

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

EDITORIAL

Tristis usque ad mortem 241

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Είναι εφικτή η αναστροφή της ορμονοαντοχής στον καρκίνο του μαστού; 243
A. Αρδαβάνης, Γ. Ορφανός

Green tea inhibits the transcription and the signalling of the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) and other angiogenic factors in cancer 251
C.T. Karadedou

Προκαρκινικές βλάβες του στόματος 256
B. Καραθανάση, Ο. Νικολάτου – Γαλίτη, Β. Παπανικολάου

ΕΙΔΙΚΑ ΑΡΘΡΑ

Συναινετική δήλωση των Εταιρειών ASCO και ESMO για την ποιότητα στην αντιμετώπιση του καρκίνου 265

Ψυχοκοινωνικά προβλήματα ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου: από τη σκοπιά του Παθολόγου-Ογκολόγου 267
Γ.Ν. Ιωαννίδης, Α. Αρδαβάνης, Γ. Ρηγάτος

ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΕΙΣ

"δεκαεπτά" 273
Αωνύμου

ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Νησιά της σιγής: CpG Islands 275
S. Murray, E. Μπριασούλης

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ

Περίπτωση τμηματικής εκτομής για κεντρικό όγκο G.I.S.T του ήπατος 280
Σ. Δελής, Ζ. Τουλούμης, Αικ. Σοφριανού, Κ. Αυγερινός, Χ. Τριαντοπούλου, Β. Κωστής, Α. Μιχαλοπούλου, Ν. Καλογερόπουλος, Ν. Δερβένης

ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ

286

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

290

Οδηγίες για τους συγγραφείς

292

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ



ISSN 1107-5384

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο
Κ. Δ. Αθηνών
Αρ. Άδειας
451/91



Κωδικός 6560
ΕΛΤΑ
Hellenic Post



Ε. Παπααναγιώτου - Β. Βουραζέρης Ο.Ε.
ΑΦΜ 082592206, ΔΟΥ Δ' Αθηνών
Παπαδιαμαντοπούλου 4, 11528 Αθήνα

FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 5(B), Issue 3, July - September 2006

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ISSN 1107-5384

Περίοδος Β, Τόμος 5, Τεύχος 3 • Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2006



BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

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

EDITORIAL BOARD

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

Members of the Board

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

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Μέλη

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

*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:
"Iirini Papapanagiotou", 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 Αθηνών 105, 4ος όροφος
Τηλ.: 210 6457971 E-Mail: hesmo@otenet.gr

Εκδότης:

"Ειρήνη Παπαπαναγιώτου", 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

EDITORIAL	
Tristis usque ad mortem	241
<i>Χ. Ανδρεάδης</i>	
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Είναι εφικτή η αναστροφή της ορμονοαντοχής στον καρκίνο του μαστού;	243
<i>Α. Αρδαβάνης, Γ. Ορφανός</i>	
Green tea inhibits the transcription and the signalling of the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) and other angiogenic factors in cancer	251
<i>C.T. Karadedou</i>	
Προκαρκινικές βλάβες του στόματος	256
<i>Β. Καραθανάση, Ο. Νικολάτου – Γαλίτη, Β. Παπανικολάου</i>	
ΕΙΔΙΚΑ ΑΡΘΡΑ	
Συναινετική δήλωση των Εταιρειών ASCO και ESMO για την ποιότητα στην αντιμετώπιση του καρκίνου	265
Ψυχοκοινωνικά προβλήματα ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου: από τη σκοπιά του Παθολόγου-Ογκολόγου	267
<i>Γ.Ν. Ιωαννίδης, Α. Αρδαβάνης, Γ. Ρηγάτος</i>	
ΑΝΤΑΝΑΚΛΑΣΕΙΣ	
"δεκαετησία"	273
<i>Ανωνύμου</i>	
ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ	
Νησιά της σιγής: CpG Islands	275
<i>S. Murray, E. Μπριασούλης</i>	
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ	
Περίπτωση τμηματικής εκτομής για κεντρικό όγκο G.I.S.T του ήπατος	280
<i>Σ. Δελής, Ζ. Τουλούμης, Αικ. Σοφιανού, Κ. Αυγερινός, Χ. Τριαντοπούλου, Β. Κωστής, Α. Μιχαλοπούλου, Ν. Καλογερόπουλος, Ν. Δερβένης</i>	
ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ	286
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	290
Οδηγίες για τους συγγραφείς	292

Contents

EDITORIAL

Tristis usque ad mortem	241
<i>Ch. Andreadis</i>	

REVIEWS

Is the overcoming of hormone resistance in breast cancer possible?	243
<i>A. Ardavanis, G. Orfanos</i>	

Green tea inhibits the transcription and the signalling of the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) and other angiogenic factors in cancer	251
<i>C.T. Karadedou</i>	

Precancerous lesions of the oral cavity	256
<i>V. Karathanasi, O. Nikolatou-Galiti, B. Papnikolaou</i>	

SPECIALS ARTICLES

ASCO-EMSO Consensus Statement on Quality Cancer Care	265
-------------------------------------------------------------------	-----

Socio-emotional distress of terminal cancer patient at the viewpoint of a medical oncologist	267
<i>G. Ioannidis, A. Ardavanis, G. Rigatos</i>	

REFLECTIONS

"nineteen"	273
<i>anonymous</i>	

MOLECULAR ONCOLOGY PAGES

CpG Islands	275
<i>S. Murray, E. Mpriasoulis</i>	

CASE REPORT

Partial resection of metastatic GIST lesion in the liver	280
<i>S. Delis, Z. Touloumis, E. Sofianou, K. Avgerinos, X. Triantopoulou, B. Kostis, A. Michalopoulou, N. Kalogeropoulos, N. Dervenis</i>	

NEWS AND COMMENTS	286
--------------------------------	-----

CALENDAR	290
-----------------------	-----

Guidelines for authors	292
-------------------------------------	-----

Tristis usque ad mortem¹

Η καλώς εννοούμενη άσκηση της Ιατρικής έχει στόχο τη διαφύλαξη και αποκατάσταση της υγείας, όταν αυτή διακυβεύεται. Κατ' επέκταση, το πνεύμα της διακατέχεται από τον ευγενή πόθο της αποκατάστασης της φθοράς του ανθρώπου και τελικά της αποτροπής της κατάρτας του θανάτου. Υπ' αυτή την έννοια, η Ιατρική, με το ανθρωπιστικό της πρόσωπο, προσεγγίζει διακριτικά κύκλους ενδιαφερόντων άλλων ανθρωπίνων πνευματικών δραστηριοτήτων, όπως της Τέχνης, της Φιλοσοφίας, της Ποίησης, της Θεολογίας, κ.ά. Έχουν κι αυτές ανάμεσα στους απώτερους στόχους τους την επανόρθωση της φθοράς, την διερεύνηση και λύση του μυστηρίου του θανάτου, τον θρίαμβο της ζωής, την αφή της αιωνιότητας. Έτσι, η Ιατρική αρχαίοθεν ήταν Τέχνη, γοήτευε Ποιητές, την ασκούσαν Θεοί και απασχολούσε Φιλοσόφους.

Στην εποχή μας, εποχή της τεχνολογικής επανάστασης και θριάμβου της γνώσης και επιστήμης οι μυστικές επικοινωνίες της Ιατρικής με άλλα πνευματικά κινήματα στερεύουν. Οι απαιτήσεις του ανταγωνισμού και της έρευνας γίνονται σκληρές, αλλάζει ο μανδύας, χάνεται η επαφή με ιδεολογίες και αισθήματα και αυτά γίνονται αφορμή να απομακρύνουν πολλούς σύγχρονους Ασκληπιάδες από αρχέγονα ερωτήματα της ανθρώπινης ύπαρξης.

Το σκληρό κέλυφος, όμως, της άκρατης επιστημοσύνης, πολλακίς –ευτυχώς- διαρρηγγύεται, όταν αναδύουν επιστημονικά αδιέξοδα και όταν η σκληρή αλήθεια της ανθρώπινης ματαιότητας πλησιάζει διαβρωτικά τη στείρα επιστημονική σκέψη. Αυτό, στον χώρο της Ογκολογίας, κατ' εξοχήν γίνεται στη κοινωνία των ασθενών τελικού σταδίου. Η από τη πλευρά του Ογκολόγου αμήχανη στάση πιθανόν να έχει αφορμή την «ήττα» του στην θέα του ασθενούς του που σβήνει από την αρρώστια την οποία κλήθηκε να θεραπεύσει, αλλά οι αιτίες όταν απαριθμούνται βρίσκονται πάμπολλες και έχουν να κάνουν με την συναισθηματική προσωπικότητα, την ενασχόληση ή όχι με υπαρξιακά ερωτήματα, το προσωπικό βίωμα του πόνου, την ερμηνεία της αγάπης, τα αποθέματα μνήμης, το ποιόν της ανθρώπινης σχέσης ασθενούς-ιατρού.

Μεγαλύτερη σημασία, όμως, έχει ο ασθενής, ο οποίος μπαίνει στη φάση του τελικού σταδίου. Μαζί με τα θεραπευτικά προβλήματα, η φθίνουσα πορεία του ασθενούς σπέρνει πλήθος ερωτημάτων, που στην ευαισθησία πολλών ανθρώπων ξεδιπλώνουν δύσκολα συναισθήματα και πολλές αναπάντητες απορίες. Εντελώς απρόσκοπτα, η τραγωδία της ανθρώπινης κατάληξης εξακοντίζει ψυχολογικές δυσλειτουργίες, συναισθηματικές καταιγίδες, φιλοσοφικά ερωτήματα, ηθικά και νομικά ζητήματα, θεολογικές αναζητήσεις. Τελικά, ο κύκλος της μοναχικής πορείας καταφεύγει στο άρρητο και την σιωπή.

Αφορμή των σκέψεων αυτών είναι η δημοσίευση στο ανά χείρας τεύχος -μεταξύ άλλων- δύο εξαιρετικών κειμένων. Από τη μια, η επιστημονική λεπτομερειακή καταγραφή της πορείας προς το

¹Περίλυπος η ψυχή μου έως θανάτου

τέλος, με όλα τα βιο-ψυχο-κοινωνικά προβλήματα των ασθενών τελικού σταδίου, των ανθρώπων του αμέσου περιβάλλοντός των, αλλά και των θεραπόντων ιατρών. Ο ιστός που πλέκεται γύρω από το κρεβάτι του πόνου εμπλέκει μέσα του πολλούς και πολλά. Προτάσεις, λύσεις, απορίες, καταγραφές αναλύονται γλαφυρά, φωτίζοντας πτυχές Ογκολογικής φύσεως και μη. Από την άλλη μεριά, κατατίθεται το συνταρακτικό κείμενο-μαρτυρία μιας νέας κοπέλας, της οποίας η πορεία ήταν μοιραία. Η πληρότητα των σκέψεων είναι θαυμαστή. Η δύναμη των συναισθημάτων, η αξιοπρέπεια, η αναγεννημένη εικόνα της οικογένειας και των φίλων, το θάρρος, η αποδοχή, η ελπίδα αναδύονται με τρόπο απλό, αλλά και συνάμα συγκλονιστικά καταλυτικό. Κείμενο που αντανακλά το έσω φως, ενσαρκώνει την μοναδικότητα του Προσώπου και ξαναθυμίζει την «άλλη» ωραιότητα του Ανθρώπου!

«...Πώς πεθαίνει ένας άντρας...» ρωτάει ο Γ. Σεφέρης! «...Παράξενο κανένας δεν το συλλογίστηκε... Κι όμως ο θάνατος είναι κάτι που γίνεται πώς πεθαίνει ένας άντρας; Κι όμως κερδίζει κανείς το θάνατό του, το δικό του θάνατο, που δεν ανήκει σε κανέναν άλλον και τούτο το παιχνίδι είναι η ζωή...»¹.

Χαράλαμπος Ανδρεάδης



¹Ημερολόγιο Καταστώματος, Α'

Είναι εφικτή η αναστροφή της ορμονοαντοχής στον καρκίνο του μαστού;

A. Αρδαβάνης, Γ. Ορφανός¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χορήγηση ορμονικών παραγόντων αποτελεί σημαντικό κεφάλαιο στη θεραπεία του ορμονοευσαίσθητου καρκίνου του μαστού τόσο στη συμπληρωματική θεραπεία, όσο και στην προχωρημένη νόσο. Η ανάπτυξη ορμονοαντοχής αυτόματα ή υπό την πίεση των ορμονικών χειρισμών είναι ενιαία σχεδόν εξέλιξη στον καρκίνο του μαστού. Η υπερνίκηση αυτού του φαινομένου αποτελεί διαρκή πρόκληση για τους ερευνητές και τους κλινικούς ογκολόγους. Η κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης αντοχής είναι απαραίτητη προϋπόθεση για την επίτευξη της αναστολής της ή τουλάχιστον τη χρονική μετάθεσή της. Στο κείμενο που ακολουθεί επιχειρείται βραχεία ανασκόπηση του θέματος. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (3):243-250.**

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού (ΚΜ) είναι το δεύτερο σε συχνότητα μετά από τον καρκίνο του πνεύμονα νεόπλασμα στις γυναίκες στον Δυτικό κόσμο. Η σχέση του με τις γυναικείες ορμόνες και η σε μεγάλο βαθμό εξάρτησή του από αυτές είναι γνωστή από πολλές δεκαετίες, ενώ η μελέτη των ορμονικών υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων του μαστού συνέβαλε στην πληρέστερη κατανόηση της βιολογίας της νόσου και της σχέσης των οιστρογόνων και άλλων ορμονών με την γένεση και εξέλιξη του νεοπλασματος.

Ενώ για δύο περίπου δεκαετίες, η ταμοξιφαίνη (ΤΜ) αποτέλεσε τον ακρογωνιαίο λίθο της ορμονικής θεραπείας του ΚΜ, τα τελευταία χρόνια υπάρχει στροφή του ενδιαφέροντος στην αποστέρηση του όγκου από την διεγερτική δρά-

ση των οιστρογόνων. Εντούτοις, όσο οι γνώσεις μας αυξάνουν, τόσο αναδύεται εμφανέστερα η πολυπλοκότητα της σχέσης ορμόνης-υποδοχέα-κυττάρου και στον τρόπο αποκλεισμού της λήψης και μεταγωγής και επεξεργασίας των εξωκυτταρίων σημάτων στο εσωτερικό του κυττάρου και δη στον πυρήνα.

Στο κείμενο που ακολουθεί, θα επιχειρηθεί μια ανασκόπηση της σχέσης των οιστρογόνων με τον καρκίνο του μαστού, των μηχανισμών ανάπτυξης αντοχής σε ένα αρχικά ανταποκρινόμενο σε ορμονικό χειρισμό όγκο και των πιθανών στρατηγικών αναστροφής αυτής της αντοχής.

Βιοσύνθεση οιστρογόνων στη γόνιμη ηλικία και την εμμηνόπαυση

Τα οιστρογόνα, ως γνωστό, στις προεμμηνόπαισιακές γυναίκες παράγονται κατά κύριο λόγο από τις ωοθήκες. Μετά την εμμηνόπαυση η παραγωγή τους συνεχίζεται στα επινεφρίδια, αλλά και στον λιπώδη ιστό μέσω μετατροπής των αν-

¹Α' Παθολογικό τμήμα, Π.Α.Ο.Ν.Α. Ο Άγιος Σάββας, Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αλέξανδρος Αρδαβάνης, Μπουμπουλίνας 19, Ηλιούπολη, 16345, Τηλ. 6944421525, E-mail: ardavanis@yahoo.com

δρογόνων σε οιστρογόνα υπό την επίδραση διαφόρων ενζύμων, με τελευταίο στη σειρά της διαδοχικής μετατροπής το ένζυμο αρωματάση, ένα ένζυμο του κυτοχρώματος P450, που καταλύει την μετατροπή ανδροστενεδιόνης σε οιστρονική και της τεστοστερόνης σε οιστραδιόλη¹. Παραγωγή οιστρογόνων έχει εντοπιστεί στον μαζικό ιστό και στον μυϊκό ιστό², ενώ περίπου τα 2/3 των καρκίνων μαστού εκφράζουν αρωματάση³.

Ο υποδοχέας των οιστρογόνων είναι ένας ενδοκυττάριος υποδοχέας. Μετά τη σύνδεση του οιστρογόνου με τον υποδοχέα, το σύμπλεγμα μεταφέρεται στον πυρήνα του κυττάρου όπου ενεργοποιεί γονίδια που προάγουν τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου. Από τους καρκίνους μαστού το 50% των προεμμηνοπαυσιακών και 60-70% των μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών είναι θετικοί για υποδοχείς οιστρογόνων.

Αναστολή της οιστρογονικής δραστηριότητας

Η προσπάθεια αναστολής της διέγερσης του υποδοχέα από τα οιστρογόνα αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας τα τελευταία πενήντα χρόνια. Δύο τρόποι υπάρχουν για να επιτευχθεί αυτή η διακοπή: Η μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων και ο αποκλεισμός της σύνδεσης με φάρμακα που δεσμεύουν τον υποδοχέα.

Μείωση της παραγωγής οιστρογόνων

Η στέρηση της πηγής του σήματος ήταν η πρώτη ιστορικά προσέγγιση στο πρόβλημα. Αρχικά επιχειρήθηκε η χειρουργική αφαίρεση των οργάνων – οστίων παραγωγής οιστρογόνων (ωοθήκες και επινεφρίδια σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές αντίστοιχα), η οποία, παρά τα αδιαμφισβήτητα αποτελέσματα, εγκαταλείφθηκε γρήγορα λόγω των βαρειών συνεπειών της.

Η σύγχρονη φαρμακολογία έχει αναπτύξει φάρμακα για τη μείωση της παραγωγής των οιστρογόνων. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου τα οιστρογόνα παράγονται από τις ωοθήκες μέσω του άξονα υποθάλαμος – υπόφυση – ωοθήκες (LHRH – LH – οιστρογόνα αντίστοιχα), η διακοπή της παραγωγής των οιστρογόνων, φερόμενη ως φαρμακευτικός ευνουχισμός, επιτυγχάνεται με τη χορήγηση αναλόγων LHRH που «κενώνουν» την υπόφυση από LH και συνεπώς αποστερούν τις ωοθήκες από το διεγερτικό σήμα. Αντίθετα, στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όπου η βασική πηγή των οιστρογόνων είναι από τη μετατροπή, στον λιπώδη ιστό κυρίως, των αν-

δρογόνων των επινεφριδίων σε ασθενή οιστρογόνα μέσω της αρωματάσης, η χορήγηση αναστολέων ή αδρανοποιητών της (αναστραζόλη, λετροζόλη, βοροζόλη και εξεμεστάνη) οδηγεί σε πλήρη σχεδόν αποστέρηση οιστρογόνων.

Αποκλεισμός των υποδοχέων

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι ο αποκλεισμός των υποδοχέων οιστρογόνων με αντιοιστρογόνα. Η ταμοξιφαίνη, το πρότυπο αντιοιστρογόνο, είναι το κυρίαρχο φάρμακο τα τελευταία τριάντα χρόνια, αποτελεί τον καλύτερα μελετημένο παράγοντα και μέχρι πρόσφατα τη βάση της ορμονικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού. Τα τελευταία χρόνια, αντί του όρου αντιοιστρογόνα, προτιμάται ο όρος «εκλεκτικοί τροποποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων» (Selective Estrogen Receptor Modulators - SERM's), καθώς τα φάρμακα αυτά έχουν σύνθετη δράση στον υποδοχέα, διαφορετική από όργανο σε όργανο και όχι απλά και μόνο αντιοιστρογονική. Η ταμοξιφαίνη δρα ως ανταγωνιστής στα καρκινικά κύτταρα και ως μερικός αγωνιστής σε άλλους ιστούς όπως τα οστά, το ενδομήτριο κ.λ.π. με αντίστοιχο φάσμα δραστηριότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το fulvestrant είναι ένας αμιγής ανταγωνιστής των οιστρογόνων, ο οποίος αναπτύχθηκε και κυκλοφόρησε σχετικά πρόσφατα και παρουσιάζει εξαιρετικό ενδιαφέρον, ενώ οι προγεστίνες (MPA, MGA), τα ανδρογόνα και οι υψηλές δόσεις οιστρογόνων έχουν πλέον παραμεριστεί λόγω σημαντικής τοξικότητας σε σχέση με τα νεότερα φάρμακα. Οι αντιπρογεστίνες ευρίσκονται ακόμη σε φάση μελέτης.

Ορμονοεξάρτηση - Ορμονοαντοχή

Στις περισσότερες γυναίκες ο καρκίνος του μαστού είναι ορμονοεξαρτώμενος και η ανάπτυξη και εφαρμογή φαρμάκων που διακόπτουν αυτή την αλληλουχία παίζει σημαντικό ρόλο στον έλεγχο της νόσου. Εντούτοις, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών των γυναικών δεν ανταποκρίνεται στην ορμονοθεραπεία, ενώ από τις ασθενείς που αρχικά ανταποκρίνονται στη συνέχεια αναπτύσσουν αντοχή. Μικρότερο είναι το ποσοστό γυναικών που δεν έχει υποδοχείς οιστρογόνων και η ορμονοθεραπεία δεν έχει ένδειξη.

Βάση για την ορμονοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού αποτελεί τα τελευταία τριάντα περίπου χρόνια η ταμοξιφαίνη. Είναι το καλύτερα μελετημένο φάρμακο με αποδεδειγμένη αποτε-

λεσματικότητα που όμως ακόμα αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Πιο σύγχρονα φάρμακα, όπως οι αναστολείς αρωματάσης και η φουλβεστράνη δεν έχουν καταφέρει ακόμα να εκτοπίσουν την ταμοξιφαίνη. Η εμφάνιση αντοχής στην ταμοξιφαίνη μετά από ορισμένο χρονικό διάστημα και η πολυπλοκότητα της δράσης της (ανταγωνιστής-αγωνιστής) οδήγησε στην καλύτερη μελέτη των μηχανισμών ανάπτυξης αντοχής και στην ανεύρεση τρόπων αναστολής ή υπερπήδησης αυτής της αναστολής με σκοπό πάντα το κλινικό όφελος.

Η αντίληψη ότι ένας προσδέτης (ligand, στην προκειμένη περίπτωση τα οιστρογόνα) συνδέεται με τον υποδοχέα και η σύνδεση αυτή οδηγεί στη μεταγωγή ενός σήματος (signal transduction) προς τον πυρήνα του κυττάρου με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση κάποιων γονιδίων είναι μάλλον υπεραπλουστευμένη. Σήμερα γνωρίζουμε ότι στην επιφάνεια κάθε κυττάρου υπάρχουν εκατοντάδες υποδοχείς οι οποίοι συνδέονται με τους ειδικούς για αυτούς προσδέτες. Οι προσδέτες αυτοί -που συνήθως δρουν ως αυξητικοί παράγοντες- μπορούν να διεγείρουν παραπάνω από έναν υποδοχείς, ενώ υπάρχουν υποδοχείς που δημιουργούν διμερείς ή τριμερείς μορφές πριν από τη διέγερση τους. Πιο πολύπλοκοί είναι οι μηχανισμοί που ακολουθούν. Η μεταγωγή του σήματος από τον υποδοχέα προς τον πυρήνα εξυπακούει την ενεργοποίηση κάποιων πρωτεϊνών που ενεργοποιούνται μέσω φωσφορυλίωσης με τη μορφή καταράκτη. Κάθε υποδοχέας έχει τη δική του οδό μεταγωγής σήματος, πολύ συχνά όμως κάποια βήματα (steps) σε αυτή τη μεταγωγή είναι κοινά. Κατ' αυτόν τον τρόπο, η διέγερση ενός υποδοχέα μπορεί να ενεργοποιήσει και άλλες οδούς (crosstalk). Ο υποδοχέας των οιστρογόνων (που είναι ενδοκυττάριος) φαίνεται ότι μοιράζεται κοινά βήματα με άλλα μονοπάτια (pathways) και η ανάπτυξη αντοχής στην ορμονοθεραπεία πιθανόν να οφείλεται στην παρέκκλιση της αποκλεισμένης οδού προς άλλες. Καλύτερα έχει μελετηθεί η σχέση του υποδοχέα των οιστρογόνων με τους υποδοχείς EGF και Her-2.

Είναι γνωστό ότι η υπερέκφραση των EGFR και Her-2^{4,5} συνδέεται με μειωμένη ευαισθησία σε αντιοιστρογόνα και δυσμενέστερη πρόγνωση. Επίσης, έχει βρεθεί ότι σε αρχικά ευαίσθητους στον ορμονικό αποκλεισμό όγκους, όταν επέλθει αντοχή, αυτή συνδέεται με αύξηση της έκφρασης των υποδοχέων EGF και Her-2 και με αύξηση της μεταγωγής σήματος δι' αυτών των οδών⁶. Κατ' αυτόν τον τρόπο, το καρκινικό κύτταρο ξεφεύγει πλέον από τον έλεγχο του αντιοιστρογονικού παράγοντα

και αναπτύσσεται δι' άλλων οδών. Σημειωτέον ότι, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η διέγερση του EGFR μπορεί να γίνει από άλλους προσδέτες όπως βρέθηκε με τη μέθοδο RT-PCR, ενώ ο ER μπορεί να διεγερθεί από τον IGF-I καθώς και ο IGF-IR μπορεί να διεγερθεί από την οιστραδιολη⁷.

Στις περιπτώσεις υπερέκφρασης των EGFR και Her-2, πιθανόν η ταμοξιφαίνη να δρα ως αγωνιστής παρά ως ανταγωνιστής και να ευνοεί την ανάπτυξη του όγκου⁸. Αμφισβητείται επομένως η ωφέλεια από τη χορήγηση της ταμοξιφαίνης σε ER(+) και Her-2(+) ασθενείς. Η άποψη αυτή δεν έχει επιβεβαιωθεί, πιθανόν όμως σε αυτές τις περιπτώσεις η συγχορήγηση ταμοξιφαίνης με Herceptin να αποκαθιστά την ευαισθησία των κυττάρων στην ταμοξιφαίνη.

Ο EGFR υπερεκφράζεται σε περίπου 50% των καρκίνων μαστού. Σε MCF-7 κυτταρικές σειρές ο EGFR υπερεκφραζόταν όταν τα κύτταρα δεν ανταποκρίνονταν στην ταμοξιφαίνη και οδηγούσε σε αύξηση του πολλαπλασιασμού και μείωση της απόπτωσης⁹. Σε κυτταρικό επίπεδο ενεργοποιούνται οι οδοί μεταγωγής του σήματος (signaling pathways) που συνδέονται με τους υποδοχείς EGF και Her-2 όπως: φωσφολοπάσης c- γ1, Ras-Raf mitogen activated protein, κινάσης της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης και του στόχου της serine threonine kinase Akt, stress activated protein kinase¹⁰ κ.ά. Η κινάση Akt προκαλεί μεταγραφή του ER απουσία οιστρογόνων. Η αναστολή του MAPK (mitogen activated protein kinase) με UO126 αυξάνει την ικανότητα της ταμοξιφαίνης να αναστέλει την ανάπτυξη ER(+) κυττάρων. Η ενεργοποίηση του MAPK/Ras signaling pathway οδηγεί σε φωσφορυλίωση της σερίνης 118 του Era^{10,11,12} που συνεπάγεται ενεργοποίηση του υποδοχέα απουσία οιστρογόνων^{10,13} και απώλεια της ανασταλτικής δράσης της ταμοξιφαίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση ZD1839 και UO126 (αναστολείς Her-2 και MAPK αντίστοιχα) οδηγεί σε μείωση των επιπέδων ERser-118 και αύξηση της ευαισθησίας στην ταμοξιφαίνη¹⁰. Το σύστημα P13k/Akt μπορεί να φωσφορυλίώσει την σερίνη167 του Era¹⁴ προκαλώντας έτσι την ενεργοποίησή του. Όγκοι οι οποίοι υπερεκφράζουν Akt είναι υποψήφιοι για ταυτόχρονη χορήγηση αντιοιστρογόνων και αναστολέων Akt. Ο P13k μπορεί να ενεργοποιηθεί και από τον IGF-I.

Σε ER+, EGFR+ που ανέπτυξαν ανθεκτικότητα στην ταμοξιφαίνη η χορήγηση Gefitinib μπορεί να μειώσει το κλάσμα των κυττάρων στην S φάση και να σταματήσει τα κύτταρα στην G0/G1 φάση⁹, μια αναστολή η οποία μπορεί να διαρκέσει

μέχρι 6 μήνες⁷. Το Gefitinib μπορεί να είναι αποτελεσματικό σε ER(-) και ER(+) όγκους μετά από την αναπτυξη αντοχής ή για καθυστέρηση εμφάνισης αυτής¹⁵, ενώ η αποτελεσματικότητα του Gefitinib σε συνδυασμό με Fulvestrant ή Anastrozole διερευνάται σε κλινικές μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη.

Μια άλλη ομάδα υποδοχέων οι οποίοι μπορεί να επιδρούν στην αποτελεσματικότητα του ορμονικού αποκλεισμού είναι αυτή των transforming growth factors (TGF- β , $\beta_{1,3}$)^{16,17,18}. Πρόκειται για πολυπεπτίδια τα οποία ρυθμίζουν την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, τη μορφογένεση και την παραγωγή εξωκυττάριας ουσίας. Η έκφραση τους στον καρκίνο του μαστού ποικίλει δρώντας ως αυτοκρινείς ρυθμιστές στα καρκινικά και φυσιολογικά κύτταρα του μαστού. Οι TGF- β φαίνεται ότι προάγουν την αγγειογένεση και την παραγωγή στρώματος στα καρκινικά κύτταρα, ενώ μειώνουν τον μηχανισμό ανοσολογικής επαγρύπνησης. Η υπερέκφραση των TGF- β συνδέεται με χειρότερη ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη και μικρότερη επιβίωση. Πειράματα που έγιναν σε κυτταρικές σειρές έδειξαν ότι η χρήση αδρανιστικών αντισωμάτων (neutralizing antibodies – antisense oligodeoxynucleotides)¹⁶ του TGF- β επανέφερε την ευαισθησία στα κύτταρα που ήταν ανθεκτικά στην ταμοξιφαίνη. Όταν όμως τα πειράματα έγιναν σε ποντίκια με ελλειμματική λειτουργία των NK (Natural Killers) κυττάρων, δεν παρατηρήθηκε αναστροφή της ευαισθησίας στην ταμοξιφαίνη, γεγονός που υποδηλώνει ότι ανοσολογικοί μηχανισμοί πιθανόν να εμπλέκονται στην κατασταλτική δράση της ταμοξιφαίνης. Εξάλλου, έχει δειχθεί ότι η ταμοξιφαίνη μπορεί να αυξήσει την λειτουργικότητα των NK's κυττάρων, καθώς και την ευαισθησία των καρκινικών κυττάρων στη δράση των NK's (μηχανισμός ανεξάρτητος από την ύπαρξη ER υποδοχέων που ίσως εξηγεί την ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη ~10% των ασθενών με ER- όγκους)^{19,20}. Επομένως, σε ER+ όγκους που δεν ανταποκρίνονται στην ταμοξιφαίνη ή υποτροπιάζουν γρήγορα, μια πιθανή αιτία θα μπορούσε να είναι η υπερπαραγωγή TGF- β η οποία οδηγεί σε αύξηση της αγγειογένεσης και μείωση του μηχανισμού ανοσολογικής επαγρύπνησης. Σε τέτοιους ασθενείς χορήγηση εναλλακτικών στοχευμένων θεραπειών που θα καταστειλουν την υπερπαραγωγή των κυτταροκινών, μπορεί να αποκαταστήσει την ευαισθησία στην ταμοξιφαίνη.

