



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

EDITORIAL

Το μέλλον είναι εδώ 169

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Το screening του καρκίνου από την πλευρά του Ογκολόγου
Ε. Γαλάνη 171

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ

Μεταστατική καρδιακή νόσος 177
Χ. Λαφάρας, Θ. Μπισχινώτης

ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΜΕΛΕΤΗ

Αποτελέσματα από τη χορήγηση Ιφωσφαμίδης, Καρβοπλατίνης, Εποσιόνης (ICE)
σε παιδιά με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους 183
Ε. Παπακωνσταντίνου, Β. Σίδη, Α. Καρακόλη, Γ. Άρσος, Δ.Ε. Κολιούσκα

ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ

Τα χρόνια νοσήματα πάνε σινεμά 189
Αλέξης Ν. Δερμεντζόγλου

ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ

Προσδοκίες και απογοητεύσεις από την θεραπευτική χρήση των αναστολέων της τυροσινικής
κινάσης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα 191
Μιχάλης Μ. Βασιλαματζίης

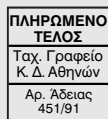
Αναστολείς Τυροσινικής Κινάσης: Πρόοδοι και διαψεύσεις στον καρκίνο γαστρεντερικού 205
Δ. Παπαμιχαήλ

Αναστολείς Τυροσινικής Κινάσης στον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου 208
Ε. Τιμοθεάδου

Το μέλλον των αναστολέων τυροσινικής κινάσης 211
Σ. Αγγελάκη

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ 216

Οδηγίες για τους συγγραφείς 224



Κωδικός 6560
ΕΛΤΑ
Hellenic Post



FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 5(B), Issue 2, April - June 2006

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

Περίοδος Β, Τόμος 5, Τεύχος 2 • Απρίλιος - Ιούνιος 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. Ardavanis
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. Μαυρούδης	

*Quarterly official publication
of Hellenic Society of Medical Oncology*

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

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

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

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

Εκδότης:
"ΕΪΛΩΝ", Παπαδιαμαντοπούλου 4
115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7254360-2 - Fax: 210 7254363
e-mail: epsilonb@hol.gr

Εκτύπωση:
ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ, Τηλ.: 210 6000643 - Fax: 210 6002295

Περιεχόμενα

EDITORIAL	
Το μέλλον είναι εδώ	169
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ	
Το screening του καρκίνου από την πλευρά του Ογκολόγου	171
<i>Ε. Γαλάνη</i>	
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΕΣ ΣΕΛΙΔΕΣ	
Μεταστατική καρδιακή νόσος	177
<i>Χ. Λαφάρας, Θ. Μπισχινιώτης</i>	
ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΜΕΛΕΤΗ	
Αποτελέσματα από τη χορήγηση Ιφωφαμίδης, Καρβοπλατίνης, Ετοποσίδης (ICE) σε παιδιά με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους	183
<i>Ε. Παπακωνσταντίνου, Β. Σίδη, Α. Καρακόλη, Γ. Άρσος, Δ.Ε. Κολιούσκας</i>	
ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ	
Τα χρόνια νοσήματα πάνε σινεμά	189
<i>Αλέξης Ν. Δερμεντζόγλου</i>	
ΣΤΡΟΓΓΥΛΟ ΤΡΑΠΕΖΙ: ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ	
Προσδοκίες και απογοητεύσεις από την θεραπευτική χρήση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα	191
<i>Μιχάλης Μ. Βασιλαματζής</i>	
Αναστολείς Τυροσινικής Κινάσης: Πρόοδοι και διαψεύσεις στον καρκίνο γαστρεντερικού	205
<i>Δ. Παπαμιχαήλ</i>	
Αναστολείς Τυροσινικής Κινάσης στον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου	208
<i>Ε. Τιμοθεάδου</i>	
Το μέλλον των αναστολέων τυροσινικής κινάσης	211
<i>Σ. Αγγελάκη</i>	
ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ	216
Οδηγίες για τους συγγραφείς	224

