο ευάλωτους στις τοξικές επιδράσεις της ιοντίζουσας ακτινοβολίας σε σχέση με τα παιδιά. Τέλος, η χημειοθεραπεία φαίνεται να έχει όμοιες οξείες και μακροπρόθεσμες παρενέργειες σε παιδιά, εφήβους και ενήλικες, μολονότι οι έφηβοι ίσως πάσχουν από εντονότερη έμεση. Η “νεανική” ομάδα ασθενών είναι θεβαίως σε καλύτερη κατάσταση από τους ηλικιωμένους με καρκίνο, έτσι ώστε να μπορούν να υπομένουν και να αντιπαρέρχονται τις αιματολογικές και μη τοξικότητες από την χημειοθεραπεία με περισσότερη ευκολία. Πάραυτα οι νεαροί ασθενείς έχουν λιγότερο ταχεία ανάρρωση από την μυελοκαταστολή και λιγότερα προγονικά κύτταρα στο περιφερικό αίμα για αυτόλογη διάσωση σε σύγκριση με τα παιδιά. Παρουσιάζουν επίσης πτωχή συμμόρφωση σε σύνθετα πρωτόκολλα χημειοθεραπειών, σε σύγκριση με τα παιδιά ή ώριμους ενήλικες³¹.

Η ψυχολογική και η κοινωνική υποστήριξη είναι ένα ακόμα κύριο θέμα για τους ασθενείς μεταξύ 15 και 30 ετών. Αυτοί οι νέοι αντιμετωπίζουν αρκετές προκλήσεις στην προσπάθεια για συμφιλίωση με τον διαγνωσμένο καρκίνο, για θεραπεία και επιβίωση. Οι προκλήσεις αφορούν την ανεξαρτησία, την μόρφωση, την σεξουαλική ωρίμανση, την εργασία, τον γάμο, την αναπαραγωγή³². Οι νεαροί ήδη αγωνίζονται να επιβιώσουν

από την θορυβώδη εφηβεία και την πρώτη ενηλικίωση, όταν καλούνται να επιβιώσουν του καρκίνου, της θεραπείας του και των συνεπειών. Οι ανάγκες των ασθενών είναι μοναδικές, ενώ η απομόνωση από τους συνομήλικους τους και την κοινωνία κουβαλώντας το στίγμα του καρκίνου είναι συχνά καταστρεπτική³³. Τα αρνητικά αποτελέσματα της θεραπείας όπως η ακρωτηριαστική χειρουργική, η αλωπεκία, η φλεγμονώδης δερματοπάθεια, η αύξηση βάρους, η μειωμένη ανάπτυξη, η σεξουαλική δυσλειτουργία είναι συντριπτικά σε μία φάση της ζωής τους κατά την οποία προσπαθούν φυσιολογικά να καθορίσουν και να δεχτούν την εικόνα τους. Ο χρόνος μακριά από το σχολείο δύσκολα γίνεται αποδεκτός³⁴. Την ίδια ώρα, ο νέος που αντιμετωπίζει αυτή την δυσκολία πρέπει να βασιστεί στην βοήθεια της οικογένειας, σε μια περίοδο που ο σημαντικός του στόχος θα είναι η οικονομική και συναισθηματική ανεξαρτησία από αυτήν. Πριν και μετά την θεραπεία, η διάγνωση, παρακολούθηση και επανένταξη είναι πιο δύσκολο να πραγματοποιηθούν στους εφήβους από ότι σε κάθε άλλη ηλικιακή ομάδα.

Η κατάλληλη ψυχοκοινωνική υποστήριξη είναι δύσκολο να εφαρμοστεί, λόγω της έλλειψης στοιχείων. Έχουμε στην διάθεσή μας λίγα καταγεγραμμένα δεδομένα από τους ασθενείς και τις οικογένειες τους. Μακροχρόνια στοιχεία πάνω στον γάμο και την εργασία είναι σποραδικά. Πρόσφατα στοιχεία αναφέρουν ότι η υπερβολική κατάθλιψη/ άγχος στους νέους κατά την διάρκεια της ενεργούς θεραπείας δεν είναι συνηθισμένη, παρόλο που έχει παρατηρηθεί στους γονείς από την αρχή καθώς και στους ασθενείς από την στιγμή της υποτροπής ή κατά την διάρκεια της επανένταξης τους³⁵. Μολονότι μελέτες αναφέρουν ότι οι επιβιώσαντες από καρκίνο νεαροί ενήλικες δεν έχουν σημαντικές διαφορές ως προς τις ψυχιατρικές διαταραχές σε σύγκριση με τους αντίστοιχους “υγιείς” συνομηλικούς τους ή τα αμφιθαλή αδέρφια τους³⁶, άλλοι ερευνητές παρατήρησαν αύξηση στα ερωτήματα υγείας, ανησυχίες για την ανάπτυξη δευτερογενών όγκων, αύξηση των σωματικών παραπόνων, ανησυχία για την γονιμότητα καθώς και ακαδημαϊκά προβλήματα και προβλήματα γάμου³⁷. Οι παιδίατροι ογκολόγοι που περιστασιακά προσέχουν τους εφήβους με καρκίνο, ίσως έχουν δυσκολίες στο να εγκαταλείψουν μια “πατερναλιστική” προσέγγιση, η οποία φαίνεται να δουλεύει με τα παιδιά ή στο να συζητούν θέματα όπως η δυσλειτουργία της εικόνας του σώματος, η σεξουαλική ζωή, η κατάχρηση των φαρμάκων, η γονιμότητα. Συμπερασματικά, τα υπάρχοντα στοιχεία και οι

εμπειρίες δείχνουν ότι η επιδέξια, εξατομικευμένη, ψυχοκοινωνική υποστήριξη αυτών των νέων ασθενών είναι επιτακτική κατά την αρχική διάγνωση. Διευκολύνει επίσης την ομαλή επανένταξη σε ενεργή κοινωνικοοικονομική ζωή. Τα στοιχεία φανερώνουν ότι πρέπει να είναι μακροχρόνιο το πρόγραμμα αυτό, συνεχιζόμενο και μετά την επιτυχημένη τους θεραπεία³⁸. Επίσης είναι σημαντικό για τον νεαρό ασθενή σε υποτροπή ή κατά το τελικό στάδιο της νόσου. Η υποστήριξη θα πρέπει ακόμα να περιλαμβάνει την οικογένεια, τους φίλους, το εκπαιδευτικό και εργασιακό περιβάλλον, να ξεκινήσει από την έναρξη της ασθένειας και όχι αργότερα, στην υποτροπή ή πρόοδο νόσου. Οι ψυχίατροι, οι ψυχολόγοι, οι κοινωνικοί λειτουργοί και το ιατρικό προσωπικό θα πρέπει από κοινού να δουλεύουν ως ομάδα.

Αποτέλεσμα και κλινική έρευνα

Η πενταετής επιβίωση για τους εφήβους και νεαρούς ενήλικες (ως 24 ετών) με καρκίνο έχει αναφερθεί στο 77%⁶. Λεπτομερή στοιχεία για την επιβίωση στην πενταετία ανάλογα με το είδος του όγκου, για τα τελευταία 25 χρόνια του τελευταίου αιώνα, φαίνονται στον πίνακα 2. Τα κέρδη από την επιβίωση που έχουν επιτευχθεί για τα περισσότερα είδη όγκων στους εφήβους κατά την διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου, είναι ενθαρρυντικά. Τα χειρότερα αποτελέσματα αναφέρονται στην ΟΜΛ, στην ΟΛΛ και στα σαρκώματα (οστών και μαλακών ιστών). Καθένας από τους παραπάνω όγκους συνδέεται με ελαφρώς χαμηλότερο ποσοστό πενταετούς επιβίωσης από ότι παρατηρείται στους νεότερους ασθενείς². Η κυρίως υπεύθυνη για την θνησιμότητα από καρκίνο στην εφηβεία είναι η λευχαιμία, ακολουθούμενη από τα λεμφώματα, τους όγκους του ΚΝΣ, τα σαρκώματα και σε μικρότερο βαθμό τους όγκους των γεννητικών κυττάρων³⁹.

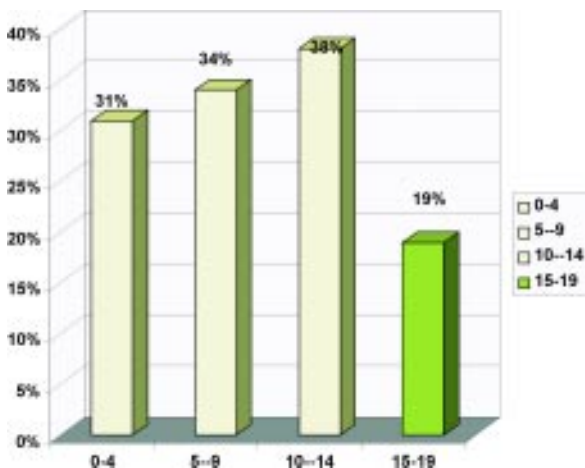
Οι περισσότεροι εμβρυακοί παιδιατρικοί όγκοι (νευροβλάστωμα, νεφροβλάστωμα, ραβδομυοσάρκωμα) έχουν χειρότερη έκβαση με την αύξηση της ηλικίας, γεγονός που πιθανώς αντανάκλα την ξεχωριστή βιολογία του όγκου και παράγοντες του ξενιστή, παρά τις διαφορές στην ποιότητα της εφαρμοζόμενης θεραπείας⁴⁰. Όπως καταγράφεται, αυτοί οι όγκοι υπολογίζονται μόνο για το 0,3% των κακοηθειών που παρουσιάζονται στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 15 με 24 ετών. Τα παιδιά με όγκους του ΚΝΣ έχουν καλύτερη πρόγνωση από τους εφήβους, με εξαίρεση την πολύ μικρή ηλικία <4 ετών και τα επενδυμώματα. Σε αυτή

την ηλικία η ανικανότητα στην εφαρμογή πλήρους δόσης θεραπείας με ακτινοβολία εξ' αιτίας της ευαισθησίας του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου, επηρεάζει δυσμενώς το αποτέλεσμα⁴¹. Αντιθέτως, η πρόγνωση των παιδιών και των εφήβων με οστεοσάρκωμα φαίνεται να βελτιώνεται με την ηλικία. Έφηβοι και ενήλικες με όγκους των γεννητικών κυττάρων φαίνεται να έχουν άριστη έκβαση όπως και τα παιδιά. Οι νεαροί ενήλικες ασθενείς υπομένουν την μπλεομυκίνη καλύτερα από τους μεγαλύτερους ενήλικες, οι οποίοι ίσως να δοκιμαστούν από την πνευμονική τοξικότητα ειδικά όταν είναι >40 ετών. Έχει υποστηριχτεί ότι τα μεσοθωρακικά τερατώματα έχουν ηπιότερη βιολογική συμπεριφορά στα παιδιά και στους νεαρούς εφήβους, αλλά είναι πιο επιθετικά και συχνά θανατηφόρα στους μεγαλύτερους ασθενείς⁴². Έφηβοι και νεαροί ενήλικες με την νόσο Hodgkin έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση από τους μεγαλύτερους ενήλικες (>45), αλλά κατώτερη συγκριτικά με τα παιδιά⁴³. Είναι πιθανόν τα παιδιά να έχουν πιο ευνοϊκή πρόγνωση λόγω της συχνότερης διάγνωσης του λεμφοεπικρατητικού υπότυπου, σταδίου I της νόσου, έλλειψη Β συμπτωμάτων και συχνότερη εφαρμογή συνδυασμένης θεραπείας. Τα παιδιά με το λεμφοβλαστικό λέμφωμα και το λέμφωμα του Burkitt έχουν καλύτερο αποτέλεσμα όταν συγκρίνονται με την νεανική ομάδα ασθενών, πιθανώς εξ' αιτίας της πιο έντονης θεραπείας⁴⁴. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία παρουσιάζει μια πρόγνωση που συνδέεται με την ηλικία, με τα παιδιά να έχουν καλύτερη έκβαση από τους εφήβους, οι οποίοι με την σειρά τους ζουν περισσότερο από τους ενήλικες. Αύτη η διαφοροποίηση στην πρόγνωση είναι κυρίως εξ' αιτίας της ξεχωριστής βιολογίας της κακοήθειας: δυσμενή καρυοτυπικά και μοριακά χαρακτηριστικά παρουσιάζονται πιο συχνά στους εφήβους και στους ενήλικες. Η υψηλότερη δοσολογική ένταση των πρωτοκόλλων της παιδιατρικής χημειοθεραπείας ίσως να συνεισφέρει και αυτή στην καλύτερη πρόγνωση των παιδιών⁴⁵. Δύο μελέτες έδειξαν ότι οι μεγαλύτεροι έφηβοι με ΟΛΛ είχαν μια σημαντικά καλύτερη πρόγνωση όταν νοσηλεύονταν με βάση εντατικοποιημένα παιδιατρικά πρωτόκολλα (εξαετής επιβίωση ελεύθερη νόσου 64%), σε σχέση με πρωτόκολλα ενηλίκων (εξαετής επιβίωση ελεύθερη νόσου 38%)⁴⁶.

Νεαρές γυναίκες < 25 ετών διαγιγνώσκονται με πρώιμο καρκίνωμα ωοθήκης στο 60% των περιπτώσεων, συγκριτικά με μεγαλύτερες γυναίκες που έχουν την ασθένεια σε στάδιο I-II μόνο στο 20% των περιπτώσεων¹³. Η αιτία της άμεσης

διάγνωσης ίσως να οφείλεται στον άμεσο γυναικολογικό έλεγχο στα κορίτσια με καθυστερημένη εμμηναρχή, διαταραχές εμμήνου ρύσεως ή αμηνόρροια. Λίγα ξέρουμε για την βιολογία και την πρόγνωση των πολύ νεαρών γυναικών με καρκίνο του μαστού. Μια υποδεέστερη πρόγνωση έχει προταθεί για γυναίκες μικρότερες από 35 ετών συγκριτικά με μεγαλύτερες γυναίκες, εξ' αιτίας ενός συνδυασμού παραγόντων, όπως η αυξημένη συχνότητα της ασθένειας με αρνητικούς ορμονουποδοχείς, του επιθετικού κακοήθους φαινοτύπου και της μετάλλαξης της γονιδιακής γραμμής (BRCA1, BRCA2)⁴⁷. Γενικά οι νεαροί ασθενείς με συνηθισμένα καρκινώματα "των ενηλίκων" είναι πιο πιθανό να μεταφέρουν επίκτητες ή γενετικές βλάβες υπεύθυνες για καρκινογένεση συνδεδεμένες με κατώτερη επιβίωση. Ακόμα, ως τις μέρες μας, δεν υπάρχουν σταθερές αποδείξεις για μια τέτοια σχέση.

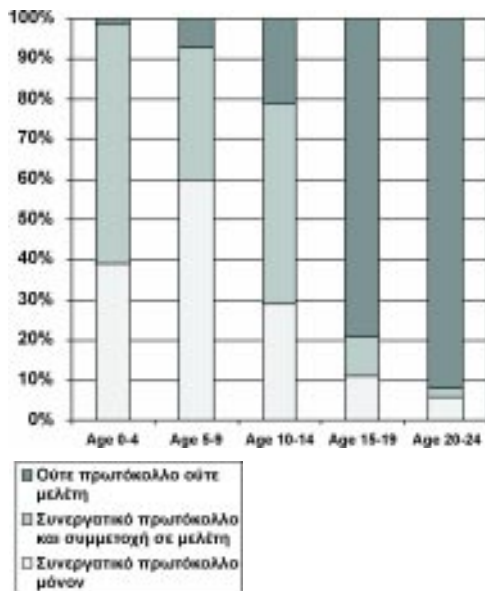
Παρόλο που οι βελτιώσεις στα αποτελέσματα των νέων με καρκίνο φαίνονται να είναι ικανοποιητικές με την πρώτη ματιά, ωστόσο είναι κατώτερες σε σχέση με αυτά που έχουν επιτευχθεί στους ασθενείς της παιδιατρικής ογκολογίας. Η σχετική βελτίωση της πενταετούς επιβίωσης από την δεκαετία του '70 (1974) στην δεκαετία του '90 (1995) έχει υπερβεί το 30% για τα παιδιά και μόνο το 19% για τους εφήβους ηλικίας 15-19 ετών (Γράφημα 4). Στην πρόσφατα εκδοθείσα μελέτη της EUROCORE -3 ο ετήσιος βαθμός βελτίωσης της επιβίωσης σε ασθενείς ηλικίας 15-24 ετών, φάνηκε να είναι κατώτερος από εκείνον που παρατηρήθηκε στα παιδιά και στους ενήλικες άνω των 40 ετών. Στην πραγματικότητα, η



Γράφημα 4. Σχετική μακροπρόθεσμη βελτίωση της επιβίωσης 1974-1995 ανά ηλικιακή ομάδα ασθενών.

θνησιμότητα στους νεαρούς ασθενείς έχει αυξηθεί σε μερικά είδη όγκων (σαρκώματα των μαλακών ιστών) στο τελευταίο τέταρτο του αιώνα. Το 1974, τα πενταετή ποσοστά επιβίωσης στους εφήβους (76%) ήταν ανώτερα σε σύγκριση με τους ασθενείς της παιδιατρικής(65%). Σε αντίθεση, οι σχετικές τιμές για το έτος 2000 είναι 80% για τους εφήβους, έναντι 85% για τα παιδιά, μια διαφορά στην επιβίωση από όφελος 10% σε έλλειμμα 5%.