Ένας τρίτος υποδοχέας που αξίζει να επισημανθεί είναι ο υποδοχέας Fas. Πρόκειται για έναν ευρέως εκφραζόμενο διαμεμβρανικό υποδοχέα, ο

ο οποίος προάγει την απόπτωση μετά από σύνδεση με τον Fas προσδέτη (Fas ligant). Ο τελευταίος ανήκει στην οικογένεια TNF και εκφράζεται σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τον Fas^{21,22}. Ο Fas προσδέτης συναντάται κυρίως σε ενεργοποιημένα T κύτταρα, στο σύστημα μακροφάγων-μονοκυττάρων και σε κάποιους καρκίνους²³. Έχει αποδειχθεί σε πειράματα ότι η υπερέκφραση του Fas προσδέτη έτσι ώστε το πηλίκο Fas ligant/Fas >1 αποτελεί ανεξάρτητο αρνητικό προγνωστικό παράγοντα στον καρκίνο του μαστού και συνδέεται με μειωμένη ανταπόκριση στην ταμοξιφαίνη²¹. Σε μια μελέτη με 215 ασθενείς, η ομάδα που είχε Fas ligant/Fas >1 παρουσίασε 14 μήνες μικρότερο διάστημα ελεύθερο νόσου, σχετικό κίνδυνο για υποτροπή 3.0, σχετικό κίνδυνο για θάνατο 3.65 και μικρότερη συνολική επιβίωση. Πιστεύεται ότι το Fas-I/Fas σύστημα παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού θανάτου ως απάντηση σε ορμονικές μεταβολές (π.χ. ατροφία του θύμου αδένου προκαλείται λόγω ενεργοποίησης του μηχανισμού απόπτωσης από τα οιστρογόνα μέσω του Fas-I/Fas συστήματος)²⁴.

Η ταμοξιφαίνη φαίνεται να ρυθμίζει την έκφραση του Fas ligant δρώντας απευθείας στο γονίδιο του²⁵. Εάν τα παραπάνω ευρήματα επιβεβαιωθούν και από άλλες μελέτες, τότε θα μπορούσε το πηλίκο Fas-I/Fas να αποτελέσει ένα νέο προγνωστικό δείκτη και τιμές >1 να οδηγούν στην επιλογή είτε αναστολέα της αρωματάσης είτε κυτταροτοξικής θεραπείας αντί για ταμοξιφαίνης στις συγκεκριμένες ασθενείς.

Η ινσουλίνη καθώς και ο IGF-I παίζουν καθοριστικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού. Η παχυσαρκία συνδέεται με αυξημένη επίπτωση και θνητότητα από καρκίνο του μαστού λόγω αυξημένης δραστηριότητας αρωματάσης και υπερινσουλιναμίας²⁶. Αυτό ισχύει και για ER- όγκους (που αν ευθύνονταν μόνο τα αυξημένα ποσά αρωματάσης δεν θα έπρεπε να ισχύει). Επίσης, η κατανομή του λίπους (ανδροειδής και κοιλιακή που ως γνωστό συνδέεται με αυξημένη αντίσταση στην ινσουλίνη) φαίνεται ότι αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής και θνητότητας²⁷. Κατ'αυτόν τον τρόπο εξηγείται η δράση της ινσουλίνης και του IGF-I ως αυξητικοί παράγοντες. Με τον ίδιο κίνδυνο συνδέονται και οι περιπτώσεις ασθενών με ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη.

Έχει βρεθεί ότι τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού υπερεκφράζουν υποδοχείς ινσουλίνης και IGF-I καθώς και το υβρίδιο των δύο υποδοχέων²⁸, ενώ υπάρχει crosstalk μεταξύ ER και IGF-IR, EGFR/Her-2 με τον IGF-IR και τον υποδοχέα της ινσου-

λίνης. Η υπερινσουλιναμία φαίνεται ότι παρεμβαίνει στην αναστολή του ER από την ταμοξιφαίνη γι αυτό και γυναίκες διαβητικές δεν ανταποκρίνονται καλά στην ταμοξιφαίνη, προφανώς λόγω ενεργοποίησης των υποδοχέων ινσουλίνης και IGF-I. Η κατάσταση αυτή είναι πιθανόν να οδηγήσει με τον ίδιο μηχανισμό σε αντοχή στο Herceptin²⁹.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, φαίνεται ότι σε πολλές περιπτώσεις δεν είναι αρκετός μόνο ο αποκλεισμός των υποδοχέων οιστρογόνων, αλλά και των άλλων υποδοχέων ή ενδοκυττάρων μηχανισμών που συνδέονται με αυτόν. Έτσι, η ταυτόχρονη χορήγηση STI's (Signal Transduction Inhibitors), TKI's (Tyrosine Kinase Inhibitors), FTI's (Farnesyl Transferase Inhibitors), αναστολέων Raf κινάσης, αναστολέων του κυτταρικού κύκλου (π.χ. Cyclin Dependent Kinases, δεδομένου ότι οι κυκλίνες ρυθμίζουν τα σημεία μετάβασης στις διάφορες φάσεις του κύκλου)¹⁵ θα είναι σημαντική για την αναστολή των οιστρογόνων και για την παράταση της αποτελεσματικότητας.

Ταμοξιφαίνη και μηχανισμοί ανάπτυξης αντοχής

Πέρα όμως από την ύπαρξη άλλων μεταβολικών οδών οι οποίες παρεμβαίνουν στον αποκλεισμό των οιστρογονικών υποδοχέων, η ταμοξιφαίνη σταματά να ασκεί την ανασταλτική της δράση στα καρκινικά κύτταρα έπειτα από κάποιο χρονικό διάστημα και με μηχανισμούς όχι πλήρως διασαφηνισμένους. Στους πιθανούς μηχανισμούς ανάπτυξης αντοχής στην ταμοξιφαίνη συγκαταλέγονται ο τοπικός μεταβολισμός της ταμοξιφαίνης σε ασθενείς μεταβολίτες^{30,31}, η απώλεια ή μετάλλαξη του υποδοχέα στόχου^{30,32} και οι αλλαγές στη σχέση ταμοξιφαίνης-υποδοχέα, όπου η ταμοξιφαίνη δρα περισσότερο ως αγωνιστής παρά ως ανταγωνιστής⁴. Είναι γνωστό ότι η ταμοξιφαίνη έχει τυπικά τόσο ανταγωνιστική όσο και αγωνιστική δράση, στο ενδομήτριο και στα οστά. Η χημική της συγγένεια με τον υποδοχέα ER ανέρχεται στο 2.5% της συγγένειας της οιστραδιόλης².

Η αύξηση των επιπέδων οιστρογόνων λόγω αύξησης του ενζύμου αρωματάση μέσα στα κύτταρα του όγκου μπορεί επίσης να οδηγήσει σε αντοχή (από την μελέτη ATAC φάνηκε ότι υπάρχει συνδυασμός αυτών των μηχανισμών, δηλ. ενώ η χορήγηση ταμοξιφαίνης και αναστραζόλης θα έπρεπε να ήταν ανώτερη, φαίνεται ότι η ταμοξιφαίνη δρα από κάποιο σημείο και έπειτα ως αγωνιστής γι αυτό καλύτερη ήταν η χορήγηση αμιγούς αναστραζόλης)³³.

Τέλος, η ύπαρξη υποδοχέων ERβ στους οποίους τα αντιοιστρογόνα δρουν μάλλον ως αγωνιστές παρά ως ανταγωνιστές (δυνητικοί ενεργοποιητές της μεταγραφής) ενέχεται στους πιθανούς μηχανισμούς αντοχής. Η συνέκφραση ERα και ERβ συνεπάγεται χειρότερη πρόγνωση³⁰. Σε δύο ομάδες ασθενών (ευαίσθητους και ανθεκτικούς στην ταμοξιφαίνη) ο ERβ υπερεκφραζόταν περίπου στο διπλάσιο στον ανθεκτικό πληθυσμό. Είναι γνωστό ότι σε φυσιολογικό μαζικό ιστό ο υποδοχέας που εκφράζεται περισσότερο είναι ο ERβ. Επίσης, το πηλίκο ERα/ERβ αλλάζει με την πρόοδο της νόσου με τον ERβ και φαίνεται να συνδέεται αντιστρόφως ανάλογα με το βαθμό κακοήθειας του όγκου³⁴. Ίσως όμως να μην είναι μόνο ο ERβ που ευθύνεται. αλλά η παρουσία του να συνδυάζεται με άλλους ενδοκυττάρους μεταγραφικούς παράγοντες (κάποιοι από αυτούς έχουν ήδη αναφερθεί) οι οποίοι σε συνδυασμό οδηγούν στην ορμονοαντοχή. Η παρουσία του ERβ βρέθηκε να έχει αντίστροφη σχέση με τον υποδοχέα PgR, η ύπαρξη του οποίου συνδέεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση.

Αναστολείς Αρωματάσης

Τα τελευταία χρόνια οι αναστολείς αρωματάσης, χρησιμοποιούνται με επιτυχία είτε ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με προχωρημένη νόσο, είτε μετά από την ταμοξιφαίνη στην πρώιμη νόσο, ή αντί για ταμοξιφαίνη ως επικουρική θεραπεία (η αναστροζόλη) στην πρώιμη νόσο. Οι αναστολείς αρωματάσης χωρίζονται στους στεροειδείς στους οποίους ανήκουν η αναστροζόλη και η λετροζόλη και στους μη στεροειδείς στους οποίους ανήκει η εξεμεστάνη.

Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι 25-50% των ασθενών που αρχικά ανταποκρίνονται στην ταμοξιφαίνη και στη συνέχεια υποτροπιάζουν, θα ανταποκριθούν σε δεύτερο χειρισμό με αναστολέα αρωματάσης. Η αποτελεσματικότητα αυτή φαίνεται να προκύπτει από τα εξής: Α) Η ταμοξιφαίνη έχει ανταγωνιστική (μαστός) και αγωνιστική (μήτρα, οστά, ήπαρ, υπόφυση) δράση. Το όφελος της ως ανταγωνιστού είναι μεγαλύτερο στα 5 χρόνια συγκρινόμενο με 10 χρόνια χορήγησης. Μετά την ολοκλήρωση πενταετούς λήψης της, η ταμοξιφαίνη φαίνεται να αποκτά αγωνιστική δράση και στο μαστό, με αποτέλεσμα την υποτροπή της νόσου. Η χορήγηση αναστολέων αρωματάσης μετά την ολοκλήρωση πενταετούς λήψης ταμοξιφαίνης θα μπορούσε να είναι αποτελεσματική. Β) Η ανάπτυξη υπερευσθησίας των καρκινικών κυττάρων στην

οιστραδιόλη μετά από ένα αρχικό αποκλεισμό τους από την ταμοξιφαίνη (όπως αποδείχθηκε σε MCF-7 κυτταρικές σειρές) οδηγεί σε υποτροπή, ενώ περαιτέρω μείωση τους με αναστολείς αρωματάσης οδηγεί ξανά σε μείωση του όγκου³.

Καθώς ο ρόλος των αναστολέων αρωματάσης φαίνεται να είναι πολύ σημαντικός στη διαχείριση του καρκίνου του μαστού, μελέτες που βρίσκονται σε εξέλιξη επιχειρούν να διερευνήσουν ποιος είναι ο καταλληλότερος συνδυασμός τους με την ταμοξιφαίνη και ποια είναι η καταλληλότερη χρονική περίοδος για την έναρξη λήψης τους. Στον Πίνακα 1 αναφέρονται οι σημαντικότερες μελέτες επικουρικής θεραπείας με αναστολείς αρωματάσης στον πρώιμο καρκίνο του μαστού. Στο συνέδριο της American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2005 παρουσιάστηκε μια προσπάθεια ομαδοποίησης των μέχρι τώρα αποτελεσμάτων από τις μελέτες των αναστολέων αρωματάσης. Χρησιμοποιώντας το μαθηματικό μοντέλο Markov φάνηκε ότι 2.5 χρόνια χορήγησης ταμοξιφαίνης ακολουθούμενα από 5 χρόνια

αναστραζόλης είναι ίσως ο καλύτερος τρόπος χορήγησης επικουρικής ορμονικής θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Μέχρι στιγμής, η θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης δεν ενδείκνυται σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες³⁵.

Ασαφής παραμένει ο λόγος για τον οποίο οι στεροειδείς και μη στεροειδείς αναστολείς αρωματάσης δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντοχή και μπορούν να δοθούν διαδοχικά. Δεν έχει επίσης βρεθεί ο καλύτερος τρόπος χορήγησης, φαίνεται όμως ότι η χορήγηση αρχικά εξεμεστάνης και επί αποτυχίας αναστραζόλη ή λετροζόλη, είναι καλύτερη στη μεταστατική νόσο³⁶. Πιθανή αιτία για τη μη διασταυρούμενη αντοχή είναι η (μικρή στις δόσεις που χορηγείται) ανδρογονική δράση της εξεμεστάνης, αλλά ίσως και η διαφορετική δράση στην αρωματάση (αδρανοποίηση του ενζύμου από την εξεμεστάνη έναντι αναστολής από τα άλλα δύο μόρια).

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκρινόμενοι με την ταμοξιφαίνη, οι αναστολείς της αρωματάσης δεν επιδρούν στο ενδομήτριο, δεν φαίνεται να αυξάνουν τα θρομβοεμβολικά επεισόδια, στερούν όμως την ευεργετική δράση των οιστρογόνων στο σκελετό (αύξηση καταγμάτων), στα επίπεδα των λιπιδίων και στο καρδιαγγειακό. Η εξεμεστάνη ίσως στερείται εν μέρει αυτών των παρενεργειών λόγω της ανδρογονικής της δράσης³⁷.

Fulvestrant

Ένας καινούριος αντιοιστρογονικός παράγοντας έχει πρόσφατα προστεθεί στην ομάδα των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στους ορμονικούς χειρισμούς στον καρκίνο του μαστού. Το fulvestrant είναι ένα αμιγές αντιοιστρογόνο που στερείται την αγωνιστική δράση της ταμοξιφαίνης στο ενδομήτριο³⁸, παρουσιάζει μεγαλύτερη συγγένεια με τον οιστρογονικό υποδοχέα σε σχέση με την ταμοξιφαίνη και δεν παρουσιάζει διασταυρούμενη αντοχή με αυτήν. Η χημική της συγγένεια με τον υποδοχέα ER ανέρχεται στο 89% της συγγένειας της οιστραδιόλης². Είναι εξίσου δραστικό όσο και η αναστραζόλη σε κλινικές μελέτες, ενώ έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς που απέτυχαν σε θεραπεία με ταμοξιφαίνη ή αναστραζόλη. Αναμένονται μελέτες που θα εκτιμήσουν τη δράση της ως θεραπεία πρώτης γραμμής.

3. Συμπεράσματα

Έχοντας περιγράψει πιο πάνω κάποιες βασί-

Πίνακας 1. Μελέτες επικουρικής ορμονοθεραπείας στον πρώιμο καρκίνο του μαστού

Μελέτη	Συγκρινόμενα Σχήματα
ATAC	<ul style="list-style-type: none"> - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια - Αναστραζόλη x 5 χρόνια - Ταμοξιφαίνη + Αναστραζόλη x 5 χρόνια
BIGFEMTA	<ul style="list-style-type: none"> - Ταμοξιφαίνη (5χρόνια) - Ταμοξιφαίνη x 2 χρόνια. → Λετροζόλη x 3 χρόνια - Λετροζόλη x 2 χρόνια. → Ταμοξιφαίνη x 3 χρόνια. - Λετροζόλη x 5 χρόνια
ARNO	<ul style="list-style-type: none"> - Ταμοξιφαίνη x 2 χρόνια. → Αναστραζόλη x 3 χρόνια - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια
ICCG	<ul style="list-style-type: none"> - Ταμοξιφαίνη x 3 χρόνια. → Εξεμεστάνη x 2 χρόνια - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια
MA17	<ul style="list-style-type: none"> - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια. → Λετροζόλη x 5 χρόνια - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια. → placebo
NSABP B33	<ul style="list-style-type: none"> - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια. → Εξεμεστάνη x 2 χρόνια - Ταμοξιφαίνη x 5 χρόνια

κές αρχές της ορμονικής θεραπείας στον καρκίνο του μαστού, τους μηχανισμούς με τους οποίους επέρχεται αντοχή στην ορμονοθεραπεία και τρόπους αναστροφής αυτής της αντοχής που σε μεγάλο βαθμό παραμένουν πειραματικοί και υπό μελέτη, θέλουμε να εκφράσουμε την άποψη ότι η ραγδαία συσσώρευση γνώσεων στο θέμα αυτό,

αλλά και η ταχεία ανάπτυξη αποτελεσματικών φαρμάκων και στοχευμένων θεραπειών θα αλλάξει πολύ σύντομα το σκηνικό στην ορμονική θεραπεία και θα οδηγήσει σε καλύτερα αποτελέσματα, πάντα με γνώμονα το κλινικό όφελος των ασθενών.

ABSTRACT

A. ARDAVANIS, G. ORFANOS: Is the overcoming of hormone resistance in breast cancer possible?

Hormonal manipulations have an important role in the management of hormone receptor expressing breast cancer, both in the adjuvant setting and in advanced disease. Hormone responsive tumors almost uniformly evolve to a resistant state, being therefore a continuous challenge for researchers and clinicians who face the need to overcome this phenomenon. The understanding of the mechanisms that lead to hormone resistance is very important for physicians who treat patients with breast cancer. In this article the basic cellular changes as well as possible ways to overcome hormone resistance are reviewed. **Forum of Clinical Oncology 5 (3):243-250, 2006.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Goss PE, Strasser K. Tamoxifen resistant and refractory breast cancer. The value of aromatase inhibitors. *Drugs* 62(6):957-966, 2002
- Piccart M, Parker LM, Pritchard KI. Oestrogen receptor down regulation: an opportunity for extending the window of endocrine therapy in advanced breast cancer. *Ann Oncol* 14:1017-1025, 2003
- Santen RJ, Harvey HA. Use of aromatase inhibitors in breast carcinoma. *Endocr Rel Cancer* 6:75-92, 1999
- MacGregor Schafer J, Bentrem DJ, Takei H, et al. A mechanism of drug resistance to tamoxifen in breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 83:75-83, 2003
- Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, et al. Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science* 235:177-182, 1987
- Nicholson RI, Gee JMW, Knowlden J, et al. The biology of anti-hormone failure in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 80 (Suppl):S29-S34, 2003
- Richards RG, DiAugustine RP, Petrusz P, et al. Estradiol stimulates tyrosine phosphorylation of the insulin-like growth factor-1 receptor and insulin receptor substrate-1 in the uterus. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:12002-12007, 2006
- Hayes DF. Tamoxifen: Dr Jekyll and Mr Hyde. *J Natl Cancer Inst* 96(12):895-897, 2004
- Gee JMW, Harper ME, Hutcherson IR, et al. The anti-epidermal growth factor receptor agent Gefitinib improves antihormone response and prevents development of resistance in breast cancer in vivo. *Endocrinology* 144(11):5105-5117, 2003
- Kurokawa H, Arteaga CL. ErbB (HER) receptors can abrogate antiestrogen action in human breast cancer by multiple signalling mechanisms. *Clin Cancer Res* 9(Suppl):511s-515s, 2003
- van Agthoven T, van Agthoven TL, Portengen H, et al. Ectopic expression of epidermal growth factor receptors induces hormone independence in ZR-75-1 human breast cancer cells. *Cancer Res* 52:5082-5088, 1994
- Miller DL, el Ashry D, Cheville AL, et al. Emergence of MCF-7 cells overexpressing a transfected epidermal growth factor receptor (EGFR) under estrogen-depleted conditions: evidence for a role of EGFR in breast cancer growth and progression. *Cell Growth Differ* 5:1263-1274, 1994
- Chan CMW, Martin LA, Johnston SRD, et al. Molecular changes associated with the acquisition of oestrogen hypersensitivity in MCF-7 breast cancer cells on long term oestrogen deprivation. *J Steroid Biochem Mol Biol* 81:333-341, 2002
- Wakeling AE, Barker AJ, Davies DH, et al. Specific inhibition of epidermal growth factor recep-

- tor tyrosine kinase by 4-anilinoquinazolines. *Breast Cancer Res Treat* 38:67-73, 1996
15. Johnston SRD, Head J, Pancholi S, et al. Integration of signal transduction inhibitors with endocrine therapy. An approach to overcoming hormone resistance in breast cancer. *Clinical Cancer Res* 9 (suppl):524s-532s, 2003
 16. Arteaga CL, Koli KM, Dugger TC, et al. Reversal of tamoxifen resistance of human breast carcinomas in vivo by neutralizing antibodies to transforming growth factor- β . *J Natl Cancer Inst* 91(1):46-53, 1999
 17. Roberts AB, Sporn MB. The transforming growth factor- β s. In: Roberts AB, Sporn MB, editors. *Handbook of experimental pharmacology*. Heidelberg (Germany). Springer-Verlag: pp419-472, 1990
 18. Moses HL. The biological action of transforming growth factor β . In Sara V, Hall K, Low H, eds. *Growth factors from genes to clinical application*. New York (NY): Raven Press: pp141-155, 1990
 19. Baral E, Nagy E, Berszi I. The effect of tamoxifen on the immune response. In Kellen JE, editor. *Tamoxifen: beyond the antiestrogen*. Boston (MA): Birkhauser: pp137-179, 1996
 20. Screpanti I, Santoni A, Gulino A et al. Estrogen and antiestrogen modulation of the levels of mouse natural killer activity and large granular lymphocytes. *Cell Immunol* 106:191-202, 1987
 21. Reimer T, Koczan D, Muller H, et al. Tumour Fas ligand: Fas greater than 1 is an independent marker of relative resistance to tamoxifen therapy in hormone receptor positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 4(5):R9, 2002
 22. Walczak H, Krammer PH. The CD95 (APO-1/Fas) and the TRAIL (APO_2L) apoptosis systems. *Exp Cell Res* 256: 58-66, 2000
 23. Nagata S, Golstein P. The Fas death receptor. *Science* 267:1449-1456, 1995
 24. Mor G, Munoz A, Redlinger R, et al. The role of the Fas /Fas ligand system in estrogen-induced thymic alteration. *Am J Reprod Biol* 46:298-307, 2001
 25. Mor G, Kohen F, Garcia-Velasco J. Regulation of Fas ligand expression in breast cancer cells by estrogen: functional differences between estradiol and tamoxifen. *J Steroid Biochem Mol Biol* 73:185-194, 2000
 26. Boyd DB. Insulin and cancer. *Integrative Cancer Ther* 2(4):315-329, 2003
 27. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, et al. Body mass index, height, and postmenopause breast cancer mortality in a prospective cohort study of United States women. *Cancer Causes Control* 13(4):325-332, 2002
 28. Papa V, Russo P, Gliozzo B, et al. An intact and functional soluble form of the insulin receptor is secreted by cultured cells. *Endocrinology* 133(3):1369-1376, 1993
 29. Lu Y, Zi X, Zhao Y, et al. Insulin like growth factor I receptor signalling and resistance to trastuzumab (Herceptin). *J Natl Cancer Inst* 93(24):1852-1857, 2001
 30. Speirs V, Malone C, Walton DS, et al. Increased expression of estrogen receptor β mRNA in tamoxifen resistant breast cancer patients. *Cancer Res* 59:5421-5424, 1999
 31. MacGregor J, Jordan VC. Basic guide to the mechanisms of antiestrogen actions. *Pharmacol Rev* 50:151-196, 1998
 32. Karnik PS, Kulkarni S, Liu X-P, et al. Estrogen receptor mutations in tamoxifen-resistant breast cancer. *Cancer Res* 54:349-353, 1994
 33. Baum M, Buzdar AU, Cuzick J, et al, Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: first results of the ATAC randomized trial. *Lancet* 359:2131-2139, 2002
 34. Leygue E, Dotslaw H, Watson HP, et al. Altered estrogen receptor α and β messenger RNA expression during human breast tumorigenesis. *Cancer Res* 58:3197-3201, 1998
 35. Cuzick J, Howell A. Optimal timing of the use of an aromatase inhibitor in the adjuvant treatment of postmenopausal hormone receptor-positive breast cancer. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 23;16S, 2005 (abstr 658)
 36. Campos SM. Aromatase inhibitors for breast cancer in postmenopausal women. *Oncologist* 9:126-136, 2004
 37. Geisler J, Lonning PE. Aromatase inhibition: translation into a successful therapeutic approach. *Clin Cancer Res* 11(8):2809-21, 2005
 38. Ingle JN. Sequencing of endocrine therapy in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Clin Cancer Res* 10(suppl):362s-367s, 2004

Green tea inhibits the transcription and the signalling of the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) and other angiogenic factors in cancer

C.T. Karadedou¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Έρευνες στον καρκίνο του παγκρέατος, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου και του μαστού, έχουν δείξει ότι το απόσταγμα του πράσινου τσαγιού (GTE) και η κύρια δραστική του ουσία η epigallocatechin gallate (EGCG) είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην μείωση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου αναστέλλοντας την αγγειογένεση. Τα GTE και EGCG ρυθμίζουν την αγγειογένεση αναστέλλοντας τον κύριο αγγειογενετικό παράγοντα VEGF σε επίπεδο μεταγραφής και πρωτεϊνικής σήμανσης. Επιπλέον, το πράσινο τσάι εμποδίζει την δράση ενός άλλου αγγειογενετικού μορίου του IL-8. Επιπρόσθετα στοιχεία υποδεικνύουν ότι τα GTE και EGCG επηρεάζουν ανασταλτικά τα PI3-K/Akt(PKB) και PKC μονοπάτια σήμανσης, τα οποία μετέχουν δραστικά στην ανάπτυξη καρκίνου. Οι πιθανοί τρόποι με τους οποίους το πράσινο τσάι δύναται να συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου είναι σημαντικοί αφού παρέχουν ενδείξεις εναντίον της αγγειογένεσης. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (3):251-255.**

VEGF in angiogenesis and tumour development

Angiogenesis is a fundamental developmental and adult physiological process, requiring the coordinated action of several growth factors and cell-adhesion molecules in endothelial and mural cells. So far VEGF-A and its receptors represent the best-characterised signalling pathway in angiogenesis^{1,2}. This pathway has an essential role in tumour angiogenesis and many chronic diseases such as rheumatoid arthritis and diabetic retin-

opathy. Upon stimulation by an angiogenic factor such as VEGF, endothelial cells in tumour blood vessels rapidly divide forming new blood vessels within tumour parenchyma, providing nutrients and oxygen to the malignant cells³.

During the development of solid tumours, angiogenesis increases significantly and loses the capacity to regulate itself. As mentioned above, VEGF, which is the most potent angiogenic factor, exerts its angiogenic effect by binding to two receptor tyrosine kinases (RTK), VEGFR-1 (Flt-1) and VEGFR-2 (KDR, Flk-1)^{4,5}. Of the two, VEGFR-2 is the major mediator of the mitogenic, angiogenic and permeability-enhancing effects of VEGF-A⁶ (Figure 1).

Evidence suggests that the endothelial survival function of VEGF is mediated by ligand-dependent signalling through the PI3-Kinase/Akt (PKB)

¹Department of Molecular Oncology, Medicine, Division of Surgery, Oncology, Reproductive Biology and Anaesthetics, Imperial College London.

Αλληλογραφία: Καραδέδου Χριστίνα-Θεανώ, Γενετίστρια, Υψηλάντου 12, 55236 Πανόραμα, Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310 343900, e-mail: christina.karadedou@imperial.ac.uk

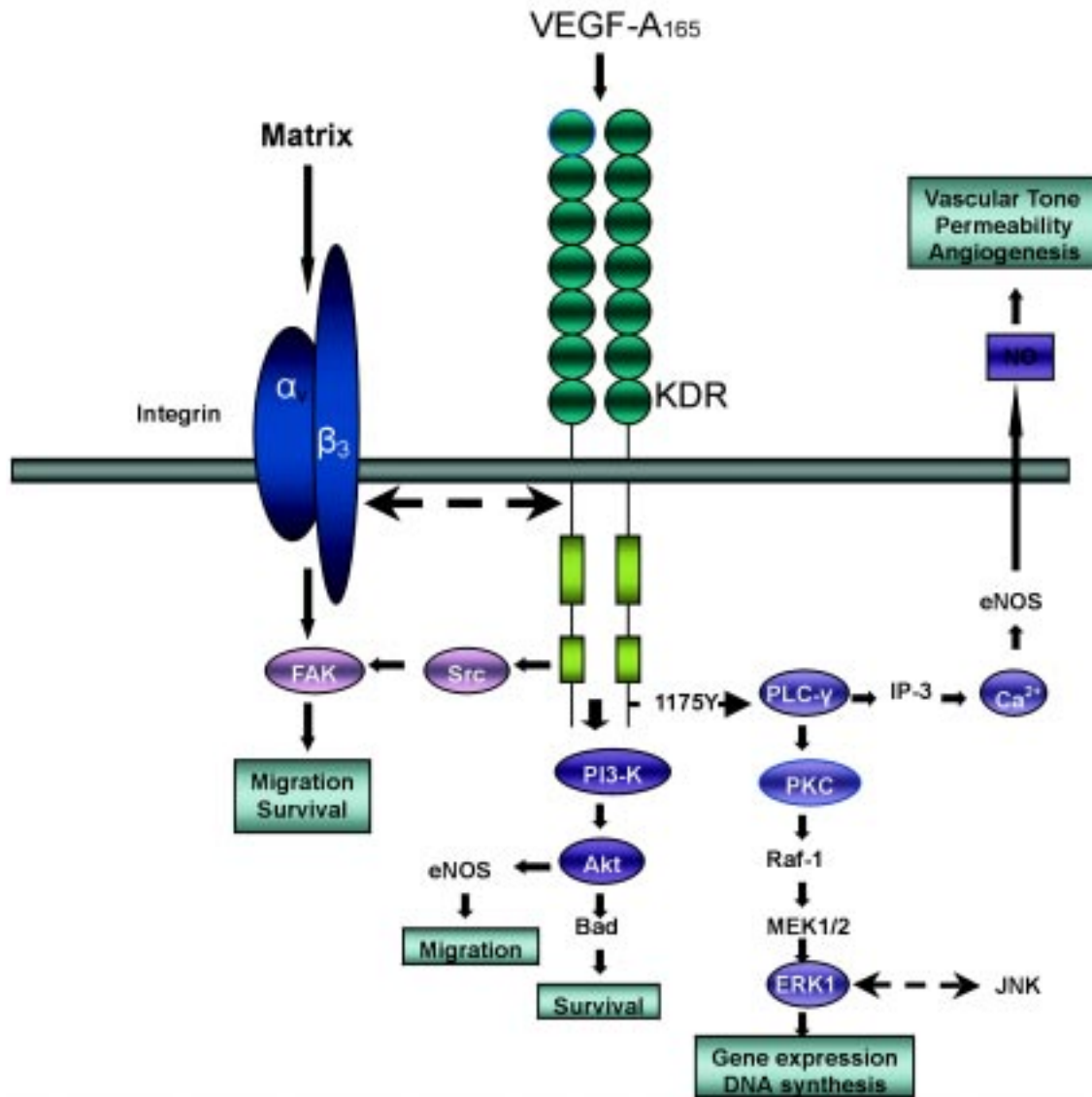


Figure 1. VEGF-A binds to its receptor VEGFR-2 (KDR, Flk-1) and regulates downstream targets such as the PI3-K/Akt (PKB) signalling pathway involved in cell proliferation and subsequently tumour development.

pathway. VEGF signalling is initiated through the assembly of a multicomponent complex composed of vascular endothelial (VE)-cadherin, β -catenin, VEGFR-2 and PI3-K. This complex then, in turn, activates Akt (PKB), leading to the downstream activation and nuclear translocation of the transcription factor NF- κ B, the Bcl-2 activation^{7,8} and the induction of interleukin (IL)-8 gene expression. IL-8 is a cytokine and a potent angiogenic factor. Both IL-8 and VEGF stimulate Akt (PKB) phosphorylation through PI3-K which leads to cell migration and tube formation⁸.