Contents

EDITORIAL	
The future is here	169
REVIEWS	
Cancer screening; of the view of the Oncologist	171
<i>E. Galani</i>	
EDUCATIONAL SECTION	
The metastatic cardiac disease	177
<i>C. Lafaras, Th. Bischiniotis</i>	
ORIGINAL REPORT	
Results after chemotherapy with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide regimen (ICE) in children with recurrent or resistant solid tumors	183
<i>E. Papakonstantinou, V. Sidi, A. Karakoli, G. Arsos, D.E. Kolioukas</i>	
REFLECTIONS	
Chronic diseases go cinema	189
<i>Alexis N. Dermentzoglou</i>	
ROUND TABLE: TKIS	
TKIS in Lung Cancer	191
<i>M.M. Vaslamatzis</i>	
TKIS in GI Cancer	205
<i>D. Papamichail</i>	
TKIS in Head and Neck Cancer	208
<i>E. Timotheadou</i>	
The future of TKIS	211
<i>S. Aggelaki</i>	
CALENDAR	216
Guidelines for authors	224

Το μέλλον είναι εδώ

Η σύγχρονη επιστημονική «επανάσταση» στον χώρο της Ογκολογίας με την θεραπευτική εφαρμογή μορίων-στόχων δεν μπορεί να αφήσει ασυγκίνητο κανένα που ασχολείται και μετέχει στα τεκταινόμενα. Πέρα από κάθε κριτική για υπερβολές και προβολές, για υπεραισιοδοξίες και απαισιοδοξίες, είναι σκληρό να μην αφουγκράζεται κανείς την αγωνία της διεθνούς κοινότητας για το προχώρημα της εφαρμοσμένης έρευνας σε νόσους, για τις οποίες κατά τις τελευταίες δεκαετίες η θεραπευτική πρόοδος ήταν ανύπαρκτη ή ελάχιστη. Νοσήματα εξαιρετικά δυσίατα, όπως ο μεταστατικός καρκίνος του νεφρού, ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονος, ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, κ. ά. για τα οποία τα θήματα προόδου ήταν σημειωτόν ή πολύ αργά και τα θεραπευτικά αδιέξοδα τεράστια, ξαφνικά πήραν μια δυναμική, που ο ορίζοντάς τους έγινε εξαιρετικά ενδιαφέρων και οι προοπτικές της έρευνάς τους ανοίγει πύλες που μέχρι σήμερα ήταν άβατες. Πού θα φτάσουν οι ερευνητικοί δρόμοι είναι ακόμη πολύ νωρίς να προβλεφτεί. Το τελικό όφελος κανείς –προς το παρόν- δεν εγγυάται ότι θα είναι κατ' ανάγκη ευνοϊκό. Το ταξίδι είναι γεμάτο δυσκολίες, απογοητεύσεις, ανυπέρβλητα προβλήματα, αναπάντεχες επιτυχίες και αποτυχίες ή εκπλήξεις, αλλά είναι σίγουρα γοητευτικό.

Στο παρόν τεύχος του «Βήματος» δημοσιεύεται στρογγυλό τραπέζι με θέμα το παρόν και το μέλλον των αναστολέων του *Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR)*. Το ενδιαφέρον είναι υψηλό, δεδομένου ότι ο EGFR εκφράζεται ή υπερεκφράζεται σε μεγάλη σειρά νεοπλασιών και η ενεργοποίησή του και η εν συνεχεία ενεργοποίηση του σηματοδοτικού καταρράκτη οδηγεί σε πολλές διαταραχές του κυττάρου συμπεριλαμβανομένων του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης, της διήθησης, της μετανάστευσης και τελικά της επιβίωσης του κυττάρου. Η κλινική δοκιμή νέων θεραπευτικών στόχων –όπως των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης- είναι αναμενόμενο να έχουν ευτυχή αλλά και ατυχή αποτελέσματα, αφού βρισκόμαστε στην αρχή μιας εξέλιξης που η διαδρομή της –όπως προαναφέρθηκε- είναι πολύ νωρίς να προβλεφτεί. Ο αλληλοεπηρεασμός μεταλλάξεων του EGFR και κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης είναι πλέον βεβαιωμένος. Ενεργοποιήσεις ή/και μεταλλάξεις σηματοδοτικών μορίων μελετώνται για τις κλινικές επιπτώσεις τους σε ασθενείς υπό θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης. Νέοι αναστολείς, διπλοί αναστολείς, πολλαπλοί αναστολείς, μόνοι τους ή σε συνδυασμό, με ή χωρίς χημειοθεραπευτικά, σε μεγάλες ομάδες ασθενών ή σε υποπληθυσμούς ασθενών κ.ο.κ. βρίσκονται υπό εντατική, πολυσχιδή έρευνα, από τις οποίες τα αποτελέσματα έχουν διπλή σημασία: αφ' ενός η (άσβεστη) ελπίδα βελτίωσης της επιβίωσης και αφ' ετέρου η εξακρίβωση παραμέτρων που θα γίνουν υπομόχλια για τα επόμενα στάδια της έρευνας.