Παρά την πρόοδο στην κατανόηση της μοριακής παθογένειας της νεοπλασίας, αυτή η θεαματική επιτυχία της παιδιατρικής ογκολογίας οφείλεται κυρίως στην έγκαιρη διάγνωση, στην εφαρμογή πολυπαραγοντικών θεραπειών, στην υποστηρικτική φροντίδα. Τα περισσότερα από αυτά τα κατορθώματα είναι το αποτέλεσμα της φιλόπονης μακροσκελούς στρατολόγησης και θεραπείας παιδιών με καρκίνο σε συνεργατικές κλινικές δοκιμές. Περισσότερο από το 95% των παιδιών με καρκίνο στις Η.Π.Α. νοσηλεύονται σε ινστιτούτα που συμμετέχουν σε κλινικά πειράματα τα οποία επιχορηγούνται από το Εθνικό Καρκινικό Ινστιτούτο (NCI). Σε αντίθεση με αυτό, μόνο το 10% των εφήβων και το 2% των ενηλίκων συμπεριλαμβάνονται σε κλινικά πειράματα από τις παιδιατρικές ή τις συνεργαζόμενες ομάδες των ενηλίκων (Γράφημα 5). Το "χάσμα των εφήβων



Γράφημα 5 Η συμμετοχή των παιδιών, των εφήβων και των νεαρών ενηλίκων με καρκίνο σε κλινικά πειράματα και συνεργαζόμενα θεραπευτικά πρωτόκολλα στις Η.Π.Α.

και νεαρών ενηλίκων “ δεν οφείλεται σε γεωγραφικές και εθνικές κατανομές και πιθανώς να έχει πολλές αιτίες^{2,48}. Η αντίληψη της φτώχης συμμόρφωσης των εφήβων σε πολύπλοκα πρωτόκολλα, η αποφυγή πρόσθετης επιβάρυνσης ενός εφήβου, η λανθασμένη πεποίθηση ότι η κλινική μελέτη δεν χρειάζεται λόγο της άριστης πρόγνωσης, η έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τις δυνατότητες συμμετοχής σε κλινικές δοκιμές και τα κριτήρια επιλογής που συνήθως εφαρμόζονται σε μελέτες, είναι μερικές από τις αιτίες⁴⁹. Η συμμετοχή ασθενών είναι το ζωτικό αίμα των κλινικών πειραμάτων και η έλλειψή της θα εμποδίσει την ανάπτυξη πιο δραστικής ή λιγότερο τοξικής θεραπευτικής στρατηγικής. Δευτερογενείς παράγοντες που συνεισφέρουν στην υπολειπόμενη βελτίωση της έκβασης των νεαρών είναι η διάγνωση μεταστατικών καρκινωμάτων, ανθεκτικών στην αγωγή όγκων, που επεκτάθηκαν πέρα από την πρωταρχική θέση και η πιο επιθετική φυσική ιστορία ή βιολογία ενός αριθμού κακοηθειών με την ηλικία (ΟΛΛ, εμβρυακοί όγκοι, όγκοι του ΚΝΣ, σαρκώματα).

Απώτερη τοξικότητα

Η καθυστερημένη εμφάνιση τοξικότητας από την επιθετική αγωγή έχει περιγραφεί καλά στην ιατρική βιβλιογραφία. Η επιθετική χειρουργική, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας έχουν ενοχοποιηθεί για αρκετές από τις όψιμες εκδηλώσεις, η συχνότητα των οποίων αυξάνεται εκθετικά ανάλογα με τον συνδυασμό τους^{50,51}. Ίσως να μην είναι τόσο σημαντικό, πουθενά αλλού όσο στην ηλικιακή ομάδα μεταξύ 15 και 30 ετών, όπου οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ένα άριστο αποτέλεσμα και η καθυστερημένη τοξική επίδραση στους ιστούς, μπορεί να εκδηλωθεί και μετά από αρκετές δεκαετίες. Οι έφηβοι συνήθως δεν παρουσιάζουν τις μαθησιακές ανικανότητες, την περιορισμένη ανάπτυξη, την παχυσαρκία και την καθυστερημένη ηβική ανάπτυξη των παιδιών. Ωστόσο η απειλή για τις τοξικές εκδηλώσεις συνήθως συνδυάζεται με μια ριψοκίνδυνη συμπεριφορά και έναν “ανθυγιεινό” τρόπο ζωής των επιζώντων από καρκίνο⁵². Η θεραπεία με ακτινοβολία καθώς και η εφαρμογή των κύκλων της χημειοθεραπείας πιστεύεται ότι προκαλούν μια αρχική κυτταρική βλάβη, η οποία ακολουθείται από αλληλεπίδραση μεταξύ των κατεστραμμένων ιστών και των υγιών ενδοθηλιακών και συνδετικών κυττάρων που οδηγεί είτε στην ίαση της ιστικής βλάβης, είτε στην χρόνια, επαναλαμβανό-

μενη προσβολή του ιστού^{53,54}. Μετά από κάθε “χτύπημα” από την ακτινοθεραπεία ή την χημειοθεραπεία, το διαμέρισμα προγονικών κυττάρων του προσβαλλόμενου ιστού παράγει άθικτα παρεγγυματικά κύτταρα με το κόστος της προοδευτικής γήρανσης των βλαστικών κυττάρων⁵⁵. Τέτοιο φαινόμενο ίσως γίνει κλινικά φανερό μετά από αρκετές δεκαετίες.

Η επιθετική χειρουργική, συνήθως ένα αναπόσπαστο μέρος της πολυσχιδούς αντιμετώπισης, είναι συχνά η αιτία των πρόσφατων επιδράσεων, που επεμβαίνει στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Η οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή προκαλεί παλλίνδρομο εκσπερμάτιση σε πάνω από 20-30% των νέων με μεταστατικούς όγκους γεννητικών κυττάρων παρά την βελτίωση που παρατηρήθηκε με την εφαρμογή νέων τεχνικών (nerve-sparing)⁵⁶. Η έλλειψη γονιμότητας είναι συχνά μια δραματική συνέπεια της χημειοθεραπείας στους νέους και στους νεαρούς ενήλικες. Η συχνότητα, ο βαθμός και η διάρκεια της στειρότητας εξαρτάται από το βαθμό και το είδος των φαρμάκων που δόθηκαν, την ηλικία του ασθενή και την υπάρχουσα κακοήθεια. Τα ποσοστά των “αγόνων” ποικίλουν από 20-90% για τους άνδρες και 15-75% για τις γυναίκες^{57,58}. Η ορχική, η ωθηλική ακτινοβολία και η ακτινοβολία της υποθαλαμικής οπίσθιας υπόφυσης είναι πιθανό να προκαλέσουν μόνιμη στειρόωση, ενώ τα κύτταρα Leydig έχουν πιο ποικιλόμορφη προσβολή⁵⁹. Η αποθήκευση σπέρματος ή σπερμογονίων είναι θεραπευτικά θέματα τόσο σημαντικά όσο εκείνα της αντινεοπλασματικής θεραπείας για την ποιότητα ζωής του ασθενή. Η αποθήκευση θηλυκών βλαστικών κυττάρων είναι ακόμα λιγότερο διαδεδομένη παρά την πρόοδο της συντήρησης των γονιμοποιημένων ωαρίων⁶⁰. Παρά την έλλειψη ενδείξεων για την υποστήριξη της καθυστερημένης ζημιάς του γαμέτη⁶¹, οι φόβοι για τερατογένεση ή εμφάνιση καρκίνου στους απογόνους των μακροχρόνιων επιζώντων του εφηβικού καρκίνου είναι συνηθισμένοι από τους γονείς, οι οποίοι θα πρέπει να καθοραχάζονται.

Η καρδιακή βλάβη που επιφέρει η δοξορουβικίνη είναι συχνότερη όταν η συνολικά χορηγούμενη δόση είναι περισσότερο από 550mg/m² ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου. Οι κύριες μορφές καρδιακής βλάβης είναι η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και οι αρρυθμίες, για τις οποίες έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία ένας αυξανόμενος κίνδυνος 4-10⁶². Η θεραπεία με ακτινοβολία και τα φάρμακα της χημειοθεραπείας όπως η μπλεομυ-

κίνη, η κυκλοφωσφαμίδη σε υψηλές δόσεις, η νιτροζουρία και η βουσουλφάνη, ίσως προκαλέσουν ζημιά στους πνεύμονες, προκαλώντας πνευμονική ίνωση. Ο κίνδυνος αυξάνεται στο πεδίο του 3-7^{63,64}. Το θέαμα των νεαρών που θεραπεύονται από μεταστατικό καρκίνο γεννητικών κυττάρων, αλλά αποκτούν αναπνευστική αναπηρία από τον μπλέο- πνεύμονα είναι ένα σοβαρό γεγονός, το οποίο περιγράφει την δυσκολία στο να βρεθεί ισορροπία μεταξύ της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας στην θεραπεία. Οι νεαροί ασθενείς που εκτίθενται σε ακτινοθεραπεία των γονάδων ή του ΚΝΣ ίσως αντιμετωπίσουν αρκετές ενδοκρινικές δυσλειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της οστεοπόρωσης, της έλλειψης γενετικής ορμής, τον μαρασμό των μυών, την δυσλιπιδαιμία και την αντίσταση στην ινσουλίνη^{65,66}. Η ακτινοβολία του ΚΝΣ προκαλεί εγκεφαλική ατροφία, απομυελίνωση, λευκοεγκεφαλοπάθεια και νευρογνωσιακές ελλείψεις, με μια συχνότητα της τάξεως του 30-70% που εξαρτάται από το νεαρό της ηλικίας, την δόση και τον συνδυασμό των νευροτοξικών παραγόντων (ιφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη, κυτοσίνη-αραβινοσίδη)^{67,68}. Λιγότερο συνηθισμένες τοξικές παρενέργειες περιλαμβάνουν την περιφερική νευροπάθεια, την ωτοτοξικότητα, το φαινόμενο Raynaud, την εντερική ίνωση / στένωση, την ξηροστομία/ οδοντικά προβλήματα, την μετά ΑΚΘ νευραλγία και την νέκρωση της μηριαίας κεφαλής.

Αναμφίβολα η πιο οδυνηρή επιπλοκή της αντινεοπλασματικής θεραπείας είναι η διάγνωση ενός δευτερογενούς όγκου. Η προδιάθεση του ξενιστή, υπάρχουσες γενετικές βλάβες, οι συνηθισμένες περιβαντολογικές επιδράσεις μπορεί να συνεισφέρουν μαζί με προηγούμενα αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Οι ενήλικοι επιζώντες της νόσου Hodgkin που έλαβαν θεραπεία με MOPP με ή χωρίς ακτινοθεραπεία, έχουν ένα σχετικό κίνδυνο της τάξεως του 16-66 για λευχαιμία, του 3-35 για το λέμφωμα μη-Hodgkin και του 3-13 για συμπαγείς όγκους⁶⁹. Αφού η οξεία λευχαιμία και το NHL είναι αρκετά σπάνια στον γενικό πληθυσμό, αυτοί οι σχετικοί κίνδυνοι μεταφράζονται ως αθροιστικοί κίνδυνοι του 4,1% για την λευχαιμία, 1,2% για το NHL και 11,3% για τους συμπαγείς όγκους στα 15 χρόνια⁷⁰. Ένας αθροιστικός κίνδυνος 20% για εμφάνιση δευτερογενούς καρκίνου έχει αναφερθεί μετά την παρέλευση 25 ετών από την εφαρμογή συνδυασμέ-

νης χημειοακτινοθεραπείας για νόσο Hodgkin. Η οξεία μη λεμφοκυτταρική λευχαιμία συνήθως υφίσταται στα 3-9 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία ή την χημειοθεραπεία, ενώ συμπαγείς όγκοι εμφανίζονται μετά από 10-15 χρόνια. Οι αναστολείς τοπο-ισομεράσης II συνδέονται με πρώιμη εμφάνιση οξείας λευχαιμίας 2 με 3 χρόνια μετά την θεραπεία⁷¹. Συσχέτιση της ακτινοθεραπείας έχει παρατηρηθεί με τα σαρκώματα στα οστά, τα αγγειακά σαρκώματα, τον καρκίνο του θυρεοειδούς, τον καρκίνο του μαστού, τους καρκίνους γαστρεντερικού και ουρογεννητικού, τον καρκίνο του πνεύμονα και την οξεία λευχαιμία. Οι κύτταρο-τοξικοί παράγοντες που συνήθως ενοχοποιούνται για καρκινογένεσις είναι οι αλκυλιούντες παράγοντες και οι νιτροζουρίες^{18,50}. Είναι δύσκολο να υπολογιστεί η σχετική καρκινογενετική δυναμική του καθενός παράγοντα ξεχωριστά ή της ακτινοθεραπείας, αν και η συσσωρευτική δόση του φαρμάκου, η διάρκεια της θεραπείας, η δόση της ακτινοθεραπείας και η έκταση του πεδίου είναι πιθανόν προσδιοριστικά του κινδύνου. Η ελαχιστοποίηση της απώτερης τοξικότητας με παράλληλη αύξηση της αποτελεσματικότητας της αντικαρκινικής θεραπείας είναι μια από τις προκλήσεις που έχει να αντιμετωπίσει η νεανική ογκολογία ώστε να προσφέρει στους έφηβους και στους νέους μια ασφαλή προοπτική για ίαση.

Συμπεράσματα

Μία ανανεωμένη εστίαση στην κλινική έρευνα, στην συντονισμένη υποστήριξη, στην ασφαλή και αποτελεσματική διαχείριση των νέων με "νεανικό" καρκίνο, είναι επιτακτικές. Ακόμα και αν η θεραπευτική στρατηγική για τους αρρώστους αυτούς δεν διαφοροποιείται από άλλες ηλικιακές ομάδες υπό αυστηρά ιατρική σκοπιά, η επιθετική βιολογία, η μοναδική επιδημιολογία κακοηθειών, η ανάγκη για ικανή εντατική θεραπεία, η έλλειψη κλινικής έρευνας, η έλλειψη της βελτίωσης της επιβίωσης συγκριτικά με τους ασθενείς της παιδιατρικής, η ανάγκη για έντονη ψυχοκοινωνική-υποστηρικτική φροντίδα καθώς και η δαμόκλειος σπάθη απώτερων τοξικών δράσεων, συνιστούν επαρκείς λόγους για την ογκολογική κοινωνία να ανταποκριθεί στο κάλεσμα. Να ηγηθεί στον δρόμο για μια πολυπαραγοντική προσπάθεια που θα οδηγήσει στην ολιστική φροντίδα νεαρών ασθενών πλήρων ελπίδας και προσδοκιών.

ABSTRACT

G. PENTHEROUDAKIS, P. KOURAKOS, N. PAVLIDIS: Juvenile cancer: Improving care for adolescents and young adults within the frame of Medical Oncology.

Despite unique tumour epidemiology, a higher cancer incidence and modest survival improvement compared to pediatric patients, adolescents and young adults aged 15-30 have not been considered a separate, "special" group of patients in the frame of Medical Oncology. In an effort to emphasize this need, we review the particular characteristics of diagnosed tumours, etiologic associations, nosologic classification, management, outcome and late toxic effects. Adolescents and young adults are in need of specialised care for intensive treatment of curable malignancies, skilled nursing care, interaction with peers, family and physician as well as continuous psychosocial support. Enrollment in clinical research trials and close follow-up via the development of a cooperative infrastructure is imperative for the optimisation of management and avoidance of late effects. Similar to Geriatric and Pediatric Oncology, we call for the intensification of treatment, support and research multidisciplinary efforts in order to better fulfill the pressing demands of this patient group. **Forum of Clinical Oncology 3 (3-4):168-181, 2004.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coleman MP, Babb P, Damiecki P, et al. Cancer survival trends in England and Wales 1971-1995: deprivation and NHS region. London 1999: HMSO.
2. Bleyer WA. Cancer in older adolescents and young adults; epidemiology, diagnosis, treatment, survival and importance of clinical trials. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 1-10
3. Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al. SEER cancer statistics review, 1973-1997. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2000
4. Parkin MD, Kramarova E, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer. Vol II, IARC Scientific Publication no 144. International Agency for Research on Cancer, 1998; Lyons, France.
5. Birch JM, Alston DR, Kelsey AM, et al. Classification and incidence of cancer in adolescents and young adults in England 1979-1997. *Br J Cancer* 2002; 87: 1267-1274.
6. Smith MA, Gurney JG, Ries LAG. Cancer in adolescents 15-19 years old. In Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1997, National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda MD, 1999; NIH Pub no 99-4649.
7. Reaman G, Bonfiglio J, Krailo A, et al. Cancer in adolescents and young adults. *Cancer* 1993; 71(10) Suppl: 3206-3209.
8. Lewis IJ. Cancer in adolescence. *Br Med Bull* 1996; 52:887-897.
9. McNally RJQ, Roman E, Cartwright RA. Leukemia and lymphomas: Time trends in the UK, 1984-1993. *Cancer Causes and Control* 1999; 10:35-42.
10. Martos MC, Winther JF, Olsen JH. Cancer among teenagers in Denmark, 1943-1979. *Int J Cancer* 1973; 55:57-62.
11. Quinn M, Babb P, Brock A, et al. Cancer trends in England and Wales, 1950-1999. Studies on medical and population subjects No 66. London 2001; The Stationery Office.
12. Whyte F, Smith L. A literature review of adolescence and cancer. *Eur J Cancer* 1997; 6:137-146.
13. Young JL, Wu XC, Roffers SD, et al. Ovarian cancer in children and young adults in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2003; 10: 2694-2700.
14. Wu XC, Chen VW, Steele B, et al. Cancer incidence in adolescents and young adults in the United States. *J Adolesc Health* 2003; 6:405-415.
15. Stiller C. Epidemiology of cancer in adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2002; 3:149-155.
16. Melnick S, Cole P, Anderson D, et al. Rates and risks of diethylstilbestrol-related clear cell adenocarcinoma of the vagina and cervix: An update. *N Engl J Med* 1987; 316:514-519.
17. Ebb DH, Green DM, Shamberger RG, et al. Solid tumors of childhood- epidemiology. In :De Vita VJ, Hellman S, Rosengerg SA. Principles and practice of oncology, Eds Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 6th Edition, 2001; 2169-2170.
18. Valagussa P, Bonadonna G., Carcinogenic effects of cancer treatment. In: Peckham M, Pinedo H, Veronesi U. Oxford Textbook of Oncology. Eds Oxford University Press, 1995; 2348-2358.

19. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, et al. International incidence of childhood cancer. 1998; Vol II, IARC Scientific Publication No 144, International Agency for Research on Cancer, Lyons.
20. Kramarova E, Stiller CA. The International Classification of Childhood cancer. *Int J Cancer* 1996; 68:759-765.
21. Percy C, Van Holten V, Muir C. International Classification of diseases for Oncology (ICD-O). Eds Muir, Geneva, 2nd Edition, 1990; World Health Organization.
22. Fritschi L, Coates M, McCrerie M. Incidence of cancer among New South Wales adolescents: Which classification scheme describes adolescent cancers better? *Int J Cancer* 1995; 60: 355-360.
23. Selby P, Bailey C, editors. Cancer and the adolescent. London, BMJ Publishing Group, 1996.
24. Miller BA, Ries LAG, Hankey BF, et al. SEER Cancer Statistics Review 1973-1990. 1993; NIH Publication No 93: 2789.
25. Selby P, Gillis C, Haward R. Benefits from specialized cancer care. *Lancet* 1996; 348:313-318.
26. Rauck AM, Fremgen AM, Hutchison CL, et al. Adolescent cancers in the United States: A national cancer database (NCDB) report. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:310.
27. Nachman J, Sather HN, Buckley JD, et al. Young adults 16-21 years of age at diagnosis entered onto Children's Cancer Group acute lymphoblastic leukaemia and acute myeloblastic leukaemia protocols. Results of treatment. *Cancer* 1993; 71(10)Suppl: 3377-3385.
28. Collette L, Sylvester RJ, Stenning S.P., et al. Impact of the treating institution of survival of patients with poor prognosis metastatic non seminomatous germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(10): 839-46
29. Souhami R, Whelan J, McCarthy JF, et al. Benefits and problems of an adolescent oncology unit. In : Selby P, Bailey C, eds. Cancer and the adolescent. London : BMJ Publishing Group 1996; 276-283.
30. Hollis R, Morgan S. The adolescent with cancer- at the edge of no man's land. *Lancet Oncol* 2001; 2:43-48.
31. Tebbi K. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer* 1993; 71(10)Suppl:3441-3449.
32. Leonard R, Coleman R, Gregor A, et al. Special problems of adolescents with cancer. *J Cancer Care* 1995; 5:117-120.
33. Allen R, Newman SP, Souhami RL. Anxiety and depression in adolescent cancer: Findings in patients and parents at the time of diagnosis. *Eur J Cancer* 1997; 8:1250-1255.
34. Eiser C. The impact of treatment: Adolescents' views. In : Selby P, Bailey C, eds. Cancer and the adolescent. London, BMJ Publishing Group 1996; 264-275.
35. Trask PC, Paterson AG, Trask CL, et al. Parents and adolescent adjustment to pediatric cancer: Associations with coping, social support and family function. *J Pediatr Oncol Nurs* 2003; 1:36-47.
36. Larcombe I, Mott M, Hunt L. Lifestyle behaviours of young adult survivors of childhood cancer. *Br J Cancer* 2002; 87:1204-1209.
37. Zeltzer LK. Cancer and adolescents, *Cancer* 1993; 71(10)Suppl:3463-3468.
38. Ettinger RS, Heiney SP. Cancer in adolescents and young adults. Psychosocial concerns, coping strategies and interventions. *Cancer* 1993; 71(10Suppl) : 3276-3280.
39. Barr R. On cancer control and the adolescent. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32:404-410.
40. Constine LS, Pidas C, Schwartz Ct, et al. Pediatric solid tumors. In : Rubin P. Clinical Oncology, 8th edition. Eds WB Saunders, Philadelphia 2001:336-356.
41. Levin VA, Kyritsis AP. Gliomas, medulloblastoma and CNS germ cell tumors. In : Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB. Textbook of Medical Oncology, 2nd edition. Eds m.Dunitz, London 2000; 493-520.
42. Arai K, Ohta S, Suzuki M, et al. Primary immature mediastinal teratoma in adulthood. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:64.
43. Kennedy BJ, Loeb V, Peterson V, et al. Survival in Hodgkin's disease by stage and age. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:100.
44. White L, Seigel SE, Duah TC. Non- Hodgkin's lymphoma in children. II Treatment. *Crit Rev Oncol Hematol* 1992; 1:73.
45. Hoeizer D, Thiel E, Loffler H, et al. Prognostic factors in a multicentre study for the treatment of acute lymphoblastic leukemia in adults. *Blood* 1988; 71:123.
46. Stock W, Sather H, Dodge RK, et al. Outcome of adolescents and young adults with ALL: A comparison of Children's Cancer Group and Cancer and Leukemia Group B regiment. *Blood* 2000; 96(11):467^a.
47. Goldhirsch A, Glick JH, Gelber RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the treatment of primary breast cancer. *J Clin Onc* 2001; 19:3817-3827.
48. Bleyer WA. The adolescent gap in cancer treatment. *J regist Manage* 1996; 32:114-115.

49. Bleyer WA, Tejada H, Murphy SM, et al. National cancer clinical trials: children have equal success; adolescents do not. *J Adolesc Health* 1997; 21: 366-373.
50. Robin P, Williams LP, Slovick FT. Late effects of cancer treatment: Radiation and chemotherapy toxicity. In : Rubin P, *Clinical Oncology*, 8th edition, eds WB Saunders, Philadelphia 2001; 897-935.
51. Thompson DE, Mabuchi R, Ron E, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II, Solid tumors, 1958-1987. *Radiation Res* 1994; 137:S17-67.
52. Mulhern RK, Tye VL, Phipps S, et al. Health-related behaviours of survivors in childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 1995; 25:159-165.
53. Rubin P, Johnston CJ, Williams JP, et al. A perpetual cascade of cytokines postirradiation leads to pulmonary fibrosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33:99-109.
54. Johnston CJ, Piedboeuf B, Rubin P, et al. Early and persistent alterations in the expression of the interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta and tumor necrosis factor alpha mRNA levels in fibrosis-resistant and sensitive mice after thoracic irradiation. *Radiat Res* 1996; 145:762-767.
55. Offner F, Kerre T, De Smedt M, et al. Bone marrow CD34 cells generate fewer T cells in vitro with increasing age and following chemotherapy. *Br J Hematol* 1999; 104:801-808.
56. Domohue JP, Foster RS. Retroperitoneal lymphadenectomy in staging and treatment. The development of nerve-sparing techniques. *Urol Clin North Am* 1998; 25:461.
57. Kreuser ED, Hetzel WD, Billia DO, et al. Gonadal toxicity following cancer therapy in adults: significance, diagnosis, prevention and treatment. *Cancer Treat Rev* 1990; 17: 169-175.
58. Viviani S, Sandoro A, Ragni G et al. Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Comparative results of MOPP versus ABVD. *Eur J Cancer* 1985; 21: 601.
59. Constine LS, Woolf PD, Cann D, et al. Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 1993; 328:87.
60. Radford J, Shalet S, Lieberman B. Fertility after treatment for cancer. Question remain over ways of preserving ovarian and testicular tissue. *BMJ* 1999; 319:935.
61. Mulvihill JJ, Myers MH, Connelley R, et al. Cancer in offspring of long term survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet* 1987; 11; 813:817.
62. Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-induced cardiotoxicity. *Ann Intern Med* 1996; 125:47-58.
63. Kriesman H, Wolkove N. Pulmonary toxicity of antineoplastic therapy. *Semin Oncol* 1992; 19:508-520.
64. Stover DE, Kaner RJ. Pulmonary toxicity. In : De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer. Principles and practice of oncology*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2001; 2894-2904.
65. Spoudeas HA. Growth and endocrine function after chemotherapy and radiotherapy in childhood. *Eur J Cncer* 2002; 38: 1748-1759.
66. Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH. Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *The Oncologist* 2001; 6:278-285.
67. Anderson V, Godber T, Smibert E, et al. Neurobehavioral sequelae following cranial irradiation and chemotherapy in children: an analysis of risk factors. *Pediatr Rehabilitation* 1997; 1:63-76.
68. Baker WJ, Royer GL, Weiss RB. Cytarabine and neurologic toxicity. *J Clin Oncol* 1991; 9:679.
69. Van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, et al. Long term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 2000; 18:487.
70. Valagussa P. Complications of therapy: Long term side effects. In : Cavalli F, Hansen HH, Kaye SB. *Textbook of Medical Oncology*, 2nd edition. Eds M. Dunitz, London 2000; 583-596.
71. Pedersen – Bjergaard J, Philip P. Two different classes of therapy-related and de novo acute myeloid leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; 55:119-124.

Το διαλυτό τμήμα της κυτοκερατίνης 19 (CYFRA 21-1) ως δείκτης όγκου στον διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Χ. Ανδρεάδης¹, Γ. Γαλακτίδου², Σ. Τουλουπίδης³, Α.Χ. Κορτσάρης⁴, Δ. Μουρατίδου¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκεπτικό-δεδομένα: Η μέτρηση των επιπέδων παραγώγων αποδόμησης κυτοκερατινών στο αίμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης όγκου και να έχει κλινική αξία στην παρακολούθηση νεοπλασματικών ασθενών. Οι όγκοι της ουροδόχου κύστης εκφράζουν πολλές κυτοκερατίνες. **Υλικό-μέθοδοι:** Το υδροδιαλυτό τμήμα της κυτοκερατίνης 19 (CYFRA 21-1) μετρήθηκε με μονής φάσης “sandwich” ELISA ραδιοανοσολογική μέθοδο (radioimmunoassay-RIA) στον ορό 142 ασθενών με διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο. Τοπική νόσο (T_{1-4a}N₀M₀) είχαν 56 ασθενείς και μεταστατική νόσο (με λεμφαδικές ή/και μακρινές μεταστάσεις) 86 ασθενείς. Ομάδα ελέγχου αποτελούσαν 33 υγιείς εθελοντές. Σε 49 ασθενείς με μεταστατική νόσο που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, τα επίπεδα CYFRA 21-1 μετρήθηκαν πριν την έναρξη της θεραπείας και μετά την τεκμηρίωση της απάντησης. **Αποτελέσματα:** Παθολογικές τιμές CYFRA 21-1 βρέθηκαν στο 0% της ομάδος ελέγχου, στο 7% της ομάδος με τοπική νόσο και στο 66% των ασθενών με μεταστατική νόσο (p<0.001). Δεν βρέθηκε επίπτωση της διαφοροποίησης του όγκου στα επίπεδα του CYFRA 21-1. Ασθενείς με παθολογικά επίπεδα CYFRA 21-1 είχαν στατιστικώς δυσμενέστερη διάμεση ολική επιβίωση. Κατά την διάρκεια των χημειοθεραπειών, ο δείκτης είχε σαφέστατη διαφοροποίηση αναλόγως της απάντησης στη θεραπεία. **Συμπέρασμα:** Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι ο CYFRA 21-1 είναι ένας ευαίσθητος δείκτης της εξέλιξης και της απάντησης στη θεραπεία του διηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο και συστήνεται για τη παρακολούθηση κυρίως ασθενών με μεταστατική νόσο. **Λέξεις-κλειδιά:** Δείκτης όγκου, καρκίνος ουροδόχου κύστης, κυτοκερατίνη 19, CYFRA 21-1. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (3-4):182-190.**

¹Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', 3^ο Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, “Θεαγένειο” Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. ²Βιολόγος, Συμεωνίδειο Ερευνητικό Κέντρο, “Θεαγένειο” Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. ³Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Ουρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης. ⁴Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοχημείας, Εργαστήριο Βιοχημείας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης ⁵Παθολό-

γος-Ογκολόγος, Διευθύντρια, 3^ο Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, “Θεαγένειο” Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης.

Αλληλογραφία: Χαράλαμπος Ανδρεάδης, 3^ο Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, “Θεαγένειο” Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2, 54007, Θεσσαλονίκη Tel: 2310898720 Fax: 2310888500.

e-mail: elkageba@otenet.gr

Εισαγωγή

Οι επιθηλιακές κερατίνες ή κυτοκερατίνες ή κυτταροκερατίνες (epithelial keratins or cytokeratins-CKs) αποτελούν οικογένεια 20 πολυπεπτιδίων, οι οποίες εκφράζονται σε όλα τα επιθηλιακά κύτταρα και αποτελούν χρήσιμο δείκτη επιθηλιακής διαφοροποίησης¹⁻⁴. Κατά την διάρκεια της διαφοροποίησης των φυσιολογικών επιθηλιακών σε νεοπλασματικά κύτταρα οι διάφοροι τύποι των κυτοκερατινών συνήθως παραμένουν. Είναι δυνατόν να βρεθούν ενδοογκιακά, αλλά και στο αίμα, ως μερικώς αποδομημένα διαλυτά συμπλέγματα (soluble fragments). Τα διαλυτά πρωτεολυτικά τμήματα (θραύσματα) μπορούν να μετρηθούν στον ορό και σε άλλα υγρά του οργανισμού⁵. Θεωρητικά, η συγκέντρωση παραγώνων αποδόμησης των κυτοκερατινών στο αίμα αντανάκλα το μέγεθος του νεοπλασματικού όγκου και το ποσοστό κυτταρόλυσης των νεοπλασματικών κυττάρων. Έτσι, η μέτρηση της συγκέντρωσης τέτοιων παραγώνων αποδόμησης των κυτοκερατινών στο αίμα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης όγκου και να έχει κλινική αξία στην παρακολούθηση νεοπλασματικών ασθενών.

Ειδικώς στο ουροθήλιο έχει περιγραφεί η παρουσία των κυτοκερατινών 5, 7, 8, 13, 14, 17, 18, 19, 20⁶⁻⁸. Η κυτοκερατίνη 19 είναι η μικρότερη ανθρώπινη κυτοκερατίνη (40 kDa) και ένα πρωτεολυτικό τμήμα της, το οποίο ονομάζεται CYFRA 21-1, είναι διαλυτό στον ορό και άλλα υγρά του οργανισμού, μπορεί να μετρηθεί με τη βοήθεια μονοκλωνικού αντισώματος και να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης όγκου σε διάφορες νεοπλασίες. Υψηλά επίπεδα του διαλυτού τμήματος της κυτοκερατίνης 19 (CYFRA 21-1) έχουν καταγραφεί σε όγκους του πνεύμονος⁹⁻¹¹, κακοήθους μεσοθηλιώματος¹², ρινοφάρυγγος¹³, κεφαλής-τραχήλου¹⁴, οισοφάγου¹⁵, στομάχου¹⁶, ήπατος¹⁷, τραχήλου μήτρας¹⁸, ωοθηκών¹⁹, μαστού²⁰ και προστάτου²¹. Από τις πρώτες μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης φάνηκε η χρησιμότητα της μεθόδου στη διάγνωση, πρόγνωση, παρακολούθηση της πορείας και την έγκαιρη διάγνωση της υποτροπής της νόσου²².

Στη παρούσα μελέτη έγινε καταμέτρηση των επιπέδων του διαλυτού θραύσματος της κυτοκερατίνης 19 σε ασθενείς με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης διαφόρων σταδίων και προσπάθεια να συσχετιστούν με το κλινικό στάδιο της νόσου, τη διαφοροποίηση του όγκου, την απάντηση στη θεραπεία και με την ολική επιβίωση των ασθενών.

Υλικό - μέθοδοι

Χαρακτηριστικά ασθενών

Από τον Μάιο 1999 μέχρι Ιούνιο 2003 έγινε η καταμέτρηση των επιπέδων του CYFRA 21-1 στον ορό φυσιολογικών μαρτύρων και σε δύο ομάδες ασθενών με διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο. Η πρώτη ομάδα ήταν ασθενείς με τοπική (εντοπισμένη στην ουροδόχο κύστη) νόσο ($T_{1-4a}N_0M_0$, κλινικά στάδια I, II, III). Στη δεύτερη ομάδα εντάχθηκαν ασθενείς με μεταστατική νόσο σε λεμφαδένες ή/και μακρινές εντοπίσεις ($T_{any}N_{0-3}M_{0-1}$ ή σε υποτροπή μετά από προηγούμενη επέμβαση ή/και ακτινοθεραπεία, κλινικό στάδιο IV).

Απαραίτητα κριτήρια για την εισαγωγή των ασθενών στην μελέτη ήταν: ιστολογικώς τεκμηριωμένος διηθητικός καρκίνος ουροδόχου κύστης από μεταβατικό επιθήλιο, ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών, ικανοποιητική νεφρική (κρεατινίνη ορού <2 mg/mL), καρδιακή, ηπατική (τρανσαμινάσες ορού μικρότερες του διπλασίου των φυσιολογικών τιμών, χολερυθρίνη ορού <2 mg/mL), μυελική λειτουργία (λευκά >4,000/μL, αιμοπετάλια >100,000/μL), προσδόκιμο επιβίωσης (για τους ασθενείς με μεταστατική νόσο) άνω των 3 μηνών. Αποκλείστηκαν ασθενείς με άλλη ιστολογική ταξινόμηση (πλακώδες, μικροκυτταρικό, κά), ασθενείς με άλλη κακοήθεια (σύγχρονη ή ετερόχρονη), ασθενείς με παρουσία χρόνιας λοίμωξης του ουροποιητικού (προστατίτιδα, κυστίτιδα, TBC ουροποιητικού, κοκ), ασθενείς με παρουσία λιθίασης του ουροποιητικού.

Η διάγνωση της νόσου γινόταν με κυστεοσκόπηση, διουρηθρική εκτομή του όγκου ή μετά από κυστεκτομή (όπου χρειαζόταν) και ιστολογική επιβεβαίωση. Η σταδιοποίηση της νόσου γινόταν διεγχειρητικώς (για την τοπική νόσο) και με ακτινογραφίες, υπερηχογραφήματα, αξονικές τομογραφίες, σπινθηρογράφημα οστών για την διερεύνηση τυχόν μακρινών μεταστάσεων. Όπου χρειαζόταν υπήρχε πρόβλεψη για μαγνητικό συντονισμό. Χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος σταδιοποίησης κατά TNM της American Joint Committee on Cancer-AJCC²³.