Green tea inhibits angiogenesis

Epidemiological studies

Epidemiological studies suggest that green tea has suppressive effects on several types of cancer^{9,10}. The components of green tea responsible for these effects are believed to be the catechins which are polyphenols with antioxidant capacity. Evidence suggests that catechins inhibit DNA mutation, tumour cell growth, tumour initiation and tumour progression. Of these catechins, epigallocatechin galate (EGCG) has the highest antioxi-

dant capacity and has been found to be the most effective inhibitor of tube formation and cancer cell growth^{11,12}.

Analytical data

Studies have demonstrated that EGCG inhibits VEGF-induced angiogenic signalling in physiologically relevant concentrations (0.5-10 μM). The concentration of catechins in plasma reaches about 1 μM , with the consumption of 4 cups of green tea¹³.

It has been shown that during angiogenesis in tumours, VE-cadherin, β -catenin, PI3-K and VEGFR-2 are associated in a complex in a converging Akt (PKB) signalling pathway stimulated by VEGF binding to its receptor. This complex is dependent on phosphorylation of VE-cadherin, an action which is inhibited by EGCG. Furthermore, EGCG interferes with the formation of this complex too. Although the exact mechanism is not clear yet, it is

believed that EGCG may accomplish this by inhibiting the binding of VEGF to VEGFR-2 or by suppressing VEGFR phosphorylation. Additionally, EGCG suppresses the activity of the PI3-K/Akt (PKB) signalling cascade which is associated with widespread cell proliferation and cancer. New evidence suggests that EGCG inhibits NF- κ B activation leading to inhibition of IL-8 mRNA and protein levels (Figure 2). As mentioned above, IL-8 can stimulate tube formation and angiogenesis as potently as VEGF. Therefore, EGCG is acting counter to VEGF as well as IL-8 signalling¹⁴⁻¹⁸.

Green tea extract (GTE) has been demonstrated to inhibit VEGF at the level of transcriptional regulation. Low transcript levels and decreased VEGF promoter activity after GTE treatment of cancer cells support this hypothesis¹⁸. The VEGF promoter region contains several potential binding sites for the transcription factor activator protein-1 (AP-1), and c-fos and c-jun are components of the AP-1 transcription factor complex. GTE inhibits c-fos

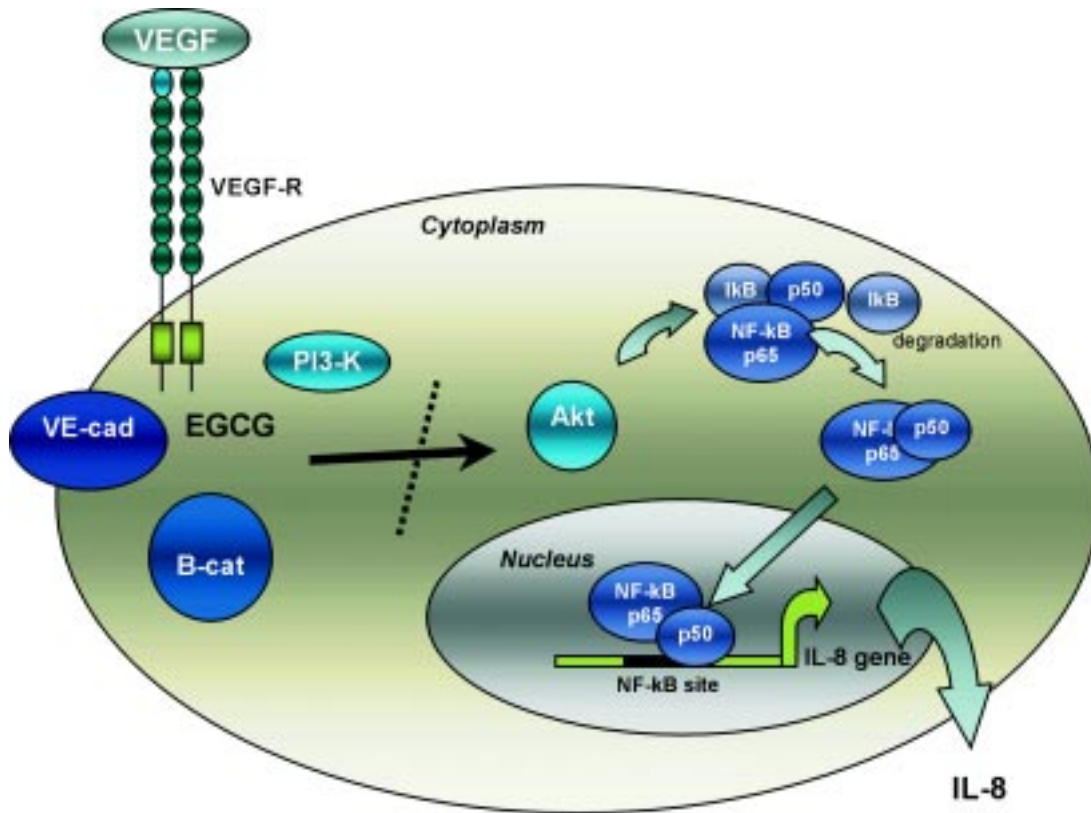


Figure 2. EGCG suppresses the formation of a multicomponent receptor complex upon VEGF binding to VEGFR-2. EGCG then decreases the activation of Akt (PKB) by decreasing the activity of the PI3-K. EGCG also downregulates the gene expression and protein production of IL-8. This effect may be the result of a suppressive effect EGCG has on activation of transcription factor NF- κ B via stabilisation of I κ B.²¹

and c-jun expression in cancer cells. Additionally, PKC, another modulator of VEGF expression is also inhibited by both GTE and EGCG^{19,20}.

The inhibition of cancer angiogenesis by green tea involves multiple pathways other than the VEGF and IL-8 pathways. It has been reported in various cell lines that green tea inhibits other angiogenic molecules, such as urokinase matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9), and platelet-derived growth factor (PDGF)^{21,22,23}.

In conclusion, the observation that consumption of green tea, in which catechins are the ma-

ior polyphenols, is antiangiogenic could be proven to have some clinical significance. At present there is much effort to develop antiangiogenic drugs to treat cancer²⁴. The observation that GTE and EGCG compounds of green tea, which are simple phytochemicals, can be used to control cancer growth is encouraging. As the vast majority of antiangiogenic drugs require intravenous or subcutaneous long-term administration, an antiangiogenic agent, such as tea, that could be administered orally would be clinically beneficial.

ABSTRACT

C.T. KARADEDOS: Green tea inhibits the transcription and the signalling of the angiogenic vascular endothelial growth factor (VEGF) and other angiogenic factors in cancer.

Pancreatic, colorectal, esophageal and breast cancer have shown that green tea extract (GTE) and its main catechin epigallocatechin gallate (EGCG) may decrease the risk of cancer by inhibiting angiogenesis. GTE and EGCG regulate angiogenesis by inhibiting the major angiogenic factor, vascular endothelial growth factor (VEGF) at the transcriptional and the protein signalling level. Furthermore, green tea inhibits the action of another known angiogenic molecule, interleukin-8 (IL-8). Additional evidence suggests an inhibitory role of EGCG and GTE on the PI3-Kinase/Akt (PKB) and PKC signalling pathways which are potentially involved in tumour development. The potential mechanisms that green tea may prevent cancer by inhibiting angiogenesis may prove to be clinically useful as they provide evidence of an antiangiogenic effect. **Forum of Clinical Oncology 5 (3):251-255, 2006.**

REFERENCES

1. Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nature Rev Cancer* 2002; 2:795-803
2. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nature Med* 2003; 9:669-76
3. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004; 25:581-611
4. Gerber H-P, Malik AK, Solar GP, et al. Vascular endothelial growth factor regulates hematopoietic stem cell survival by an internal autocrine loop mechanism. *Nature* 2002; 417:954-8
5. Ferrara N, Kerbel RS. Angiogenesis as a therapeutic target. *Nature Rev* 2005; 438:967-74
6. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumour angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:4368-80
7. Cao Y, Cao R. Angiogenesis inhibited by drinking tea. *Nature* 1999; 398:381
8. Tang FY, Meyadani M. Green tea catechins and vitamin E inhibit angiogenesis of human microvascular endothelial cells through suppression of IL-8 production. *Nutr Cancer* 2001; 41:119-25
9. Inoue M, Tajima K, Hirose K, et al. Tea and coffee consumption and the risk of digestive tract cancers: data from a comparative case-referent study in Japan. *Cancer Causes Control* 1998; 9:209-16
10. Nakachi, K, Suemasu K, Suga K, et al. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res* 1998; 89:254-61
11. Lamy S, Gingras D, Beliveau R, et al. Green tea catechins inhibit vascular endothelial growth factor receptor phosphorylation. *Cancer Res* 2002; 62:381-5
12. Stoner GD, Mukhtar H. Polyphenols as cancer chemopreventive agents. *J Cell Biochem* 1995;

- 22:169-80
13. Masuda M, Suzui M, Lim JT, et al. Epigallocatechin-3-gallate decreases VEGF production in head and neck and breast carcinoma cells by inhibiting EGFR-related pathways of signal transduction. *J Exp Ther Oncol* 2002; 2:350-9
 14. Carmeliet P, Lampugnani MG, Moons L, et al. Targeted deficiency or cytosolic truncation of the VE-cadherin gene in mice impairs VEGF-mediated endothelial survival and angiogenesis. *Cell* 1999; 98:147-57
 15. Romieu-Mourez R, Landesman-Bollag E, Seldin DC, et al. Roles of IKK kinases and protein kinase CK2 in activation of nuclear factor- κ B in breast cancer. *Cancer Res* 2001; 61:3810-8
 16. Kojima-Yuassa A, Hua JJ, Kennedy DO, et al. Green tea extract inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors. *Life Sci* 2003; 73:1299-313
 17. Rodriguez SK, Guo W, Liu L, et al. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate, inhibits vascular endothelial growth factor angiogenic signaling by disrupting the formation of a receptor complex. *Int J Cancer* 2006; 118:1635-44
 18. Jung YD, Kim MS, Shin BA, et al. EGCG, a major component of green tea, inhibits tumour growth by inhibiting VEGF induction in human colon carcinoma cells. *Br J Cancer* 2001; 84:844-50
 19. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem* 1991; 266: 11947-54
 20. Hossain M, Bouton CM, Pevsner J, et al. Induction of vascular endothelial growth factor in human astrocytes by lead. Involvement of a protein kinase C/activator protein-1 complex-dependent and hypoxia-inducible factor 1-independent signaling pathway. *J Biol Chem* 2000; 275:27874-82
 21. Tang FY, Meydani M. Green tea polyphenols and vitamin E inhibit angiogenesis by suppressing IL-8. *Free Radic Biol Med* 1999; 99:S149(abstr)
 22. Ahn HY, Hadizadeh KR, Seul C, et al. Epigallocatechin-3 gallate selectively inhibits the PDGF-BB-induced intracellular signaling transduction pathway in vascular smooth muscle cells and inhibits transformation of cis-transfected NIH 3T3 fibroblasts and human glioblastoma cells (A172). *Mol Biol Cell* 1999;10: 1093-104
 23. Garbisa S, Biggin S, Cavallarin N, et al. Tumor invasion: molecular shears blunted by green tea. *Nat Med* 1999; 5: 1216
 24. Mariam R. Green Tea Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Induction in Human Breast Cancer Cells. *J Nutr* 2002; 132:2307-11

Προκαρκινικές βλάβες του στόματος

B. Καραθανάση¹, Ο. Νικολάτου – Γαλίτη², Β. Παπανικολάου³

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι προκαρκινικές βλάβες αναφέρονται σε ένα μορφολογικά τροποποιημένο ιστό που σε άλλοτε άλλο ποσοστό, μεγαλύτερο πάντως από ό,τι συμβαίνει στο φυσιολογικό βλεννογόνο, εξελίσσεται σε κακήθες νεόπλασμα. Παρόλο που η στοματική κοιλότητα συνιστά ένα προσπελάσιμο πεδίο για άμεση και αποτελεσματική κλινική εξέταση, εντούτοις, οι προκαρκινικές βλάβες συνήθως δεν αναγνωρίζονται έγκαιρα, δηλαδή πριν από την ανάπτυξη καρκίνου. Η πρόληψη των προκαρκινικών βλαβών της στοματικής κοιλότητας θα μπορούσε να συμβάλει στην πρόληψη ενός αριθμού περιπτώσεων καρκίνου. Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας, είναι η ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με τις προκαρκινικές βλάβες της στοματικής κοιλότητας, δηλαδή τη λευκοπλακία και την ερυθροπλακία, με στόχο την αύξηση των γνώσεων και της εγρήγορσης των οδοντιάτρων και άλλων κλινικών γιατρών, όπως ογκολόγων παθολόγων κ.α. Ο αυξημένος δείκτης υποψίας των κλινικών γιατρών θα συμβάλει στην πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του στόματος, που αναπτύσσεται σε έδαφος προκαρκινικών βλαβών. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (3):256-264.**

Εισαγωγή

Η πλειοψηφία των περιπτώσεων στοματικού καρκίνου αφορά κυρίως στην ανάπτυξη ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του καλυπτικού βλεννογόνου¹. Περίπου 500.000 νέες περιπτώσεις ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του στόματος σημειώνονται ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο², ενώ έχει καταγραφεί αυξητική τάση της νόσου στις

αναπτυσσόμενες χώρες³.

Παρά τη βελτίωση της πρόγνωσης διαφόρων μορφών καρκίνου τις τελευταίες δεκαετίες, σε ό,τι αφορά στο στοματικό καρκίνο δεν έχει σημειωθεί η ανάλογη επιτυχία. Δεδομένου ότι η πενταετής επιβίωση συνδέεται άμεσα με το διαγνωστικό στάδιο, η πρόληψη και η έγκαιρη διάγνωση μπορούν όχι μόνο να προλάβουν την εκδήλωση της νόσου, αλλά και να βελτιώσουν δραματικά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών⁴.

Ένα ποσοστό του στοματικού καρκίνου αναπτύσσεται σε έδαφος προκαρκινικών βλαβών⁵. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως προκαρκινική βλάβη ορίζεται ο *μορφολογικά τροποποιημένος ιστός που σε άλλοτε άλλο ποσοστό, μεγαλύτερο πάντως από ό,τι συμβαίνει στο φυσιολογικό βλεννογόνο, εξελίσσεται σε κακήθες νεόπλασμα*⁶. Στις προκαρκινικές βλάβες περιλαμβάνεται μία ποικιλία αλλοιώσεων με διαφορετική κλινική και ιστολογική εικόνα, βιολογική συμπεριφορά και αιτιολογία. Οι βλάβες αυτές

¹Οδοντίατρος-Στοματολόγος, Επιστημονική Συνεργάτης Μονάδας Οδοντιατρικής Αντιμετώπισης Ογκολογικού Ασθενούς, Εργαστήριο Στοματολογίας Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. ²Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Στοματολογίας, Υπεύθυνη Μονάδας Οδοντιατρικής Αντιμετώπισης Ογκολογικού Ασθενούς, Εργαστήριο Στοματολογίας Οδοντιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών. ³Ειδικευόμενος Ωτορινολαρυγγολογίας, «Ιπποκράτειο» Νοσοκομείο Αθηνών. Αλληλογραφία: Καραθανάση Βασιλική, Μαυρομυχάλη 167, Τ.Κ 11472, Νεάπολη, Αθήνα, τηλ: 210 6427179, 6977873698, e-mail: vasia1996@yahoo.com

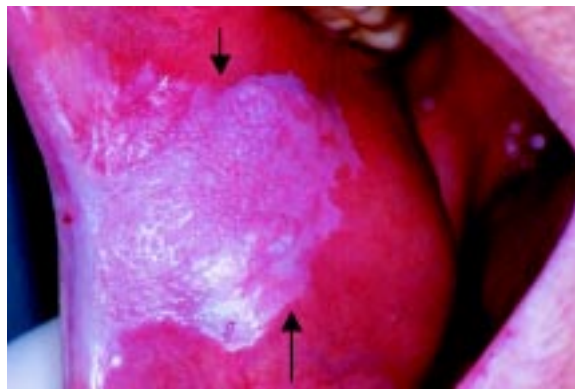
μπορεί είτε να παραμείνουν αμετάβλητες για μεγάλο χρονικό διάστημα είτε να υποστραφούν είτε να υποστούν καρκινική εξαλλαγή. Οι κύριες προκαρκινικές βλάβες του στοματικού βλεννογόνου είναι η λευκοπλακία και η ερυθροπλακία⁷.

A) ΛΕΥΚΟΠΛΑΚΙΑ (Leukoplakia)

Η λευκοπλακία συνιστά τη συνηθέστερη προκαρκινική βλάβη του στοματικού βλεννογόνου. Ο όρος είναι αμιγώς κλινικός και περιγράφει μία λευκή πλάκα στο βλεννογόνο του στόματος που δεν αποκολλάται από το επιθήλιο στο οποίο αναπτύσσεται και δεν μπορεί να ενταχθεί σε κάποια αναγνωρισμένη νοσολογική οντότητα⁶⁻⁸. Ο αναφερόμενος επιπολασμός κυμαίνεται από 0.2% ως 5% με αξιοσημείωτες διαφορές ανάλογα με τη γεωγραφική περιοχή⁹. Η λευκοπλακία παρατηρείται μετά την ηλικία των 30 ετών, παρουσιάζοντας τη μέγιστη συχνότητα γύρω στα 50 έτη¹⁰. Η κατανομή της λευκοπλακίας κατά φύλο κυμαίνεται ευρέως, από μία ισχυρή επικράτηση του ανδρικού φύλου που παρατηρείται σε διάφορες περιοχές της Ινδίας μέχρι την ισοκατανομή στα δύο φύλα που παρατηρείται στις Δυτικές χώρες¹¹.

Κλινική εικόνα

Η λευκοπλακία μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή μονήρους βλάβης ή ως διάχυτη, πολυεστιακή βλάβη¹²⁻¹⁴, που μπορεί να προσβάλει οποιοδήποτε σημείο της στοματικής κοιλότητας¹¹. Διακρίνεται σε ομοιογενή και μη ομοιογενή¹⁵. Η ομοιογενής μορφή λευκοπλακίας ορίζεται ως λευκή κυρίως βλάβη ομοιόμορφης, λεπτής και επίπεδης όψης, η οποία δυνατόν να παρουσιάζει επιφανειακές ρωγμές και να διαθέτει λεία, ρυτιδωμένη ή αυλακωτή επιφάνεια συμπαγούς υφής⁸ (Εικόνα 1). Ο χαρακτηρισμός «ομοιογενής» αντιστοιχεί κυρίως στην επίπεδη, λεπτή και λεία επιφάνειά της¹¹, αλλά και στο ομοιόμορφο λευκό χρώμα της βλάβης. Ως μη ομοιογενής μορφή λευκοπλακίας ορίζεται μία λευκή ή κυρίως λευκή βλάβη με περιορισμένες ερυθρές περιοχές (Εικόνα 2), η οποία μπορεί να είναι ανώμαλα επίπεδη, οζώδης ή εξωφυτική. Ιδιαίτερος τύπος μη ομοιογενούς λευκοπλακίας είναι η βλαστική μυρμηκιάδης λευκοπλακία η οποία ενέχει υψηλό δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής¹⁶⁻¹⁸. Η λευκοπλακία αυτή, παρά την θεραπευτική της αντιμετώπιση, σε άλλοτε άλλο χρόνο, θα εξελιχθεί σε διηθητικό ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα. Η βλαστική μυρμηκιάδης λευκοπλακία -εφόσον διαγνωστεί- θα πρέπει να



Εικόνα 1. Ομοιογενής λευκοπλακία στον παρειακό βλεννογόνο δεξιά. Η ιστολογική εξέταση έδειξε υπερκερατίωση και υπερακάνθωση.



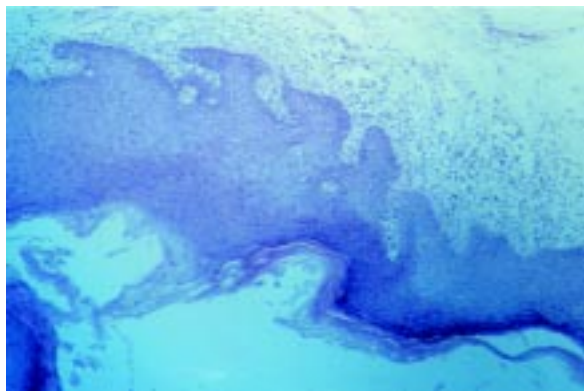
Εικόνα 2. Μη ομοιογενής λευκοπλακία στο αριστερό πλάγιο χείλος της γλώσσας και στην κάτω επιφάνειά της (βέλος: λευκή περιοχή, κεφαλή βέλους: ερυθρή περιοχή). Η ιστολογική εξέταση έδειξε δυσπλασία μέτριου βαθμού.

αντιμετωπιστεί ως μηρμηκιάδης καρκίνωμα¹⁹.

Η ομοιογενής μορφή λευκοπλακίας είναι συνήθως ασυμπτωματική, ενώ η μη ομοιογενής συνοδεύεται συχνά από ήπιο εντοπισμένο πόνο ή δυσανεξία¹¹.

Ιστολογική εικόνα

Η ιστολογική εικόνα της λευκοπλακίας μπορεί να ποικίλει μεταξύ μιας απλής υπερπλασίας του επιθηλίου, με αύξηση του αριθμού και πάχυνση μιας ή περισσότερων κυτταρικών στιβάδων (Εικόνα 3) και μιας δυσπλασίας ήπιου, μέτριου ή έντονου βαθμού. Η πάχυνση μιας ή περισσότερων στιβάδων του επιθηλίου η οποία παρατηρείται στη λευκοπλακία έχει ως αποτέλεσμα το επιθήλιο να



Εικόνα 3. Ιστολογική εικόνα λευκοπλακίας που δείχνει υπερροθοκερατίνωση, υπερκόκκωση και υπερακάνθωση (χρώση αιματοξυλίνης-ηωσίνης, μεγέθυνση x 25).

απομακρύνεται από τα αγγεία του χορίου. Έτσι, δεν διαγράφεται το ερυθρό χρώμα των υποκείμενων αγγείων του χορίου και η βλάβη αποκτά κλινικά τη λευκή της χροιά⁷. Η ιστολογική εξέταση της λευκοπλακίας μπορεί να αποκαλύψει ακόμη και καρκίνωμα *in situ* ή διηθητικό καρκίνωμα¹¹.

Η τελική διάγνωση μιας λευκής βλάβης του στοματικού βλεννογόνου μπορεί να τεθεί μόνο μετά από βιοψία και ιστολογική εξέταση. Η στενή συνεργασία μεταξύ του κλινικού ιατρού/οδοντίατρου που θα διενεργήσει τη βιοψία και του ιστοπαθολόγου θα συμβάλει στην ορθή αξιολόγηση και διάγνωση της λευκοπλακίας¹¹.

Αιτιοπαθογένεση

Ο ρόλος του καπνού στη δημιουργία της λευκοπλακίας έχει τεκμηριωθεί από πολλές μελέτες, ενώ το κατά πόσο η κατανάλωση αλκοόλ από μόνη της συνιστά έναν ανεξάρτητο αιτιολογικό παράγοντα για την ανάπτυξη λευκοπλακίας παραμένει υπό αμφισβήτηση²⁰⁻²².

Ο ρόλος των ειδών του ζυμομύκητα *Candida* ως πιθανού αιτιολογικού παράγοντα της λευκοπλακίας παραμένει αδιευκρίνιστος. Η παρουσία του σε βλάβες λευκοπλακίας έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκινικής εξαλλαγής των βλαβών αυτών²³. Επίσης, στην παθογένεση της λευκοπλακίας, και ιδιαίτερα της μυρμηκιάδους μορφής έχει υποστηριχθεί η ανάμειξη του HPV, κυρίως των στελεχών 16 και 18^{17,18,24}. Σε σχετική μελέτη αναφέρεται σταδιακή αύξηση της παρουσίας του HPV ξεκινώντας από τον κλινικά υγιή στοματικό βλεννογόνο (0%), προχωρώντας στις

προκαρκινικές στοματικές βλάβες (20%) και καταλήγοντας στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του στόματος (55.6%). Ο ιός Epstein-Barr (EBV) έχει επίσης βρεθεί σε περιπτώσεις ακανθοκυτταρικού καρκινώματος και προκαρκινικών βλαβών του στόματος²⁵.

Τα φρέσκα φρούτα και λαχανικά φαίνεται ότι έχουν κάποια προστατευτική επίδραση στην πρωτογενή πρόληψη των προκαρκινικών βλαβών καθώς και του καρκίνου του στόματος¹¹. Σε σχετικές έρευνες έχει βρεθεί ότι, τα επίπεδα ορού σε βιταμίνες A, B12, C, θήτα καροτένιο και φυλικό οξύ είναι σημαντικά μειωμένα σε ασθενείς με λευκοπλακία του στόματος σε σχέση με τα αντίστοιχα επίπεδα της ομάδας ελέγχου²⁶.

Σχετικά περιορισμένη παραμένει η σημερινή γνώση αναφορικά με την εμπλοκή των γενετικών παραγόντων στην ανάπτυξη της λευκοπλακίας του στόματος²⁷.

Διάγνωση

Η οριστική διάγνωση τίθεται με τη βιοψία και την ιστολογική εξέταση. Η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να περιλαμβάνει τις ποικίλες λευκές βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, όπως καθέξη δήξη, υπερπλαστική μορφή λειχήνα, κ.α¹¹. Στις περιπτώσεις στις οποίες υπάρχει κλινική υποψία δερματικού νοσήματος με εκδηλώσεις στο στόμα ο ασθενής θα πρέπει να παραπεμφθεί στον ειδικό δερματολόγο για τη συνολική αξιολόγηση της διαφορικής διάγνωσης.

Η ομοιογενής λευκοπλακία σπάνια παρουσιάζει επιθηλιακή δυσπλασία ή καρκινική εξαλλαγή, όμως ακόμη και σε αυτή την περίπτωση η διενέργεια βιοψίας είναι απαραίτητη¹¹.

Στη μη ομοιογενή λευκοπλακία, η οποία είναι συνήθως συμπτωματική, η παρουσία επιθηλιακής δυσπλασίας, καρκινώματος *in situ* ή ακόμη και πρώιμου ακανθοκυτταρικού καρκινώματος είναι συχνή. Σε αυτήν την περίπτωση η βιοψία θα πρέπει να λαμβάνεται είτε στο σημείο όπου εντοπίζεται το σύμπτωμα είτε στις θέσεις της ερυθρότητας ή της σκληρίας. Η βιοψία των εξωφυτικών, θηλωματωδών ή βλαστικών βλαβών θα πρέπει να διενεργείται σε αρκετό βάθος, ώστε το δείγμα να περιλαμβάνει αρκετή ποσότητα από τον υποκείμενο συνδετικό ιστό, με στόχο την αναγνώριση πιθανής επιθηλιακής δυσπλασίας ή κακοήθειας. Καλό είναι να περιλαμβάνεται στη βιοψία ιστός και από τα όρια της βλάβης¹¹.

Η χρώση με κυανό της τολουϊδίνης ή με ιώδιο του Lugol και η λήψη κυτταρολογικού επιχρίσμα-

τος θεωρούνται ότι είναι περιορισμένης αξίας αναφορικά με τη διάγνωση της λευκοπλακίας²⁸⁻³⁰. Όμως, η χρήση και των δύο αυτών χρώσεων σε συνδυασμό με την κλινική εκτίμηση, είναι δυνατόν να βοηθήσουν στον καθορισμό της πιο αντιπροσωπευτικής θέσης δειγματοληψίας για τη διενέργεια της βιοψίας²⁸. Επιπλέον, η χρώση των ιστών μπορεί να συμβάλει και στον κλινικό καθορισμό των ορίων της βλάβης ακριβώς πριν τη χειρουργική αφαίρεσή της (Εικόνα 4α,4β). Το κυανό της τολουιδίνης είναι μία οξύφιλη μεταχρωματική θειαζινική χρώση η οποία βάφει εκλεκτικά τα όξινα στοιχεία των ιστών, και ειδικότερα το DNA και το RNA. Η λογική πάνω στην οποία στηρίζεται η χρώση αυτή είναι ότι, τα δυσπλαστικά κύτταρα



Εικόνα 4α. Λευκοπλακία (βέλη) με ερυθρές περιοχές (κεφαλή βέλους) στο αριστερό πλάγιο χείλος της γλώσσας.



Εικόνα 4β. Τα όρια της προηγούμενης βλάβης διαγράφονται ευκρινέστερα μετά από χρώση με κυανό της τολουιδίνης. Η ιστολογική εικόνα έδειξε δυσπλασία μεγάλου βαθμού στην περιοχή της ερυθρότητας, από όπου είχε ληφθεί και η βιοψία (βέλος).

συνήθως περιέχουν μεγαλύτερη ποσότητα πυρηνικού οξέος σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα²⁸⁻³⁰.

Θα πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τυχόν αρνητικό αποτέλεσμα μιας βιοψίας αφορά σε μια συγκεκριμένη θέση της βλάβης και δεν μπορεί να αποκλείσει την παρουσία καρκινώματος ή δυσπλαστικής εξεργασίας σε άλλη θέση της βλάβης^{31,32}.