Πού θα οδηγήσει αυτός ο ερευνητικός μίτος δεν γνωρίζουμε. Γεγονός, όμως, είναι ότι μαζί με τα νέα μόρια-στόχους οικοδομείται μια νέα ογκολογική σκέψη και θεραπευτική, η οποία διεισδύει –και με τη βοήθεια της νέας τεχνολογίας- πιο βαθιά στη βιολογία του νεοπλασματικού –και όχι μόνον- κυττά-

ρου. Αλλά ήδη, με τη φορά που πάει το πράγμα, αρχίζει να διαφαίνεται πως -αργά ή γρήγορα- η μεθοδολογία των θεραπευτικών επιλογών θα βασίζεται μάλλον στη βιολογία του νεοπλασματικού κυττάρου όλο και μικρότερων ομάδων ασθενών και ενδεχομένως στο τέλος στη βιολογία του νεοπλασματικού κυττάρου καθενός συγκεκριμένου ασθενούς. Αν αυτό αποβεί το καλύτερο, τότε είναι και ευκαίσιό!

Καλό καλοκαίρι...

Χαράλαμπος Ανδρεάδης



Το screening του καρκίνου από την πλευρά του Ογκολόγου

Ε. Γαλάνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας με αυξανόμενη συχνότητα γεγονός που καθιστά το screening του ιδιαίτερα σημαντικό. Στόχος του μαζικού πληθυσμιακού έλεγχου είναι η μείωση της θνητότητας από την προς εξέταση νόσο. Τις τελευταίες δεκαετίες το screening των διαφόρων τύπων καρκίνου αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας. Ένας μεγάλος αριθμός προτύπων κλινικών μελετών, μέτα-αναλύσεων και ανασκοπήσεων εξετάζει την αποτελεσματικότητα των σχετικών μεθόδων. Στη παρούσα ανασκόπηση θα αναφερθούν οι βασικές αρχές που διέπουν το screening και θα περιγραφεί ο προτεινόμενος έλεγχος για τον καρκίνο του μαστού, του παχέος εντέρου, του τραχήλου της μήτρας και τον καρκίνο του προστάτου. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (2):171-176.**

Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μείζον πρόβλημα υγείας με αυξανόμενη συχνότητα γεγονός που καθιστά το screening του ιδιαίτερα σημαντικό. Το screening του καρκίνου του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου έχουν αποδεδειγμένα μειώσει το ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας των ενηλίκων^{1,2}, ενώ το screening του καρκίνου του προστάτου, του πνεύμονος και των ωθηκών αποτελεί αντικείμενο έρευνας. Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητά του, η εφαρμογή του μαζικού πληθυσμιακού ελέγχου δεν έχει φτάσει στα επιθυμητά επίπεδα^{3,4}.