Στους ασθενείς με τοπική νόσο, αμέσως μετά την κυστεοσκοπική ή/και κυτταρολογική διάγνωση της νόσου γινόταν η μέτρηση του CYFRA 21-1. Στους ασθενείς με μεταστατική νόσο οι μετρήσεις γινόταν κατά την στιγμή της διάγνωσης της μετάστασης. Έγινε συσχέτιση της ανωτέρω παραμέτρου με το κλινικό στάδιο της νόσου, το μέγεθος του πρωτοπαθούς όγκου, την διαφοροποίηση του όγκου και την διάμεση επιβίωση. Για

σύγκριση χρησιμοποιήθηκαν 33 φυσιολογικοί μάρτυρες. Στους φυσιολογικούς μάρτυρες έγιναν εφ' άπαξ οι μετρήσεις του CYFRA 21-1. Στον Πίνακα 1 καταγράφονται τα χαρακτηριστικά των 2 ομάδων ασθενών.

Από τους 86 ασθενείς με μεταστατική νόσο σε χημειοθεραπεία υποβλήθηκαν τελικώς 49 ασθενείς. Στον Πίνακα 2 αναλύονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών. Χρησιμοποιήθηκαν 3 χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί με βάση την σισπλατίνη (MVEC-μεθοτρεξάτη / βινμπλαστίνη / επιρουμπικίνη / σισπλατίνη, MCV-μεθοτρεξάτη / σισπλατίνη / βινμπλαστίνη και CG-σισπλατίνη / γεμισιταμπίνη). Τα κριτήρια απάντησης στη χημειοθεραπεία βασίστηκαν στα κριτήρια κατά WHO²⁴. Στην ομάδα των ασθενών αυτών οι μετρήσεις του CYFRA 21-1 γινόταν πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας και ακολούθως κατά την διάρκεια των χημειοθεραπειών (2-3 δείγματα με διαφορά 3 μηνών), με σκοπό την διερεύνηση της σχέσης απάντησης στην χημειοθεραπεία και διακύμανσης της ανωτέρω παραμέτρου στον ορό.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με τοπική και μεταστατική νόσο

Χαρακτηριστικό	Τοπική νόσος ($T_{1-4a} N_0 M_0$)	Μεταστατική νόσος ($T_{any} N_{0-3} M_{0-1}$)
αριθμός ασθενών	56	86
ηλικία		
διακύμανση (έτη)	55-77	43-77
διάμεση ηλικία (έτη)	65.7	61.2
φύλο		
άρρηνες	55	83
θήλειες	1	3
μέγεθος όγκου		
T1	8	
T2	16	
T3	21	
T4	11	
κλινικό στάδιο		
1	8	-
2	30	-
3	18	-
4	-	86
διαφοροποίηση		
1	2	-
2	7	6
3	36	49
4	10	21
άγνωστη	1	10
μεταστάσεις		
σε λεμφαδένες	-	43
σπλαγχνικές	-	43

Πίνακας 2. Χαρακτηριστικά της ομάδος των ασθενών με μεταστατική νόσο ($T_{any} N_{0-3} M_{0-1}$) που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία

Αρ ασθενών	49
Ηλικία	
Διακύμανση (έτη)	44-77
Διάμεση (έτη)	65
Φύλο	
Άρρηνες	46
Θήλειες	3
Αρ μεταστατικών εστιών	
1	32
2-3	17
Διαφοροποίηση του όγκου	
G1	1
G2	3
G3	24
G4	17
Gx	4

Μεθοδολογία μετρήσεων

Οι μετρήσεις του CYFRA 21-1 έγιναν με μονής φάσης "sandwich" ELISA ραδιοανοσολογική μέθοδο (radioimmunoassay-RIA). Πολυστερενικά σφαιρίδια (polystyrene beads) επενδυμένα με το μονοκλωνικό αντίσωμα KS19.1, επωάστηκαν με ορό και με ιχνηθέτη (tracer) που αποτελείται από άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα (BM19.21) σεσημασμένο με ¹²⁵I. Έγινε χρήση τυποποιημένης συσκευασίας (kit) της Centocor (Fujirebio Diagnostics, INC, USA). Φυσιολογικές ήταν οι τιμές <3.4 ng/mL.

Στατιστική μεθοδολογία

Για τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι δοκιμασίες Student's *t*-test, ANOVA και chi-square test. Για την μέτρηση της διάμεσης επιβίωσης χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Kaplan-Meier και για τη σύγκριση των επιβιώσεων τα log rank tests. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS version 10.

Αποτελέσματα

A. Διάμεσες τιμές στους ασθενείς με τοπική και μεταστατική νόσο

Στον Πίνακα 3 καταγράφονται αναλυτικώς τα επίπεδα του CYFRA 21-1 στον ορό των δύο ομάδων ασθενών με τοπική και μεταστατική νόσο καθώς και των φυσιολογικών μαρτύρων. Παρατηρήθηκε στατιστικώς μεγάλη αύξηση στην ομάδα των ασθενών με μεταστατική νόσο (19.71 ± 25.36

Πίνακας 3. Επίπεδα του CYFRA 21-1 στον ορό ασθενών με τοπική και μεταστατική νόσο καθώς και στην ομάδα ελέγχου (control)

Παράμετρος	Τιμές ± SD			P
	Control (n=33)	Τοπική νόσος (n=56)	Μεταστατική νόσος (n=86)	
CYFRA 21-1 (ng/mL)	0.57 ± 0.30	2.35 ± 6.23*	19.71 ± 25.36	<0.0001

* χωρίς στατιστική διαφορά ανάμεσα στις ομάδες ελέγχου και ασθενών με τοπική νόσο

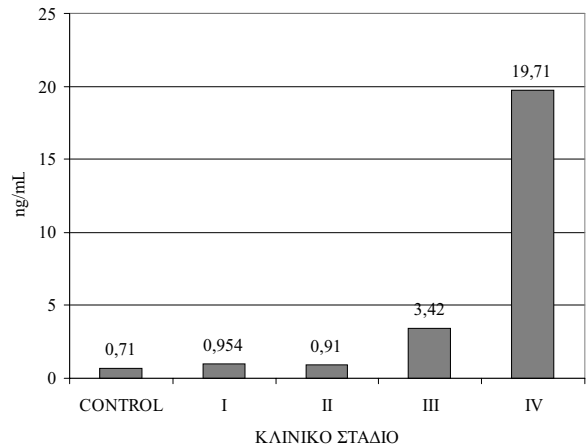
ng/mL) συγκριτικώς με αυτή των ασθενών με νόσο εντοπισμένη στην ουροδόχο κύστη (2.35±6.23 ng/mL) (p<0.0001).

Η στατιστική αυτή παρατήρηση παρέμεινε ίδια και όταν ο υπολογισμός έγινε με βάση τον αριθμό ασθενών με φυσιολογικές έναντι ασθενών με παθολογικές τιμές του CYFRA 21-1 (chi-square test) (Πίνακας 4). Έτσι, από την ομάδα των ασθενών με τοπική νόσο συνολικώς μόνο 4 (7.1%) είχαν παθολογικές τιμές CYFRA 21-1, έναντι 57 (66.3%) των ασθενών με μεταστατική νόσο (p<0.001). Στην ομάδα των φυσιολογικών μαρτύρων, κανένας δεν βρέθηκε με παθολογικά επίπεδα CYFRA 21-1.

Στο Σχήμα 1 φαίνεται η διακύμανση των επιπέδων του CYFRA 21-1 αναλόγως του κλινικού σταδίου της νόσου. Δεν υπήρξε στατιστική διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με τοπική νόσο και φυσιολογικούς μάρτυρες (p=0.964), ενώ βρέθηκε μεγάλη διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με μεταστατική έναντι τοπική νόσο και με την ομάδα control (p<0.0001).

B. Μεταστατική νόσος

Σε παραγοντική ανάλυση δεν υπήρξε καμιά στατιστική διαφοροποίηση των επιπέδων του CYFRA 21-1 αναλόγως της διαφοροποίησης του όγκου (Πίνακας 5). Ειδικώς στην ομάδα των ασθενών με μεταστατική νόσο έγινε ανάλυση των υποομάδων ασθενών με λεμφαδενικές (T_{any}N₁₋₃M₀) και σπλαγχνικές (T_{any}N_{any}M₁) μεταστάσεις και βρέθηκε ότι, αυξανόμενου του νεοπλασματικού φορτίου αυξάνουν τα επίπεδα ορού του CYFRA 21-1 (p<0.047), καθώς επίσης και ο αριθμός των ασθενών



Σχήμα 1. Επίπεδα του CYFRA 21-1 αναλόγως του κλινικού σταδίου της νόσου

ών με παθολογικά επίπεδα ορού του CYFRA 21-1 (p<0.023) (Πίνακες 6 και 7).

Γ. Επίπτωση στην επιβίωση ασθενών με μεταστατική νόσο

Στο σύνολο των ασθενών, η διάμεση ολική επιβίωση αυτών με τοπική νόσο ήταν 37 (95% CI: 32-41) μήνες και αυτών με μεταστατική νόσο 13 (95% CI: 11-16) μήνες (log rank test, p<0.0001) (Σχήμα 2)

Στην ομάδα των ασθενών με μεταστατική νόσο, η ολική διάμεση επιβίωση των ασθενών με παθολογικά επίπεδα CYFRA 21-1 ήταν 11±1 μήνες και αυτών με φυσιολογικά επίπεδα 18±3 μήνες (log rank test, p=0.0072) (Σχήμα 3)

Πίνακας 4. Φυσιολογικά και παθολογικά επίπεδα του CYFRA 21-1 σε ασθενείς με τοπική ή μεταστατική νόσο

Παράμετρος	n	Ασθ με φυσιολογικά επίπεδα (%)	Ασθ με παθολογικά επίπεδα (%)	p
CYFRA 21-1				
φυσιολογικοί μάρτυρες	33	33 (100)	0 (0)	
τοπική νόσος	56	52 (92.9)	4 (7.1)	0.964
μεταστατική νόσος	86	29 (33.7)	57(66.3)	<0.001

Πίνακας 5. Επίπτωση της διαφοροποίησης στα επίπεδα CYFRA 21-1 ασθενών με μεταστατική νόσο

Παράμετρος	Διαφ/ση	n	Τιμές		p
			Φυσ	Παθ	
CYFRA 21-1	2	6	2	4	0.711
	3	49	16	33	
	4	21	9	12	

Συντμήσεις: ΔΙΑΦ/ΣΗ: διαφοροποίηση, ΦΥΣ: φυσιολογικές τιμές, ΠΑΘ: παθολογικές τιμές

Πίνακας 6. Διάμεσες τιμές ± Standard Deviation των διαφόρων παραμέτρων στις υποομάδες των ασθενών κλινικού σταδίου IV (λεμφαδενικές έναντι σπλαγχνικές μεταστάσεις)

Παράμετρος	Ομάδα	n	Τιμές ± SD	p
CYFRA 21-1 (ng/mL)	$N_{any}M_1$	43	25.14 ± 29.66	0.047
	$N_{1-3}M_0$	43	14.29 ± 19.02	

Συντμήσεις: N_{1-3} : παρουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, M_0 : χωρίς σπλαγχνικές μεταστάσεις, M_1 : παρουσία σπλαγχνικών μεταστάσεων

Πίνακας 7. Συγκριτική μελέτη του CYFRA 21-1 (παθολογικές έναντι φυσιολογικών τιμών) σε ασθενείς με λεμφαδενικές μόνο μεταστάσεις ($T_{any}N_{+}M_0$) έναντι αυτών με σπλαγχνικές μεταστάσεις ($T_{any}N_{any}M_1$)

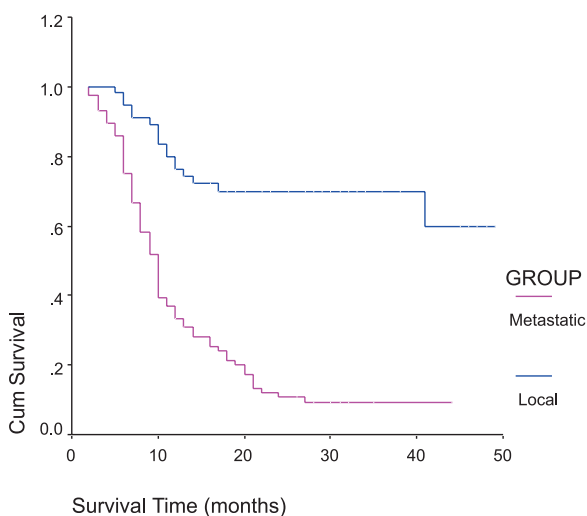
Παράμετρος	Ομάδα	n	Τιμές		p
			Φυσ	Παθ	
CYFRA 21-1	$N_{any}M_1$	43	9	34	0.023
	$N_{1-3}M_0$	43	20	23	

Συντμήσεις: M_1 : ασθενείς με σπλαγχνικές μεταστάσεις ($T_{any}N_{any}M_1$), $N_{1-3}M_0$: ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις, ΦΥΣ: φυσιολογικές τιμές, ΠΑΘ: παθολογικές τιμές

Δ. Διακύμανση των τιμών κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας

Όπως προαναφέρθηκε, σε 49 ασθενείς με μεταστατική νόσο (Πίνακας 2) εφαρμόστηκε χη-

μειοθεραπεία. Από τους ασθενείς αυτούς με πλήρη και μερική ανταπόκριση καταμετρήθηκαν 9, με σταθερή νόσο 13 και με επιδείνωση της νόσου 27 ασθενείς. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 8, η διακύμανση των τιμών του CYFRA 21-1 έδειξε

**Σχήμα 2.** Καμπύλες επιβίωσης κατά Kaplan-Meier των ασθενών με τοπική και μεταστατική νόσο ($p < 0.0001$)**Σχήμα 3.** Διάμεση επιβίωση ασθενών με μεταστατική νόσο αναλόγως των φυσιολογικών ή παθολογικών τιμών CYFRA 21-1, $p: 0.0072$

Πίνακας 8. Η διακύμανση των διαμέσων τιμών του CYFRA 21-1 αναλόγως της απάντησης των ασθενών με μεταστατική νόσο στη χημειοθεραπεία

Παράμετρος	Πλήρης/Μερική Ύφεση (n=9)			Σταθερή Νόσος (n=13)			Επιδεινούμενη νόσος (n=27)		
	Προ-	Μετα-	p	Προ-	Μετα-	p	Προ-	Μετα-	p
CYFRA 21-1 (ng/mL)	8.11	3.93	0.008	5.84	5.89	0.463	8.69	29.31	<0.001

Συντμήσεις: Προ-: τιμές προ της έναρξης της χημειοθεραπείας, Μετα-: τιμές κατά την διαπίστωση της απάντησης στη χημειοθεραπεία

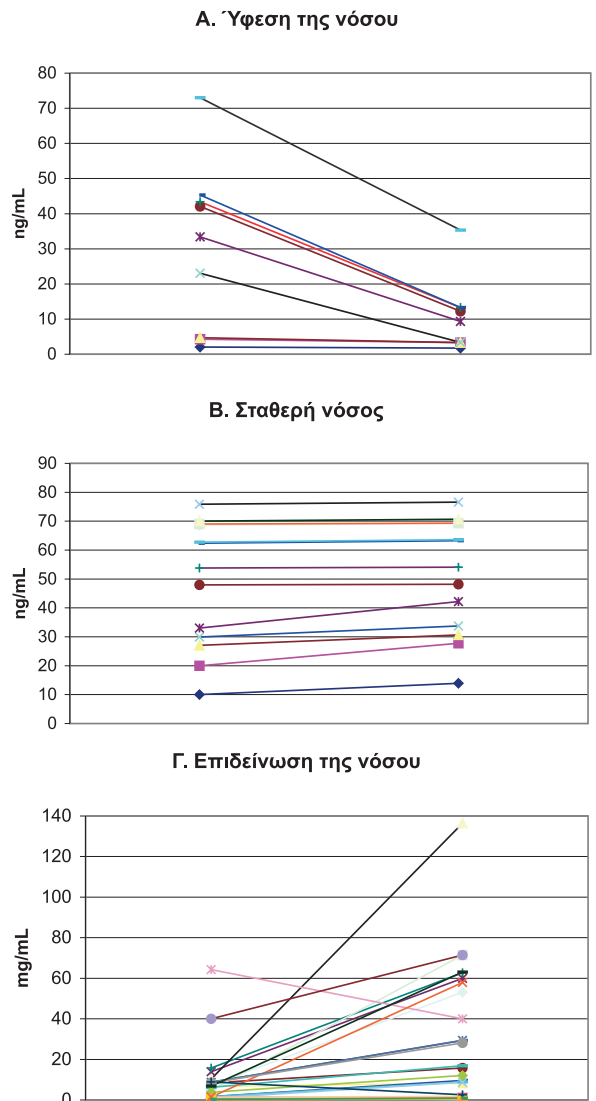
Ιδιαίτερη αξιοπιστία στην απάντηση των ασθενών στη χημειοθεραπεία. Τα επίπεδα CYFRA 21-1 είχαν πτωτική τάση στους ασθενείς που απάντησαν (από 8.11 ng/mL σε 3.93 ng/mL, $p=0.008$), σταθερότητα στους ασθενείς με σταθερή νόσο (από 5.84 ng/mL σε 5.89 ng/mL, $p=0.463$) και αυξητικές τάσεις στους ασθενείς με επιδείνωση (από 8.69 ng/mL σε 29.31 ng/mL, $p<0.0001$). Τις παραπάνω μεταλλαγές στα επίπεδα του CYFRA 21-1 μπορεί να δει κανείς διαγραμματικά στο Σχήμα 4.

Συζήτηση

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι η συχνότερη νεοπλασία του ουροποιητικού συστήματος, αλλά δυστυχώς δεν έχουν βρεθεί ακόμη ευαίσθητοι καρκινικοί δείκτες για τη διάγνωση και παρακολούθηση των νεοπλασματικών ασθενών κατ' αναλογία με άλλα νεοπλάσματα του ίδιου συστήματος (PSA για τον καρκίνο του προστάτου, AFP, βHCG για τους ορχικούς όγκους). Η διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών αυτών γίνονται βασικώς με τη κυστεοσκόπηση, κυτταρολογική εξέταση ούρων και λήψη βιοψίας από τη κύστη. Έτσι, προσπάθειες για την ανεύρεση μιας απλής, αναίμακτης και ευαίσθητης μεθόδου διάγνωσης και παρακολούθησης των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι ευπρόσδεκτες.