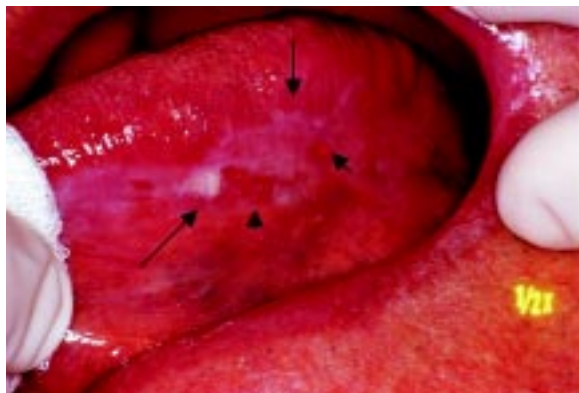
Κακοήθης εξαλλαγή

Συνολικά, το 2-6% των λευκοπλακιών θα εξαλλαγεί σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σε άλλοτε άλλο χρονικό διάστημα^{7,32}, ενώ άλλες μελέτες αναφέρουν ακόμη μεγαλύτερα ποσοστά κακοήθους εξαλλαγής, τα οποία κυμαίνονται μεταξύ 17 και 35%^{33,34}.

Οι ομοιογενείς λευκοπλακίες εμφανίζουν ιστολογικά συνήθως υπερκερατίνωση και υπερακανθωση και έχουν μικρότερο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής. Οι μη ομοιογενείς λευκοπλακίες συχνά εμφανίζουν ιστολογικά, δυσπλασία. Η ύπαρξη δυσπλασίας αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης ακανθοκυτταρικού καρκινώματος στο 35-45%⁷. Σε σχετική μελέτη βρέθηκε ότι, περίπου οι μισές από τις περιπτώσεις ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του βλεννογόνου του στόματος συνδέονταν με λευκοπλακία ή η εμφάνιση λευκοπλακίας είχε προηγηθεί του καρκίνου⁵.

Η εκτίμηση του κακοήθους δυναμικού της λευκοπλακίας γίνεται με βάση τα κλινικά και ιστοπαθολογικά ευρήματα (Εικόνα 5α, 5β). Γενετικές και μοριακές παράμετροι της βλάβης δεν έχουν ακόμη βοηθήσει, σε κλινικό επίπεδο, στον προσδιορισμό του κακοήθους δυναμικού της λευκοπλακίας³⁵.

Τα χαρακτηριστικά που έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκινικής εξαλλαγής της λευκοπλακίας είναι σε τυχαία σειρά: 1) το φύλο: οι γυναίκες φαίνεται να βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο συγκριτικά με τους άνδρες, 2) η μακρά διάρκεια της λευκοπλακίας, 3) η ιδιοπαθής λευκοπλακία, δηλαδή η λευκοπλακία που δε μπορεί να συσχετισθεί με κάποιο τοπικό ερεθιστικό παράγοντα και κυρίως με τη χρήση καπνού, 4) η λευκοπλακία που εντοπίζεται στο έδαφος του στόματος και/ή στη γλώσσα, 5) η μη ομοιογενής μορφή λευκοπλακίας, 6) η παρουσία των ειδών *Candida* και, 7) η παρουσία επιθηλιακής δυσπλασίας, καθώς οι περιπτώσεις λευκοπλακίας που ιστολογικά εμφανίζουν δυσπλασία διατρέχουν πενταπλάσιο κίνδυνο για κακοήθη εξαλλαγή σε σχέση με τις μη δυσπλαστικές βλάβες¹¹.



Εικόνα 5α. Λευκοπλακία στο αριστερό πλάγιο χείλος της γλώσσας και εστίες ερυθρής περιοχής με «σκληρία» στη ψηλάφηση (βέλος).



Εικόνα 5β. Η ίδια περίπτωση μετά από χρώση με κυανό της τολουιδίνης, όπου διαγράφονται σαφέστερα τα όρια της λευκοπλακίας. Η βαθυχρωματική περιοχή (βέλος) έδειξε μετά από βιοψία και ιστολογική εξέταση, την παρουσία ακανθοκυτταρικού καρκινώματος.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Οι περισσότεροι συγγραφείς συμφωνούν ότι το πρώτο βήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης της λευκοπλακίας θα πρέπει να είναι ο έλεγχος των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, όπως π.χ. το κάπνισμα, οι θραυσμένες γέφυρες, τα οξύαιχμα οδοντικά φύματα, οι τοπικοί τραυματισμοί, κ.λ.π., με στόχο την άρση του αιτιολογικού παράγοντα και την παρακολούθηση της εξέλιξης της βλάβης. Η χρονική περίοδος των 2-4 εβδομάδων θεωρείται γενικά επαρκής προκειμένου να εκτιμηθεί η πιθανή υποχώρηση ή εξάλειψη της βλάβης μετά την άρση τοπικών παραγόντων^{11,31}. Η άρση των αιτιολογικών παραγόντων μπορεί να συνδυαστεί με χορήγηση αντιφλεγμονωδών και

αντιμυκητιασικών φαρμάκων³¹.

Στη συνέχεια, αν η βλάβη δεν υποχωρήσει ή αν δεν εντοπιστεί εξαρχής κάποιος αιτιολογικός παράγοντας, ακολουθεί η διενέργεια ολικής ή μερικής βιοψίας της βλάβης, ανάλογα με την έκτασή της με στόχο την τελική ιστολογική διάγνωση, η οποία αποτελεί προϋπόθεση για την κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση της λευκοπλακίας¹¹.

Η χειρουργική αφαίρεση αποτελεί τη συνηθέστερη μέθοδο θεραπευτικής αντιμετώπισης της λευκοπλακίας, όμως περίπου οι μισές από τις λευκοπλακίες υποτροπιάζουν μετά τη χειρουργική εκτομή τους. Κατά καιρούς έχουν προταθεί και άλλες μέθοδοι θεραπευτικής αντιμετώπισης, όπως είναι η κρυοχειρουργική, η αφαίρεση με λέιζερ CO₂, η χορήγηση βιταμινών, ρετινοειδών και άλλων φαρμάκων, καθώς και η φωτοδυναμική θεραπεία^{31,36-39}.

Στη διεθνή βιβλιογραφία δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένο το ερώτημα αν η λευκοπλακία μπορεί, επίσης, απλά να παρακολουθείται και να αφαιρείται μόνο όταν εμφανίζονται σημεία κακοήθους εξαλλαγής ή αν θα πρέπει να αφαιρείται εξαρχής³¹. Ορισμένοι συγγραφείς πιστεύουν ότι, οι λευκοπλακίες που δε θα αντιμετωπιστούν είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν καρκίνο^{40,41} και προτείνουν την εκτομή όλων των λευκοπλακιών. Σε μελέτη αναφέρεται ότι, μόνο το 4% των ασθενών, στους οποίους αφαιρέθηκε χειρουργικά η λευκοπλακία, ανέπτυξε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, ενώ οι ασθενείς που δεν έλαβαν κάποια θεραπευτική αντιμετώπιση, το 14% ανέπτυξε τελικά καρκίνωμα⁴². Αντίθετα, οι Scherpan et al⁴³ σε μελέτη 166 ασθενών παρατήρησαν ότι, οι ασθενείς οι οποίοι είχαν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά για τη λευκοπλακία, δεν εμφάνιζαν στατιστικά μικρότερο κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής σε σχέση με τους ασθενείς, οι οποίοι δεν είχαν αντιμετωπιστεί καθόλου και απλά παρακολουθούνταν.

Όπως φαίνεται, καμία από τις θεραπευτικές προσεγγίσεις της λευκοπλακίας δεν εξαλείφει ολοκληρωτικά τον κίνδυνο κακοήθους εξαλλαγής της βλάβης. Η δια βίου παρακολούθηση ασθενών που είτε δεν έχουν θεραπευθεί ποτέ για τη λευκοπλακία τους είτε έχει διενεργηθεί αφαίρεση της βλάβης τους, κρίνεται απαραίτητη με επανεξετάσεις κάθε 6-12 μήνες⁴⁴. Ασθενείς, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν υποτροπή της λευκοπλακίας για 3 χρόνια μετά την αρχική θεραπευτική αντιμετώπιση των βλαβών, μπορεί να μην υποβληθούν ξανά σε επανεξέταση¹¹.

B) ΕΡΥΘΡΟΠΛΑΚΙΑ (Erythroplakia, Erythroplasia)

Η ερυθροπλακία είναι ένας κλινικός όρος, που αναφέρεται σε μία σπάνια ερυθρή βλάβη η οποία δεν μπορεί να ενταχθεί, κλινικά ή παθολογικά, σε καμία άλλη βλάβη^{6,45}. Επειδή ο βλεννογόνος παρουσιάζει έλλειμμα και όχι πάχυνση της περιοχής (πλάκα) ορισμένοι συγγραφείς προτείνουν τη χρήση του όρου «ερυθροπλασία»^{46,47}.

Η ερυθροπλακία του στόματος παρατηρείται κυρίως σε άνδρες^{45,48,49} και προτιμά συνήθως άτομα της έκτης και έβδομης δεκαετίας. Το γεγονός ότι η ερυθροπλακία παρατηρείται συχνότερα σε μεγαλύτερες ηλικίες από ό,τι η λευκοπλακία μπορεί να σημαίνει ότι οι αιτιολογικοί παράγοντες της ερυθροπλακίας δρουν για μεγαλύτερη χρονική περίοδο συγκριτικά με εκείνους της λευκοπλακίας ή ότι η ερυθροπλακία συνδέεται πιο άμεσα με ιστικές μεταβολές που παρατηρούνται με την πάροδο της ηλικίας⁴⁷.

Κλινική εικόνα

Η ερυθροπλακία του στόματος είναι μία ερυθρή περιοχή, συνήθως καλά περιγραμμένη⁴⁹. Έχει κατά κανόνα επίπεδη ή ελάχιστα υπεγερμένη επιφάνεια, με βελούδινη ή ελαφρά κοκκώδη όψη και ενίοτε γυαλιστερή^{45,47} (Εικόνα 6). Η ερυθροπλακία αναπτύσσεται πιο συχνά στο έδαφος του στόματος, στα πλάγια χείλη της γλώσσας, στο οπισθογόμφιο τρίγωνο και στη μαλθακή υπερώα⁴⁸. Είναι ασυμπτωματική ή ήπια συμπτωματική βλάβη. Ακόμη, σε μερικές περιπτώσεις οι ασθενείς αναφέρουν αίσθημα ξηρότητας και καυσalgίας του στόματος^{48,49}.

Ιστολογική εικόνα

Ιστολογικά η ερυθροπλακία του στόματος εμφανίζει είτε επιθηλιακή δυσπλασία είτε καρκίνωμα^{45,47-50}. Σε μία μελέτη, μετά από ιστολογική εξέταση δειγμάτων ερυθροπλακίας βρέθηκε ότι το 70% των περιπτώσεων ήταν διηθητικός καρκίνος, το 25% ήταν καρκίνωμα *in situ* και μόλις το 5% ήταν δυσπλασία ποικίλου βαθμού⁴⁶. Επομένως, η ερυθροπλακία διαθέτει υψηλό δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής ή αποτελεί ήδη καρκίνωμα^{45,46,51}.

Σε περίπτωση κατά την οποία σε μία βλάβη ερυθροπλακίας συνυπάρχουν λευκές περιοχές, το ερυθρό τμήμα της βλάβης είναι πιο πιθανό να επιδεικνύει δυσπλαστικές μεταβολές σε σύγκριση



Εικόνα 6. Ερυθρή βλάβη, η οποία κλινικά αξιολογήθηκε ως ερυθροπλακία, με εστίες λευκών περιοχών στο βλεννογόνο της αριστερής παρειάς (βέλη). Η βιοψία και η ιστολογική εξέταση έδειξαν μεγάλο βαθμό επιθηλιακή δυσπλασία.

με το λευκό τμήμα. Σε μία τέτοια βλάβη, κατά τη διενέργεια βιοψίας, είναι καλό να συμπεριληφθεί τμήμα και από τις δύο περιοχές^{48,49}.

Κακοήθους εξαλλαγή

Η ερυθροπλακία του στόματος έχει υψηλό δυναμικό κακοήθους εξαλλαγής, το οποίο υποστηρίζεται και από το υψηλό ποσοστό μεταλλάξεων του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53 που παρουσιάζει^{45,52}. Το περιεχόμενο του DNA θεωρείται, επίσης, σημαντικός προγνωστικός δείκτης της κακοήθους εξαλλαγής της ερυθροπλακίας σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p < 0.001$) και προτείνεται η εφαρμογή του ως μέσου αναγνώρισης των ατόμων υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου⁵³.

Διάγνωση

Η διάγνωση τίθεται με βιοψία και ιστολογική εξέταση του δείγματος. Η διαφορική διάγνωση της ερυθροπλακίας περιλαμβάνει κυρίως παθολογικές καταστάσεις με ανάλογη κλινική εικόνα, όπως οι διαβρώσεις, η ερυθρηματώδης μορφή καντιντίασης, η στοματίτιδα από οδοντοστοιχίες, οι αναιμίες από έλλειψη σιδήρου ή B12, η φυματίωση, η ιστοπλάσωση και η ελκωτική μορφή ομαλού λειχήνα^{7,32,45,47,50}.

Θεραπευτική αντιμετώπιση

Για την αντιμετώπιση της ερυθροπλακίας του

στοματικού βλεννογόνου προτείνεται η άρση τυχόν αιτιολογικών παραγόντων και η παρακολούθησή της για διάστημα 10-15 ημερών. Αν η βλάβη παραμένει και μετά το πέρας αυτού του διαστήματος, τότε θα πρέπει να διενεργείται βιοψία και ιστολογική εξέταση. Το σχέδιο της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ερυθροπλακίας εξαρτάται από την ιστοπαθολογική εικόνα της βλάβης και την εντόπισή της. Στην περίπτωση δυσπλασίας και καρκινώματος *in situ*, το οποίο δεν έχει ακόμη διηθήσει το υποκείμενο χόριο, ως θεραπεία εκλογής θεωρείται η χειρουργική αφαίρεση της βλάβης, ενώ χρησιμοποιείται με αρκετά καλά αποτελέσματα και η εκτομή της βλάβης με λείζερ^{7,54}.

Συμπεράσματα

1. Η γνώση και η πρόωπη αναγνώριση και αντιμετώπιση της λευκοπλακίας και της ερυθροπλακίας του στόματος μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη περιπτώσεων καρκίνου του στόματος.
2. Η βιοψία και η ιστολογική εξέταση είναι η απαραίτητη μέθοδος για την τελική διάγνωση και την αξιολόγηση του βαθμού της επιθηλιακής δυσπλασίας, με στόχο τη σχετική εκτίμηση, μαζί με κλινικά και επιδημιολογικά δεδομένα, του κακοήθους δυναμικού της βλάβης και την επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

ABSTRACT

V. KARATHANASI, O. NIKOLATOU-GALITI, B. PAPNIKOLAOU. **Precancerous lesions of the oral cavity.**

Precancerous lesions refer to a morphologically modified tissue, which at various rates, but always more frequently comparing to the normal mucosa, transforms to a malignant neoplasm. In spite of the ready accessibility of the oral cavity to direct and effective clinical examination, premalignant lesions usually are not timely recognized, meaning before the cancer development. The early diagnosis of oral premalignant lesions could contribute to the prevention of a number of cancer cases. The aim of this paper is the literature review of the oral precancerous lesions, oral leukoplakia and erythroplakia, targeting to the increase of knowledge and vigilance of the dentists and other clinicians, including medical oncologists. The increased degree of suspicion both of dentists' and medical oncologists' will contribute to the prevention and early diagnosis of oral cancer which occurs as a result of a malignant transformation of precancerous lesions. **Forum of Clinical Oncology 5 (3):256-264, 2006.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ:

1. Warnakulasuriya KAAS. Cancers of the oral cavity and pharynx. In: Vogelstein B & Kinzler KW. The genetic Basis of Human Cancer. New York, Q McGraw Hill 2002;773-84
2. Silverman SJr, Gorsky M. Epidemiologic and demographic update in oral cancer: California and national data-1973-85. J Am Dent Assoc 1990;120:495-9
3. Pisani P, Parkin DM, Bray F, et al. Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int J Cancer 1999;83:18-29, 870-3
4. Silverman SJr. Demographics and occurrence of oral and pharyngeal cancers. The outcomes, the trends, the challenge. J Am Dent Assoc 2001;132:7S-11S.
5. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, van der Waal I. Concomitant leukoplakia in patients with oral squamous cell carcinoma. Oral Dis 1999;5:206-9
6. Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al. WHO Collaborating Centre for Oral Precancerous Lesions. Definition of leukoplakia and related lesions: An aid to studies on oral precancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1978;46:518-39
7. Αγγελόπουλος ΑΠ, Παπανικολάου Στ, Αγγελοπούλου Ε. Σύγχρονη στοματική και γναθοπροσωπική παθολογία. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσα, 3^η έκδοση, 2000
8. Axell T, Pindborg JJ, Smith CJ, et al. Oral white lesions with special reference to precancerous and tobacco-related lesions: Conclusions of an international symposium held in Uppsala, Sweden, May 18-21 1994. International Collaborative Group on Oral White Lesions. J Oral Pathol

- Med 1996;25:49-54.
9. Lodi G, Sardella A, Bez C, et al. Interventions for treating oral leukoplakia (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update Software, 2002. Available: <http://www.update-software.com/cochrane>
 10. Waldron CA, Shafer WG. Leukoplakia revisited: a clinicopathologic study of 3256 oral leukoplakias. *Cancer* 1975;36:1386-92
 11. van der Waal I, Schepman KP, van der Meij, et al. Oral leukoplakia: a clinicopathological review. *Oral Oncol* 1997;33:291-301
 12. Banoczy J, Sugar L. Longitudinal studies in oral leukoplakias. *J Oral Pathol* 1972;1:265-72
 13. Baric JM, Alman JE, Feldman RS. Influence of cigarette, pipe, and cigar smoking, removable patient dentures, and age on oral leukoplakia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1982;54:424-9
 14. Silverman SJ, Bhargava K, Mani NJ, et al. Malignant transformation and natural history of oral leukoplakia in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Cancer* 1976;38:1790-5
 15. Sciubba JJ. Oral leukoplakia. *Crit Rev Oral Biol Med* 1995;6:147-60
 16. Feller L, Wood NH, Raubenheimer EJ. Proliferative verrucous leukoplakia and field cancerization: report of a case. *J Int Acad Periodont* 2006 (Apr);8(2):67-70
 17. Palefsky JM, Silverman S, Abdel-Salaam M, et al. Association between proliferative verrucous leukoplakia and infection with human papillomavirus type 16. *J Oral Pathol Med* 1995;24:193-7
 18. Campisi G, Giovannelli L, Ammatuna P, et al. Proliferative verrucous vs conventional leukoplakia: no significantly increased risk of HPV infection. *Oral Oncol* 2004;40:835-40
 19. Batsakis JG, Suarez P, El-Naggar AK. Proliferative verrucous leukoplakia and its related lesions. *Oral Oncol* 1999;35:354-9
 20. Evstifeeva TV, Zaridze DG. Nass use, cigarette smoking, alcohol consumption and risk of oral and oesophageal precancer. *Eur J Cancer (part B) Oral Oncol* 1992;28B:29-35
 21. Kabat GC, Hubert JR, Wynder EL. Risk factors for oral cancer in women. *Cancer Res* 1989;49:2803-6
 22. Kulasegaram R, Downer MC, Jullien JA, et al. Case-control study of oral dysplasia and risk habits among patients of a dental hospital. *Eur J Cancer (part B) Oral Oncol* 1995;31B:227-31
 23. Field EA, Field JK, Martin MV. Does *Candida* have a role in oral epithelial neoplasia? *J Med Vet Mycol* 1989;27:277-94
 24. Miller CS, White DK. Human papillomavirus expression in oral mucosa, premalignant conditions, and squamous cell carcinoma. A retrospective review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996;82:57-68
 25. Cruz I, van den Brule AJC, Steenbergen RDM, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in oral squamous cell carcinomas, premalignant lesions and normal mucosa- a study using the polymerase chain reaction. *Oral Oncol* 1997;33:182-8
 26. Ramaswamy G, Rao VR, Kumaraswamy SV, et al. Serum vitamin's status in oral leukoplakias - a preliminary study. *Eur J Cancer (part B) Oral Oncol*, 1996;32B:120-2
 27. Johnson NW, Ranasinghe AW, Warnakulasuriya KAAS. Potentially malignant lesions and conditions of the mouth and oropharynx: natural history-cellular and molecular markers of risk. *Eur J Cancer Prev* 1993;2(suppl.2):31-51
 28. Epstein JB, Scully C, Spinelli JJ. Toluidine blue and Lugol's iodine application in the assessment of oral malignant disease and lesions at risk of malignancy. *J Oral Pathol Med* 1992;21:160-3
 29. Miller RL, Simms BW, Gould AR. Toluidine blue staining for detecting of oral premalignant lesions and carcinomas. *J Oral Pathol* 1988;17:73-8
 30. Warnakulasuriya KAAS, Johnson NW. Sensitivity and specificity of OraScan (R) toluidine blue mouthrinse in the detection of oral cancer and precancer. *J Oral Pathol Med* 1996;25:97-103
 31. Tradati N, Grigolat R, Calabrese L, et al. Oral leukoplakias: to treat or not? *Oral Oncol* 1997;33:317-21
 32. Νικολάτου-Γαλίτη Ο. Οι βλάβες του στόματος στον ογκολογικό ασθενή. Εκδόσεις Μπονισέλ, Αθήνα, 2001:31-34
 33. Shibuya H, Amagasa T, Seto KI, et al. Leukoplakia-associated multiple carcinomas in patients with tongue carcinoma. *Cancer* 1986;57:843-6
 34. Bouquot JE, Weiland LH, Kurland LT. Leukoplakia and carcinoma in situ synchronously associated with oral/oropharyngeal carcinoma in Rochester, Minn, 1935-1984. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1988;65:199-207
 35. Sudbo J, Reith A. When is an oral leukoplakia premalignant? *Oral Oncol* 2002;38:813-4
 36. Fan KFM, Hopper C, Speight PM, et al. Photodynamic therapy using 5-aminolevulinic acid for premalignant and malignant lesion of the oral cavity. *Cancer* 1996;78:1374-83
 37. Sieron A, Adamek M, Kawczyk-Krupka A, et al.

- Photodynamic therapy (PDT) using topically applied δ -aminolevulinic acid (ALA) for the treatment of oral leukoplakia. *J Oral Pathol Med* 2003;32:330-6
38. Girod SC, Pfahl M. Retinoid actions and implications for prevention and therapy of oral cancer. *Int J Oral Maxillofac* 1996;25:69-73
 39. Toma S, Mangiante PE, Margarino G, et al. Progressive 13-cis-retinoid acid dosage in the treatment of oral leukoplakia. *Eur J Cancer (part B) Oral Oncol* 1992;28B:121-3
 40. Silverman SJr, Gorsky M, Lozada F. Oral leukoplakia and malignant transformation. A follow-up study of 257 patients. *Cancer* 1984;53:563-8
 41. Banoczy J. Follow-up studies in oral leukoplakia. *J Maxillofac Surg* 1977;5:69-75
 42. Lumerman H, Freedman P, Kerpel S. Oral epithelial dysplasia and the development of invasive squamous cell carcinoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79:321-9
 43. Schepman KP, van der Meij EH, Smeele LE, et al. Malignant transformation of oral leukoplakia: a follow-up study of a hospital-based population of 166 patients with oral leukoplakia from the Netherlands. *Oral Oncol* 1998;34:270-5
 44. Bouquot JE, Whitaker SB. Oral leukoplakia-rationable for diagnosis and prognosis of its clinical subtypes or "phases". *Quintessence Int* 1994;25:133-40
 45. Reichart PA, Philipsen HP. Oral erythroplakia-a review. *Oral Oncol* 2005;41(6):551-61
 46. Mashberg A. Diagnosis of early oral and oropharyngeal squamous carcinoma: obstacles and their amelioration. *Oral Oncol* 2000;36:253-5
 47. Shafer WG, Waldron CA. Erythroplakia of the oral cavity. *Cancer* 1975;36:1021-8
 48. Neville BW, Damm DD, Allen CM, et al. *Oral & maxillofacial pathology*. 2nd edition. Philadelphia, PA: Saunders. 2002;337-69
 49. Neville BW, Day TA. Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 2002;52:195-215
 50. Shear M. Erythroplakia of the mouth. *Int Dent J* 1972;22:460-73
 51. Mashberg A, Samit A. Early diagnosis of asymptomatic oral and oropharyngeal squamous cancers. *CA Cancer J Clin* 1995;45:328-51
 52. Qin GZ, Park JY, Chen SY, et al. A high prevalence of p53 mutations in pre-malignant oral erythroplakia. *Int J Cancer* 1999;80:345-8
 53. Sudbo J, Kildal W, Johannessen AC, et al. Gross genomic aberrations in precancers: clinical implications of a long-term follow-up study in oral erythroplakias. *J Clin Oncol* 2002;20:456-62
 54. Mashberg A. Erythroplasia: the earliest sign of asymptomatic oral cancer. *JADA* 1978;96:615-20

Συναινετική δήλωση των Εταιρειών ASCO και ESMO για την ποιότητα στην αντιμετώπιση του καρκίνου¹

Εισαγωγή

Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και η Ευρωπαϊκή Εταιρεία Ιατρικής Ογκολογίας (ESMO) είναι από κοινού αφοσιωμένες στην ποιότητα της θεραπευτικής αντιμετώπισης ασθενών με καρκίνο σε όλα τα μέρη της Γης. Αναγνωρίζουν ότι αν και οι πόροι, οικονομικοί και άλλοι, διαφέρουν σημαντικά από χώρα σε χώρα, και ότι τα συστήματα για την παροχή ιατρικής φροντίδας είναι ποικίλα, εντούτοις, η ASCO και η ESMO πιστεύουν ότι τα σχέδια για την φροντίδα της υγείας θα πρέπει να φιλοδοξούν να επιτύχουν συγκεκριμένους κοινούς στόχους, που αφορούν στην εξασφάλιση της πρόσβασης και στη συνεχή παροχή ποιοτικής θεραπευτικής αντιμετώπισης του καρκίνου.

Πρόσβαση στην πληροφόρηση

Οι ασθενείς θα πρέπει να παίρνουν επαρκείς πληροφορίες σχετικά με την ασθένειά τους, τις πιθανές παρεμβάσεις καθώς και για γνωστά πλεονεκτήματα και για κινδύνους συγκεκριμένων επιλογών θεραπείας. Τα ζητήματα αυτά θα πρέπει να συζητούνται με εξειδικευμένο προσωπικό υγείας, το οποίο είναι επιφορτισμένο να απαντά άμεσα στις απορίες των ασθενών. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να επιβεβαιώνουν τα ονόματα, τους ρόλους και τα προσόντα αυτών που τους θεραπεύουν.

Απόρρητο, εμπιστευτικότητα και αξιοπρέπεια

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν το προνόμιο του απορρήτου σχετικά με τη διάγνωση και τη

θεραπεία τους. Τα ιατρικά αρχεία και άλλες ειδικότερες πληροφορίες των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών πληροφοριών, θα πρέπει να θεωρούνται απόρρητες, εκτός από την περίπτωση που είναι απαραίτητο να γίνουν γνωστές για σκοπούς θεραπείας ή πληρωμής. Εάν η πρόσβαση σε ειδικότερες πληροφορίες των ασθενών είναι απαραίτητη για ερευνητικούς σκοπούς, συμπεριλαμβανομένων των κλινικών μελετών, επιδημιολογικής έρευνας, μεταφραστικών ή άλλων κλινικών ερευνών, θα πρέπει να δίνεται η ευκαιρία στους ασθενείς να συγκατατίθενται στη χρήση των προσωπικών τους δεδομένων προς όφελος των καρκινοπαθών γενικότερα. Οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται πάντα με αξιοπρέπεια.

Πρόσβαση σε ιατρικά αρχεία

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν την άδεια ελέγχου των ιατρικών τους αρχείων και να εξασφαλίζουν αντίγραφα δωρεάν ή με κάποιο λογικό κόστος. Οι φορείς ιατρικής φροντίδας θα πρέπει να είναι πρόθυμοι να ερμηνεύουν τα περιεχόμενα των ιατρικών αρχείων στους ασθενείς.

Υπηρεσίες πρόληψης

Οι ιδιώτες θα πρέπει να έχουν την δυνατότητα λήψης συμβουλών σχετικών με την πρόληψη του καρκίνου και θα πρέπει να υπάρχει πρόβλεψη προληπτικών παρεμβάσεων που είναι επιστημονικά αποδεδειγμένες και διαθέσιμες.

Ισότητα

Η πρόσβαση στις υπηρεσίες υγείας θα πρέπει να γίνεται χωρίς διακρίσεις σε σχέση με τη φυλή, τη θρησκεία, το φύλο, την εθνική καταγωγή ή

¹Δημοσιεύτηκε στα: J Clin Oncol 2006;24:3498-9 και Ann Oncol 2006;17:1063-4

την αναπηρία. Οι ασθενείς θα πρέπει, επίσης, να μην υφίστανται διακρίσεις εξ αιτίας της ασθένειάς τους για την πρόσβασή τους τόσο σε επαγγελματική απασχόληση, όσο σε ασφάλιση υγείας.

Συγκατάθεση στη θεραπεία και στην επιλογή

Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν τη δυνατότητα να συμμετέχουν στην λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία και την φροντίδα τους, στο βαθμό που αυτοί επιθυμούν, και το προσωπικό υγείας θα πρέπει να σέβεται αυτές τις αποφάσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πρόσβαση σε δεύτερη γνώμη και τη δυνατότητα να επιλέξουν μεταξύ διαφορετικών θεραπευτικών μεθόδων και φορέων.

Πολυμερής φροντίδα του καρκίνου

Η βέλτιστη θεραπεία του καρκίνου θα πρέπει να χορηγείται από ομάδα η οποία να περιλαμβάνει, όπου είναι δυνατόν, πολλές ιατρικές ειδικότητες: παθολόγους-ογκολόγους, χειρουργούς-ογκολόγους, ακτινολόγους-ογκολόγους, και ειδικούς της υποστηρικτικής θεραπείας, καθώς και ογκολογικούς νοσηλευτές και κοινωνικούς λειτουργούς. Οι ασθενείς θα πρέπει, ακόμα, να έχουν πρόσβαση σε συμβουλές για τις ψυχοκοινωνικές, διατροφικές, και άλλες ανάγκες τους.

Καινοτόμες θεραπείες κατά του καρκίνου

Θα πρέπει να προσφέρεται η ευκαιρία στους

ασθενείς να συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές και να έχουν πρόσβαση σε καινοτόμες θεραπείες, οι οποίες μπορεί να βελτιώσουν την έκβαση της ασθένειάς τους.