Βασικές αρχές

Το screening συσχετίζεται με οικονομικό, κοινωνικό και ψυχολογικό κόστος τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο, και για να είναι

αποτελεσματικό θα πρέπει το όφελος να υπερτερεί του προαναφερθέντος κόστους^{5,6}. Κανένα από τα μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενα screening test δεν έχει ευαισθησία και ειδικότητα 100%. Τα ψευδώς αρνητικά και τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα αποτελούν την αχίλλειο πτέρνα των μεθόδων screening. Τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα έχουν ως συνέπεια τη διάγνωση της νόσου σε προχωρημένα στάδια με αποτέλεσμα την απώλεια της εμπιστοσύνης και την αμφισβήτηση της μεθόδου. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα οδηγούν πιθανότατα σε ακριβές επεμβατικές ή μη εξετάσεις και σε αύξηση του ψυχολογικού στρες. Επίσης, κάποια screening test, όπως η κολονοσκόπηση, έχουν σημαντικό κίνδυνο επιπλοκών (π.χ. διάτρηση εντέρου). Επιπλέον, με τη βελτίωση της ευαισθησίας πολλών screening test υπάρχει ο πιθανός κίνδυνος διάγνωσης κλινικά μη σημαντικών ή αγνώστου κλινικής σημασίας καταστάσεων. Το screening εφαρμόζεται σε υγιή ασυμπτωματικά άτομα και μια screening μέθοδος έχει την ηθική ευθύνη να αποδείξει ότι το όφελος υπερτερεί

των κινδύνων και ότι δικαιολογεί το ανθρώπινο και οικονομικό κόστος.

Η απόφαση για το screening ενός αυξημένου κινδύνου πληθυσμού βασίζεται σε συγκεκριμένα κριτήρια (Wilson JMG et al, WHO 1968, Geneva).

1. Η προς εξέταση νόσος θα πρέπει να αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας (Η σοβαρότητα της προς εξέταση νόσου καθορίζεται από συγκεκριμένα κριτήρια που αφορούν τη συχνότητα, τη νοσηρότητα, τη θνητότητα και την πρόωγη θνητότητα),
2. Η νόσος θα πρέπει να είναι εντοπίσιμη πριν από την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων,
3. Η θεραπεία της ασυμπτωματικής νόσου θα πρέπει να προσφέρει πλεονεκτήματα σε σχέση με τη θεραπεία της συμπτωματικής νόσου,
4. Το screening test πρέπει να μην είναι ακριβό και το όφελος να δικαιολογεί το οικονομικό κόστος,
5. Το screening test πρέπει να είναι αποδεκτό από τον προς τον έλεγχο πληθυσμό και από το ιατρικό προσωπικό,
6. Το screening test πρέπει να έχει ένα ικανοποιητικό βαθμό ακριβείας.

Η ιδανική μέθοδος screening είναι αυτή που θα χρησιμοποιούσε ένα απλό, μη ακριβό test σε ένα μεγάλο αριθμό ατόμων για να διαγνώσει εάν έχουν ή όχι τον προς εξέταση καρκίνο, με σκοπό να μειώσει την συσχετιζόμενη νοσηρότητα και θνητότητα. Αυτή είναι η επιθυμητή αρχή, ωστόσο πολλά από τα ήδη χρησιμοποιούμενα screening test δεν είναι ούτε απλά ούτε οικονομικά.

Ο κύριος στόχος του screening είναι η μείωση της συσχετιζόμενης με το προς έλεγχο νεόπλασμα θνητότητας. Αυτό επιτυγχάνεται εάν η εντόπιση της νόσου και η έναρξη θεραπείας σε πρώιμα στάδια, πριν από την εκδήλωση κλινικών συμπτωμάτων, έχει ως αποτέλεσμα την βελτίωση της επιβίωσης. Εάν η πρώιμη διάγνωση δεν συσχετίζεται με αύξηση του χρόνου επιβίωσης, ή εάν η νόσος εξελίσσεται πολύ γρήγορα, ή εάν δεν υπάρχει θεραπεία, τότε το screening είναι ανώφελο. Χαρακτηριστικό παράδειγμα, το test Παπανικολάου, το οποίο ανιχνεύει προκαρκινωμάτωσης αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας και προλαμβάνει την εξέλιξη σε κακοήθεια.