Η ανίχνευση του θραύσματος της κυτοκερατίνης 19 δεν είναι ειδική συγκεκριμένου νεοπλάσματος, δεδομένου ότι η κυτοκερατίνη 19 εκφράζεται σε πολλούς ιστούς²⁵. Σε ασθενείς με διάφορες νεοπλασίες έχουν ανευρεθεί υψηλά προθεραπευτικά επίπεδα CYFRA 21-1. Έτσι, ο CYFRA 21-1 δεν μπορεί να θεωρηθεί ειδικός δείκτης. Στη μελέτη μας έγινε ποσοτική καταμέτρηση της διαλυτού τμήματος (θραύσματος) της κυτοκερατίνης 19, επονομαζόμενου CYFRA 21-1, με τη χρήση μονής φάσης ραδιοαναστολογικής μεθόδου. Έγινε συσχέτιση των επιπέδων του

CYFRA 21-1 με το κλινικό στάδιο και την διαφοροποίηση του όγκου, υπολογίστηκε η επίπτωση της παραμέτρου στην επιβίωση των ασθενών και



Σχήμα 4. Διακύμανση των τιμών CYFRA 21-1 αναλόγως της απάντησης της νόσου στη χημειοθεραπεία

στην ομάδα των ασθενών με μεταστατική νόσο εκτιμήθηκε η ευαισθησία του κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας. Διαπιστώθηκε ότι στους ασθενείς με νόσο εντοπισμένη μέσα στην ουροδόχο κύστη και χωρίς μεταστάσεις ($pT_{1-4a}N_0M_0$, κλινικά στάδια I,II,III) τα επίπεδα του CYFRA 21-1 παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα και χωρίς ουσιαστική στατιστική διαφορά από τα επίπεδα φυσιολογικών μαρτύρων. Αυτό, κατά τη γνώμη μας, δείχνει την αναποτελεσματικότητα της μεθόδου στην διάγνωση του καρκίνου της ουροδόχου κύστης σε αρχικά στάδια. Η αύξηση, όμως, του νεοπλασματικού φορτίου με μεταστάσεις σε λεμφαδένες ή/και μακρινές εντοπίσεις συνοδεύτηκε με μεγάλη αύξηση των επιπέδων του CYFRA 21-1. Τα 66% των ασθενών με μεταστατική νόσο είχαν παθολογικές τιμές CYFRA 21-1 έναντι 7% των ασθενών με νόσο περιορισμένη στη κύστη και 0% των φυσιολογικών μαρτύρων. Ο Stieber et al²⁶, σε ανάλογη πρόωπη μελέτη του 1996 με 88 ασθενείς, υπολόγισε ότι παθολογικές τιμές CYFRA 21-1 στον ορό ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης είχαν το 21% σταδίου I, 33% σταδίου II και 31% σταδίου III. Όμως, τα ποσοστά αυτά στους ασθενείς σταδίου IV βρήκαν ότι ανέρχονται στο 71% των ασθενών. Τα υψηλότερα από τα δικά μας ποσοστά θετικών δειγμάτων που ανακοινώθηκαν στη μελέτη αυτή (ιδιαίτερος στα πρώτα στάδια) ίσως να οφείλονται στο χαμηλό επίπεδο φυσιολογικών τιμών (τιμές cutoff: 2.6 ng/mL) που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη αυτή. Καμιά ανάλυση δεν έγινε αναφορικά με την επίπτωση της διαφοροποίησης ή συσχέτιση με επιβίωση ή ανταπόκριση στη θεραπεία. Σε άλλη μελέτη από το Πανεπιστήμιο του Τόκιο με 58 ασθενείς με διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης, η αύξηση του μεγέθους του πρωτοπαθούς όγκου συνδυάστηκε παρομοίως με προοδευτική άνοδο των τιμών του CYFRA 21-1²⁷. Αντιθέτως, ο Pariente et al²⁸, διαπίστωσε μικρή, αλλά στατιστικώς σημαντική αύξηση των επιπέδων CYFRA 21-1 σε ασθενείς με όγκους pT_a , pT_{1-3} συγκριτικώς με φυσιολογικούς μάρτυρες (2.7 ± 0.9 ng/mL έναντι 0.6 ± 0.04 ng/mL αντιστοίχως, $p=0.0001$) και μεγάλη αύξηση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο (pT_3M_+) (21.9 ± 8.6 ng/mL, $p<0.005$). Τα ευρήματα της μελέτης αυτής μπορούν να θεωρηθούν ανάλογα με τα δικά μας, αν ληφθεί υπ' όψιν ότι στην ομάδα των ασθενών με τοπική ενδοκυστική νόσο η διάμεση τιμή του CYFRA 21-1 ήταν κάτω των φυσιολογικών ορίων που έθεσαν οι συγγραφείς (φυσιολογικές τιμές <3.3 ng/mL). Και στη μελέτη αυτή δεν έγινε ανάλυση επίπτωσης της διαφορο-

ποίησης του όγκου στις τιμές CYFRA 21-1 ορού. Σε μια άλλη, πλέον αναλυτική, Ιαπωνική μελέτη, ο Morita et al²⁹ διαπίστωσε την προοδευτική αύξηση των επιπέδων CYFRA 21-1 ορού ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης. Οι διάμεσες τιμές που ανακοίνωσαν στις 3 ομάδες ασθενών με νόσο pT_{a-1} , pT_{2-3} χωρίς μεταστάσεις και pT_{2-4} με μακρινές μεταστάσεις ήταν 2.0 ± 0.8 , 5.6 ± 5.0 και 15.1 ± 23.0 ng/mL αντιστοίχως. Επίσης, διαπίστωσαν σημαντική αύξηση των επιπέδων του CYFRA 21-1 αυξανόμενου του επιπέδου της διαφοροποίησης. Στην ίδια μελέτη φάνηκε αύξηση των τιμών σε ασθενείς με επιδείνωση της νόσου και σημαντική μείωση σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διουρηθρική αφαίρεση του κυστικού όγκου και σε χημειοθεραπείες. Τέλος, ασθενείς με τιμές CYFRA 21-1 <3.5 ng/mL είχαν στατιστικώς καλύτερη διάμεση επιβίωση αυτών με τιμές >3.5 ng/mL (log rank test, $p<0.0001$). Τα ευρήματα – όσον αφορά την επίπτωση στην επιβίωση, αλλά και την εξέλιξη κατά την θεραπεία- της μελέτης αυτής είναι παρόμοια με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης στην οποία οι ασθενείς μας με παθολογικά επίπεδα CYFRA 21-1 είχαν στατιστικώς δυσμενέστερη επιβίωση από τους υπολοίπους με φυσιολογικά επίπεδα και στην οποία ο υπό έρευνα δείκτης, κατά τη διάρκεια των χημειοθεραπειών, έδειξε αξιόλογη ευαισθησία στην απάντηση, έτσι ώστε να θεωρηθεί αξιόλογο εργαλείο για τη παρακολούθηση ασθενών με μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Η αξία του CYFRA 21-1 στην παρακολούθηση της απόκρισης στη θεραπεία έχει διαπιστωθεί και σε άλλες νεοπλασίες. Σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή/και εγχείρηση τα επίπεδα CYFRA 21-1 του ορού ακολούθησαν την κλινική πορεία της νόσου³⁰. Επίσης, σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος, βρέθηκε ότι υπάρχει άμεση συσχέτιση ανάμεσα στα επίπεδα CYFRA 21-1 και την ανταπόκριση σε διάφορες θεραπευτικές μεθόδους^{31,32}. Άμεση σχέση παθολογικών τιμών CYFRA 21-1 και δυσμενούς επιβίωσης έχει φανεί και σε άλλες μελέτες με τη μέτρηση του CYFRA 21-1 σε ασθενείς με καρκίνο πνεύμονος³³ και καρκίνο ωοθηκών³⁴.

Επιγραμματικώς, όπως φαίνεται από τα παραπάνω, παρά τις ολιγάριθμες δημοσιεύσεις και συμφώνως με τη δική μας εμπειρία πιστεύουμε ότι ο CYFRA 21-1 είναι ένας μη ειδικός, αλλά ευαίσθητος δείκτης και συστήνεται για την παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης και ιδίως στη μεταστατική νόσο.

ABSTRACT

CH. ANDREADIS, G. GALAKTIDOU S. TOULOUPIDIS, A. KORTSARIS, D. MOURATIDOU:
Serum cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) as tumour marker in patients with invasive urinary bladder cancer

Objectives: Cytokeratin fragments are soluble and their serum levels could be used as tumour markers to monitor cancer patients. Many cytokeratin subunits are expressed by urinary bladder tumours. *Material and methods:* The cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1) was measured by a double-antibody sandwich ELISA technique, in the sera of 142 patients with invasive urinary bladder cancer. Fifty-six patients had local disease ($T_{1-4a}N_0M_0$) and 86 had metastatic disease. Thirty-three healthy volunteers constituted the control group. In a subgroup of 49 patients with metastatic disease, that was treated with chemotherapy, serum levels of CYFRA 21-1 were measured before the beginning of treatment and afterwards the documentation of response. *Results:* High serum CYFRA 21-1 levels were found in 0% of the control group, in 7% of group with local disease and in 66% of patients with metastatic disease ($p < 0.001$). CYFRA 21-1 levels were not correlated with tumour differentiation. Patients with high CYFRA 21-1 levels had a statistically worse overall survival. A serial follow-up study during chemotherapy demonstrated a clear correlation between CYFRA 21-1 levels and tumour response. *Conclusion:* The present study showed that CYFRA 21-1 is a sensitive marker of development and response to treatment of invasive urinary bladder cancer and is recommended for the follow-up of patients mainly with metastatic disease. **Key-words:** Cytokeratin 19, CYFRA 21-1, urinary bladder cancer, tumour marker. **Forum of Clinical Oncology 3 (3-4):182-190, 2004.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Park SY, Kim HS, Hong EK, Kim WH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Hum Pathol* 2002; 33(11): 1078-1085
2. Vaidya MM, Borges AM, Pradhan SA, Bhisey AN. Cytokeratin expression in squamous cell carcinomas of the tongue and alveolar mucosa. *Eur J Cancer B Oral Oncol.* 1996; 32B(5): 333-336
3. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M. Expression of calretinin, thrombomodulin, keratin 5, and mesothelin in lung carcinomas of different types: an immunohistochemical analysis of 596 tumors in comparison with epithelioid mesotheliomas of the pleura. *Am J Surg Pathol* 2003; 27(2): 150-158
4. Maddox P, Sasieni P, Szarewski A, Anderson M, Hanby A. Differential expression of keratins 10, 17, and 19 in normal cervical epithelium, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. *Clin Pathol* 1999; 52(1): 41-46
5. Sundstrom BE and Stigbrand TI. Cytokeratins and tissue polypeptide antigen. *Int J Biol Markers* 1994; 9: 102-108
6. Southgate J, Harnden P, Trejdosiewicz LK. Cytokeratin expression patterns in normal and malignant urothelium: a review of the biological and diagnostic implications. *Histol Histopathol* 1999; 14(2): 657-664
7. Moll R, Achtstatter T, Becht E, et al. Cytokeratins in normal and malignant transitional epithelium. Maintenance of expression of urothelial differentiation features in transitional cell carcinomas and bladder carcinoma cell culture lines. *Am J Pathol* 1988; 132(1): 123-144
8. Ramaekers F, Huysmans A, Moesker O, et al. Cytokeratin expression during neoplastic progression of human transitional cell carcinomas as detected by a monoclonal and a polyclonal antibody. *Lab Invest* 1985; 52(1): 31-38
9. Grenier J, Pujol JL, Guilleux F, et al. CYFRA 21-1, a new marker of lung cancer. *Mucl Med Biol* 1994; 21(3): 471-476
10. Muraki M, Tohda Y, Iwanaga T, et al. Assessment of serum CYFRA 21-1 in lung cancer. *Cancer* 1996; 77(7): 1274-1277
11. Takei Y, Minato K, Tsuchiya S, et al. CYFRA 21-1: an indicator of survival and therapeutic effect in lung cancer. *Oncology* 1997; 54(1): 43-47
12. Bonfrer JM, Schouwink JH, Korse CM, Baas P. Cyfra 21-1 and TPA as markers in malignant mesothelioma. *Anticancer Res* 1997; 17: 2971-2974

13. Ho S, Leung WT, Yuen J, Johnson PJ. Serum level of CYFRA 21-1 in nasopharyngeal carcinoma and its possible role in monitoring of therapy. *Eur J Cancer* 1996; 32B: 377-380
14. Maass JD, Hoffmann-Fazel A, Goeroegh T, et al. Cyfra 21-1: a serological help for detection of distant metastases in head and neck cancer. *Anticancer Res* 2000; 20: 2241-2244
15. Yamamoto K, Oka M, Hayashi H, et al. CYFRA 21-1 is a useful marker for esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1647-1655
16. Nakata B, Chung YS, Kato Y, et al. Clinical significance of serum CYFRA 21-1 in gastric cancer. *Br J Cancer* 1996; 73(12): 1529-1532
17. Wu F, Nishioka M, Fujita J, et al. Expression of cytokeratin 19 in human hepatocellular carcinoma cell lines. *Int J Oncol* 2002; 20: 31-37
18. Bonfrer JM, Gaarenstroom KN, Korse CM, et al. Cyfra 21-1 in monitoring cervical cancer: a comparison with tissue polypeptide antigen and squamous cell carcinoma antigen. *Anticancer Res* 1997; 17: 2329-2334
19. Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Significance of the tumor markers CA 125II, CA 72-4, CASA and CYFRA 21-1 in ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2743-2746
20. Nakata B, Ogawa Y, Ishikawa T, et al. Serum CYFRA 21-1 is one of the most reliable tumor markers for breast carcinoma. *Cancer* 2000; 89: 1285-1290
21. Theyer G, Durer A, Theyer U, et al. Measurements of free and total PSA, TPS, and CYFRA 21-1 in prostate cancer patients under intermittent androgen suppression therapy. *Prostate* 1999; 41(2): 71-77
22. Pariente JL, Bordenave L, Michel P, et al. Initial evaluation of CYFRA 21-1 diagnostic performances as a urinary marker in bladder transitional cell carcinoma. *J Urol* 1997; 158(2): 338-341
23. American Joint Committee on Cancer. Urinary bladder: In Fleming ID, ed. *AJCC cancer staging manual*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1997: 241
24. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, et al. Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981; 47: 207-214
25. Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al. The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* 1982; 31: 11-24
26. Stieber P, Schmeller N, Schambeck C, et al. Clinical relevance of CYFRA 21-1, TPA-IRMA and TPA-LIA-mat in urinary bladder cancer. *Anticancer Res* 1996; 16(6B): 3793-3798
27. Senga Y, Kimura G, Hattori T, Yoshida K. Clinical evaluation of soluble cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1) in serum and urine of patients with bladder cancer. *Urology* 1996; 48(5): 703-710
28. Pariente JL, Bordenave L, Jacob F, et al. Analytical and prospective evaluation of urinary cytokeratin 19 fragment in bladder cancer. *J Urol* 2000; 163(4): 1116-1119
29. Morita T, Kikuchi T, Hashimoto S, et al. Cytokeratin-19 fragment (CYFRA 21-1) in bladder cancer. *Eur Urol* 1997; 32(2): 237-244
30. Doweck J, Barak M, Greenberg E, et al. Cyfra 21-1. A new potential tumor marker for squamous cell carcinoma of head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995; 121: 177-181
31. Takada M, Masuda N, Matsuura E, et al. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay. *Br J Cancer* 1995; 71(1): 160-165
32. Koga H, Eguchi K, Shinkai T, et al. Preliminary evaluation of the new tumor marker, CYFRA 21-1, in lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol* 1994; 24(5): 263-268
33. Pujol JL, Grenier J, Daures JP, et al. Serum fragment of cytokeratin subunit 19 measured by CYFRA 21-1 immunoradiometric assay as a marker of lung cancer. *Cancer Res* 1993; 53(1): 61-66
34. Hasholzner U, Baumgartner L, Stieber P, et al. Significance of the tumour markers CA 125 II, CA 72-4, CASA and CYFRA 21-1 in ovarian carcinoma. *Anticancer Res* 1994; 14(6B): 2743-2746

Θηλώδες και συμπαγές νεόπλασμα του παγκρέατος (όγκος Gruber Frantz)