Σχεδιασμός φροντίδας των επιζώντων

Στους ασθενείς που έχουν επιβιώσει του καρκίνου θα πρέπει να χορηγείται κατανοητό συνοπτικό πληροφοριακό σημείωμα και πλάνο παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας και θα πρέπει να τους γίνεται συστηματικός έλεγχος για τις μακροπρόθεσμες και απώτερες συνέπειες της θεραπείας. Η ανάγκη για παροχή υπηρεσιών αποκατάστασης θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ως μέρος του μακροπρόθεσμου σχεδίου παρακολούθησης.

Αντιμετώπιση του πόνου, υποστηρικτική και ανακουφιστική αγωγή

Η ποιοτική αντιμετώπιση του καρκίνου απαιτεί (καλή) αντιμετώπιση του πόνου, στην οποία συμπεριλαμβάνεται η χρήση οπιούχων αναλγητικών και άλλης υποστηρικτικής αγωγής για καταστάσεις που προκλήθηκαν από τη θεραπεία του καρκίνου ή από την ίδια την ασθένεια. Όταν η δραστική θεραπεία του καρκίνου δεν είναι πλέον εφικτή, οι ασθενείς θα πρέπει να έχουν πρόσβαση στην καλύτερη ανακουφιστική φροντίδα και σε συμβουλές σχετικές με ζητήματα που αφορούν στο τέλος της ζωής.

Ψυχοκοινωνικά προβλήματα ασθενών με καρκίνο τελικού σταδίου: από τη σκοπιά του Παθολόγου-Ογκολόγου

Γ.Ν. Ιωαννίδης, Α. Αρδαβάνης, Γ. Ρηγάτος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Καθώς ο καρκινοπαθής βιώνει τόσο σωματικά, όσο και ψυχοσυναισθηματικά το τελικό στάδιο της νόσου, ο Παθολόγος-Ογκολόγος καλείται να παίξει για τελευταία φορά τον επίπονο και απαιτητικό ρόλο του θεράποντα ιατρού. Αυτή τη φορά, είναι το πρόσωπο-κλειδί που θα εξασφαλίσει στον ασθενή την παροχή μίας ολοκληρωμένης παρηγορητικής φροντίδας και θα εγγυηθεί τον ανώδυνο και αξιοπρεπή θάνατο. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (3):267-272.**

I. Η αρχή του τέλους...

Το 50% των καρκινοπαθών, παρά τη χορήγηση της καλύτερης δυνατής θεραπείας, τελικά πεθαίνει από την εξέλιξη της νόσου.

(Natalie Moryl, Alan Carver, Katleen Foley. Palliative Care. In: Holland JF, Frei III E eds, Cancer Medicine. Ontario: BC Decker Inc, 2003, 1113-1123).

Στον ογκολογικό ασθενή τελικού σταδίου η επιβίωση υπολογίζεται σε διάστημα λίγων εβδομάδων ή ημερών. Τα αποδεκτά θεραπευτικά μέσα που αποσκοπούν στον έλεγχο της υποκείμενης νόσου έχουν ήδη εξαντληθεί και οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης περιορίζονται πλέον στη συμπτωματική αγωγή. Καθώς η νόσος προοδευτικά εξελίσσεται, αναπτύσσονται μη ανατάξι-

μες επιπλοκές, ποικίλου βαθμού έκπτωση των οργανικών λειτουργιών, ο ασθενής αδυνατεί να αυτοεξυπηρετηθεί σε βασικές του ανάγκες (λειτουργική κατάσταση κατά Karnofsky $\leq 40\%$).

Σε όλη αυτή την πορεία παρακολούθησης κι εξέλιξης της νόσου τόσο ο ασθενής, όσο κι η οικογένεια του αναγνώριζαν στο πρόσωπο του Παθολόγου-Ογκολόγου τον εγγυητή της επιτυχούς θεραπείας ή έστω της παράτασης της ζωής. Στην κρίσιμη αυτή καμπή όπου το τέλος φαίνεται να πλησιάζει όσο ποτέ άλλοτε ο θεράπων γιατρός φαντάζει ως το πρόσωπο κλειδί το οποίο, πλέον, υπόσχεται τον ανώδυνο κι αξιοπρεπή θάνατο. Επίσης, είναι εκείνος ο οποίος καλείται να συντονίσει με τον πιο αποτελεσματικό τρόπο την παροχή μίας ολοκληρωμένης υποστηρικτικής αγωγής η οποία, πέραν της ιατρικής και νοσηλευτικής φροντίδας, θα καλύπτει και άλλους κρίσιμους τομείς όπως είναι ο ψυχοσυναισθηματικός, ο πνευματικός και ο κοινωνικός, με την πολύτιμη συμβολή -αντίστοιχα- του ψυχιάτρου, του ψυχολόγου, του πνευματικού και του κοινωνικού λειτουργού.

¹Α' Παθολογική Κλινική Αντικαρκινικού-Ογκολογικού Νοσοκομείου Αθηνών. «Άγιος Σάββας». Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γεώργιος Ιωαννίδης, Λ. Αλεξάνδρας 171, Αθήνα 11522 και Δημοκρατίας 12, Αθήνα 15451, Τηλέφωνο: 210 6748165, 6974570041, E-mail: geo_ioann@yahoo.gr

Στο πλαίσιο της σύγχρονης κοινωνικής πραγματικότητας -ιδιαίτερα της ελληνικής- ένα μεγάλο ποσοστό καρκινοπαθών τελικού σταδίου εισάγεται και νοσηλεύεται στο νοσοκομείο μέχρι το τέλος, αφενός λόγω ανάγκης εξειδικευμένης ιατρικής και νοσηλευτικής φροντίδας η οποία δεν μπορεί να παρασχεθεί σε άλλο χώρο, αφετέρου λόγω απουσίας της απαραίτητης οικογενειακής υποστήριξης. Από μία προοπτική μελέτη που αφορούσε την ογκολογική μονάδα πανεπιστημιακού νοσοκομείου των Η.Π.Α προέκυψε ότι σημαντικό ποσοστό των εισαγωγών -που άγγιζε το 25%- αφορούσε ογκολογικούς ασθενείς με ανάγκες αποκλειστικά ανακουφιστικής παρέμβασης. Είναι, άραγε, το νοσοκομειακό περιβάλλον ο ιδανικός χώρος παροχής υποστηρικτικής φροντίδας σε αυτή την τόσο ευαίσθητη κατηγορία ασθενών; Το δύσκολο αυτό ερώτημα αποκτά ιδιαίτερη σημασία για τον Ελληνικό χώρο, με δεδομένη την απουσία ή υπολειπόμενη εξειδικευμένων μονάδων παρηγορητικής αγωγής. Σε πρόσφατη μελέτη του εξωτερικού διερευνήθηκαν οι διαφορές στην ποιότητα ζωής μεταξύ ογκολογικών ασθενών τελικού σταδίου που νοσηλεύονταν με παρόμοια προβλήματα είτε σε δύο εξειδικευμένα ιδρύματα υποστηρικτικής αγωγής είτε σε ένα γενικό νοσοκομείο. Στην πρώτη ομάδα ασθενών η αγωνία για τον επερχόμενο θάνατο ήταν εντονότερη. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς αυτοί εξέφραζαν μικρότερης έντασης θυμό, θετικότερα αισθήματα και λιγότερο έντονο φόβο για ενδεχόμενη απομόνωση τους. Σε κάθε περίπτωση, οι ανάγκες εξοικείωσης με το τελικό στάδιο της νόσου και εξάσκησης σε ζητήματα παρηγορητικής φροντίδας προβάλλουν επιτακτικά για κάθε σύγχρονο επαγγελματία υγείας που υπηρετεί στο χώρο της ογκολογίας^{1,2,3,4}.

Πώς το σώμα του ασθενούς βιώνει το τελικό στάδιο της νόσου

A. Ο πόνος

“Ανακάλυψα ότι όταν δεν είχα πόνο μπορούσα να ξεχάσω ότι πάσχω από καρκίνο” (Ογκολογικός ασθενής τελικού σταδίου).

(Valley AW, Michaud LB. *Cancer Pain Management*. In: Wood ME ed, *Hematology-Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc, 1999, 184).

Στη φράση αυτή συμπυκνώνεται με τον πιο αποπλιστικό τρόπο η σημασία της ποιότητας ζωής ως πρωταρχική επιδίωξη στην αντιμετώπιση ασθε-

νών με καρκίνο, πόσο μάλλον ασθενών τελικού σταδίου. Καταδεικνύει το πόσο συνυφασμένη είναι στην αντίληψη του πάσχοντα η έννοια του πόνου και γενικότερα η έννοια της έκπτωσης της ποιότητας ζωής του με την ίδια του τη νόσο, υπογραμμίζοντας ταυτόχρονα την έντονη αλληλεπίδραση των οργανικών συμπτωμάτων της νόσου με τον ψυχοσυναισθηματικό κόσμο του ασθενούς.

Υπολογίζεται ότι 60-90% των ασθενών με καρκίνο προχωρημένου σταδίου υποφέρει από έντονο άλγος. Η συχνότητα του πόνου ποικίλει ανάλογα με το στάδιο και τον τύπο του καρκίνου. Καθοριστικό ρόλο έχει η συνύπαρξη παραγόντων που ελαττώνουν τον ουδό του πόνου. Ως τέτοιοι έχουν ενοχοποιηθεί το αντιδραστικό άγχος και οι μείζονες συναισθηματικές διαταραχές, δύο από τα συχνότερα ψυχιατρικά σύνδρομα τα οποία είναι δυνατόν να εμφανιστούν στη διαδρομή του καρκίνου⁵. Την ίδια στιγμή, στο πλαίσιο ενός φαύλου ανατροφοδοτικού κύκλου, ο χρόνιος πόνος που δεν ελέγχεται επαρκώς, επιτείνει τις ψυχικές αυτές εκδηλώσεις. Συμπτώματα που πηγάζουν από την καταθλιπτική συνδρομή όπως η αδυναμία, η ανορεξία, η απώλεια ενδιαφέροντος κι οι διαταραχές του ύπνου αποδίδονται λανθασμένα στο προχωρημένο στάδιο του καρκίνου. Σε μια σειρά ογκολογικών ασθενών το 60% των ερωτηθέντων παραδέχεται ότι ο αφόρητος πόνος θα μπορούσε να τους οδηγήσει σε σκέψεις για αυτοκτονία, ενώ στη συνείδηση του 57% ο επερχόμενος θάνατος προοιωνίζεται επώδυνος⁶. Σε μια από τις πιο ενδιαφέρουσες εργασίες καταγραφής των κλινικών συμπτωμάτων σε καρκινοπαθείς τελικού σταδίου το 1990 ο Coyle και οι συνεργάτες του καταλήγουν στο ουσιωδώς απογοητευτικό συμπέρασμα ότι «*παρά την αγωνία και τον φόβο που εμπνέει, ο πόνος φαίνεται να είναι το μόνο σύμπτωμα που επιδέχεται ουσιαστική παρέμβαση και έλεγχο*». Εντούτοις, ιδωμένο από άλλη σκοπιά, αυτό εμμέσως οδηγεί στην επικέντρωση του κλινικού γιατρού στον πόνο του καρκινοπαθούς τελικού σταδίου. Αυτό καταδεικνύεται από τη σαφή ελάττωση της συχνότητας του από ποσοστό 54% σε 34% τέσσερις εβδομάδες και μία εβδομάδα πριν από τον θάνατο, αντίστοιχα⁷.

Σήμερα μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η ανακούφιση από τον βασανιστικό, χρόνιο πόνο του καρκίνου είναι εφικτή σε ποσοστό μέχρι και 90%. Στα αναλγητικά μέσα που έχουμε να αντιπαρατάξουμε, μόνα τους ή σε συνδυασμό, περιλαμβάνονται:

(α) Φαρμακευτικά σκευάσματα, όπου εξέχουσα

θέση κατέχουν τα οπιοειδή και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, συνεπικουρούμενα -μεταξύ άλλων- από τα αγχολυτικά και τα αντικαταθλιπτικά, τα οποία επί ενδείξεων στοχεύουν στην ψυχική συνιστώσα του πόνου, ενώ σημειώνεται και ο ρόλος των τελευταίων στον πόνο νευροπαθητικού τύπου,

(β) Αναισθησιολογικές ή/και νευροχειρουργικές παρεμβάσεις, παρόλον ότι η εφαρμογή τους σε ασθενείς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης παραμένει αμφιλεγόμενη, και,

(γ) Ψυχοθεραπευτικές μέθοδοι όπως τεχνικές συμπεριφοράς, χαλάρωσης και ύπνωσης, παρόλον ότι η συμβολή τους περιορίζεται στον πόνο ήπιας έντασης⁸.

Β. Η «έλλειψη αέρα»

Ένα από τα πιο αγωνιώδη συμπτώματα που επίσης χαρακτηρίζουν το τελικό στάδιο καρκίνου με συχνότητα έως και 28% είναι το αίσθημα της δύσπνοιας, ως αποτέλεσμα αναπνευστικής ανεπάρκειας πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, το οποίο συχνά προκαλεί στον ασθενή κρίσεις αναπνευστικού πανικού (*respiratory panic attacks*), με αφύπνιση ή/και αϋπνία λόγω του φόβου ασφυξίας στη διάρκεια του ύπνου.

Υπό αυτές τις συνθήκες ο ρόλος των βενζοδιαζεπινών αποδεικνύεται συχνά ευεργετικός, ενώ υπάρχουν μελέτες οι οποίες, σε αντίθεση με την ευρέως διαδεδομένη άποψη, υποστηρίζουν την ανακουφιστική δράση των οπιοειδών –αν και ο ιδανικός τύπος, δόση και τρόπος χορήγησης τους δεν έχει επακριβώς καθοριστεί⁹. Θα πρέπει πάντως να τονιστεί ότι στα τελικά στάδια της νόσου πρωταρχικός στόχος της θεραπευτικής παρέμβασης είναι η βελτίωση του υποκειμενικού αισθήματος της δύσπνοιας του ασθενούς ανεξάρτητα από τα όποια αντικειμενικά ευρήματα ή τις εργαστηριακές εξετάσεις.

Γ. Η ανορεξία και η καχεξία

Η καχεξία κι η ανορεξία, από τα τυπικότερα σημεία του προχωρημένου καρκίνου, συχνά σηματοδοτούν τη μη αναστρέψιμη φυσική εξέλιξη της νόσου. Για το οικογενειακό περιβάλλον και λιγότερο συχνά για τον ίδιο τον ασθενή η κατάσταση θρέψης αποτελεί θέμα ζωτικής σημασίας.

Παρόλο ότι δεν αποδείχθηκε να αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης, η εξασφάλιση της σίτισης του ασθενούς -ακόμη και με τεχνητά μέσα- εμπεριέχει ένα έντονο συμβολισμό που δύσκολα μπο-

ρεί να αγνοηθεί. Γι' αυτό, η συνταγογράφηση σκευασμάτων υψηλής θερμιδικής αξίας και φαρμάκων με ορεξιογόνο δράση όπως τα κορτικοστεροειδή και τα προγεστερονοειδή παρέχουν περισσότερο ψυχική υποστήριξη παρά ουσιαστική ενίσχυση της θρέψης του ασθενούς. Από την άλλη, ο κλινικός γιατρός οφείλει να προσπατήσει τον ασθενή από την καλοπροαίρετη, αλλά συχνά εξουθενωτική εμμονή των συγγενών του να τον σιτίσουν. Τέτοιες συμπεριφορές εντείνουν το αίσθημα της μιζέριας και καταλήγουν σε αντίθετα αποτελέσματα.

Δ. Το οργανικό ψυχοσύνδρομο

Το οργανικό ψυχοσύνδρομο ή παραλήρημα, αν και διαφεύγει συχνά της κλινικής διάγνωσης, εκτιμάται ως η συχνότερη νευροψυχιατρική επιπλοκή στους καρκινοπαθείς τελικού σταδίου, με συχνότητα εμφάνισης έως και 85%. Χαρακτηρίζεται από μη εστιακή εγκεφαλική δυσλειτουργία η οποία εκδηλώνεται με ποικίλου βαθμού διακυμάνσεις του επιπέδου συνείδησης, αναστροφή του κύκλου του ύπνου, αποδιοργάνωση της σκέψης, διαταραχή της μνήμης, σύγχυση και αποπροσανατολισμό, παραισθήσεις και ψευδαισθήσεις.

Στην αιτιοπαθογένεια του συνδρόμου συμμετέχει ένα πλήθος παραγόντων μεταξύ των οποίων: οι εγκεφαλικές μεταστάσεις και η καρκινωματώδης μηνιγγίτιδα, μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές, η τοξικότητα από προηγούμενα χημειο- ή ακτινοθεραπεία και η χρήση ή η απόσυρση ψυχοτρόπων φαρμάκων ή των οπιοειδών. Αντιμετωπίζεται τόσο συμπτωματικά, όσο και αιτιολογικά ανάλογα με τη διαφορική διάγνωση, παρόλο ότι σε προχωρημένα στάδια καρκίνου η εγκεφαλοπάθεια αυτή θεωρείται μη ανατάξιμη¹⁰.

Η ψυχοσυναισθηματική διάσταση

Κάθε ασθενής βιώνει το θάνατο με τον δικό του, μοναδικό τρόπο.

(Lowitz BB. Psychosocial aspects of cancer Care. In: Casciato DA, Lowitz BB eds, Manual of Clinical Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 123-132)

Η ψυχοσυναισθηματική διάσταση του θέματος είναι αναμφισβήτητη βαρύνουσα και συνάμα πολύπλοκη. Ο καρκινοπαθής τελικού σταδίου κυριεύεται από ανασφάλεια και φόβο: (α) για το άγνωστο, (β) για τον πόνο που δυνατόν να μην ελεγχθεί ικανοποιητικά καθιστώντας τον εξαρτώ-

μενο από τα αναλγητικά, (γ) για τον κίνδυνο να χάσει τον έλεγχο των βασικών του λειτουργιών καθιστώντας τον εξαρτώμενο από την οικογένεια του και το περιβάλλον ενός νοσηλευτηρίου, και (δ) για τις διαπροσωπικές, οικογενειακές, οικονομικές και άλλες επιπτώσεις που επιφέρει η επιδείνωση της κατάστασης του. Φόβοι, οι οποίοι συνοδεύονται παράλληλα από ενοχές, απογοήτευση και συναισθηματική καταπόνηση¹¹.

Ο Παθολόγος-Ογκολόγος, με την ιδιότητα του θεράποντα γιατρού και μέσα από την ιδιαίτερη σχέση που έχει ήδη αναπτύξει με τον ασθενή που πεθαίνει, καλείται να αντιμετωπίσει τον πάσχοντα ως σύνολο, αναγνωρίζοντας έγκαιρα τις όποιες ανάγκες -τόσο του ίδιου όσο και των συγγενών του- για ψυχιατρική ή ψυχολογική υποστήριξη και προβαίνοντας σε ανάλογη παραπομπή. Ωφελούνται ανεξαιρέτως όλοι οι ασθενείς από την ψυχοθεραπευτική παρέμβαση; Η επιλογή πρέπει να γίνεται πάντοτε σε εξατομικευμένη βάση, λαμβάνοντας υπ' όψιν τις επιθυμίες του ασθενούς και τις συνθήκες που επικρατούν στο οικογενειακό του περιβάλλον. Η παραπομπή δυνατόν να εκληφθεί από τον ασθενή ή και τους συγγενείς ως απειλητική ενέργεια, ιδίως σε περιπτώσεις άρνησης των προγνωστικών δεδομένων για τη νόσο. Ως απόλυτες ενδείξεις, όπου αναμένεται σημαντικό όφελος από τέτοιους χειρισμούς, θεωρούνται η καταθλιπτική συμπτωματολογία, οι αντιδράσεις άγχους και γενικότερα οι εκφράσεις ψυχικής δυσφορίας¹².

Πώς πρέπει να προσεγγίζει ο γιατρός τον καρκινοπαθή τελικού σταδίου και τι σημαίνει γι' αυτόν η απώλεια του ασθενούς του;

Τρία συναφή θέματα με ιδιαίτερη σημασία για τον Παθολόγο-Ογκολόγο που αξίζει να τεθούν έστω και επιγραμματικά είναι τα εξής: (α) Ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος προσέγγισης του καρκινοπαθούς που πεθαίνει; (β) Η ανακοίνωση της αλήθειας για τον επερχόμενο θάνατο είναι προτιμότερη από τη συνομωσία της σιωπής; (γ) Ποιες είναι οι επιπτώσεις του θανάτου του ασθενούς για τον θεράποντα γιατρό του;

Η απάντηση στο τελευταίο ερώτημα συνοψίζεται στα αποτελέσματα μιας πρόσφατης έρευνας ανάμεσα σε Γάλλους συναδέλφους οι οποίοι κλήθηκαν να εκφράσουν τα συναισθήματα τους μετά την απώλεια ενός από τους ασθενείς τους¹³. Το 86% παραδέχεται ότι θλίβεται. Κατ' αρχάς γιατί τερματίζεται μια μακρά και πάνω απ' όλα ανθρώπινη σχέση: αυτή του γιατρού με τον ασθενή του.

Κατά δεύτερο, κυριαρχούνται από αισθήματα ανεπάρκειας, αποτυχίας και αυτο-αμφισβήτησης. Τέλος, το γεγονός αυτό καθ' αυτό αποτελεί δυσάρεστη υπενθύμιση του επερχόμενου θανάτου για τον ίδιο τον γιατρό και τα αγαπημένα του πρόσωπα. Είναι άλλωστε γνωστό ότι στους επαγγελματίες υγείας οι οποίοι έρχονται καθημερινά σε επαφή με ασθενείς που πεθαίνουν, βασανιστικά ερωτήματα που πηγάζουν από προσωπικούς φόβους και υπαρξιακές αναζητήσεις αναδύονται πολύ συχνότερα και πιο πρόωρα απ' ό,τι σε άλλες ομάδες συναδέλφων τους. Υπόβαθρο για όλες αυτές τις αντιδράσεις οι οποίες μπορεί να καταλήξουν σε σύνδρομο επαγγελματικής κόπωσης ή και κατάθλιψης είναι το πνεύμα του εκπαιδευτικού συστήματος που θέλει τους επαγγελματίες υγείας να αναζητούν την ίαση κι όχι απλώς την ανακούφιση.

Το ίδιο το σύστημα εκπαίδευσης ευθύνεται και για την *ανεπαρκή προετοιμασία των γιατρών στο να προσεγγίσουν και να επικοινωνήσουν με τον καρκινοπαθή τελικού σταδίου*. Είναι χαρακτηριστική η αμηχανία με την οποία ακόμη και έμπειροι γιατροί αντικρίζουν το θέμα του επερχόμενου θανάτου. Στον τίτλο της ενότητας αυτής συμπυκνώνεται μία κοινή διαπίστωση που απορρέει από την καθ' ημέρα εμπειρία. Τονίζει την ανάγκη εξατομικευμένης προσέγγισης του ασθενούς, καθώς οι συναισθηματικές αντιδράσεις στον επερχόμενο θάνατο –αν και τυποποιημένες στο ευρέως αποδεκτό μοντέλο της Kubler-Ross (αρχική άρνηση της πραγματικότητας- οργή- διαπραγμάτευση- κατάθλιψη και τελική αποδοχή της αλήθειας)- δεν μπορούν πάντοτε να προκαθοριστούν¹⁴. Ενδεικτική πάντως της συμπεριφοράς που αναμένεται να εκδηλώσει ο ασθενής είναι η όλη στάση που τήρησε σε προηγούμενους στρεσογόνους σταθμούς στην πορεία της νόσου του, όπως κατά τη στιγμή της διάγνωσης του καρκίνου και στη διάρκεια των θεραπευτικών χειρισμών. Η ποικιλομορφία των αντιδράσεων πηγάζει από τη διαφορετική ηλικία, κουλτούρα, οικογενειακό και κοινωνικό περίγυρο, ενώ οι παλινδρομήσεις μεταξύ των διαφόρων τύπων αντιδράσεων είναι ο κανόνας. Το πολυσυζητημένο στάδιο της τελικής ήρεμης αποδοχής είναι τις περισσότερες φορές σύντομο κι εμφανίζεται μόλις πριν επέλθει ο θάνατος.

Αυτό το οποίο, ωστόσο, αξίζει να θυμόμαστε πάντοτε είναι πως *ο ετοιμοθάνατος δεν τρομάζει τόσο με την ιδέα του θανάτου όσο με την ιδέα της απομόνωσης και της εγκατάλειψης*, καθώς σύντομα αναγνωρίζει αυτούς που ενώ αρχικά

επιδεικνύουν έντονο ενδιαφέρον σταδιακά αποσύρονται από το προσκήνιο¹⁵. Αυτό, άλλωστε, είναι που αποτρέπει τους περισσότερους ασθενείς τελικού σταδίου από το να εγείρουν το θέμα του θανάτου στη συζήτηση με τους συγγενείς τους και περισσότερο με το θεράποντα γιατρό τους. Γι' αυτό, *η αποκάλυψη της αλήθειας ακόμη και στους ασθενείς που είναι έτοιμοι να την ακούσουν πρέπει να συνοδεύεται πάντα από μία θετική στάση εκ μέρους του γιατρού που να εμπνέει ελπίδα*. Η γνωστοποίηση της πτωχής πρόγνωσης δεν εξαντλεί υποχρεωτικά τα αποθέματα ελπίδας που έχουν συσσωρευτεί. Αφουγκραζόμενος τις πραγματικές επιθυμίες και ανάγκες του ασθενούς του μέσα από ειλικρινή και ουσιαστική επικοινωνία, ο γιατρός μπορεί να καλλιεργήσει ένα αίσθημα προσμονής για ελπιδοφόρα αναμενόμενα γεγονότα, όπως είναι για παράδειγμα η γέννηση ενός παιδιού στην οικογένεια, και να δημιουργήσει κλίμα ασφάλειας διαβεβαιώνοντας πως θα βρίσκεται παρών μέχρι το τέλος. Όσο οξύμωρο κι αν αυτό ακούγεται, ο ασθενής που πεθαίνει ελπίζοντας, σκέφτεται περισσότερο για τη ζωή που του απομένει παρά για τον ίδιο το θάνατο^{16,17}.

Οι τελευταίες στιγμές πριν το τέλος...

Η παρουσία και μόνο του θεράποντα γιατρού, όταν κι εφόσον αυτή είναι εφικτή, αποτελεί την πιο ειλικρινή εκδήλωση ενδιαφέροντος και την καλύτερη υπηρεσία που μπορεί να προσφέρει τις τελευταίες αυτές στιγμές. Για τον ετοιμοθάνατο που διατηρεί ακόμη επαφή με το περιβάλλον τα λόγια έχουν να πουν πολύ λιγότερα απ' ό,τι ίσως ένα ειλικρινές χαμόγελο ή μια ζεστή χειρονομία συμπάρστασης.

Η οικογένεια του ασθενούς, ακόμη κι όταν έχει αποδεχτεί το γεγονός του επερχόμενου θανάτου, δεν είναι εξοικειωμένη με τα χαρακτηριστικά σημεία που καταγράφονται τις τελευταίες στιγμές πριν εκπνεύσει ο άνθρωπος τους. Η προοδευτική απώλεια επαφής με το περιβάλλον, ακούσιες κινήσεις του σώματος και μορφασμοί του προσώπου, ο επιθανάτιος ρόγχος κι οι αγωνιώδεις προθανάτιες αναπνευστικές κινήσεις δυνατόν να πυροδοτήσουν αντιδράσεις πανικού και να οδηγήσουν σε εσφαλμένες ερμηνείες ως επακόλουθο της άγνοιας αυτής. Είναι επομένως σημαντικό ο γιατρός να εξηγήσει αλλά και να προετοιμάσει τους συγγενείς για όλα εκείνα τα γεγονότα τα οποία φυσιολογικά προηγούνται της στιγμής του τέλους απαντώντας σε ερωτήματα και

απορίες τους. Για παράδειγμα, μία αρκετά διαδεδομένη αντίληψη που εσφαλμένα προκαλεί ενόχες σε όσους συγγενείς δεν κατόρθωσαν να είναι παρόντες τη στιγμή του θανάτου, είναι ότι ο ασθενής λίγο πριν εκπνεύσει επανακάμπτει και επικοινωνεί με το περιβάλλον του. Αν και το ενδεχόμενο αυτό είναι υπαρκτό, δεν παύει να είναι σπάνιο. Η ενημέρωση των συγγενών για τους χειρισμούς που γίνονται προς ανακούφιση του ασθενούς κι ο καθουχασμός τους ότι ο τελευταίος δεν φαίνεται να υποφέρει δρουν παρηγορητικά ενισχύοντας το αίσθημα ελέγχου. Ο περιορισμός χορήγησης ενδοφλέβιων υγρών και η χρήση αντιχολινεργικών φαρμάκων σε συνδυασμό με την παροχή οξυγόνου και την αναρρόφηση των στοματοφαρυγγικών εκκρίσεων βελτιώνουν αισθητά και αισθητικά την εικόνα των τελευταίων κρίσιμων στιγμών, ελαττώνοντας παράλληλα την ταραχή που προκαλείται στους παρευρισκομένους. Χρήσιμη επίσης είναι η συμμετοχή της οικογένειας στον θεραπευτικό σχεδιασμό σε περίπτωση αναμενόμενων οξέων συμβαμάτων που επισπεύδουν τον θάνατο με δραματικό τρόπο όπως είναι η μαζική αιμορραγία, οι γενικευμένοι επιληπτικοί σπασμοί και η ασφυξία από απόφραξη των ανώτερων αεραγωγών. Η ανακουφιστική χρήση κατασταλτικών φαρμάκων στις ειδικές αυτές περιπτώσεις αξίζει να συζητηθεί εκ των προτέρων.

Η στιγμή της *αναγγελίας του θανάτου* από τον πιστοποιούντα γιατρό, αν και αναμενόμενη, δεν παύει να είναι συναισθηματικά φορτισμένη καθώς επισφραγίζει με τον πλέον επίσημο τρόπο το τέλος μιας διαδρομής -συχνά μακράς κι επώδυνης- τόσο για τον ασθενή, όσο και για τους ανθρώπους γύρω του. Η ανάγκη των τελευταίων να θρηνησουν για τον χαμό του αγαπημένου τους πρέπει να αντικρίζεται με τη δέουσα ευαισθησία και σεβασμό, παρ' όλον ότι στο νοσοκομειακό περιβάλλον οι εκδηλώσεις θρήνου περιορίζονται σημαντικά στον τρόπο και βαθμό έκφρασης τους από την παρουσία άλλων ασθενών -ιδίως όταν πάσχουν από ογκολογικά νοσήματα. Γι' αυτό, με το τέλος της φυσικής αυτής διαδρομής κορυφώνεται και η ανάγκη στήριξης της οικογένειας από όλους τους λειτουργούς υγείας. Το αποτέλεσμα αυτής της διαδικασίας είναι -βραχυπρόθεσμα αλλά και μακροπρόθεσμα- εξίσου ευεργετικό και για τις δύο πλευρές, αφού μέσα από αυτή ο επαγγελματίας υγείας αποκομίζει τελικά ένα αίσθημα προσφοράς και ηθικής ικανοποίησης, αντίβαρο στη συναισθηματική εξάντληση που αναπόφευκτα κάθε τέτοια εμπειρία επιφέρει.