Η αποτελεσματικότητα ενός screening test ελέγχεται με την πραγματοποίηση καλά σχεδιασμένων, τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Ωστόσο, οι κλινικές μελέτες έχουν περιορισμούς και επιπλέον δεν είναι πάντα εφικτή η πραγματοποίησή τους. Παραδείγματος χάρη, τη δεκαετία του 1990 θεωρήθηκε αδύνατη η πραγματοποίη-

ση μιας κλινικής μελέτης που θα εξέταζε την αποτελεσματικότητα του μαστογραφικού screening σε γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών, και αυτό γιατί το screening με μαστογραφία σε αυτή την ηλικία είχε ήδη υιοθετηθεί από πολλούς. Πολλοί επιστημονικοί οργανισμοί, όπως οι National Institute of Health (NIH), American Cancer Society, U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) και Cochrane Review, έχουν καθιερώσει κριτήρια αξιολόγησης και ανασκόπησης των τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών και με βάση αυτά τα δεδομένα την θέσπιση συγκεκριμένων κανόνων screening. Αξίζει να αναφερθεί, ότι πολύ συχνά υπάρχουν διαφωνίες μεταξύ των διαφόρων επιστημονικών οργανισμών σχετικά με τις οδηγίες screening, γεγονός που υπογραμμίζει τη δυσκολία, αλλά και την πρόκληση της πολυπαραγοντικής εκτίμησης της αποτελεσματικότητας του screening. Ένα κλασσικό παράδειγμα είναι το screening με τη μαστογραφία σε ηλικία 40-49 ετών. Η διχογνωμία ξεκίνησε τη δεκαετία του 1970 για να γίνει πιο έντονη το διάστημα 1993-7, οπότε διάφοροι φορείς ανασκόπησαν τα αποτελέσματα κλινικών μελετών. Το επίκεντρο της διαφωνίας ήταν το εάν τα υπάρχοντα δεδομένα ήταν αρκετά για τη θέσπιση οδηγιών screening ή εάν απαιτούνται περισσότερα δεδομένα. Το 2001 προέκυψε νέα διχογνωμία, όταν μία μετα-ανάλυση από το Nordic Cochrane Center υποστήριξε ότι τα δεδομένα από τις υπάρχουσες μελέτες δεν ήταν αρκετά για να στηρίξουν τη χρήση της μαστογραφίας ως μέθοδο screening σε καμία ηλικία και αυτό γιατί οι μέχρι στιγμής κλινικές μελέτες δεν ήταν σωστά σχεδιασμένες⁷.

Παρά την αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα του screening στον καρκίνο του μαστού, του τραχήλου της μήτρας και του παχέος εντέρου, το ποσοστό του πληθυσμού που υποβάλλεται σε screening παραμένει σημαντικά χαμηλότερο από τα επιθυμητά επίπεδα⁴. Σύμφωνα με μία έρευνα του National Health Interview Survey (NHIS) το 1998, μόλις το 37% των ενήλικων άνω των 50 ετών έχουν υποβληθεί έστω και μία φορά σε σιγμοειδοσκόπηση, ενώ μία παρόμοια μελέτη το 2001 αναφέρει ότι το παραπάνω ποσοστό ανέρχεται στο 47%⁸. Παρόλα αυτά, στο ποσοστό αυτό περιλαμβάνονται και οι σιγμοειδοσκοπήσεις που έγιναν για διαγνωστικούς σκοπούς και όχι μόνο για screening. Μία πρόσφατη μέτα-ανάλυση προτείνει ότι τα ποσοστά αυτά μπορούν να βελτιωθούν τόσο με οργανωτικές αλλαγές στους επίσημους φορείς υγείας, όπως π.χ δημιουργία εξωτερικών screening, πρόσληψη και εκπαίδευση προσωπικού,

όσο και με την ενημέρωση του κοινού και η ενεργή συμμετοχή του³.