*Μ. Βαρβουτσή¹, Δ. Μπουχούτσου¹, Α. Πουρτσίδης¹, Μ. Μπάκα¹, Α. Μιχαήλ², Μ. Κατσικάρη³,
Ε. Ανδρουλακάκης⁴, Ε. Κοσμίδη⁵.*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Περιγράφονται τρεις περιπτώσεις συμπαγούς κυστικού ψευδοθηλωματώδους νεοπλασματος του παγκρέατος (Pseudo papillary and solid epithelial neoplasm- PSEN) ή όγκος Gruber Frantz, σε κορίτσια 11.5-14.5 ετών, κατά την διάρκεια της περιόδου 2000-2002. Την ίδια χρονική περίοδο 52 παιδιά με όγκο κοιλιάς διαγνώστηκαν στο τμήμα μας. Και οι τρεις ασθενείς είχαν ιστορικό βραχείας διάρκειας (περίπου ενός μηνός) και περιέγραφαν αίσθημα βάρους στο επιγάστριο, διάχυτα ακαθόριστα κοιλιακά άλγη και εντύπωση μορφώματος κατά την αυτοψηλάφηση της κοιλιάς σε θέση οριζόντιας κατάκλισης. Οι ασθενείς μετά τον ανάλογο κλινικό, απεικονιστικό έλεγχο και την εξέταση βιολογικών δεικτών (βανιλβανδελικού οξέος – VMA- ομοβαλινικού οξέος- HVA- ούρων, α-fetoprotein, β-χοριακής γοναδοτροπίνης –HCG- ορού), υπεβλήθησαν σε ερευνητική λαπαροτομία όπου διαπιστώθηκε μεγάλος όγκος (10,12 και 13 εκ.) με ίδια κάψα εξορμώμενος από την ουρά του παγκρέατος σε 2 και την κεφαλή σε 1 ασθενή. Η ιστολογική εξέταση έδειξε PSEN με θετική έκφραση σε α1-αντιχμοθρυψίνη (2/3), στην βιμεντίνη (2/3) και χαμηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki-67). Και στις τρεις ασθενείς κατέστη δυνατή η μακροσκοπική και μικροσκοπική εξαίρεση του όγκου και δεν απαιτήθηκε περαιτέρω θεραπεία. Η μέχρι σήμερα παρακολούθηση με κλινικές και απεικονιστικές εξετάσεις έδειξε πλήρη ύφεση της νόσου 25, 29 και 40 μήνες αντίστοιχα. Οι περιπτώσεις αυτές παρουσιάζονται λόγω της σπανιότητας του όγκου αυτού (στην διεθνή βιβλιογραφία έχουν περιγραφεί λιγότερες από 100 παιδιατρικές περιπτώσεις) ωστόσο πρέπει να λαμβάνεται υπόψη στην διαφορική διάγνωση κοιλιακής μάζας κυρίως της άνω κοιλιάς σε θήλεις εφήβους με καλή γενική κατάσταση. **Λέξεις κλειδιά:** Όγκος GRUBER FRANTZ, όγκοι παγκρέατος. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2004, 3 (3-4):191-195.**

¹Ογκολογικό τμήμα Νοσοκομείου Παιδών Π & Α Κυριακού. Αθήνα, ²Παθολογοανατομικό εργαστήριο Νοσοκομείου Παιδών Π & Α Κυριακού, ³Ακτινολογικό Εργαστήριο Νοσοκομείου Παιδών Π & Α Κυριακού, ⁴Α' Χειρουργική κλινική Νοσοκομείου Παιδών Π & Α Κυριακού Αλληλογραφία: Μ. Βαρβουτσή, Επιμελήτρια Α', Νοσοκομείου Παιδών Π & Α Κυριακού, Ογκολογικό τμήμα Θηβών και Λειβαδείας, ΤΤ 11527, Αθήνα, Τηλ. 210 7707775

Εισαγωγή

Οι πρωτοπαθείς παγκρεατικοί όγκοι στα παιδιά είναι γενικώς πολύ σπάνιοι. Εξαιρετικά σπάνιοι κακοήθεις όγκοι είναι οι ψευδοθηλωματώδεις, που αντιπροσωπεύουν το 2-3% όλων των πρωτοπαθών παγκρεατικών όγκων σε όλες τις ηλικίες. Στην βιβλιογραφία οι όγκοι αυτοί αναφέρονται ως συμπαγής ψευδοθηλωματώδης όγκος του παγκρέατος ως όγκος PSEN και ως όγκος

Gruber Frantz.. Στη διεθνή βιβλιογραφία έως σήμερα έχουν περιγραφεί λιγότερες από 100 παιδιατρικές περιπτώσεις¹⁻⁴, ενώ σε όλες τις ηλικίες έχουν αναφερθεί περίπου 174. Οι όγκοι αυτοί προσβάλλουν κυρίως νεαρές γυναίκες,σπάνια άνδρες³, συμπεριφέρονται δυνητικώς ως κακοήθεις,υποτροπιάζουν τοπικά ενώ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις μεταστάσεων⁵. Η πλήρης εξαίρεση αποτελεί την θεραπεία εκλογής. Οι ανοσοϊστοχημικές μελέτες και η μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο μπορούν να διαχωρίσουν τους όγκους αυτούς από άλλα παγκρεατικά νεοπλάσματα.Οι όγκοι PSEN προέρχονται από αρχέγονα κύτταρα ικανά να διαφοροποιηθούν σε εξωκρινείς και ενδοκρινείς αδένες⁶.

Κατά την χρονική περίοδο 2000-2002 στο ογκολογικό τμήμα του Νοσοκομείου Παίδων "Αγλαΐα Κυριακού",διαγνώστηκαν σε 3 παιδιά όγκοι του παγκρέατος του τύπου Gruber- Frantz. Κατά την ίδια χρονική περίοδο όγκοι με κοιλιακή εντόπιση διαπιστώθηκαν σε 49 επιπλέον παιδιά. Οι όγκοι αυτοί ήταν νευροβλάστωμα σε 15, νεφροβλάστωμα σε 15, κοιλιακό μη Hodgkin λέμφωμα σε 9, όγκος από αρχέγονα γεννητικά κύτταρα σε 7 και όγκοι προερχόμενοι από τα μαλακά μόρια σε 3.

Από τα 52 παιδιά,τα 25 ήταν αγόρια και τα 27 κορίτσια ηλικίας από την γέννηση μέχρι 15 χρόνων.Έξι από τα κορίτσια ήταν έφηβες ηλικίας 12-15 χρόνων και στα 3 από αυτά, όπως αναφέρθηκε, διαπιστώθηκε όγκος Gruber- Frantz.

Περίπτωση πρώτη

Κορίτσι 13 χρονών σε άριστη γενική κατάσταση προσήλθε στο νοσοκομείο λόγω αισθήματος βάρους στο επιγάστριο και αφού μόνη της ψηλάφησε ανώδυνη μάζα στο άνω ήμισυ της κοιλίας.. Στην κλινική εξέταση επιβεβαιώθηκε η παρουσία μάζας διαστάσεων 10x12cm στην άνω αριστερή κοιλιακή χώρα η οποία ήταν υπόσκληρη, ανώδυνη,ακίνητη, μεγάλου μεγέθους που κατέληγε στην μέση γραμμή. Ο απεικονιστικός έλεγχος με υπερηχογράφημα έδειξε την ύπαρξη μορφώματος διαστάσεων 10x7.5cm ομοιογενούς υψής χωρίς αποτιτανώσεις ή τήξεις και χωρίς να είναι δυνατή η διαπίστωση του οργάνου από το οποίο εξορμάτο.

Η αξονική τομογραφία της άνω κοιλίας έδειξε εκτεταμένη συμπαγή μάζα καλώς περιγεγραμμένη στον αριστερό οπισθοπεριτοναϊκό χώρο διαστάσεων 10 x12 εκ. η οποία παρεκτοπιζονταν προς τα πρόσω του στομάχου και της αγκύλης

του δωδεκαδάκτυλου ενώ η ουρά του παγκρέατος δεν απεικονίζονταν. Η αριστερή κολική καμπή και το κατιόν ελέγχονταν παρεκτοπισμένα χωρίς ιδιαίτερες διηθήσεις. Ο εργαστηριακός έλεγχος που περιελάμβανε εξέταση των βιολογικών δεικτών VMA και HVA ούρων, a-fetoprotein, β-χοριακή γοναδοτροπίνη και το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο ήταν φυσιολογικός. Η ασθενής υπεβλήθη σε αφαίρεση της μάζας,η οποία εντοπιζόταν στην περιοχή μεταξύ του μείζονος τόξου του στομάχου,του σπληνός και της αριστερής κολικής καμπής, εμπροσθεν του νεφρού και είχε στερρή πρόσφυση προς την ουρά του παγκρέατος. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι ο όγκος ο οποίος έφερε ίδια κάψα και είχε εξαιρεθεί πλήρως, εμφάνιζε πυκνές αθροίσεις μεσαίου μεγέθους πολυγωνικών ή επιμήκων κυττάρων με ωσειδή πυρήνα και άφθονο διαυγές έως ηωσινόφιλο πρωτόπλασμα. Τα κύτταρα διατάσσονταν προσανατολισμένα γύρω από αγγειοσυνδετικούς άξονες προσδίδοντας ψευδοθλώδη μικροσκοπική διαμόρφωση. Πυρηνοκίνησιες δεν παρατηρήθηκαν. Ανοσοϊστοχημικώς τα κύτταρα είχαν θετική έκφραση στην βιμεντίνη και στην 1α-αντιχυμοθρυψίνη και είχαν χαμηλό δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού (Ki -67). Η διάγνωση του όγκου ήταν κυστικό συμπαγές ψευδοθλωματώδες νεόπλασμα του παγκρέατος (solid cystic papillary epithelial neoplasm-PSEN) ή όγκος Gruber- Frantz. Η ασθενής παρακολουθείται περιοδικά και 40 μήνες μετά την διάγνωση παραμένει ελεύθερη νόσου.

Περίπτωση δεύτερη

Κορίτσι ηλικίας 12 χρονών σε άριστη γενική κατάσταση, παρουσίασε αίσθημα βάρους στην κοιλιά και ακαθόριστα κοιλιακά άλγη και ψηλάφησε μόνη της μάζα στην άνω κοιλία. Στην κλινική εξέταση ψηλαφήθηκε μάζα στην άνω αριστερή κοιλιακή χώρα υπόσκληρη, ανώδυνη, ακίνητη, μεγέθους 14 x11 εκ. που περνούσε την μέση γραμμή. Στον απεικονιστικό έλεγχο με υπερηχογράφημα και αξονική τομογραφία κοιλίας διαπιστώθηκε μάζα 13 x 11εκ. που ερχόταν σε επαφή με το σώμα και την ουρά του παγκρέατος.Ο εργαστηριακός έλεγχος με βιολογικούς και νεοπλασματικούς δείκτες ήταν αρνητικός. Η ασθενής υπεβλήθη σε χειρουργική αφαίρεση της μάζας μαζί με την ουρά του παγκρέατος. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για παγκρεατικό νεόπλασμα που περιείχε πυκνές αθροίσεις ομοιομόρφων πολυγωνικών κυττάρων τα οποία δια-

τάσσονται περίξ λεπτών κατά το πλείστον αγγειοσυνδετικών αξόνων και δημιουργούν ψευδοθηλώδη αρχιτεκτονική μορφολογία. Πυρηνοκινήσεις δεν παρατηρήθηκαν. Ανοσοιστοχημικώς τα κύτταρα είχαν θετική έκφραση στην α1-αντιχυμοθρυψίνη ενώ αρνητική ήταν η απάντηση στους δείκτες βιμεντίνη, επιφανειακό μεμβρανικό αντιγόνο (EMA), MIC2, GFAP, Chromogranin, Synaptophysin, Keratin10, και στο CEA. Η διαγνώση του όγκου ήταν κυστικό συμπαγές ψευδοθηλωματώδες νεόπλασμα του παγκρέατος (PSEN) ή όγκος Gruber – Frantz. Η ασθενής παρακολουθείται στο τμήμα μας επί 28 μήνες και βρίσκεται σε πλήρη ύφεση.

Περίπτωση τρίτη

Κορίτσι 14.5 χρονών που ψηλάφησε μόνη της ανώδυνη διόγκωση στο δεξιό υποχόνδριο. Στην κλινική εξέταση ψηλαφήθηκε μάζα στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα υπόσκληρη, ανώδυνη, ακίνητη μεγέθους 10X11 εκ. που έφτανε την μέση γραμμή. Έγινε υπερηχογράφημα που έδειξε ότι στο κατώτερο σημείο του ήπατος έμπροσθεν της κάτω κοίλης φλέβας υπήρχε συμπαγής μάζα με μέγιστη διάμετρο 9.6 εκ. σε επαφή με το ήπαρ. Η μάζα είχε έντονη ανομοιογένεια και μικρή αγγείωση εντός αυτής, ενώ η κεφαλή του παγκρέατος δεν κατέστη δυνατόν να αναδειχθεί. Στην μαγνητική τομογραφία κοιλίας περιγράφεται μάζα σε άμεση σχέση με το δεξιό λοβό του ήπατος αναπτυσσόμενη υπό την πύλη του οργάνου. Έγινε χειρουργική αποκόλληση της μάζας από την επιφάνεια του παγκρέατος και του δωδεκαδακτύλου, καθώς και από τα γύρω ανατομικά στοιχεία. Ιστολογικά επρόκειτο για συμπαγές παγκρεατικό νεόπλασμα από νησιδοειδείς κυτταρικές αθροίσεις με πυκνότερη διάταξη και εστιακά ψευδοθηλώδη διαμόρφωση γύρω από αγγεία του υποστρώματος. Τα κύτταρα ήταν υποστρόγγυλα, ομοιόμορφα με ωσειδή πυρήνα, μη εμφανές πυρήνιο και μικρό αριθμό μιτώσεων. Ο ανοσοιστοχημικός έλεγχος απέβη θετικός στη βιμεντίνη, KeratinAE3, NSE, και αρνητικός στην S-100, Chromogranin, EMA, KeratinAE1, Keratin7, Actin, Desmin, CEA και Neurofilament. Ο συσχετισμός των ανωτέρω ιστολογικών και ανοσοιστοχημικών ευρημάτων συνηγορεί υπέρ ενός συμπαγούς και ψευδοθηλώδους νεοπλασματος του παγκρέατος (PSEN). Η ασθενής παρακολουθείται 27 μήνες μετά την χειρουργική εξαίρεση του όγκου σε άριστη γενική κατάσταση και σε ύφεση της νόσου.

Συζήτηση

Κατά το παρελθόν ο όγκος Frantz κατατασσόταν εσφαλμένα στους λειτουργικούς όγκους του παγκρέατος με διάφορες ονομασίες όπως κυστικός όγκος παγκρέατος, συμπαγής κυστικός όγκος και αργότερα θηλωματώδης κυστικός όγκος ή συμπαγής και θηλωματώδης επιθηλιακός όγκος⁷. Η πρώτη περιγραφή έγινε το 1989 από τον Frantz που τον ονόμασε θηλωματώδη όγκο του παγκρέατος. Πρόσφατα καθιερώθηκε η ονομασία συμπαγής ψευδοθηλωματώδης όγκος του παγκρέατος (PSEN, όγκος Gruber-Frantz). Το όνομα του όγκου προκύπτει από την μικροσκοπική εικόνα των επιθηλιακών κυττάρων, παρόμοιων μεταξύ τους που παρατηρήθηκαν σε μάζες του παγκρέατος διαφορετικών ασθενών. Είναι εξαιρετικά σπάνιος επιθηλιακός κακοήθης όγκος πολύ χαμηλής διαφοροποίησης με συμπαγή και κυστικά στοιχεία μακροσκοπικά, ενώ μικροσκοπικά έχει ψευδοθηλωματώδη κυστική διαμόρφωση. Ο όγκος αυτός αντιπροσωπεύει το 2-3% όλων των πρωτοπαθών παγκρεατικών όγκων και είναι εξαιρετικά σπάνιος στα παιδιά (Πίνακας 1 από **Cancer De Vita**)

Ο όγκος PSEN εμφανίζεται κυρίως σε κορίτσια και νεαρές γυναίκες και σπάνια σε νεαρούς άρρενες³. Στη διεθνή βιβλιογραφία έχουν αναφερθεί λίγες περιπτώσεις σε γυναίκες μεγάλης ηλικίας έως και 71 χρονών⁵. Έχει αναφερθεί ότι για την ανάπτυξη πιθανόν επιδρούν κατά κάποιο ρόλο οι ορμόνες του φύλου, χωρίς όμως ο ρόλος αυτός να αποδίδεται και να ερμηνεύει την παθογένεση². Από ορισμένους ερευνητές υποστηρίζεται ότι ο όγκος μπορεί να προέρχεται από το πολυδύναμο αρχέγονο κύτταρο. Διάφορες μελέ-

Πίνακας

A. Κακοήθεις όγκοι παγκρέατος

1. Πορογενές αδενοκαρκίνωμα
2. Βλεννώδες κυσταδενοκαρκίνωμα
3. Κυψελιδικό καρκίνωμα
4. Αταξινόμητο από μεγάλα κύτταρα
5. Ογκοί από μικρά κύτταρα
6. Παγκρεατοβλάστωμα*

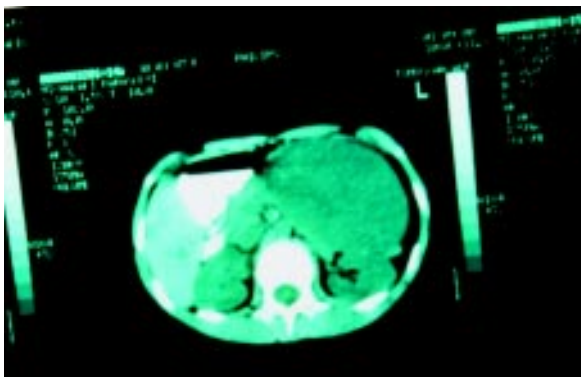
B. Ογκοί δυνητικώς κακοήθεις

1. Βλεννοεκκριτικό
2. Βλεννώδες κυσταδένωμα*
3. Κυστικό συμπαγές ψευδοθηλωματώδες νεόπλασμα*

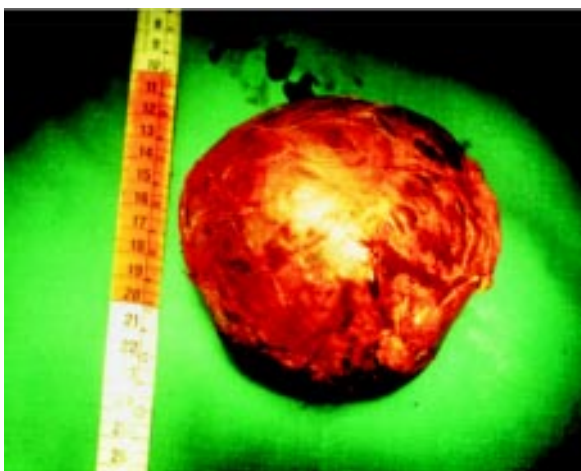
Γ. Καλοήθεις όγκοι παγκρέατος

1. Ορώδες κυσταδένωμα*

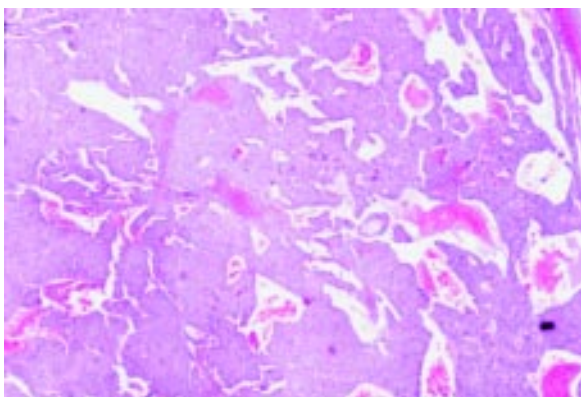
*Ογκοί που παρατηρούνται και σε παιδιά



Εικόνα 1. Υ/Τ κοιλίας: Συμπαγές κυρίως και εν μέρει θηλώδες. Πρότυπο αρχιτεκτονικής όγκου Gruber – Frantz.