ABSTRACT

G. IOANNIDIS, A. ARDAVANIS, G. RIGATOS. Socio-emotional distress of terminal cancer patient at the viewpoint of a medical oncologist

For cancer patients experiencing the physical and emotional symptoms of terminal-stage disease, the medical oncologist remains the key-person who will coordinate the holistic palliative care, while ensuring a dignified, painless death. The last role of medical oncologist is often the most demanding. **Forum of Clinical Oncology 5 (3):267-272, 2006.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γ.Α.Ρηγάτος. Αντιμετωπίζοντας τον καρκινοπαθή που πεθαίνει. Στο βιβλίο: «Ψυχοκοινωνική Ογκολογία». Εκδόσεις Ascent. Αθήνα, 2000, σελ. 243-256
2. Walsh S, Kingston RD. The use of hospital beds for terminally ill cancer patients, *Eur J surg Oncol* 1988; 14:367-70
3. Viney LL, Walker BM, Robertson T, et al. Dying in palliative care units and in hospital: a comparison of the quality of life of terminal cancer patients. *J Consult Clin Psychol* 1994; 62:157-64
4. Natalie Moryl, Alan Carver, Katleen Foley. Palliative Care. In: Holland JF, Frei III E eds, *Cancer Medicine*. Ontario: BC Decker Inc, 2003, 1113-23
5. Derogatis LR, Marrow GR, Fetting G, et al. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. *JAMA* 1983; 249:751-6
6. Alan Carver, Katleen Foley. Management of cancer pain. In: Holland JF, Frei III E eds, *Cancer Medicine*. Ontario: BC Decker Inc, 2003, 1125-43
7. Coyle N, Adelhardt J, Foley KM, et al. Hospitalized advanced cancer patients: Pain and other symptoms during the last 4 weeks of life. *J Pain Symptom Management* 1990; 5:83-93
8. Casciato DA, Lowitz BB. Supportive care. In: Casciato DA, Lowitz BB eds, *Manual of Clinical Oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, 96-122.
9. Bruera E, MacEachem T, Ripamonti C, et al. Subcutaneous morphine for dyspnea in cancer patients. *Ann Intern Med* 1993; 119:906
10. Βαρβέρης Α, Κάχρης Σ, Βλαχάκη Μ, και συν. Ιατρικές, κοινωνικές και ψυχολογικές αρχές στην Ογκολογία. *Ογκολογική Ενημέρωση* 2003; 5(1):54-60
11. Μαρία-Χριστίνα Τσιοπουριάν. Ο θάνατος στη σύγχρονη κοινωνία. *Ογκολογική Ενημέρωση* 2003; 5(1):50-1
12. Wenzel LB, Monk BJ, Petereit DG. In: Wood ME ed, *Hematology-Oncology Secrets*. Philadelphia: Hanley & Belfus Inc, 1999, 256-60
13. Schaerer R. Suffering of the doctor linked with the death of patients. *Palliat Med* 1993; 7:27-37
14. Kubler-Ross E. *On death and dying*. New York: Mc Millan Co, 1969
15. Cassem NH. The dying patient. In: Cassem NH, Stern TA, Rosenbaum JF, Jellinek MS eds. *Massachusetts General hospital Handbook of General Hospital Psychiatry*. 4th ed. St. Louis: Mosby-Year Book Inc, 1997:605-36
16. Constantini-Ferrando MF, Foley KM, Rapkin BD. Communicating with patients about advanced cancer (letter). *JAMA* 1998;280: 1403
17. Chochinov HM, Tataryn DJ, Wilson KG, et al. Prognostic awareness and the terminally ill. *Psychosomatics* 2000; 41: 500-4

"δεκαεννιά"¹

Οι άνθρωποι στο νόημα κάθε λέξης αντιδρούν διαφορετικά, δημιουργώντας ανάλογα συναισθήματα. Υπάρχουν λέξεις που προκαλούν έντονο φόβο μόνο στο άκουσμά τους. Τέτοια αρνητικά συναισθήματα προκαλεί στον άνθρωπο και ο καρκίνος που δεν είναι τίποτε άλλο όμως, παρά ένα από τα πιο συχνά φαινόμενα της σημερινής καθημερινότητας.

Δυστυχώς η ραγδαία ανάπτυξη του φαινομένου, έχει ως συνέπεια την εμφάνισή του σε άτομα ανεξαρτήτου ηλικίας, από τα πιο νεαρά μέχρι τα γηραιότερα. Έτσι -αν μου επιτρέπετε να χρησιμοποιήσω τη λέξη "θύμα"- Θύμα λοιπόν της νόσου υπήρξα κι εγώ. Μία δεκαεννιάχρονη φοιτήτρια του Μαθηματικού Τμήματος του Πανεπιστημίου.

Απ' ό,τι λένε, είμαι ένα άτομο δραστήριο, γεμάτο ζωή, που σε καμία περίπτωση δεν περίμενα να μου εμφανιστεί μία τόσο σοβαρή νόσος, και εγώ να βρεθώ στη θέση να την αντιμετωπίσω. Μα όπως λέει και ο σοφός λαός τα δύσκολα παρουσιάζονται στους δυνατούς ανθρώπους γιατί αυτοί μπορούν να αντεπεξέλθουν σε δύσκολες καταστάσεις. Αν δεν σας πειράζει θα κάνω μία μικρή αναφορά για το πώς ανακάλυψα ότι είμαι παθούσα.

Ήταν τέλη Μαρτίου όταν έμαθα ότι πάσχω από καρκίνο. Η ψυχολογική μου κατάσταση από την ημέρα της διάγνωσης έως την εισαγωγή μου, ήταν ιδιαίτερα άσχημη. Χίλιες δύο σκέψεις βασάνιζαν το μυαλό μου. Αναπάντητα ερωτήματα με τυραννούσαν και προσπάθησα να τους δώσω λύση. Μάταια όμως. Δεν υπάρχουν γιατί σ' αυτές τις περιπτώσεις. Είναι καταστάσεις οι οποίες απλώς συμβαίνουν και ο κάθε άνθρωπος οφείλει να βρι-

σκει την απαραίτητη ψυχική δύναμη να τις αντιμετωπίζει. Εγώ για να μπορέσω να βρω αυτή την απαιτούμενη ψυχική δύναμη, το συζήτησα πολύ έντονα με την οικογένεια μου και τους φίλους μου. Έκλαψα, ξενύχτησα σκεπτόμενη την κατάσταση την οποία βρισκόμουν. Κι όμως έπρεπε να βρω τρόπο να το παλέψω, να το νικήσω όπως έλεγαν οι γονείς μου. Εκείνη την περίοδο όταν μου ανακοινώθηκε ότι έπρεπε να προβώ σε χημειοθεραπείες οι επιπτώσεις αυτών μου πέρασαν αμέσως από το μυαλό. Αυτό που με ενόχλησε περισσότερο ήταν το γεγονός ότι θα έχανα τα μαλλιά μου. Όπως έχω προαναφέρει είμαι 19 χρονών και ο καλλωπισμός είναι ένα θέμα που απασχολεί έντονα μία νέα κοπέλα. Έκανα πολλές συζητήσεις για να μπορέσω να συνειδητοποιήσω την έλλειψη των μαλλιών μου. Όλες κατέληγαν στο ίδιο σημείο: προείχε η ζωή μου. Έπρεπε να ζήσω και όφειλα να κάνω οποιαδήποτε θυσία χρειαζόταν γι' αυτόν τον υπέρτατο σκοπό. Ανακοίνωσα στο γιατρό μου ότι θα κάνω τις απαραίτητες χημειοθεραπείες, αρκεί η πραγματοποίηση αυτών να γίνει στο μέρος όπου σπούδαζα και θα είχα την αμέριστη συμπαράσταση των φίλων μου και του οικογενειακού μου περιβάλλοντος. Ήθελα να βρίσκομαι σε ένα οικείο περιβάλλον χωρίς να έχει αλλάξει τίποτε από την ζωή μου, απλώς θα προστίθονταν -βίαια μεν, αλλά μην έχοντας άλλη επιλογή- οι χημειοθεραπείες. Έπρεπε να συμβιβάσω την κατάσταση στα δικά μου μέτρα και σταθμά, αλλά και τη ζωή μου σε τέτοιο ρυθμό ώστε να είχαμε επιτυχή αποτελέσματα. Η ζωή μου και η ασθένεια μου, δύο κτίσεις μου, όφειλαν να βαδίσουν σε κοινό δρόμο. Τίποτε δεν έπρεπε να αλλάξει. Τίποτε όμως δεν μπορούσε να μείνει το ίδιο.

Έτσι ξεκίνησε ένας άνισος πόλεμος ανάμεσα σε μένα και τη νόσο. Ή θα τη νικούσα ή θα με κέρδιζε. Όμως εγώ βρισκόμουν σε μία κατάσταση όπου αδυνατούσα να αναπνεύσω και χρειαζόμουν

¹Το κείμενο αυτό βρέθηκε στον υπολογιστή μιας Ελληνικής Ογκολογικής Κλινικής και ανήκει σε μια 19χρονη κοπέλα η οποία νοσηλευόταν στην κλινική αυτή μέχρι που έσθθησε

την εξωτερική υποστήριξη οξυγόνου. Έστω και σ' αυτή τη θέση εγώ πάλευα να σταθώ στα πόδια μου μόνη μου. Με είχα καταβάλλει ο αμέριστος εγωισμός μου.

Στο νοσοκομείο οι γιατροί ήταν ιδιαίτερα διστακτικοί στο να απαντήσουν σε καίρια ερωτήματα όπως αν θα τα καταφέρω. Ήταν πολύ νωρίς όμως. Και εγώ έψαχνα τόσες απαντήσεις. Έπρεπε και όφειλα να περιμένω τα αποτελέσματα της πρώτης χημειοθεραπείας η οποία πραγματοποιήθηκε κάτω από εξαιρετικά δύσκολες συνθήκες. Το περιβάλλον εκεί, ήταν ιδιαίτερα φιλικό, λόγω ίσως του νεαρού της ηλικίας μου, ή χάρη στο χαρακτήρα μου, παρόλο που αδυνατούσε να μου δώσει τις απαντήσεις που τόσο απεγνωσμένα έψαχνα.

.... η πρώτη ερώτηση που έκανα στον γιατρό μου μόλις τον αντίκρισα, ήταν τότε θα έφευγα. Δεν μπορούσα να συνειδητοποιήσω τότε την σοβαρότητα της κατάστασης μου. Έπρεπε να ανέβουν τα αιμοπετάλια μου είπαν. Αυτό που αποκόμισα συν τοις άλλοις ερχόμενοι εδώ, ήταν αρκετούς ιατρικούς όρους. Πάντα ήθελα να μαθαίνω κάποια βασικά στοιχεία για οτιδήποτε μου φαινόταν ξένο ή άγνωστο. Έτσι ζήτησα από τους γιατρούς να με κρατούν ενήμερη για οποιαδήποτε εξέλιξη συνέβαινε στον οργανισμό μου, είτε θετική είτε αρνητική και προπαντός να μη μου αποκρύψουν τίποτε. Οι μέρες στο νοσοκομείο κυλούσαν με αρκετές διακυμάνσεις και προσωπικά ξεσπάσματα. Το όλο περιβάλλον με αγκάλιασε με τόση τρυφερότητα και έτσι το νοσοκομείο μεταλλάχτηκε σε ένα χώρο στον οποίο έχω περάσει πολλές ευχάριστες στιγμές και το προσωπικό δεν με αντιμετώπισε ως ένα ασθενή, όσο παράλογα και αν ακούγονται αυτά.

Έπειτα από την εξαγωγή μου από το νοσοκομείο προσπάθησα να συνεχίσω τη ζωή μου όπως πριν. Συνέχισα να βγαίνω έξω με τους φίλους μου και δεν είχα ποτέ κανένα πρόβλημα να μιλήσω για το πρόβλημα υγείας που αντιμετώπιζα με οποιονδήποτε ο οποίος έδειχνε πραγματικό και ειλικρινές ενδιαφέρον. Τελικά έχασα τα μαλλιά μου. Δεν με πτόησε όμως ούτε αυτό. Είχα πολύ πιο σοβαρά πράγματα να ασχοληθώ και έτσι δεν

έπρεπε να αγχώνομαι για "τρίχες". Γνώρισα μ' αυτό τον τρόπο το σώμα μου που απογυμνώθηκε και συνειδητοποίησα ότι η εξωτερική ομορφιά πηγάζει από πολύ βαθιά, από μέρη του εαυτού μας που πιθανόν δεν γνωρίζουμε αλλά έρχεται κάποια στιγμή που απλά εμφανίζονται.

Κατά την διάρκεια του καλοκαιριού οι διάφορες υποτροπές που είχα με κατέβαλλαν ψυχολογικά κι όμως κάτι μου έλεγε ότι δεν έπρεπε να τα παρατήσω, ότι είχα τη δύναμη μέσα μου να αντιμετωπίσω τέτοιες καταστάσεις. Πείσμως ακόμη περισσότερο και σκεφτόμουν συνέχεια τη φράση που μου είπε κάποιος γιατρός "Η φύση χρωστάει στους νέους και ζητά συγγνώμη".

Τώρα βρίσκομαι στην τελευταία μου θεραπεία και οι γιατροί είναι ιδιαίτερα αισιόδοξοι ότι τελικά νικήτρια θα αναδειχθώ εγώ. Ίσως χρειαστεί και μία megaθεραπεία για την πλήρη αποστείρωση του οργανισμού από τα καρκινώματα. Θα κάνω ότι χρειαστεί για να κερδίσω τη ζωή που μου ανήκει.

Τώρα πιστεύω και εγώ στον εαυτό μου ότι θα τα καταφέρω περισσότερο από ποτέ. Έχω στόχους και θεωρώ ότι ο κύκλος της ζωής μου δεν έχει κλείσει. Έχω πολλά να δώσω ακόμη, και δεν μου αρέσει να αφήνω ημιτελή έργα. Όλη αυτή η κατάσταση με έχει βοηθήσει στο να γνωρίσω καλύτερα τον εαυτό μου και να εκτιμήσω πράγματα και καταστάσεις που θεωρούσα ασήμαντα. Δέθηκα πολύ περισσότερο με την οικογένειά μου και κατάλαβα ότι είμαι σημαντική για πολλούς ανθρώπους. Για όλους αυτούς τους λόγους δεν παραδίδω τα όπλα. Αρνούμαι να φύγω περισσότερο για μένα. Λέω ότι είναι μια πρόκληση, ένα στόιχημα, το οποίο θα κερδίσω. Ακόμη όμως και αν αποτύχω θα ξέρω και εγώ και οι άλλοι ότι έχω κάνει μια σημαντική προσπάθεια την οποία ήδη μου έχουν αναγνωρίσει.

Κάνω παράκληση λοιπόν σε όλους τους συμπάσχοντες με εμένα να δείξουν θάρρος και δύναμη, και να μην ξεχνούν ότι όσο δύσκολο και αν φαίνεται κάτι, δεν είναι ακατόρθωτο.

A

Νησιά της σιγής: CpG Islands

S. Murray¹, E. Μπριασούλης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως νησίδα CpG³ χαρακτηρίζονται μικρά τμήματα DNA μήκους άνω των 200 ζευγών βάσεων στα οποία η ακολουθία δινουκλεοτιδίων CG απαντάται σε συχνότητα =50%. Τα νησίδα CpG εδράζονται συνήθως σε θέσεις πριν από τους υποκινητές γονιδίων που χαρακτηρίζονται ως 'φροντιστές' της κυτταρικής λειτουργίας. Υπολογίζεται ότι κατά μέσον όρο 50% των γονιδίων του ανθρώπινου γονιδιώματος σχετίζονται με νησίδα CpG. Μεθυλίωση της κυτοσίνης των νησιδίων CpG καθιστά ανενεργή την μεταγραφή του επόμενου ελεγχόμενου γονιδίου. Η μεθυλίωση CpG νησιδίων διαφόρων ογκοκατασταλτικών γονιδίων [BRCA1, Rb] και ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου και της απόπτωσης [p14, p15, p16, caspase 8, TMS-1] έχει βαρύνουσα κλινική σημασία, τόσο από πλευράς κατανόησης της καρκινογένεσης και πρώιμης διάγνωσης, καθώς αποτελεί σημαντικό πρώιμο παράγοντα καρκινικού μετασχηματισμού διαφόρων όγκων, όσο και από πλευράς θεραπευτικής, καθότι χαρακτηρίζει μια δυνητικά αναστρέψιμη κατάσταση με χρήση απομεθυλιωτικών παραγόντων. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (3):275-279.**

Terminology

CpG islands are short stretches of DNA in which the frequency of the CpG sequences is higher than in other regions of the genome. The accepted definition of a CpG island is a region of DNA >200 bp, with a GC content >0.5:1. CpG islands are often located around the promoter of housekeeping genes, or other genes frequently expressed in cells. Roughly half of all genes in mammalian genomes have CpG islands associated within them.

Epigenetics

Multiple genetic aberrations typify the progression from the normal phenotype to the malignant phenotype, occurring in a stepwise manner that varies between malignancies. Particular alterations

may lead to growth advantages (positive growth signal activation), resistance to apoptosis, resistance to therapy, or to a decreasing effectiveness of tumor suppressor gene function (TSGs). Mutations occurring outside of the coding regions frequently occur in cancer and have been shown to contribute to the activation and/or inactivation of a variety of genes resulting in carcinogenesis.

Epigenetic changes are "inheritable" traits mediated by changes in DNA other than changes in nucleotide sequence and are considered to play a vital role in neoplasia. Unlike genetic changes (deletions, translocations, etc that may or may not occur within the coding region of a gene), epigenetic modifications are considered to be potentially reversible.

Two interactive epigenetic modifications that accumulate in alterations in chromatin information

¹Νοσοκομείο Metropolitan, Ν. Φάληρο, Αθήνα, ²Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

³CpG stands for cytosine and guanine separated by a phosphate, which links the two nucleosides together in DNA.

resulting in transcriptional silencing include: methylation of CpG islands and changes in chromatin conformation through alterations in histone acetylation. It has recently been shown that these two processes form layers of epigenetic gene silencing. Aberrant methylation of cytosines within regulatory elements of several genes has been shown to be a common event in cancer, contributing to the molecular pathogenesis of disease, often as a result of the inactivation of tumor suppressor genes. Hematopoietic malignancies display a high level of such methylation, and clinical studies are demonstrating that reversal of these epigenetic processes may be an effective treatment strategy.

Such imbalances may be singly or widely distributed throughout the cancer genome. It is currently unknown if genome hypomethylation and CpG island hypermethylation are linked, but it is known that they generally occur at distinct sites suggestive of different etiologies. Methylation may inactivate one or both alleles, or act as a second hit during the development of an otherwise hereditary cancer. If methylation is a contributing event in tumor initiation then it should a) occur early in premalignant cells and b) methylation defects should increase in frequency and/or severity with increasing tumor grade; data supports both of these events.

Methylation

In mammalian cells methylation of DNA nucleotides primarily occurs at cytosines 5' to guanosine. Non 5'-CpG-3' sequences including 5'-CpNpG-3', 5'-CpA-3' and 5'-CpT-3' also undergo methylation⁴ but at greatly reduced frequency. Methylation serves several purposes; it is involved in early embryonic gene regulation where it is intimately involved in dictating which genes are activated during embryogenesis, development and differentiation. The methylation patterns of certain genomic regions are polymorphic (i.e. distinct) between individuals and can be inherited indicating the persistence of certain methylation patterns throughout development or encryption of the methylation pattern. In addition methylation has a protective role as it silences viral genomes such as HIV and EBV that have been incorporated into genomic DNA.

CpGs are not uniformly distributed throughout the genome, approximately 98% are random while

2% of the genome contains gene rich regions that have a high percentage of CpG dinucleotides, and these are known as CpG Islands. They are often located in gene promoter regions, exons and the 3'-regions of genes. There are an estimated 30-40000 CpG islands in the human genome, consistent with a gene content of 50-60%. With limited exception CpG islands are usually protected from methylation; X-linked gene promoters and imprinted genes are the main exceptions to this rule. Methylation within gene regulatory elements such as promoters, enhancers, insulators and repressors generally results in functional suppression. Methylation within gene deficient areas has also been shown to function in maintaining the conformation and integrity of the chromosome. Loss of such protection/ regulation occurs in many cancers where it has been reported that as many as 60-90% of cytosines in gene promoter-linked CpG island are methylated (Figure 1).

Two mechanisms by which methylation blocks transcription have been proposed.

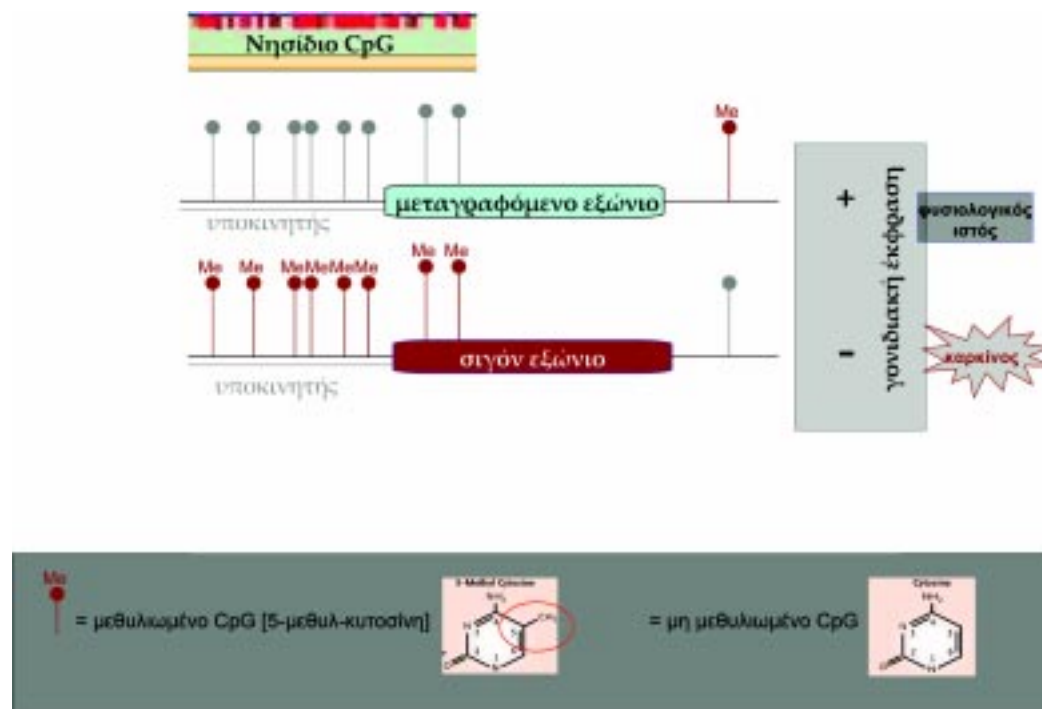
- A) methylation inhibits transcription factors binding to CpGs.
- B) Specific proteins such as MeCP2 bind to the methylated CpGs directly or indirectly inhibiting transcription factor binding. The inhibitory effect is mediated by the ability of the methylated CpG binding proteins to tether a repressor multiprotein complex consisting of a co-repressor protein (for example Sin/3A) and a histone deacetylase (HDAC). HDACs deacetylate lysine residues in the N-terminal tails of the histones facilitating interaction between histones facilitating transcriptionally repressive chromatin structures.

There is evidence that the cell checkpoint protein p21/WAF1/CIP may play a role in methylation as it has been shown to compete with DNMT1 binding to PCNA. Rb, another cell cycle gene, is also indicated in methylation as mutations in its A/B domain disrupt the function of the transcriptionally repressive protein complex of Rb, DNMT1 and HDAC. It is also becoming obvious that non-histone components of chromatin transcription factors that bind to DNA may also be sensitive to methylation (within and outside of distinct promoter regions) and thus contribute to gene regulation.

CpG Islands

CpG islands are ≥ 200 bp stretches of DNA (ranging to several kilobases in length) that have

⁴The term methylation refers to the replacement of a hydrogen atom (H) with a methyl group (CH₃),



Εικόνα 1. Μεθυλίωση νησιδίου CpG επιφέρει μεταγραφική σιγή του ακολουθούντος ογκοκατασταλτικού γονιδίου με αποτέλεσμα την ευόδωση καρκινογένεσης.

significantly higher concentration (5 fold) of CpG dinucleotides than the remaining genome. It has been estimated that 70-80% of all CpG dinucleotides in the genome are methylated; however CpG islands are typically unmethylated.

The existence of different kinds of CpG islands has also been suggested.

- 1) Those that are typically unmethylated and lie within the 5' untranscribed region of house-keeping genes. The promoter regions of these genes are usually unmethylated during all stages of development irrespective of gene function.
- 2) A type that is characterized by high copy number of non-gene CpG islands dominated by what are known as *Alu* repeats. Such islands are expected to be methylated due to the high content of *Alu* repeats and should therefore be transcriptionally silent.
- 3) A number that are methylated on both alleles. The latter two types have also been found to be more common towards the telomeric ends of chromosomes suggesting that there is some methylation-dependent role in chromosomal integrity. The epigenetic state of a CpG island dictates its role in gene expression as exemplified by CpG islands and imprinted genes.

This is also evident from the fact that approximately 60% of all genes have unmethylated CpG islands.

With this knowledge it has been suggested that either a) protection against *de novo* methylation is likely to have involved functional selection based upon gene expression patterns; and that unmethylated CpG islands stably propagate the access of trans-acting factors to promoter elements by maintaining an open chromatin conformation. Or b) unmethylated or differentially methylated CpG islands provide protection against silencers and/or enhancers in a gene specific and stably heritable manner in contributing to transcriptional regulation.

Typically when a CpG island is methylated, cytosines on both strands are methylated. During replication DNA methyltransferases recognize hemimethylated CpG sites and transmit this into the daughter strands. It has however become clear that epigenetic marks can be unstable in cancers leading to epigenetic mosaicism. Normally unmethylated CpG islands are methylated in cancer cells allowing for gene silencing during tumorigenesis. On the other hand demethylation may occur and lead to a scenario in which transcriptionally

silent genes become activated. It is also evident that there is a repertoire of factors (including silencers and enhancers) that govern the epigenetic status of different CpG islands and therefore in neoplasia there may be different mechanisms of similar epigenetic lesions within the same cancer type. What is obvious is that due to their heritable nature, alterations of epigenetic information are deeply involved in carcinogenesis and genetic alteration.

Histone Acetylation

Within the nucleosome⁵ transcription is inhibited through steric hindrance of transcriptional sites. Since chromatin structure is constantly remodeled the nucleosome can lead to activation or repression of transcription. One of the many ways in which the nucleosome may be structurally altered is through acetylation⁶ of conserved lysines located at the 5'-NH₂ terminal of histones H2A, H2B, H3, H4 thus allowing ionic interactions between positively charged lysines and negatively charged DNA that result in compaction of the nucleosome. There is a family of enzymes capable of histone acetylation and histone deacetylation.

Once acetylated, histones associate with transcriptionally activated chromatin via decreasing their affinity for DNA, or through facilitation of the binding of transcription factors to promoter regions. Histone deacetylases (HDACs) maintain chromatin in a non-transcribable state and thus HDACs are proposed to be a key target for the regulation of gene expression.

One example of this process is the well known Retinoic Acid Receptor (RAR). RAR binds to specific RA responsive elements in DNA in association with the protein RXR. In the presence of retinoic acid (RA; the ligand) the complex favors DNA transcription through promoter regions of RA responsive genes. Thus in the absence of the ligand transcription does not occur. Clinical application of the class of drugs known as Histone Deacetylase Inhibitors (HDACI) has been demonstrated with prior knowledge of the RAR system. In acute promyelocytic leukemia the PML-RAR α fusion results in transcriptional block whereby physiological levels of RA do not release transcriptional

repression. Clinical studies have shown that HDACI synergizes with RA in removal of the transcriptional block.

Relationship between Hypermethylation and Histone Deacetylation

Transcriptional silencing occurs by both methylation and histone deacetylation. Evidence is accumulating indicating that these two events are associated. Chromosomal areas with repressive chromatin structure also appear to be associated with regions of histone deacetylation. This is supported by experimental evidence that methylated DNA bound by the transcriptional repressor (i.e. methylated CpG sites) MeCP2 is capable of recruiting and binding to Sin3/histone deacetylase complexes. Anecdotal evidence of this can be extrapolated from Rett syndrome. In this X-linked neuro-developmental disorder where mutations in the MeCP2 gene occur, the majority of these mutations occur either in the methylated CpG binding domain or in the transcriptional repressor domain that recruits the Sin3/HDAC co-repressor complex.

Abnormal Methylation and Disease

Mutations in the methyltransferase gene DNMT3B have been found in patients with ICF syndrome while mutations in the methylated CpG binding protein MeCP2 have been found in patients with Rett syndrome.

Neoplastic cells are often found with both hypomethylation (usually global) and localized centers of hypermethylation that typically target CpG islands and are associated with increased levels of methyltransferase activity. Hypomethylation *per se* has not been linked to carcinogenesis; however, it is now evident that it is linked to chromosomal instability and aberrant methylation and expression of selected oncogenes. Hypermethylation on the other hand has been repeatedly associated with transcriptional silencing of gene expression and shown to play an important role as an alternative mechanism of tumor suppressor gene inactivation.

Clinical Implications

There is a critical difference between mutations and epigenetic gene silencing through methylated CpG islands: the former are irreversible

⁵a region of about 150bp encircled by an octamer of histones.

⁶A reaction that introduces an acetyl functional group [-COCH₃]

whereas the latter are potentially reversible. Therefore epigenetic changes present potential therapeutic opportunities for the treatment of cancer. Moreover, the molecular changes associated with gene silencing may serve as markers for risk assessment, diagnosis and prognosis.

Therapy

It is apparent from the types of genes that are epigenetically silenced in cancer that reactivation of their expression could have antitumor effects. In experimental settings demethylating agents such as 5-azacytidine [Vidaza™], which is marketed for the treatment of patients with myelodysplastic syndromes, can induce the re-expression of silenced genes in cancer cells. This new knowledge opens novel paths to pursue testing of novel anti-cancer therapeutics. Furthermore, because hypermethylation events in gene promoters occur early in tumor progression, inhibiting or reversing these changes may have a potential in cancer prevention strategies. It is believed that prolonged drug regimens will be necessary to maintain the inhibition of DNA methylation and preserve transcriptionally repressive chromatin.

Early Diagnosis

The use of hypermethylated CpG islands as a tumor marker has benefited from the sensitivity of polymerase-chain-reaction methods to detect methylated DNA sequences. Hypermethylation of gene promoters is common in all types of cancer and profiling a few gene-hypermethylation markers may allow a simple detection strategy in cancer. While mutations, even for the same tumor type, may differ widely from patient to patient in their position within the gene, a single assay for the detection of promoter-methylation abnormalities may work in all patients for any given gene. Assuming that the CpG island in the promoter

region of the relevant marker gene is unmethylated in normal cells, the appearance of a hypermethylated sequence in the region would constitute a positive signal against a normal unmethylated background. Studies of sputum from patients with lung cancer have yielded promising evidence that cancer can be detected, or its development predicted, up to three years before clinical detection of tumors in persons who smoke tobacco.