Είναι επίσης αξιοσημείωτο, ότι η απήχηση των μεθόδων screening διαφέρει και δεν είναι πάντα ανάλογη με τα υπάρχοντα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του⁴. Το screening του καρκίνου του μαστού με μαστογραφία παρουσίασε εντυπωσιακή αύξηση τη δεκαετία του 1990. Αντίθετα, το screening του καρκίνου του παχέος εντέρου παραμένει σχετικά περιορισμένο, τόσο στις γυναίκες όσο και στους άνδρες, παρά το γεγονός ότι οι πρώτες οδηγίες για το screening του παχέος εντέρου δημοσιεύτηκαν το 1980 και από το 1990 υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά του. Αντίθετα, το screening του προστάτου έχει υιοθετηθεί ευρέως παρά την έλλειψη ισχυρών δεδομένων.

Φαίνεται λοιπόν ότι η εφαρμογή του ορθού screening, αλλά και η αξιολόγηση του συνολικού οφέλους είναι πολυπαραγοντική. Η υπάρχουσα έρευνα εστιάζει τόσο στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας νέων μεθόδων, όσο στην ανεύρεση μεθόδων screening τύπων καρκίνου που συνεχίζουν να αποτελούν σοβαρό πρόβλημα υγείας, όπως ο καρκίνος του πνεύμονος και ο καρκίνος των ωθηκών, καθώς και στην προώθηση και ενημέρωση του ιατρικού δυναμικού και του κοινού για το screening. Στη συνέχεια θα περιγραφούν οι υπάρχουσες κατευθυντήριες γραμμές για το screening του καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του τραχήλου της μήτρας και του πρόσφατα πολυσυζητημένου καρκίνου του προστάτου.

Καρκίνος του μαστού

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο πιο συχνός καρκίνος και αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Υπολογίζεται ότι μία στις εννιά γυναίκες θα νοσήσει. Το screening του καρκίνου του μαστού έχει συμβάλει στην πρώιμη διάγνωση και στην βελτίωση της πρόγνωσης της νόσου. Η αυτοεξέταση του μαστού, η κλινική εξέταση και η μαστογραφία αποτελούν τις εξετάσεις που προτείνονται για τον έλεγχο του καρκίνου του μαστού, ενώ υπό μελέτη είναι το υπερηχογράφημα των μαστών και η μαγνητική τομογραφία.

Αυτοεξέταση του μαστού

Η οδηγία της American Cancer Society σχετίζεται με την πραγματοποίηση της αυτοεξέτασης του

μαστού έχει τροποποιηθεί προσφάτως και η μηνιαία αυτοεξέταση πλέον δε θεωρείται απαραίτητη⁹⁻¹¹. Σύμφωνα με τις νέες οδηγίες συνιστάται ενημέρωση των γυναικών ηλικίας 20 ετών για το όφελος και τους περιορισμούς της αυτοεξέτασης του μαστού. Οι γυναίκες που επιλέγουν να υποβάλλονται σε αυτοεξέταση πρέπει να διδάσκονται την τεχνική και να επιβεβαιώνεται ότι πραγματοποιούν την αυτοεξέταση σωστά. Παρόλα αυτά είναι αποδεκτό μία γυναίκα να επιλέξει να μην υποβάλλεται σε αυτοεξέταση.

Κλινική εξέταση

Σύμφωνα με την American Cancer Society μία γυναίκα πρέπει να ξεκινήσει την κλινική εξέταση στην ηλικία των 20 ετών και να εξετάζεται κάθε 3 χρόνια μέχρι την ηλικία των 39 ετών και στη συνέχεια ετησίως¹⁰. Από την ηλικία των 40 ετών η κλινική εξέταση πρέπει να γίνεται κοντά/πριν από τη μαστογραφία. Περίπου 14% με 21% των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού διαγιγνώσκονται με κλινική εξέταση. Η κλινική εξέταση και η μαστογραφία είναι συμπληρωματικές μέθοδοι screening.