Εικόνα 2. Όγκος Παγκρέατος με παχεία ινώδη κάψα διαμέτρου 12 cm



Εικόνα 3. Ηλεκτροπικνωτικά κυστιδία στο πρωτόπλασμα συνηγορούν υπέρ διαφοροποίησης προς εκκρινικά κύτταρα (acinar cell).

τες έδειξαν ότι το νεόπλασμα τόσο ανοσοϊστοχημικά όσο και δομικά, εμπεριέχει στοιχεία νευροενδοκρινικά και κύτταρα κυψελοειδή του παγκρεατικού πόρου⁹. Κατ'άλλους ο όγκος μπορεί να δημιουργείται από το αρχέγονο κύτταρο της ωοθήκης που προσκολλήθηκε στον παγκρεατικό ιστό κατά την πρώιμη εμβρυογένεση. Γενικά όμως η παθογένεια του όγκου παραμένει αδιευκρίνιστη. Η θεραπεία εκλογής είναι η πλήρης εξαίρεση, και η δυνατότητα εξαίρεσης της είναι ο σπουδαιότερος παράγοντας πρόγνωσης, ενώ το μέγεθος της βλάβης δεν έχει προγνωστική σημασία εάν δεν περιορίζει την δυνατότητα εξαίρεσης του όγκου². Επίσης επειδή ο όγκος θεωρείται χαμηλού βαθμού κακοήθειας λόγω της χαμηλής διαφοροποίησης η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία δεν έχουν θέση σε αυτούς τους όγκους. Ο όγκος PSEN μπορεί να εμφανιστεί με ποικίλη εικόνα αλλά κυρίως προβάλλει με ήπια συμπτώματα. Οι περισσότερες ασθενείς παρουσιάζονται κλινικά με ασαφή συμπτώματα, όπως ακαθόριστα άλγη στο επιγάστριο ή στο αριστερό άνω κοιλιακό τεταρτημόριο. Σε ορισμένες ασθενείς ο όγκος είναι ασυμπτωματικός ή σπανιότερα εκδηλώνεται με συμπτώματα οξείας κοιλίας⁵. Εχουν αναφερθεί περιπτώσεις που οι ασθενείς εμφάνιζαν συνεχή ασαφή ενοχλήματα για πολλά χρόνια⁸. Οι βιολογικοί δείκτες είναι συνήθως αρνητικοί μπορεί όμως να εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα NSE, CA 19.9 και κατεχολαμινών ούρων^{1,3}. Στις 3 ασθενείς μας η προεγχειρητική διάγνωση ήταν δύσκολη, και οι 3 εμφάνιζαν ακαθόριστα κοιλιακά άλγη και κατέστη δυνατή η αυτοψηλάφηση σε ύπτια θέση. Ο απεικονιστικός έλεγχος έδειχνε ότι πρόκειται για μάζα με ομαλό περίγραμμα, με παρουσία κυστικών περιοχών, χωρίς να είναι εμφανές το όργανο προέλευσης του όγκου. Επειδή η δια βελόνης βιοψία ή η αναρρόφηση κυστικού περιεχομένου μπορεί να μην είναι διαγνωστική, η ανοιχτή βιοψία είναι ο μοναδικός τρόπος διάγνωσης. Η χειρουργική αντιμετώπιση στην οποία υπεβλήθησαν οι 3 ασθενείς οδήγησε σε αφαίρεση της μάζας μαζί με την ουρά του παγκρέατος στις 2 περιπτώσεις και της κεφαλής του παγκρέατος στην τρίτη ασθενή.

Η διαφορική διάγνωση όγκων παγκρέατος περιλαμβάνει το παγκρεατοβλάστωμα, ενδοκρινείς όγκους όπως ινσουλίνωμα, αδενοκαρκίνωμα χοληδόχου πόρου, κυψελοειδές καρκίνωμα και κυστικούς όγκους του παγκρέατος. Οι όγκοι αυτοί μπορεί να περιέχουν κυστικούς σχηματισμούς εφόσον επιπλακούν από αιμορραγία ή νέκρωση,

ή εφόσον περιέχουν ορώδες ή βλεννώδες περιεχόμενο¹⁰.

Οι περισσότεροι ασθενείς που αναφέρονται στη βιβλιογραφία είχαν καλή πρόγνωση μετά την εξαίρεση του όγκου, ωστόσο υπάρχουν μελέτες που περιγράφουν μεταστάσεις μετά από μεγάλο χρονικά διάστημα από την αφαίρεση του όγκου² στο ήπαρ, στο έντερο, τους λεμφαδένες και το σπλήνα^{5,6,8,9}. Δεν υπάρχουν προγνωστικά χαρακτηριστικά του συγκεκριμένου όγκου που να αναφέρονται στον βαθμό κακοήθειας, έτσι η μακρά παρακολούθηση θεωρείται αναγκαία.

Συμπέρασμα

Αν και σπάνιος όγκος παιδικής και εφηβικής ηλικίας, ο όγκος PSEN πρέπει να μην παραλείπεται στην διαφορική διάγνωση κοιλιακής μάζας της άνω κοιλίας σε έφηβες, επειδή η πλήρης εξαίρεσή του είναι η θεραπεία εκλογής. Η συνεκτίμηση των κλινικών, των απεικονιστικών και ιστολογικών δεδομένων είναι απαραίτητη για την σωστή διάγνωση και απόφαση χειρουργικής διερεύνησης και εξαίρεσης του όγκου. Ωστόσο μακρά παρακολούθηση θεωρείται αναγκαία παρά την καλή πρόγνωση του νεοπλάσματος.

ABSTRACT

M. VARVOUSI, D. MPOUXOUTSOU, A. POURTSIDIS, M. MPAKA, A. MIXAIL, M. KATSIKARI, E. ANDROULAKAKIS, E. KOSMIDI: **Gruber frantz tumor of pancreas**

Three cases of pseudo papillary and solid epithelial neoplasms of the pancreas in three adolescent girls 11.5, 12 and 14.5 years old are described. Patients were referred because of the presence of low abdominal pain of four week duration. Imaging studies revealed the presence of a large well defined tumor. Laparotomy was performed and a well encapsulated tumor 10, 12 and 13 cm in diameter was found in the tail and the head of the pancreas. A distal pancreatectomy was undertaken and the tumor was completely resected. Histology and immunohistochemistry disclosed a solid pseudopapillary pancreatic tumor. Patients are tumor free 25, 29 and 40 months after surgery. A review of the medical and pediatric literature emphasizes the rarity of the tumor in pediatric age group and the favorable prognosis after surgical intervention in this low grade malignancy. **Key words:** Tumor GRUBER FRANTZ, pancreatic tumors. **Forum of Clinical Oncology 3 (3-4):191-195, 2004.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yang YJ, Chen JS, Chen CJ, et al. Papillary cystic tumor of the pancreas in children. *Scand. J. GASTROENTEROL* 1996, 31:1223-1227.
2. Martin RCG, Klimstra DS, Breunman MF, et al. Solid -Pseudo papillary tumor of the Pancreas: A surgical enigma? *Ann surg onc* 2002, 9; 35-40.
3. Casanova M, Collini PFerrari A et al. Solid - pseudo papillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: *Med Paediatric Oncology*. 2003, 41:74-76.
4. Rebhandl N, FelberDauer FX, Puig, Et al. Solid - pseudo papillary tumor of the pancreas (Frantz tumor) in children: Report of four cases and review of the literature. *S. Surg. Oncology*. 2001, 76:289-296.
5. D. Sabatino, S. Kosuri and R. Amilew et al. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas in an 11 year old girl: case report and literature review. *Paediatric Haematology and Oncology* 2003, 20:357-360.
6. TodayiYT, Shimada K, Watanabe Y, et al. Frantz tumor: a papillary and cystic tumor of the pancreas in girls. *J. of Paediatric Surgery* 1988, 23:2:116-121.
7. Matsukou H, Konishi F. Pappillary- cystic neoplasm of the pancreas: a clinic pathologic study concerning the tumor aging and in nine cases. *Cancer* 1990, 65:283-291.
8. Nishihana K, Nagoshi M, Tsuneyoshi et al. Papillary Cystic tumors of the pancreas assessment of their malignant potential. *Cancer* 1993, 71:82-92.
9. Stommer P, Krans J, Stolte M, Giedel J, et al. Solid and cystic pancreatic tumors: clinical, histochemical and electron microscopic features in ten cases. *Cancer* 1991, 67:1635-1641.
10. Ward HC, Leate J, Spitz L. Papillary cystic cancer of the pancreas. Diagnostic difficulties. *J. Paediatric Surg* 1993, 28:89-91.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου¹, MD, PhD

Νέα από τον κόσμο

Αναστολείς της COX-2 και καρδιαγγειακή νόσος...

Στις 21 Μαΐου 1999, ο αναστολέας της COX-2 rofecoxib (Vioxx) πήρε έγκριση από το FDA σαν αναλγητικό αντιφλεγμονώδες για οστεοαρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα και άλλα είδη οξέος ή χρονίου άλγους. Στις 30 Σεπτεμβρίου 2004, και ενώ περισσότεροι από 80 εκατομμύρια ασθενείς παγκοσμίως έχουν λάβει αυτό το φάρμακο και τα ετήσια κέρδη της εταιρείας ξεπερνούν τα 2.5 δισεκατομμύρια δολάρια, ανακοινώθηκε η πλήρης απομάκρυνση του φαρμάκου από την παγκόσμια αγορά, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφραγμάτων και εγκεφαλικών αγγειακών επεισοδίων. Η απομάκρυνση αυτή αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη στην ιστορία απόσυρση συνταγογραφούμενου φαρμάκου και σίγουρα θα μπορούσε να είχε αποφευχθεί αν έγκαιρα είχαν ερμηνευθεί τα προειδοποιητικά στοιχεία από τις μεγάλες κλινικές μελέτες.

Η πρώτη μελέτη με το rofecoxib αφορούσε 8076 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και έδειξε ότι το rofecoxib έχει λιγότερη γαστρεντερική τοξικότητα από το naproxen. Αν και το φάρμακο πήρε έγκριση το 1999, η δημοσίευση της μελέτης έγινε ενάμιση χρόνο αργότερα, το Νοέμβριο 2000, και σε αυτή τη δημοσίευση τα δεδομένα ασφάλειας όσον αφορά τα καρδιαγγειακά επεισόδια ήταν ελλιπή, με βασική δικαιολογία ότι δεν είχαν προβλεφθεί στο σχεδιασμό της μελέτης (!). Όμως, πέρασαν άλλοι τρεις μήνες και τον Φεβρουάριο 2001 ήταν η πρώτη φορά, δύο ολόκληρα χρόνια μετά την έγκριση του φαρμάκου και την ευρεία κυκλοφορία του, που το FDA συγκάλεσε την Συμβουλευτική Επιτροπή για την Αρθρίτιδα για να συζητηθούν οι 'ανησυχίες' σχετικά με την δυνητική καρδιαγγειακή τοξικότητα του φαρμάκου. Η επιτροπή ανέλυσε και δημοσίευσε όλα τα υπάρχοντα δεδομένα ασφάλειας τόσο για το rofecoxib όσο και για το celecoxib τον Αύγουστο 2001. Το συμπέρασμα ήταν ότι υπήρχε σα-

φής αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επεισοδίων με τη χρήση του rofecoxib και αυξημένος, αν και όχι στατιστικά σημαντικός, κίνδυνος με τη χρήση του celecoxib. Η σύσταση ήταν ότι έπρεπε άμεσα να οργανωθεί μια ειδική μεγάλη προοπτική κλινική μελέτη για να διευκρινιστεί ο κίνδυνος αυτός σε σχέση με το όφελος αυτών των παραγόντων. Η μελέτη αυτή δεν έγινε ποτέ. Αντίθετα δημοσιεύθηκαν στον καθημερινό τύπο αλλά και σε ιατρικά περιοδικά πάμπολλες 'καθουχαστικές' ερμηνείες των αποτελεσμάτων σε μια προσπάθεια να καταλαγιάσουν οι ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου. Το συμπέρασμα που διοχετεύθηκε στο ευρύ κοινό ήταν ότι δεν υπήρχε καρδιαγγειακή τοξικότητα με το rofecoxib.

Όμως, σε μία μελέτη με 2600 ασθενείς με πολύποδες εντέρου, όπου η προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσος αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού, φάνηκε ότι 3.5% των ασθενών που έλαβαν rofecoxib εμφάνισαν εμφράγματα ή εγκεφαλικά επεισόδια, σε σύγκριση με μόνο το 1.9% των ασθενών που πήραν placebo ($p < 0.001$), με αποτέλεσμα τον πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Μέσα στα 5_{1/2} χρόνια ευρείας εγκεκριμένης κυκλοφορίας του φαρμάκου, σειρά επιδημιολογικών μελετών ανεξαρτήτων των φαρμακευτικών εταιρειών, επιβεβαίωσε και ενίσχυσε την αρχική ανησυχία για τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων με τη χρήση του rofecoxib. Όμως, τα τελευταία χρόνια η τεράστια διαφημιστική καμπάνια για αυτά τα φάρμακα ενίσχυσε την ευρύτατη χρήση τους παγκοσμίως αγνοώντας τους κινδύνους. Στις ΗΠΑ κάθε μήνα χορηγούνται πάνω από 10 εκατομμύρια συνταγές για rofecoxib. Και μόνο τον Απρίλιο 2002 το FDA υποχρέωσε την εταιρεία να περιλάβει κάποια προειδοποίηση για καρδιαγγειακό κίνδυνο στη συσκευασία του φαρμάκου. Παρόλα αυτά μόνο τον Σεπτέμβριο 2004 η εταιρεία αποφάσισε να αποσύρει το φάρμακο μετά τον πρόωρο τερματισμό της μελέτης APPROVe (Adenomatous Polyp Prevention on Vioxx) όπου φάνηκε αυξημένος κατά 3.9 φορές κίνδυνος σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε ασθενείς που λάμβαναν rofecoxib. Το πρώτο σημείο ήταν η αύξηση της αρτηριακής πίεσης, που συνέβη νωρίς χρονικά στη μελέτη, όμως τα εμφράγ-

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

ματα και θρομβωτικά εγκεφαλικά επεισόδια εμφανίζονταν μετά από περίπου ένα χρόνο χρήσης του φαρμάκου.

Ο πιθανότερος μηχανισμός για αυτή την καρδιαγγειακή τοξικότητα φαίνεται ότι είναι η αναστολή της προσταγλανδίνης I_2 από όλα τα φάρμακα της ομάδας των coxibs (γεγονός που είχε δημοσιευθεί από ανεξάρτητη ερευνητική ομάδα το 1999 παράλληλα με την έγκριση του rofecoxib !). Η προσταγλανδίνη αυτή είναι το κύριο προϊόν της οδού της COX-2 και όχι της COX-1, έτσι ώστε η αναστολή της να έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της αρτηριακής πίεσης, την ενίσχυση της αθηρογένεσης, και τον αυξημένο κίνδυνο θρομβωτικής απάντησης με τη ρήξη μιας αθηρωματικής πλάκας.

Τα ερωτήματα παραμένουν πολλά και, βέβαια, είναι ακόμα άγνωστο πόσο θα επηρεάσει η απόσυρση του rofecoxib και τα υπόλοιπα coxibs. Ποια είναι η ασφάλεια του celecoxib? και των άλλων φαρμάκων της ομάδας? Το πιθανότερο είναι ότι όλα αυτά τα φάρμακα προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων καθώς έχουν κοινό μηχανισμό δράσης. Και με δεδομένο ότι υπάρχουν πολλά και αποτελεσματικά άλλα αναλγητικά αντιφλεγμονώδη, μήπως πρέπει να ζυγίσουμε σοβαρά τον κίνδυνο με το όφελος? Και βέβαια, τεράστια ερωτηματικά παραμένουν για τη δυνητική χρήση των φαρμάκων αυτών ως χημειοπροφύλαξη ή για την πιθανή αντικαρκινική τους δράση. Πόσο τα δεδομένα ασφάλειας θα επηρεάσουν αυτούς τους ερευνητικούς τομείς? Σίγουρο είναι ότι αναμένονται με αγωνία και ενδιαφέρον οι κατευθυντήριες οδηγίες από διεθνείς οργανισμούς για τη χρήση των coxibs, όπως και τα δεδομένα μακρόχρονης παρακολούθησης από τις κλινικές μελέτες.

Τα παραπάνω καθώς και αρκετή ακόμα ενδιαφέρουσα ανάλυση πάνω στο θέμα, δημοσιεύει στο τελευταίο τεύχος του το έγκυρο περιοδικό *New England Journal of Medicine*, με τον πολύ εύστοχο τίτλο 'Failing the Public Health'.

New England Journal of Medicine October 21, 2004; 351: 1707.

Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

Μερικά ακόμα νέα από το ASCO 2004
40th Annual Meeting of the American Society of
Clinical Oncology
5-8 Ιουνίου 2004, New Orleans, Louisiana, USA

- Ο συνδυασμός τεμοζολομίδης με ακτινοθεραπεία αυξάνει σημαντικά την επιβίωση ασθενών με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα

Η προσθήκη ενός χημειοθεραπευτικού παράγοντα της τεμοζολομίδης με υψηλή διεισδυτικότητα μέσω του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, σε ακτινοθεραπεία εγκεφάλου που αποτελεί την θεραπεία εκλογής, σε ασθενείς με πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, φάνηκε ότι μπορεί σχεδόν να τριπλασιάσει τα ποσοστά 2-ετούς επιβίωσης. Τα αποτελέσματα της μελέτης του R. Stupp et al, που παρουσιάστηκαν στο plenary session του ASCO, είναι αρκετά ισχυρά για να αλλάξουν την κλινική πρακτική, όμως σίγουρα τα ποσοστά επιβίωσης αυτών των ασθενών παραμένουν απογοητευτικά χαμηλά και χρειάζονται πολλά περισσότερα από τα πρώτα ελπιδοφόρα μηνύματα αυτής της μελέτης. Παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα μιας μελέτης φάσης III από την EORTC και το NCIC CTG, που συμπεριέλαβε 573 ασθενείς από 85 κέντρα της Ευρώπης, Αυστραλίας και Καναδά. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστολογικά αποδεδειγμένο πολύμορφο γλοιοβλάστωμα, και όλοι έλαβαν ολική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου σε δόση 60 Gy, σε 30 ημέρες (2 Gy/ημέρα). Οι μισοί ασθενείς (287) έλαβαν ταυτόχρονα και τεμοζολομίδα από το στόμα 75 mg/m² ημερησίως για συνολικά 42 ημέρες. Αυτό ακολουθήθηκε από τεμοζολομίδα σε δόση 150-200 mg/m² την ημέρα για 5 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών. Παρουσιάστηκαν αποτελέσματα μετά από 2 χρόνια διάμεση παρακολούθηση. Η διάμεση επιβίωση ήταν 15 μήνες για την ομάδα που έλαβε συνδυασμό τεμοζολομίδης και ακτινοθεραπείας σε σύγκριση με 12 μήνες για την ομάδα που έλαβε μόνο ακτινοθεραπεία. Ο χρόνος ελεύθερος προόδου νόσου ήταν 7.5 μήνες για την ομάδα του συνδυασμού σε σύγκριση με 5 μήνες για την ομάδα της κλασσικής θεραπείας, ενώ τα ποσοστά 2-ετούς επιβίωσης ήταν 10% για την ομάδα της ακτινοθεραπείας μόνο, σε σύγκριση με 27% για την ομάδα του συνδυασμού χημειο-ακτινοθεραπείας. Η χρήση της τεμοζολομίδης ήταν ασφαλής και πολύ καλά ανεκτή. Η διαφορά στη 2-ετή επιβίωση ήταν στατιστικά σημαντική (p<0.001). Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που δείχνει ότι η χημειοθεραπεία μπορεί να προσφέρει σημαντικό όφελος σε αυτή τη νόσο. Μελέτες για την ανίχνευση προγνωστικών δεικτών και νέων μοριακών θεραπευτικών στόχων αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

- Το Docetaxel δείχνει δραστικότητα στον προχωρημένο καρκίνο του προστάτη

Δύο μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες παρουσιάστηκαν στο ASCO 2004 που δείχνουν ότι ο ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη ανταποκρίνεται σε θεραπεία βασισμένη στο docetaxel.

Στην πρώτη μελέτη το docetaxel συνδυάστηκε με prednisone και στη δεύτερη συνδυάστηκε με estramustine. Και στις δύο μελέτες οι συνδυασμοί του docetaxel συγκρίθηκαν με τον κλασικό συνδυασμό mitoxantrone/prednisone. Οι συνδυασμοί του docetaxel προσέφεραν μία αύξηση στην επιβίωση της τάξης του 26%, γεγονός που δείχνει για πρώτη φορά, ότι ο καρκίνος του προστάτη μπορεί να ωφεληθεί σημαντικά από την χημειοθεραπεία. Οι ερευνητές και των δύο μελετών υποστήριξαν ότι με βάση αυτά τα δεδομένα το docetaxel πρέπει να θεωρείται η θεραπεία εκλογής για τον μεταστατικό ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη.

Στην πρώτη μελέτη των Eisenberg et al., 334 ασθενείς έλαβαν τον συνδυασμό docetaxel/prednisone μία φορά την εβδομάδα και 335 ασθενείς έλαβαν υψηλότερες δόσεις docetaxel κάθε τρεις εβδομάδες, ενώ άλλοι 337 ασθενείς έλαβαν κλασική θεραπεία. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς της ομάδας με τις υψηλές δόσεις docetaxel είχαν την καλύτερη διάμεση επιβίωση (18.9 μήνες) σύγκριση με 17.4 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν τις μικρότερες εβδομαδιαίες δόσεις και 16.5 μήνες για εκείνους που έλαβαν κλασική θεραπεία.

Στην δεύτερη μελέτη, οι Petrylak et al., τυχαιοποίησαν 770 ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο προστάτη, να λάβουν είτε docetaxel/estramustine (334) είτε κλασική θεραπεία (332). Οι ασθενείς που έλαβαν docetaxel/estramustine είχαν διάμεση επιβίωση 18 μήνες σε σύγκριση με 16 μήνες για την ομάδα ελέγχου. Και επιπλέον ο χρόνος ελεύθερος προόδου νόσου ήταν διπλάσιος για την ομάδα του docetaxel: 6 μήνες έναντι 3 μηνών για την ομάδα ελέγχου. Σε όλες τις περιπτώσεις, βέβαια, το πλεονέκτημα στην επιβίωση συνοδευόταν από σοβαρότερες παρενέργειες, που ήταν δόσο-εξαρτώμενες, όπως αναιμία, ναυτία και αλωπεκία. Στη μελέτη του docetaxel/estramustine οι τοξικότητες grade 3-4 έφτασαν στο 54% των ασθενών (σε σύγκριση με 34% της ομάδας ελέγχου), ενώ δεν υπήρχε αντίστοιχα αύξηση στους τοξικούς θανάτους (7 τοξικοί θάνατοι στην ομάδα του docetaxel έναντι 4 στην ομάδα ελέγχου). Οι ερευνητές ανέφεραν ότι βρίσκονται σε εξέλιξη μελέτες για την αξιολόγηση του docetaxel σε αρχικού σταδίου νόσο καθώς και μελέτες για την αξιολόγηση του συνδυασμού docetaxel με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες.

Γνωρίζετε ότι...

- ...η λιποσωματική δοξορουβικίνη είναι αποτελεσματική και λιγότερο καρδιοτοξική σαν 1^η γραμμής θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού...

1^η γραμμής θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού...

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης φάσης III, η *pegylated* υδροχλωρική λιποσωματική δοξορουβικίνη (Caelyx) προσφέρει ισοδύναμη αποτελεσματικότητα ως 1^η γραμμής θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του μαστού με σημαντικά μειωμένη καρδιοτοξικότητα συγκριτικά με τη συμβατική δοξορουβικίνη, ένα από τα πιο δραστικά φάρμακα στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα της μελέτης δημοσιεύτηκαν στο περιοδικό *Annals of Oncology*. Η μείωση του κινδύνου καρδιοτοξικότητας με τη μονοθεραπεία με λιποσωματική δοξορουβικίνη, μαζί με την αποτελεσματικότητα επιτρέπουν τη χορήγηση πλήρους θεραπείας σε ασθενείς που προηγουμένως θεωρούνταν ότι δεν έπρεπε να λάβουν ανθρακυκλίνες, π.χ. οι ηλικιωμένοι. Επίσης ο μικρότερος κίνδυνος καρδιοτοξικότητας δίνει στους ασθενείς που έλαβαν προηγουμένως συμβατική δοξορουβικίνη ή άλλη ανθρακυκλίνη, την ευκαιρία να λάβουν ξανά ανθρακυκλίνη. Σ'αυτή την κλινική μελέτη φάσης III, 509 γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε λιποσωματική δοξορουβικίνη (50mg/m² κάθε 4 εβδομάδες, N=254) ή δοξορουβικίνη (60mg/m² κάθε 3 εβδομάδες, N=255). Η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) για τη λιποσωματική δοξορουβικίνη ήταν στατιστικά παρόμοια με αυτής της δοξορουβικίνης (HR=1.00, 95%CI=0.82-1.22, p=0.99). Από τους 509 ασθενείς της μελέτης, 58 ανέπτυξαν καρδιοτοξικότητα (10 με λιποσωματική δοξορουβικίνη έναντι 48 με δοξορουβικίνη). Ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης καρδιακού συμβάματος ήταν σημαντικά μειωμένος σε ασθενείς που έλαβαν λιποσωματική δοξορουβικίνη (HR=3.16, 95%CI = 1.58-6.31, p<0.001), ενώ μόνο δύο ασθενείς που έλαβαν λιποσωματική δοξορουβικίνη ανέπτυξαν συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια συγκριτικά με 12 ασθενείς που έλαβαν δοξορουβικίνη. Η συνολική επιβίωση, με βάση τους 286 θανάτους στους 509 ασθενείς (56%), ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες της μελέτης (HR=0.94, 95%CI=0.74-1.19, p=0.59). Ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με το δέρμα και τους βλεννογόνους ήταν πιο συχνές στην ομάδα θεραπείας της λιποσωματικής δοξορουβικίνης (Παλαμιαία-Πελαμιαία Ερυθροδυσαισθησία (ΠΠΕ) 48% των ασθενών που έλαβαν λιποσωματική δοξορουβικίνη έναντι 2% αυτών που έλαβαν δοξορουβικίνη, ωστόσο το ποσοστό αποχώρησης από τη μελέτη εξαιτίας του ΠΠΕ ήταν χαμηλό, 7%).

Ann Oncol. 2004 Mar; 15(3): 440-9.

- ...η cisplatin καλύτερη από την carboplatin στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα?...

Στη θεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, συνδυασμοί με βάση την cisplatin προσφέρουν όφελος στην επιβίωση υψηλότερο από αυτό συνδυασμών με βάση την carboplatin όμως με περισσότερη τοξικότητα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας μετα-ανάλυσης που δημοσιεύθηκε σε πρόσφατο τεύχος του περιοδικού *Journal of Clinical Oncology*. Αναλύθηκαν τα δεδομένα 2805 ασθενών όσον αφορά την αντικειμενική ανταπόκριση, και φάνηκε στατιστικά σημαντική υπεροχή των συνδυασμών με βάση την cisplatin έναντι αυτών της carboplatin. Δεδομένα επιβίωσης από 2903 ασθενείς, έδειξαν βελτίωση κατά 5% της συνολικής επιβίωσης με συνδυασμούς βασισμένους στην cisplatin έναντι της carboplatin. Επιπλέον οι συνδυασμοί cisplatin με έναν από τους νέους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες (irinotecan, vinorelbine, gemcitabine, paclitaxel, docetaxel) προσέφερε 11% καλύτερη επιβίωση σε σύγκριση με ανάλογους συνδυασμούς της carboplatin. Ναυτία και έμετος grade3-4 ήταν 2.5 φορές πιο πιθανός για τη θεραπεία με cisplatin, ενώ η θρομβοπενία ήταν συχνότερη για τη θεραπεία με carboplatin. Υπήρχαν περισσότεροι τοξικοί θάνατοι με τη θεραπεία με cisplatin όμως η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Δεν υπήρχαν διαφορές σε συνδυασμούς με οποιονδήποτε από τους νέους παράγοντες. Τα αποτελέσματα αυτής της μετα-ανάλυσης υποδεικνύουν ότι η cisplatin προσφέρει ένα δυνητικό πλεονέκτημα στη θεραπεία του προχωρημένου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε σύγκριση με την carboplatin, σε συνδυασμό με έναν από τους νέους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες.

Journal of Clinical Oncology October 1 2004; 22: 3852-3859.

- ...προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία είναι καλύτερη από την μετεγχειρητική για τον καρκίνο του ορθού?...

Η μετεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία θεωρείται θεραπεία εκλογής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο χειρουργηθέντα καρκίνο ορθού. Σε πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό *New England Journal of Medicine*, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης που συνέκρινε την χημειοθεραπεία με φλουουρακίλη σύγχρονα με κλασική ακτινοθεραπεία, χορηγούμενη προεγχειρητικά έναντι της ίδιας χημειο-ακτινοθεραπείας μετεγχειρητικά, σε 823 ασθενείς με καρκίνο ορθού κλινικού σταδίου T3, T4 ή με θετικούς λεμφαδένες. Με διάμεση παρακολούθηση

45.8 μήνες, τα ποσοστά συνολικής 5-ετούς επιβίωσης ήταν 76% για την ομάδα της προεγχειρητικής θεραπείας έναντι 74% για την μετεγχειρητική ομάδα ($p=0.80$). Η συχνότητα εμφάνισης υποτροπής στην 5-ετία ήταν 6% για την προεγχειρητική έναντι 13% για την μετεγχειρητική ομάδα ($p=0.006$). Η προεγχειρητική ομάδα επίσης εμφάνισε λιγότερη τοξικότητα (grade 3-4 άμεση τοξικότητα 27% vs 40% για την μετεγχειρητική ομάδα, $p=0.001$, και απώτερη τοξικότητα grade 3-4 14% vs 24%, αντίστοιχα, $p=0.01$). Οι ερευνητές κατέληξαν ότι παρόλο που δεν φάνηκε σαφής υπεροχή στην επιβίωση με την προεγχειρητική χημειο-ακτινοθεραπεία, αυτή πρέπει να αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ορθού, καθώς εμφανίζει καλύτερα ποσοστά συμμόρφωσης των ασθενών, βελτιωμένο τοπικό έλεγχο, μειωμένη τοξικότητα και καλύτερα ποσοστά διατήρησης του σφιγκτήρα σε ασθενείς με χαμηλά-κείμενους όγκους. Συνδυασμοί ακτινοθεραπείας με νέους πιο αποτελεσματικούς χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ίσως οδηγήσουν σε περαιτέρω βελτίωση της συνολικής επιβίωσης με καλύτερο έλεγχο των απομακρυσμένων μεταστάσεων.

New England Journal of Medicine October 21 2004; 351: 1731-1740.

- η χρήση κινητών τηλεφώνων αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης όγκων...

Μια πρόσφατη μελέτη που ανακοινώθηκε στις 14 Οκτωβρίου 2004 από ερευνητές του Karolinska Institute της Σουηδίας, έδειξε ότι η χρήση κινητών τηλεφώνων για 10 ή περισσότερα χρόνια αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ακουστικού νεurinώματος, ενός καλοήθους όγκου του ακουστικού νεύρου. Ο κίνδυνος περιοριζόταν στην πλευρά που το κινητό χρησιμοποιούνταν περισσότερο, και δεν υπήρξαν στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο σε χρήστες λιγότερο από 10 χρόνια. Όταν διεξήχθη η μελέτη τα κινητά που χρησιμοποιούνταν ήταν αναλογικά, οπότε δεν είναι γνωστό αν τα αποτελέσματα αφορούν και τα σημερινά ψηφιακά κινητά τηλέφωνα (GSM). Τα ψηφιακά κινητά έχουν σχεδόν ολοκληρωτικά αντικαταστήσει τα παλιότερα από τα τέλη της δεκαετίας του '90. Η παγκόσμια βιομηχανία κινητών τηλεφώνων ισχυρίζεται ότι δεν υπάρχει καμία επιστημονική απόδειξη για αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία χρηστών κινητών τηλεφώνων. Το Karolinska Institute ανακοίνωσε ότι 750 άτομα έλαβαν μέρος στη μελέτη και ο κίνδυνος ανάπτυξης ακουστικού νεurinώματος ήταν 4 φορές μεγαλύτερος για την πλευρά στην οποία χρησιμοποιούνταν το κινητό περισσότερο.

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2005

1-4 Φεβρουαρίου 2005

16th International Congress on Anticancer Treatment. Paris, France
info: www.icact.com

4-6 Φεβρουαρίου 2005

9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο της Ελληνικής Εταιρείας Μαστολογίας
Αθήνα, Ξενοδοχείο Divani Caravel.
Πληροφορίες: ERA ΕΠΕ.
Τηλ. 210 3634944 Fax. 210 3631690. e-mail: info@era.gr

ΜΑΡΤΙΟΣ 2005

3-5 Μαρτίου

3rd International Symposium on Targeted Anticancer Therapies
Amsterdam, Netherlands. Info: www.nddo.org

17-20 Μαρτίου 2005-01-12

2ο Διεταιρικό Αντικαρκινικό Συνέδριο
ATHENAEUM INTERCONTINENTAL, Αθήνα.
Πληροφορίες: E.T.S.
Τηλ. 210 98 800 32, Fax: 210 98 81 303
e-mail: ets@events.gr
Υποβολή περιλήψεων: 14 Ιανουαρίου 2005

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2005

6-9 April 2005

39th Annual Meeting of the European Society for Clinical Investigation
Workshop on Clinical validation challenges of Small Molecule TK Inhibitors.
Hilton, Athens
Info: www.esci.eu.com Contact: ebriasou@otenet.gr

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

14 - 17 Απριλίου 2005

1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ιατρικής Βιοχημείας
Αθήνα, Πολεμικό Μουσείο
Ελληνική Εταιρεία Ιατρικής Βιοχημείας
Πληροφορίες: ASCENT ΕΠΕ Τηλ. 210 7213225.
Φαξ 210 724618. e-mail: siorasgs@otenet.gr

16-20 Απριλίου 2005

96th AACR Annual Meeting
Anaheim, CA, USA
Info: www.aacr.org

18-30 Απριλίου 2005

Skeletal Complications of Malignancy
NIH, Bethesda, MD
Info: www.paget.org

ΜΑΙΟΣ 2005

14-17 Μαΐου 2005

ASCO Annual Meeting
Orlando, FL, USA
Info: www.asco.org

17-21 Μαΐου 2005

31^ο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο
HILTON, Αθήνα
Info: www.mednet.gr

ΙΟΥΛΙΟΣ 2005

1-3 Ιούλιος

2nd International Greek Biotechnology Forum
Athens. Info: www.igbf.gr

3-6 Ιούλιος

11th Word Conference on Lung Cancer
Barcelona, Spain. Contact: meetings@imedex.com

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

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

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

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

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

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

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

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

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

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

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

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

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

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

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

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

που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

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