SUGGESTED READING

1. Herman JG, Latif F, Weng Y, Lerman MI, Zbar B, Liu S et al. Silencing of the VHL tumor-suppressor gene by DNA methylation in renal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91:9700-4
2. Bird AP, Wolffe AP. Methylation-induced repression—belts, braces, and chromatin. *Cell* 1999; 99: 451-4
3. Jones PA, Takai D. The role of DNA methylation in mammalian epigenetics. *Science* 2001; 293:1068-70
4. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science* 2001; 293:1074-80
5. Issa JP. CpG island methylator phenotype in cancer. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 988-93
6. Feinberg AP, Tycko B. The history of cancer epigenetics. *Nat Rev Cancer* 2004; 4:143-53
7. Baylin SB, Ohm JE. Epigenetic gene silencing in cancer - a mechanism for early oncogenic pathway addiction? *Nat Rev Cancer* 2006; 6:107-16
8. Klein G. Epigenetics: surveillance team against cancer. *Nature* 2005; 434:150
9. Palmisano WA, Divine KK, Saccomanno G, Gilliland FD, Baylin SB, Herman JG et al. Predicting lung cancer by detecting aberrant promoter methylation in sputum. *Cancer Res* 2000; 60: 5954-8
10. Herman JG, Baylin SB. Gene silencing in cancer in association with promoter hypermethylation. *N Engl J Med* 2003; 349: 2042-54

Περίπτωση τμηματικής εκτομής για κεντρικό όγκο G.I.S.T του ήπατος

Σ. Δελής¹, Ζ. Τουλούμης¹, Αικ. Σοφιανού¹, Κ. Αυγερινός¹, Χ. Τριαντοπούλου², Β. Κωστής², Α. Μιχαλοπούλου³, Ν. Καλογερόπουλος¹, Ν. Δερβένης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γίνεται παρουσίαση μίας ασθενούς 52 ετών με μονήρη ηπατική μετάσταση που διαγνώστηκε 24 μήνες μετά από αφαίρεση πρωτοπαθούς στρωματικού όγκου λεπτού εντέρου GIST. Ο όγκος βρισκόταν σε γεινίαση με την κάτω κοίλη φλέβα, ανάμεσα στην δεξιά και μέση ηπατική φλέβα. Η ασθενής υπεβλήθη σε τμηματική εκτομή του τμήματος VIII του ήπατος και συμπληρωματική θεραπεία με STI571 (Imatinib mesylate -Gleevec®). Η ασθενής παραμένει μετά δεκαπέντε μήνες από την επέμβαση σε καλή γενική κατάσταση και ελεύθερη νόσου. Οι τεχνικές λεπτομέρειες αυτής της επέμβασης αναφέρονται στην παρουσίαση του περιστατικού μαζί με στοιχεία από την σχετική βιβλιογραφία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (3):280-285.**

Εισαγωγή

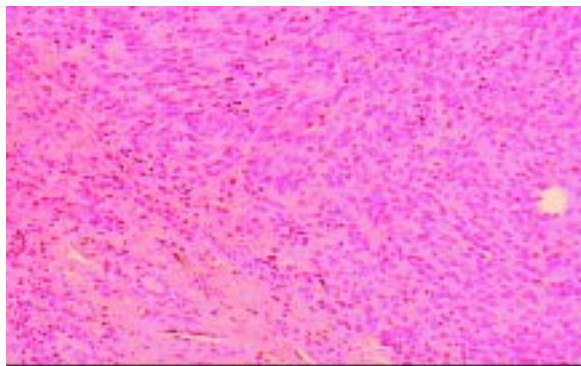
Οι στρωματικοί όγκοι (Gastrointestinal Stromal Tumors -GIST) αποτελούν τα συχνότερα μη επιθηλιακά νεοπλασμάτα του γαστρεντερικού σωλήνα¹. Ορίζονται ως οι περισσότεροι κυτταροβριθείς μεσεγχυματογενείς όγκοι του γαστρεντερικού σωλήνα. Αποτελούνται κυρίως από ατρακτόμορφα κύτταρα και λιγότερο από επιθηλιακά ή περιστασιακά πλειόμορφα και εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά την πρωτεΐνη kit (Εικόνες 1,2). Ο ορισμός αυτός αποκλείει τα λειομύματα, σβανώματα και νευρινώματα. Υπάρχει μία μικρή ομάδα όγκων οι οποίοι έχουν τα ιστολογικά χαρακτη-

ριστικά των GIST, αλλά δεν εκφράζουν το c-kit (<1%). Αυτοί οι αδιαφοροποίητοι μεσεγχυματογενείς όγκοι που δεν εκφράζουν τα CD34, SMA, Desmin, S100 protein, ταξινομούνται ως «null-phenotype» όγκοι. Ο συσχετισμός γενετικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών είναι απαραίτητος για την κατάταξη στους GIST¹⁻⁴.

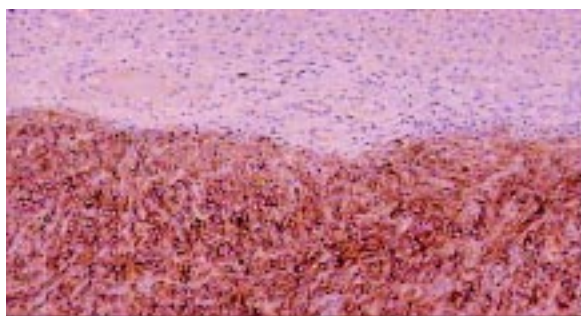
Η επίπτωση των GIST υπολογίζεται σε 16 άτομα ανά 1000000 πληθυσμού ανά έτος. Οι συχνότερες εστίες εντόπισης αφορούν το στομάχι (39%), λεπτό έντερο (32%), ορθό (10%) και παχύ έντερο (5%), ενώ σπανιότερα εξορμούνται από το μεσεντέριο, το επίπλου, τον οισοφάγο και το διάφραγμα. Παρουσιάζονται επίσης συχνότερα στους άνδρες (56%) μέσης ηλικίας. Μεθίστανται κυρίως στο ήπαρ (65%), και λιγότερο σε άλλα όργανα όπως περιτόναιο (21%), λεμφαδένες (6%), οστά (6%) και πνεύμονες (2%)^{3,4}.

Σκοπός της συγκεκριμένης περιγραφής είναι η αναφορά στη συνδυασμένη θεραπευτική αντιμετώπιση μονήρους μετάστασης στο ήπαρ με χειρουργική εκτομή και STI571 (Gleevec).

¹Μονάδα Χειρουργικής Ήπατος – Α Χειρουργική Κλινική, Π.Γ.Ν.Ν Κωνσταντοπούλειο “Αγία Όλγα”, ²Τμήμα Αξονικού Τομογράφου, Π.Γ.Ν.Ν Κωνσταντοπούλειο “Αγία Όλγα”, ³Παθολογοανατομικό Τμήμα, Π.Γ.Ν.Ν Κωνσταντοπούλειο “Αγία Όλγα”, Αλληλογραφία: Δελής Σπυρίδων MD, Ph D, Μονάδα Χειρουργικής Ήπατος, Α Χειρουργική Κλινική, Π.Γ.Ν. Κωνσταντοπούλειο “Αγία Όλγα”, Αγίας Όλγας 3–5 Ν. Ιωνία, Email: sgd810@otenet.gr



Εικόνα 1. GIST, μετάσταση σε ήπαρ. H&E X 200



Εικόνα 2. GIST, θετική έκφραση c-kit, X 200

Παρουσίαση περιστατικού:

Ασθενής, γυναίκα 52 ετών, με ιστορικό χειρουργηθέντος GIST λεπτού εντέρου, εισήχθη στη Μονάδα Χειρουργικής Ήπατος του Νοσοκομείου Αγία Όλγα για περαιτέρω έρευνα και θεραπεία χωροκατακτητικής εξεργασίας στο ηπατικό παρέγχυμα. Από το ιστορικό της φαίνεται ότι προ 24μηνου είχε υπεβλήθη σε ερευνητική λαπαροτομία λόγω ειλεού λεπτού εντέρου και εντερεκτομή. Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος είχε αποδείξει παρουσία όγκου GIST λεπτού εντέρου. Μετεγχειρητικά –τότε- δεν υπεβλήθη σε συμπληρωματική θεραπεία. Επίσης, η ασθενής είχε επίσης υποβληθεί σε αντικατάσταση μιτροειδούς βαλβίδας συνεπεία ρευματικού πυρετού και ως εκ τούτου ακολουθούσε αντιπηκτική αγωγή με Sintrom.

Στα πλαίσια του τακτικού εργαστηριακού και απεικονιστικού της ελέγχου ανεδείχθη χωροκατακτητική εξεργασία στο τμήμα VIII του (ΔΕ) λοβού του ήπατος, με χαρακτηρισές ύποπτους για δευτεροπαθή εντόπιση. Η αξονική τομογραφία κατέδειξε την βλάβη διαμέτρου 3cm χωρίς πρόσληψη του σκιαγραφικού μετά την ενδοφλέβια έγχυσή του (Εικόνα 3). Η κατευθυνόμενη βιοψία



Εικόνα 3. Αξονική τομογραφία μετά ενδοφλέβιο έγχυση σκιαγραφικού αναδεικνύει ανομοιογενή υπόπικνη εστία σαφών ορίων, πλησίον της κάτω κοίλης φλέβας, χωρίς ειδικούς χαρακτήρες.

υπό αξονικό τομογράφο της ηπατικής εντόπισης δεν ήταν διαγνωστική λόγω παρουσίας κεντρικής νέκρωσης. Οι καρκινικοί δείκτες ήταν φυσιολογικοί, ενώ ο ενδοσκοπικός έλεγχος ανώτερου και κατώτερου πεπτικού υπήρξε μη διαγνωστικός για σύγχρονη πρωτοπαθή βλάβη. Δεν κρίθηκε αναγκαία η διενέργεια PET scanning λόγω του γεγονότος ότι δεν θα προσέφερε περαιτέρω πληροφορίες στην διαγνωστική προσέγγιση και σταδιοποίηση της ασθενούς, καθώς η δεδομένη εξέταση παρέχει πληροφορίες κυρίως για την λειτουργικότητα του όγκου^{5,6}. Αποφασίστηκε η διενέργεια τμηματικής εκτομής του τμήματος VIII του (ΔΕ) λοβού του ήπατος για διαγνωστικούς, καθώς και θεραπευτικούς λόγους. Διαγνωστικά η χειρουργική αφαίρεση επιβεβαίωσε την ύπαρξη μεταστατικής νόσου. Λόγω της μονήρους εντόπισης και μικρού μεγέθους βλάβης κρίθηκε σκόπιμη η χειρουργική αφαίρεση χωρίς την προεγχειρητική χορήγηση imatinib.

Τεχνική

Μετά την κινητοποίηση του δεξιού λοβού του ήπατος και τη διατομή του δρεπανοειδούς και δεξιού τρίγωνου συνδέσμου απολινώνονται οι βραχείες ηπατικές φλέβες εν σειρά από κάτω προς τα άνω. Το δεξιό επινεφρίδιο αναγνωρίζεται μετά την εκτομή του ηπατο-νεφρικού συνδέσμου. Ο σύνδεσμος της κάτω κοίλης φλέβας (lig-

ament venosum) περιβρογχίζεται και διατέμνεται. Η δεξιά ηπατική φλέβα παρασκευάζεται και περιβρογχίζεται με τη βοήθεια vessel loop. Ακολουθεί η διατομή της με τη χρήση endovascular GIA 30mm, αφού προηγουμένως ελέγχθηκε η μη συμφόρηση του ηπατικού παρεγχύματος. Η φλεβική αποχέτευση του δεξιού λοβού του ήπατος στην περίπτωση αυτή επιτυγχάνεται από την μέση φλέβα και μία επικουρική βραχεία κάτω ηπατική φλέβα (inferior right hepatic vein). Με τη χρήση του διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος εντοπίζεται η μονήρης μετάσταση που αντιστοιχεί στο τμήμα VIII του δεξιού λοβού του ήπατος, ακριβώς πάνω από την κάτω κοίλη φλέβα. Ακολουθεί τμηματική εκτομή του τμήματος VIII με απολίνωση του αγγειακού μίσχου και του φλεβικού κλάδου προς τη μέση φλέβα. Η ασθενής ανέχθη την επέμβαση καλώς και ετέθη σε ενδοφλέβια χορήγηση ηπαρίνης άμεσα μετεγχειρητικά και προοδευτική αντικατάσταση με κουμαρινικά.

Η ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος ανέδειξε ηπατικό παρέγχυμα με διήθηση από μεταστατικό κακόηθες μεσεγγυματικό νεόπλασμα, του οποίου οι μορφολογικοί και ανοσοϊστοχημικοί χαρακτήρες [HMB45 (-), actin (+/-), S100 (+), Vim (+), C-Kit (+), CD34 (-), Cam 5.2 (-), HMWK (-)] συνηγορούσαν με μεταστατικό GIST μέσου βαθμού κακοήθειας (grade II).

Η ασθενής ετέθη άμεσα μετεγχειρητικά σε αντιπηκτική αγωγή λόγω της μεταλλικής προσθετικής βαλβίδας. Η μετεγχειρητική της πορεία ήταν ομαλή και αποφασίστηκε η έναρξη συμπληρωματικής αγωγής με STI571 (Imatinib mesylate -Gleevec®) και τρίμηνη παρακολούθηση με spiral CT τριών φάσεων.

Δεκαπέντε μήνες μετά από την χειρουργική επέμβαση η ασθενής παραμένει ελεύθερη νόσου.

Συζήτηση

Τα GIST αποτελούν πλέον την μεγαλύτερη κατηγορία πρωτοπαθών μη επιθηλιακών νεοπλασμάτων του γαστρεντερικού σωλήνα⁷. Προέρχονται από τα ενδιάμεσα κύτταρα του Cajal, τα κύτταρα του αυτόνομου νευρικού συστήματος του γαστρεντερικού σωλήνα που ρυθμίζουν την κινητικότητά του, τα οποία βρίσκονται στο τοίχωμα των αντίστοιχων οργάνων και εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία ως προς την διαφοροποίησή τους⁸. Παρατηρούνται τέσσερις υποτύποι:

- Όγκοι που παρουσιάζουν διαφοροποίηση προς λείο μυϊκό ιστό και δίνουν θετική την ανοσοϊστοχημική χρώση actin,

- Όγκοι που παρουσιάζουν διαφοροποίηση προς νευρικό ιστό και δίνουν θετική την ανοσοϊστοχημική χρώση S100,
- Όγκοι που εμφανίζουν διαφοροποίηση και προς τους δύο προαναφερθέντες ιστούς,
- Όγκοι που δεν εμφανίζουν διαφοροποίηση προς κανέναν ιστό. Μεγάλο ποσοστό αυτών των όγκων δίνουν θετική την ανοσοϊστοχημική χρώση CD34.

Η πλειοψηφία των όγκων GIST εκφράζουν ανοσοϊστοχημικά την πρωτεΐνη CD117 (c-kit)⁹. Το c-kit είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας υπεύθυνος για την ανάπτυξη του κυττάρου μετά την ένωσή του με τον σύνδεσμό του, τον stem cell factor (SCF), επιδεικνύοντας συμπεριφορά τυροσινικής κινάσης τύπου III (TK III). Η TK III κωδικοποιείται από το c-kit πρωτο-ογκογονίδιο, το οποίο εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 4. Το c-kit αποτελείται από ένα εξωκυττάριο τμήμα, ένα διαμεμβρανικό και παραμεμβρανικό τμήμα και ένα ενδοκυττάριο που διασπάται στα δύο με τη βοήθεια μιας εισαγωγικής κινάσης¹⁰. Υπό φυσιολογικές συνθήκες τα δύο μόρια SCF ενώνονται με δύο μόρια kit, και σχηματίζουν ένα διμερές που οδηγεί στην ενεργοποίηση της ενδοκυττάριας τυροσινικής κινάσης. Η κινάση με τη σειρά της αυτοφωσφορυλιώνεται και δίνει το έναυσμα μεταφοράς του σήματος για την ανάπτυξη και διαφοροποίηση του κυττάρου. Σε περίπτωση μετάλλαξης στο c-kit γονίδιο, η ικανότητα ελέγχου λειτουργίας της τυροσινικής κινάσης μειώνεται δίνοντας γένεση στην ανάπτυξη του όγκου. Οι πιο πολλοί GISTs φέρουν μία μετάλλαξη στο kit, συνηθέστερα στο exon 11 (παραμεμβρανικό τμήμα), που οδηγεί σε συνεχή ενεργοποίηση του γονιδίου, με αποτέλεσμα τον ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αντοχή των κυττάρων στις αποπτωτικές διαδικασίες^{7,11,12}. Η παρουσία της kit μετάλλαξης είναι ανεξάρτητη του μεγέθους, της μορφολογίας, της κλινικής συμπεριφοράς και της διαφοροποίησης του όγκου. Τα κύτταρα που εκφράζουν το c-kit εντοπίζονται από το αντίσωμα CD117. Αντίθετα, ένας GIST είναι πιθανό να μην εκφράζει το kit, σε περίπτωση που είτε ο ιστός είναι ανοσοϊστοχημικά αδρανής ή υπάρχει απώλεια της έκφρασης του kit (κλωνική εξέλιξη που ακολουθεί τη θεραπεία με imatinib). Σπανιότερα πρόκειται για τυπικό όγκο από τον οποίο λείπουν είτε η kit μετάλλαξη ή η υπερέκφραση του kit.

Η ουσία imatinib (STI571) είναι ανάλογο της φαινυλ-αμινο-πυριμιδίνης. Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των τυροσινικών κινασών c-abl, bcr-

abl, και PDGFR, που συνδέεται με την πρωτεΐνη στη θέση της σύνδεσης του ATP. Αυτή η εκλεκτική δράση του imatinib έχει ως αποτέλεσμα ένα σχετικά στενό θεραπευτικό φάσμα αντικαρκινικής δράσης.

Όσον αφορά την κλινική συμπεριφορά των GIST, πρέπει να σημειωθεί, ότι οποιοσδήποτε GIST μπορεί να συμπεριφερθεί ως κακοήθης. Βάσει της μεγαλύτερης μελέτης ως προς τον αριθμό των ασθενών (200 ασθενείς), την οποία διενήργησαν οι DeMatteo RP και συν, το 40% των εντοπισμένων GIST υποτροπιάζουν εντός των πρώτων 5 ετών¹³, ενώ μακροχρόνιες άνω των 5 ετών μελέτες είναι σε εξέλιξη. Παράλληλα, τοπικές υποτροπές εντός της περιτοναϊκής κοιλότητας ή ηπατικές μεταστάσεις συνδυάζονται με πτωχή πρόγνωση.

Ως βασικοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται το μέγεθος του όγκου, η εντόπιση, η διήθηση του βλεννογόνου, ο βαθμός νέκρωσης του όγκου, η κυτταροβρίθεια, οι δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ο τύπος της μετάλλαξης του kit. Θα μπορούσε κανείς να κατατάξει τους GIST ανάλογα με την πιθανότητα υποτροπής ή μετάστασης σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου. Οι πλέον ευνοϊκοί προγνωστικοί παράγοντες είναι^{14,15}:

- Μέγεθος όγκου < 5 cm
- Μιτωτικός δείκτης < 5/10HPF
- Χαμηλός δείκτης πολλαπλασιασμού (Ki-67 <10%)
- DNA ευπλοειδία
- Απουσία διήθησης παρακείμενων οργάνων κατά την ώρα της εγχείρησης
- Νεαρή ηλικία ασθενούς
- Βαθμός διαφοροποίησης (διαφοροποίηση, νεκρώσεις, μιτώσεις)

Ο κυριότερος προγνωστικός δείκτης είναι η μιτωτική δραστηριότητα. Υπάρχει γενική παραδοχή ότι οι GIST με μιτωτική δραστηριότητα >10/10HPF επιδεικνύουν επιθετική συμπεριφορά¹³. Τέτοιοι όγκοι διαγιγνώσκονται καθυστερημένα, συνήθως είναι μεγέθους >10 cm όταν διαγιγνώσκονται και συχνά έχουν ήδη δώσει περιτοναϊκή ή επιπλοϊκή διασπορά. GIST με μιτωτική δραστηριότητα <1/10 HPF θεωρούνται γενικά καλοήθεις, αν και περιστασιακά μεθίστανται¹³. Οι στρωματικοί όγκοι GIST παρουσιάζουν υψηλά ποσοστά υποτροπής της νόσου μετά την εκτομή τους εάν δεν τεθούν σε συμπληρωματική αγωγή με STI571: τοπική υποτροπή 33%, δευτεροπαθής εντόπιση 48% και τοπική υποτροπή μαζί με δευτεροπαθή εντόπιση 19%¹³. Η πενταετής επιβίωση, όπως προκύπτει από την μελέτη DeMatteo και συν, μετά

ολική εκτομή του GIST είναι 54%¹³. Παράλληλα, η διάμεση επιβίωση ασθενών που υποβλήθηκαν σε ολική αφαίρεση της υποτροπής ήταν 52 μήνες, ενώ η αντίστοιχη επιβίωση ασθενών που δεν υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή ήταν σημαντικά μικρότερη (12 μήνες)¹³. Η επιβίωση ασθενών με μεταστατική νόσο δυνητικά μη εξαιρέσιμη είναι 19 μήνες, ενώ σε ασθενείς με τοπική υποτροπή είναι 12 μήνες¹³ (οι ασθενείς αυτοί σήμερα θεωρούνται υποψήφιοι για αγωγή με imatinib)¹⁶.

Υπάρχουν ενδείξεις από μελέτη φάσης II που διεξήχθη από την EORTC ότι η μοριακή θεραπεία με τον αναστολέα της τυροσινικής κινάσης imatinib μπορεί να προκαλέσει δραματική κλινική βελτίωση των ασθενών με GIST¹⁷. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής έδειξαν ποσοστό ανταπόκρισης μεταξύ 50 και 70%, σταθεροποίηση της νόσου σε περίπου 20% και κλινικό όφελος το οποίο κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ανήλθε σε 80 και 90%¹⁷, όπως διαπιστώθηκε και από τη δική μας εμπειρία.

Η ολική εκτομή παραμένει μεν η θεραπεία εκλογής για τους εξαιρέσιμους πρωτοπαθείς ή δευτεροπαθείς όγκους GIST, πρέπει όμως να συνοδεύεται με συμπληρωματική αγωγή με imatinib¹⁸. Το imatinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί επίσης σε μη εξαιρέσιμα GISTs και στις τοπικές υποτροπές^{18,19}. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το imatinib έχει θέση και στην προεγχειρητική αντιμετώπιση των GIST λόγω της συρρίκνωσης του όγκου (downstaging) που παρατηρείται μέσω των απεικονίσεων με CT ή PET scanning (δύο εξίσου ευαίσθητες απεικονιστικές εξετάσεις)^{20,21}. Πρέπει να σημειωθεί η χρησιμότητα του PET scanning στην παρακολούθηση της ανταπόκρισης στην θεραπεία με imatinib λόγω της αυξημένης του ευαισθησίας και αξιοπιστίας σε σχέση με την CT^{5,6,20}, καθώς αναδεικνύει την οιαδήποτε ανταπόκριση νωρίτερα²²⁻²⁵. Παράλληλα θα πρέπει να τονισθεί ότι με την αφαίρεση μεγάλων νεκρωτικών μαζών, που μπορεί να παραμένουν μετά από την αγωγή με imatinib, αποφεύγεται η ρήξη τους και πιθανές περαιτέρω επιπλοκές.

Στις περιπτώσεις νεοδιαγνωσθέντων GIST με ταυτόχρονες μεταστάσεις, οι ασθενείς θα πρέπει ταυτόχρονα ή σε δύο στάδια να χειρουργούνται με σκοπό την αφαίρεση της πρωταρχικής εστίας και των δευτεροπαθών εντοπίσεων σε συνδυασμό με προεγχειρητική ή μετεγχειρητική χορήγηση imatinib¹⁶.

Η ασθενής μας υπεβλήθη σε ηπατεκτομή για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς λόγους και μετά την ιστολογική επιβεβαίωση και την θετική εξέ-

ταση c-kit υπεβλήθη σε συμπληρωματική θεραπεία με imatinib. Το αποτέλεσμα υπήρξε ικανοποιητικό με τον συνδυασμό των δύο αυτών θεραπευτικών μεθόδων.

Παρά τα σαφή ως στιγμής αποτελέσματα της συνδυασμένης θεραπείας, χρειάζονται συγκριτι-

κές μελέτες φάσης III για να τεκμηριωθεί αν ο συνδυασμός χειρουργικής αφαίρεσης μεταστάσεων από GIST και προεγχειρητικής ή μετεγχειρητικής χορήγησης imatinib προσδίδει όφελος στην επιβίωση, ώστε να αποτελέσει στο μέλλον την θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς αυτούς.

ABSTRACT

S. DELIS, Z. TOULOU MIS, E. SOFIANOU, K. AVGERINOS, X. TRIANTOPOULOU, B. KOSTIS, A. MICHALOPOULOU, N. KALOGEROPOULOS, N. DERVENIS. **Partial resection of metastatic GIST lesion in the liver**

In this article a case of a 52 years-old patient with a single metastatic liver lesion due to small bowel GIST is reported. The tumor was located in proximity to the IVC between the right and middle hepatic vein. She underwent a segment VIII resection and adjuvant chemotherapy with STI571 (imatinib). The patient remains in good condition and free of disease after 15 months post-operatively. The technical details of this challenging operation are reported along with the update review of the literature in the field. **Forum of Clinical Oncology 5 (3):280-285, 2006.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Mazur MT, Clark HB. Gastric stromal tumors: Reappraisal of histogenesis. *Am J Surg Pathol* 1983, 7: 507-19
2. Sarlomo-Rikala M, Kovatich A, Barusevicious A, et al. CD117: A sensitive marker for gastrointestinal stromal tumors that is more specific than CD34. *Mod Pathol* 1998, 11: 728-34
3. Monihan JM, Carr NJ, Sobin LH. CD34 immunorexpression in stromal tumors of the gastrointestinal tract and in mesenteric fibromatosis. *Histopathology* 1994, 25: 469-73
4. Miettinen M, Sarlomo-Rikala M, Lasota J. Gastrointestinal stromal tumors: recent advances in understanding of their biology. *Hum Pathol* 1999, 30: 1213-20
5. Sakakura C, Hagiwara A, Soga K, et al. Long-term survival of a case with multiple liver metastases from duodenal gastrointestinal stromal tumor drastically reduced by the treatment with imatinib and hepatectomy. *W J Gastroenterol* 2006;12(17):2793-7
6. Debiec-Rychter M, Cools J, Dumez H, et al. Mechanisms of resistance to imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumors and activity of the PKC412 inhibitor against imatinib-resistant mutants. *Gastroenterology* 2005;128:270-9
7. Hirota S, Isozaki K, Moriyama T, et al. Gain of function mutations of c-kit in human gastrointestinal stromal tumors. *Science* 1998; 279: 577-80
8. Andersson J, Sjogren H, MeiKindblom JM, et al. The complexity of KIT gene mutations and chromosome rearrangements and their clinical correlation in gastrointestinal stromal tumors (pacemaker cell). *Am J Pathol* 2002; 160:15
9. Burton L, Eisenberg BL, Judson I. Surgery and imatinib in the management of GIST: emerging approaches to adjuvant and neoadjuvant therapy. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 465-75
10. Joensuu H, Roberts PJ, Sarlomo-Rikala M, et al. Effect of the Tyrosine Kinase Inhibitor STI571 in a Patient with a Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumor. *N Engl J Med* 2001; 346:1052
11. Lasota J, Jasinski M, Sarlomo-Rikala M, Miettinen M. Mutations in exon 11 of C-Kit occur preferentially in malignant versus benign gastrointestinal stromal tumors and do not occur in leiomyomas or leiomyosarcomas. *Am J Pathol* 1999; 154:53
12. Heinrich MC, Rubin BP, Longley BJ, Fletcher JA. Biology and genetic aspects of gastrointestinal stromal tumors: kit activation and cytogenetic alterations. *Human Pathol* 2002; 33: 484-95.
13. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, et al. Two Hundred Gastrointestinal Stromal Tumors-Recurrence Patterns and Prognostic Factors for Survival. *Ann Surg* 2000;231:51-8
14. Kindblom LG, Remotti HE, Aldenborg F, et al. Gastrintestinal pacemakers cell tumors (GIPACT): Gastrointestinal stromal tumors show phenotypic characteristics of the interstitial cells of Cajal. *Am J Surg Pathol* 1998; 152: 1259-69
15. Linnehin D. Early signaling pathways activated by c-kit in hematopoietic cells. *Int J Bioch Cell*

- Biol 1999; 31:1053-74
16. Verweij J, Casali PG, Zalcberg J, et al. Progression-free survival in gastrointestinal stromal tumours with high-dose imatinib: randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1127-34
 17. Judson I, Verweij J, Van Oosterom A, et al. Imatinib (Glivec) an active agent for gastrointestinal stromal tumors but not for other soft tissue sarcoma subtypes not characterized for KIT and PDGR-R expression, results of EORTC phase II studies. *Proc Am Soc Clin Onc* 2002, 21 (abstract 1609)
 18. DeMatteo RP, Heinrich MC, El-Rifai WM, Demetri G. Clinical management of gastrointestinal stromal tumors: before and after STI-571. *Human Pathol* 2002; 33: 466-77
 19. Heinrich MC, Blanke CD, Druker BJ, Corless CL. Inhibition of KIT tyrosine kinase activity: a novel molecular approach to the treatment of KIT-positive malignancies. *J Clin Oncol* 2002; 20:1692-703
 20. Crosby JA, Catton CN, Davis A, et al. Malignant gastrointestinal stromal tumors of the small intestine: a review of 50 cases from a prospective database. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:50-9
 21. Gold JS, DeMatteo RP. Combined surgical and molecular therapy. The gastrointestinal stromal tumor model. *Ann Surg* 2006;244:176-84
 22. Bummig P, Andersson J, Meis-Kindblom JM, et al. Neoadjuvant, adjuvant and palliative treatment of gastrointestinal stromal tumours (GIST) with imatinib: a centre-based study of 17 patients. *Br J Cancer* 2003; 89(3):460-4
 23. van Oosterom AT, Judson I, Verweij J, et al. Safety and efficacy of imatinib (STI571) in metastatic gastrointestinal stromal tumours: a phase I study. *Lancet* 2001; 358:1421
 24. Demetri GD, von Mehren M, Blanke CD, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in advanced gastrointestinal stromal tumors. *N Engl J Med* 2002; 347:472
 25. Van den Abbeele AD, Badawi RD, Clicht JP, et al. 18F-FDG-PET predicts response to imatinib mesylate (Gleevec) in patients with advanced gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002, 21 (abstract 1610)
 26. Demetri G, Benjamin R, Blanke CD, et al. NCCN Task Force Report; optimal management of patients with gastrointestinal stromal tumor (GIST) – expansion and update of NCCN Clinical Practice Guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2004;2(suppl 1):S1-S26
 27. Rubin BP, Fletcher JA, Fletcher CD. Molecular Insights into the Histogenesis and Pathogenesis of Gastrointestinal Stromal Tumors. *Int J Surg Pathol* 2000; 8:5-10
 28. Kindblom LG, Meis-Kindblom J, Bummig P, et al. Incidence, prevalence, phenotype, and biologic spectrum of gastrointestinal stromal tumors (GIST) – a population-based study (abstract). *Ann Oncol* 2003; 13:157
 29. Fletcher CD, Berman JJ, Corless C, et al. Diagnosis of gastrointestinal stromal tumors: a consensus approach. *Int J Surg Pathol* 2002; 10:81
 30. Heinrich MC, Corless CL, Duensing A, et al. PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science* 2003; 299:708
 31. Sircar K, Hewlett BR, Huizinga JD, et al. Interstitial cells of Cajal as precursors of gastrointestinal stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:377
 32. Langer C, Gunawan B, Schuler P, et al. Prognostic factors influencing surgical management and outcome of gastrointestinal stromal tumours. *Br J Surg* 2003; 90:332
 33. Heinrich MC, Corless CL, Demetri GD, et al. Kinase mutations and imatinib response in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor. *J Clin Oncol* 2003; 21:4342
 34. Dagher R, Cohen M, Williams G, Rothmann M. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3034
 35. Rankin C, von Mehren M, Blanke C, et al. Dose effect of imatinib in patients with metastatic GIST-Phase III Sarcoma Intergroup Study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:814a
 36. Eisenberg BL. Imatinib mesylate: a molecularly targeted therapy for gastrointestinal stromal tumors. *Oncology* 2003; 17:1615-20
 37. Connolly EM, Gaffney E, Reynolds JV. Gastrointestinal Stromal Tumours. *Br J Surg* 2003; 90:1178-86
 38. De Matteo RP. The GIST of targeted cancer therapy: a tumor (gastrointestinal stromal tumor), a mutated gene (c-kit), and a molecular inhibitor (STI571). *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 831-9
 39. Reichardt P, Pink D, Mrozek A, Lindner T, Hohenberger P. Gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Z Gastroenterol* 2004; 42(4): 327-31
 40. Maki RG. Gastrointestinal Stromal Tumors Respond to Tyrosine Kinase Targeted therapy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004; 7(1):13-7
 41. Moskaluk CA, Tian Q, Marshall CR, et al. Mutations of c-kit JM domain are found in a minority of human gastrointestinal stromal tumors. *Oncogene* 1999, 18: 1897-902
 42. Rubin BP, Singer S, Tsao C, et al. KIT activation is a ubiquitous feature of gastrointestinal stromal tumors. *Cancer Res* 2001, 61: 8118-21

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου¹, MD, PhD

Νέα μελών της ΕΟΠΕ

Ξεκινούν τα σεμινάρια της Ελληνικής Ακαδημίας Ογκολογίας (ΕΑΚΟ)

Η Ελληνική Ακαδημία Ογκολογίας ξεκινά τον πρώτο διετή κύκλο μετεκπαιδευτικών σεμιναρίων το τριήμερο 26-28 Ιανουαρίου 2007, στο Πολιτιστικό Κέντρο Λαυρίου. Σκοπός των σεμιναρίων είναι να καλύπτονται συστηματικά οι βασικές γνώσεις ογκολογίας εναρμονισμένες με τις επιστημονικές προόδους της κλινικής ογκολογίας. Το πρώτο σεμινάριο θα έχει τον τίτλο «Βιολογία του Καρκίνου». Η παρακολούθηση είναι δωρεάν. Οι ενδιαφερόμενοι καλούνται να συμπληρώσουν 'πρόσκληση εκδήλωσης ενδιαφέροντος' μέχρι τις 30 Οκτωβρίου 2006 και να επικοινωνήσουν για κάθε πληροφορία με τη γραμματεία της ΕΟΠΕ (κ. Αγγελική Γκλέζου, τηλ. 2106457971, e-mail: hesmo@otenet.gr).

ESMO Conference Lugano (ECLU)

Το καλοκαιρινό εκπαιδευτικό συνέδριο της ESMO, γνωστό μέχρι τώρα ως ESEC, από φέτος αλλάζει πρόσωπο. Το πρώτο ECLU συνέδριο θα λάβει χώρα στο Lugano, στις 5-7 Ιουλίου 2007. Το συνέδριο θα έχει κυρίως εκπαιδευτικό χαρακτήρα και η δομή του διακρίνεται σε δύο μέρη: οι πρώτες δύο μέρες απευθύνονται τόσο σε senior όσο και σε young ογκολόγους και προσφέρουν γνώσεις στα πλέον πρόσφατα 'state-of-the-art' για τους κυριότερους όγκους, ενώ το κεντρικό θέμα του συνεδρίου του 2007 θα είναι η πρόληψη του καρκίνου. Το δεύτερο μέρος του προγράμματος περιλαμβάνει μια 'διαδραστική' Ακαδημία Ογκολογίας ('interactive Academy of Oncology') που έχει σχεδιαστεί έτσι ώστε να προσφέρει γνώσεις στους νέους ογκολόγους πάνω σε σημαντικά θέματα και πρόσφατες εξελίξεις στην κλινική πράξη και στη μεταφραστική έρευνα. Το συνέδριο αυτό κατέχει κεντρική θέση στη στρατηγική της

¹Παθολόγος Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

ESMO για τους νέους ογκολόγους και όλοι οι νέοι ογκολόγοι από τις χώρες-μέλη καλούνται να συμμετάσχουν. Abstract deadline: 21 Φεβρουαρίου 2007. Περιορισμένος αριθμός travel grants είναι διαθέσιμα σε ογκολόγους έως 40 ετών. Περισσότερες πληροφορίες στο site της ESMO: www.esmo.org

Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

31st ESMO Congress, Κωνσταντινούπολη, Τουρκία, 29/9-3/10, 2006

- *Ανισότητες στην αντιμετώπιση του καρκίνου στην Ευρώπη: Το MOSES Report (Medical Oncology Status in Europe Survey)*

Σημαντικές διαφορές στην προσφορά και διαθεσιμότητα ογκολογικών θεραπειών και ειδικών μεταξύ των Ευρωπαϊκών κρατών, διαπιστώθηκαν σε μια μεγάλη έρευνα που διεξήχθη από την ομάδα MOSES Task Force της ESMO, τα αποτελέσματα της οποίας δημοσιεύθηκαν σε ειδικό report και παρουσιάστηκαν σε ένα special symposium κατά τη διάρκεια του συνεδρίου στην Κων/πολη. Η έρευνα βασίστηκε στην ανάλυση ενός εκτεταμένου ερωτηματολογίου που συμπληρώθηκε από τους Εθνικούς Αντιπροσώπους σε 34 από τις 46 χώρες-μέλη της ESMO (80%). Η ανάλυση ανέδειξε σημαντικές διαφορές τόσο στην πρόσβαση σε αντινεοπλασματικές θεραπείες, όσο και στην χειρουργική αντιμετώπιση, ακτινοθεραπεία, ακόμα και στο βασικό δικαίωμα των ασθενών να λαμβάνουν πληροφορίες για τη θεραπεία τους. Σε χώρες που βρίσκονται στις πιο ανεπτυγμένες περιοχές της Ευρώπης, όπως π.χ. στην Αγγλία, Ιρλανδία ή Δανία, υπάρχουν πολύ μικροί αριθμοί ειδικών ανά εκατομμύριο κατοίκων, ενώ σε πολλές χώρες η κλινική ογκολογία δεν είναι ακόμη αναγνωρισμένη σαν ξεχωριστή ειδικότητα. Στις περισσότερες χώρες υπάρχουν 'εθνικές εταιρείες ογκολογίας' (national societies), μέσω των οποίων προωθούνται τα συμφέροντα της ειδικότητας και με κυριότερο ρόλο τους την αναγνώριση της ειδικότητας της ογκολογίας σε εθνικό και ευρωπαϊκό επίπεδο. Ένα από τα κυριότερα ζητήματα

που ανέδειξε η ανάλυση ήταν ότι μόνο στο 35% των ευρωπαϊκών χωρών σήμερα η χορήγηση αντινεοπλασματικής θεραπείας γίνεται από μία μόνο ειδικότητα, γεγονός που πρέπει να προβληματίσει τους ανάλογους φορείς. Επίσης ο ρόλος της συνεργασίας ειδικότητων και των ειδικών ογκολογικών συμβουλίων στη διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου αναδείχθηκε ως απόλυτα απαραίτητος. Η ανάλυση MOSES δεν είχε σκοπό να συγκρίνει, αλλά να αναδείξει τις διαφορές και ανισότητες στην Ευρώπη. Τώρα υπάρχουν σαφή δεδομένα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν από την ESMO και άλλους εθνικούς και διεθνείς οργανισμούς για να βελτιώσουν το ρόλο της ειδικότητας κλινικής ογκολογίας στη μάχη ενάντια στον καρκίνο. Τα δεδομένα του MOSES Report θα συγκριθούν στη συνέχεια με δεδομένα επιβίωσης από άλλες μεγάλες μελέτες, όπως η EUROCORE, με στόχο να αναδείξουν αν οι διαφορές στην προσφορά υπηρεσιών έχουν αποτέλεσμα στην έκβαση της νόσου. Όπως τονίστηκε από τον Πρόεδρο της ESMO, Hakan Mellstedt, αλλά και τον Ευρωβουλευτή Αδάμο Αδάμου, σήμερα η 5-ετής επιβίωση των καρκινοπαθών στην Ευρώπη κυμαίνεται μεταξύ 25-50%. Κάθε μέρα 6000-9000 Ευρωπαίοι πολίτες διαγιγνώσκονται με καρκίνο και 3185 πεθαίνουν από αυτόν. Τα νούμερα αυτά στα επόμενα 20 χρόνια αναμένεται να αυξηθούν σημαντικά και να αγγίξουν διαστάσεις επιδημίας. Το πρώτο βήμα είναι όλες οι κυβερνήσεις να οργανώσουν και να εφαρμόσουν συγκεκριμένα εθνικά προγράμματα για τον καρκίνο, εθνικά αρχεία καρκίνου και εθνικά συστήματα μαζικού προληπτικού ελέγχου καθώς και συστήματα πληροφόρησης ασθενών με καρκίνο. Αναλυτικό report των ευρημάτων του MOSES είναι διαθέσιμο σε εύχρηστο έντυπο από την ESMO, αλλά και στο site της ESMO, ενώ σύντομα θα διατεθεί σε όλες τις εθνικές εταιρείες με σκοπό να μοιραστεί σε όλα τα μέλη τους.

- *Νέα θεραπεία εκλογής στην πρώτη γραμμή μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου?*

Ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα μιας μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης που συνέκρινε το συνδυασμό XELOX έναντι του κλασσικού FOLFOX στην πρώτη γραμμή θεραπείας του μεταστατικού καρκίνου παχέος εντέρου. Η μελέτη αυτή που συμπεριέλαβε 2000 ασθενείς είναι μία από τις μεγαλύτερες στο μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ανέδειξε το σχήμα XELOX ισάξιο με την standard θεραπεία σε αποτελεσματικότητα,

αλλά πολύ πιο 'βολικό' για τους ασθενείς, καθώς περιλαμβάνει μόνο μία επίσκεψη στο νοσοκομείο για την ενδοφλέβια χορήγηση οξαλιπλατίνης κάθε 3 εβδομάδες. Το σχήμα περιλαμβάνει οξαλιπλατίνη 130mg/m² i.v.κάθε 3 εβδομάδες και καπεσιταμπίνη 1000mg/m² από το στόμα δύο φορές ημερησίως για 14 ημέρες, ακολουθούμενο από 7 ημέρες διακοπής. Αντίθετα το κλασσικό σχήμα FOLFOX περιλαμβάνει το συνδυασμό οξαλιπλατίνης με φλουουρακίλη και λευκοβορίνη σε i.v. έγχυση για 48 ώρες κάθε 2 εβδομάδες. Αν και η καπεσιταμπίνη είναι πιο ακριβή από κλασσικά ενδοφλέβια φάρμακα, το συνολικό κόστος του σχήματος XELOX, λαμβάνοντας υπόψη ενδονοσοκομειακή περίθαλψη, είναι μικρότερο από αυτό του FOLFOX. Η ανάλυση κόστους αυτής της μελέτης δημοσιεύθηκε πρόσφατα στο British Journal of Cancer (2006; 94:1122-29), έδειξε μείωση του κόστους κατά περίπου 15000 Euros σε σύγκριση με το ενδοφλέβιο σχήμα. Όταν ξεκίνησε η μελέτη ο στόχος ήταν να φανεί ισοτιμία των δύο σχημάτων και αρχικά εισήχθησαν 634 ασθενείς. Το Φεβρουάριο 2004 προσετέθη στο πρωτόκολλο και το bevacizumab μετά τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης του Hurwitz et al. (NEJM 2004;350:2335-42), και οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν επιπλέον να λάβουν bevacizumab ή placebo, και έτσι εισήχθησαν επιπλέον 1401 ασθενείς. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 18.6 μηνών, η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) ήταν ταυτόσημη, 8 μήνες για το σκέλος του XELOX και 8.5 μήνες για το σκέλος του FOLFOX. Η συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών ήταν παρόμοια, όμως το προφίλ τους διαφορετικό, με διάρροια τη συχνότερη παρενέργεια στο XELOX και τη μυελοτοξικότητα συχνότερη στο FOLFOX. Επίσης η προσθήκη του bevacizumab βελτίωσε σημαντικά την PFS σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο (9.3 μήνες έναντι 7.4 μηνών με placebo, $P=0.023$). Το επιπλέον όφελος με το bevacizumab σε αυτή τη μελέτη (περίπου 20% βελτίωση) ήταν μικρότερο απ' αυτό προηγούμενων μελετών, κι αυτό είναι απογοητευτικό, όπως σχολιάστηκε κατά την παρουσίαση της μελέτης, όμως η μελέτη αυτή έδειξε μικρότερη συχνότητα επιπλοκών με την προσθήκη του bevacizumab.

- *Νεότερα δεδομένα για το Lapatinib στον καρκίνο του μαστού*

Το νέο φάρμακο Lapatinib μπορεί να προσφέρει μια σημαντική εναλλακτική θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με υποτροπή φλεγμονώδους καρ-

κίνου μαστού. Το φάρμακο αυτό είναι βιοδιαθέσιμο από το στόμα και δρα σαν αναστρέψιμος αναστολέας τόσο του ErbB1 όσο και του ErbB2. Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθηκαν 47 ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή ανθεκτικό σε ανθρακυκλίνες φλεγμονώδη καρκίνο μαστού, σε δύο υποομάδες. Στην πρώτη μελετήθηκαν ασθενείς με ErbB2-θετική νόσο, και βρέθηκε ότι 44% πέτυχαν μερική ανταπόκριση στο lapatinib και 6% είχαν πλήρη ύφεση. Στη δεύτερη υποομάδα συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με ErbB1-θετική και ErbB2-αρνητική νόσο, και βρέθηκε ότι 6.7% πέτυχαν μερική ανταπόκριση στη θεραπεία. Η ανοχή ήταν γενικά καλή, με συχνότερες τις δερματικές αντιδράσεις και ήπια γαστρεντερική τοξικότητα. Συνολικά πρόκειται για μια αποτελεσματική και καλά ανεκτή επιλογή, με 50% RR σε πολυθεραπευμένες ασθενείς με ErbB2-θετική νόσο, και μάλιστα σε μια υποομάδα καρκίνου μαστού με πολύ φτωχή πρόγνωση που συχνά αφορά νεαρότερες γυναίκες, <50 ετών. Θεωρείται η πιο επιθετική μορφή καρκίνου μαστού και περίπου 35% των ασθενών έχουν μεταστατική νόσο κατά την αρχική διάγνωση.

Σε μια άλλη ενδιαφέρουσα παρουσίαση στο ίδιο θέμα, παρουσιάστηκαν δεδομένα σχετικά με την καρδιοτοξικότητα του lapatinib, από μια μεγάλη ανάλυση ασφάλειας του φαρμάκου. Σε 3500 ασθενείς που έχουν λάβει μέχρι σήμερα lapatinib, μόνο ένα 0.2% εμφάνισε καρδιακά συμβάματα, γεγονός που σημαίνει πρακτικά μηδενική συχνότητα. Παρόλο που αυτά είναι τα πρώτα δεδομένα ασφάλειας, είναι ενδεικτικά της δυνητικής χρησιμότητας του φαρμάκου αυτού μετά από το trastuzumab, ενώ μελέτες σύγκρισης των δύο αυτών αναστολέων αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον.

- *Ο συνδυασμός Cisplatin-Vinorelbine αποτελεί τη θεραπεία εκλογής συμπληρωματικά στον χειρουργήσιμο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ)*

Παρουσιάστηκαν τα τελευταία δεδομένα από μια μεγάλη μετα-ανάλυση, τη λεγόμενη LACE (Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation), στην οποία φάνηκε ότι συμπληρωματική αγωγή μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση ΜΜΚΠ, με το συνδυασμό Cisplatin-Vinorelbine πρόσφερε στατιστικά σημαντική βελτίωση της συνολικής επιβίωσης κατά 8.9% στα 5 έτη ($P=.0007$). Το όφελος ήταν εμφανές σε ασθενείς με νόσο σταδίου 2 και 3, και ήταν κλινικά σημαντικό. Η συνολική επιβίωση ασθενών με στάδιο 2 ήταν 54.6 μήνες με ΧΘΠ

έναντι 42.3 μήνες χωρίς, με ένα απόλυτο όφελος 12.3%, ενώ σε στάδιο 3 η επιβίωση ήταν 39.8 μήνες έναντι 24.9 μηνών, ένα όφελος 15%. Δεν φάνηκε στατιστικά σημαντικό όφελος σε ασθενείς με στάδιο I νόσο, η επιβίωση ήταν 66.8 μήνες με ΧΘΠ έναντι 65.1 μήνες χωρίς. Γιατί η ΧΘΠ είναι περισσότερο δραστική σε προχωρημένα στάδια δεν είναι γνωστό, μια υπόθεση είναι ότι τα φάρμακα προσφέρουν καλύτερο έλεγχο απομακρυσμένης νόσου. Τα αποτελέσματα αφορούν μετα-ανάλυση 4 μεγάλων μελετών που χρησιμοποίησαν το συνδυασμό Cisplatin-Vinorelbine, συνολικά σε 1888 ασθενείς. Με βάση αυτά και προηγούμενα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο ASCO 2006, η χρήση συμπληρωματικής ΧΘΠ με το συνδυασμό Cisplatin-Vinorelbine μετά από πλήρη εξαίρεση ΜΜΚΠ, θεωρείται standard of care στις περισσότερες χώρες.

Αντίστοιχα, πρόσφατα δημοσιεύθηκαν (*Lancet Oncology*, August 6, 2006) τα ώριμα αποτελέσματα της μεγάλης μελέτης συμπληρωματικής ΧΘΠ, της λεγόμενης ANITA (Adjuvant Navelbine International Trialist Association) η οποία συμπεριέλαβε 800 ασθενείς μετά από πλήρη εξαίρεση ΜΜΚΠ σταδίων Ib-IIIa, που τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το συνδυασμό Cisplatin-Vinorelbine έναντι παρακολούθησης μόνο. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 76 μηνών, η διάμεση συνολική επιβίωση στην ομάδα της ΧΘΠ ήταν 65.7 μήνες έναντι 43.7 μηνών στην ομάδα της παρακολούθησης. Η συνολική επιβίωση στα 5 έτη βελτιώθηκε με τη ΧΘΠ κατά 8.6% και αυτό διατηρήθηκε και στα 7 έτη (8.4%). Ανάλυση υποομάδων ανέδειξε ότι το μέγιστο όφελος αφορά τα στάδια 2 και 3^a. Περαιτέρω ανάλυση γενετικού υπόβαθρου βρίσκεται σε εξέλιξη για να καθορίσει ποιες είναι οι κατηγορίες ασθενών που θα λάβουν το μέγιστο όφελος από τη συμπληρωματική ΧΘΠ.

Γνωρίζετε ότι...

- *μεταλλάξεις στον EGFR ανιχνεύθηκαν και σε νεοπλασίες του γαστρεντερικού...*

Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη ανέδειξε ότι γενετικές μεταβολές στο γονίδιο του EGFR μπορεί να εμφανιστούν σε κάποια αδενοκαρκινώματα του οισοφάγου, του παγκρέατος αλλά και σε προκαρκινικές θέσεις οισοφάγου Barrett's. Έγινε ανάλυση μεταλλάξεων στα εξόνια 18 -21 του EGFR, και βρέθηκαν μεταλλάξεις σε 11.7% των όγκων οισοφάγου, 14.2% των δειγμάτων οισοφάγου Barrett's, και 3.6% των παγκρεατικών όγκων. Οι

μεταλλάξεις αυτές είναι παρόμοιες με εκείνες που έχουν ανιχνευθεί σε ΜΜΚΠ και θεωρούνται ως προβλεπτικές της ανταπόκρισης σε αναστολείς TK του EGFR. Πράγματι έχουν υπάρξει μεμονωμένες δημοσιεύσεις ανταπόκρισης γαστρεντερικών όγκων σε TKIs. Μελλοντικές προοπτικές μελέτες με τέτοιους υποδοχείς θα πρέπει να συμπεριλάβουν και ασθενείς με γαστρεντερικό καρκίνο και μεταλλάξεις στον EGFR.

Clin Cancer Res 2006; 12: 4283-87.

- ...σημαντική επιτυχία γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς με μελάνωμα...

Η επιτυχία γονιδιακής θεραπείας σε 2 ασθενείς με προχωρημένο μελάνωμα αποτέλεσε πρωτοσέλιδο σε όλο τον κόσμο, ενώ θεωρήθηκε ότι οι 2 ασθενείς 'θεραπεύθηκαν' από τη νόσο τους. Η μελέτη δημοσιεύθηκε στο περιοδικό *Science* (August 31, 2006) και αφορούσε τη χρήση γενετικά τροποποιημένων λεμφοκυττάρων σε σειρά 15 ασθενών με προχωρημένο μελάνωμα, που ήταν πολυθεραπευμένοι. Δύο ασθενείς εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση μετά από τη γονιδιακή θεραπεία (2/15, 13% RR). Η νέα τεχνική αφορά την απομόνωση φυσιολογικών λεμφοκυττάρων από τους ασθενείς και επιμόλυνσή τους με έναν ρετροϊό που κωδικοποιεί ένα γονίδιο T-cell-receptor (TCR), που με τη σειρά του ενεργοποιεί τα λεμφοκύτταρα για αναγνώριση των όγκων. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν γονίδια TCR ειδικά για αντιγόνα μελανώματος (MART-1). Όμως σημειώνεται ότι έχουν απομονώσει και γονίδια TCR που αναγνωρίζουν κοινούς καρκίνους, όπως πνεύμονα και μαστού, με την ελπίδα στο μέλλον η τεχνική να τελειοποιηθεί για ευρύτερη χρήση. Η μελέτη αν και μικρή είναι σημαντική γιατί είναι η πρώτη φορά που τεχνικές γονιδιακής θεραπείας αποδεικνύονται αποτελεσματική θεραπεία για τον καρκίνο.

Science, August 31, 2006

- ...η χημειοθεραπεία σχετίζεται με μακροχρόνιες αλλαγές στην εγκεφαλική λειτουργία...

Τα αποτελέσματα μιας πρόσφατης μελέτης αναδεικνύουν τη φυσιολογία μιας σχετικά σπά-

νιας επιπλοκής της χημειοθεραπείας, του λεγόμενου 'chemo-brain', κατάστασης που συχνότερα βιώνουν ασθενείς με μακρόχρονη επιβίωση μετά από τη διάγνωση καρκίνου. Τέτοιοι ασθενείς έχουν δυσκολίες να συγκεντρωθούν, να θυμηθούν συγκεκριμένα πράγματα ή να επιτελέσουν περίπλοκες δραστηριότητες, που είχαν την ικανότητα να επιτελέσουν χωρίς προβλήματα πριν τη χημειοθεραπεία. Η μελέτη αναδεικνύει για πρώτη φορά ότι ασθενείς που υποφέρουν από τέτοιες συμπεριφερειολογικές αλλαγές έχουν ειδικές μεταβολές στον μεταβολισμό του εγκεφάλου τους. Η μελέτη συνέκρινε PET scans από 16 ασθενείς με καρκίνο μαστού που είχαν λάβει συμπληρωματική ΧΘΠ πριν από 5-10 έτη, 5 ασθενείς με καρκίνο μαστού που δεν είχαν λάβει ΧΘΠ και 13 υγιείς εθελοντές. Η εξέταση PET έγινε ενώ οι ασθενείς είχαν μόλις εκτελέσει ασκήσεις πρόσφατης μνήμης. Οι ασθενείς που είχαν λάβει ΧΘΠ είχαν χαμηλότερο μεταβολισμό σε μια περιοχή-κλειδί του μετωπιαίου φλοιού, ενώ όταν αυτές οι ασθενείς εκτέλεσαν τις νοητικές ασκήσεις η δραστηριότητα του μετωπιαίου λοβού και της παρεγκεφαλίδας αυξήθηκε σημαντικά σε σχέση με τις υπόλοιπες ασθενείς. Επίσης αναγνωρίστηκαν αλλαγές στη δραστηριότητα των βασικών γαγγλίων. Τα ευρήματα δικαιολογούν την ευρύτερη χρήση του PET scan για τον έλεγχο της εγκεφαλικής λειτουργίας ασθενών που έχουν λάβει ΧΘΠ.

Breast Cancer Res Treat, 06 October, 2006

- ...θεραπεία με Glivec εμπλέκεται με κίνδυνο σοβαρής καρδιακής δυσλειτουργίας...

Πρόσφατη δημοσίευση στο περιοδικό *Nature Medicine* επεσήμανε ότι το φάρμακο Glivec μπορεί να προκαλέσει τοξικότητα στην καρδιά. Ασθενείς με ιστορικό μη ελεγχόμενης αρτηριακής υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη ή σοβαρής καρδιακής νόσου, βρίσκονται σε υψηλότερο κίνδυνο και εφόσον λαμβάνουν το φάρμακο θα πρέπει να συμβουλευθούν τον γιατρό τους. Η εταιρεία σταδιακά προσθέτει προειδοποιητικό υλικό στη συσκευασία του φαρμάκου και αποστέλλει ανάλογη ενημέρωση σε όλες τις χώρες που το φάρμακο έχει έγκριση.

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου¹

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2006

7-10 Νοεμβρίου 2006

EORTC-NCI-AACR International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Prague, Czech Republic

American Association for Cancer Research, 615 Chestnut St., 17th Floor, Philadelphia, PA 19106-4404 Tel. 215-440-9300 / 1-866-423-3965, 215-440-7228 / 215-440-9313 aacr@aacr.org / marketing@aacr.org

16-18 Νοεμβρίου 2006

5^ο Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα: Καρκίνος του Μαστού: από το γονίδιο στη θεραπεία, Θεσσαλονίκη, Ξενοδοχείο 'Makedonia Palace'
Πρόεδρος: Γ. Φούντζηλας Πληροφορίες-Γραμματεία: Σ.Δαλλίδου

Τηλ/Fax: 2310 693959 e-mail: dalliste@med.auth.gr

23-26 Νοεμβρίου 2006

6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας, 23-25 Νοεμβρίου Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα & 26 Νοεμβρίου 2006, Διεθνές Κέντρο Αντικαρκινικής Έρευνας – Καπανδρίτι
Πρόεδρος: Δ. Σκάρλος Πληροφορίες- Γραμματεία: Μεσογείων 15, 115 26 Αθήνα
Τηλ. 210 7499300 φαξ: 210 7705752
E-mail: congress@triaenatours.gr Website: <http://www.triaenatours.gr>

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2006

8-9 Δεκεμβρίου 2006

2nd Hellenic-Turkish ESMO Advanced Course: Recent Advances of chemoradiation in Oncology, Le-dra Marriott Hotel, Αθήνα
Πρόεδρος: Δ. Μπαφαλούκος. Πληροφορίες- Γραμματεία: ERA Ltd, Ασκληπιού 17, 10680 Αθήνα Τηλ. 210 3634944 Fax 210 3631690 e-mail: info@era.gr website: www.Hellenic-Turkish2ndesmocourse.com

¹Παθολόγος Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

14-17 Δεκεμβρίου 2006

San Antonio Breast Cancer Symposium 2006, San Antonio, USA
Contact: Rich Markow Tel. 210-450-5912 210-949-5006
RMarkow@ctrc.net

15-16 Δεκεμβρίου 2006

Ο ρόλος του Γυναικολόγου στην αντιμετώπιση του Καρκίνου Μαστού, Royal Olympic Hotel, Αθήνα
Α΄ Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών. Πληροφορίες: κ. Δώρα Γεννηματά, PRC Congress & Travel, Μιχαλακοπούλου 102, 11528 Αθήνα, τηλ: 2107711673, 2107756336, fax: 2107711289, e-mail: doragenimata@prctravel.gr

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2007

24-27 Ιανουαρίου 2007

5th International Congress on Lung Cancer, Patra, Greece
Contact: www.mibsconventions.gr,
e-mail: info@mibsconventions.gr
Τηλ: 2103221270, 2103238347, fax: 2103222456

ΦΕΒΡΟΥΑΡΙΟΣ 2007

6-9 Φεβρουαρίου 2006

18th ICACT International Congress on Anti Cancer Treatment, Paris, France
Contact: Aline Monguin Tel. 33-142-948-732 33-142-948-733
info@icact.com

23-25 Φεβρουαρίου 2007

3rd European Congress on Hematologic Malignancies: From Clinical Science to Clinical Practice, Divani Caravel Hotel, Αθήνα
Chairs: Bertrand Coiffier, Eva Kimby,
Local Chair: Meletios A. Dimopoulos

ΜΑΡΤΙΟΣ 2007

8-10 Μαρτίου 2007

5th International Symposium on Targeted Anticancer Therapies, Amsterdam Netherlands
Contact: MCCM Meeting
Tel. 31-0-348-443-251 31-0-348-446-920
info@mccm.nl

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

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

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

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να αποδέχεται εργασίες στην Αγγλική γλώσσα, εφ' όσον υπάρχει αποχρών λόγος (π.χ. ξενόγλωσσοι συγγραφείς, 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 περιληπτικώς (μέχρι 8 σελίδες διπλού διαστήματος) οι βασικοί στόχοι, το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και η συζήτηση της εργασίας. Στις μετά-δημοσιεύσεις θα αναφέρεται υποχρεωτικώς στη σελίδα του τίτλου το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων), αυτό υποσημαίνεται 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: hesmo@otenet.gr

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγρα-

φών 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 εντοίζονται 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 εντοίζεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λ.π. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δύσεύρετα 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 συμβουλευθήκε 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 αυτοκόλλητο 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 δημοσιεύσιμες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.