Μαστογραφία

Η American Cancer Society, η American Medical Society, και το National Institute of Health (NIH) συνιστούν μαστογραφία ετησίως από την ηλικία των 40 ετών. Η American Cancer Society συνιστά μαστογραφικό έλεγχο ετησίως, ενώ το National Institute of Health και το USPSTF κάθε 1 ή 2 χρόνια. Πα'όλα αυτά η αποτελεσματικότητα της μαστογραφίας -ως μέθοδος screening του καρκίνου του μαστού- είναι μεγαλύτερη για τις γυναίκες ηλικίας 50 – 69 ετών, από ότι για τις γυναίκες μεταξύ 40 και 49 ετών. Η μαστογραφία έχει ευαισθησία 70-90%¹², ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι εντοπίζει την πλειοψηφία των όγκων περίπου 2 χρόνια κατά μέσο όρο πριν από την εμφάνιση κλινικών σημείων ή συμπτωμάτων. Η προσέγγιση του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Αγγλίας είναι πιο συντηρητική και συνιστά την έναρξη του μαστογραφικού ελέγχου από την ηλικία των 50 ετών και στη συνέχεια μαστογραφικό έλεγχο κάθε 3 χρόνια.

Υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία

Το υπερηχογράφημα του μαστού μπορεί να αυξήσει την απεικονιστική ευαισθησία της μαστο-

γραφίας, δε συνιστάται όμως ως μέθοδος screening εξαιτίας των ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων του (0.3%-47%). Η *μαγνητική τομογραφία* του μαστού είναι νέα μέθοδος απεικόνισης του μαστού με εξαιρετικά υψηλή ευαισθησία (95%-100%), παρόλα αυτά η χαμηλή ειδικότητα (37%-97%) και ο μεγάλος αριθμός ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων αποτελούν περιορισμούς της μεθόδου¹².

Σχετικά με την ηλικία στην οποία το μαστογραφικό screening πρέπει να σταματά, οι οδηγίες από την American Cancer Society είναι ότι αυτή η απόφαση θα πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπόψη τόσο το πιθανό όφελος του screening όσο και τα συνοδά προβλήματα υγείας και το προσδόκιμο της επιβίωσης¹⁰. Εάν η υγεία μίας γυναίκας επιτρέπει θεραπευτικούς χειρισμούς θα πρέπει να συνεχίζεται το μαστογραφικό screening.

Καρκίνος του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο. Υπολογίζεται ότι ένα άτομο ηλικίας 50 ετών έχει περίπου 5% πιθανότητα να αναπτύξει καρκίνο του παχέος εντέρου κάποια στιγμή στη ζωή του και περίπου 2.5% πιθανότητα να πεθάνει από αυτό. Ο μέσος ασθενής που πεθαίνει από καρκίνο του παχέος εντέρου υπολογίζεται ότι χάνει περίπου 13 χρόνια ζωής. Το screening του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει αποδεδειγμένα μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνητότητα από αυτή τη νόσο. Η δακτυλική εξέταση, το test των κοπράνων για την ύπαρξη αίματος (Fecal Occult Blood Test, FOBT), η σιγμοειδοσκόπηση και η κολονοσκόπηση αποτελούν test που έχουν προταθεί για τον έλεγχο του καρκίνου του παχέος εντέρου. Όσο αφορά τη δακτυλική εξέταση λίγα είναι τα δεδομένα για την αποτελεσματικότητά της ως screening μεθόδου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Η American Cancer Society συνιστά το screening για τον καρκίνο του παχέος εντέρου να ξεκινά από την ηλικία των 50 ετών με μία από τις εξής 5 επιλογές¹⁰:

Ετήσιος έλεγχος των κοπράνων για ύπαρξη αίματος (FOBT)

Το FOBT είναι εύκολο test και έχει χαμηλό κόστος, ο μεγάλος, όμως, αριθμός των ψευδώς

αρνητικών αποτελεσμάτων αποτελεί περιορισμό της μεθόδου. Η ευαισθησία και η ειδικότητα του FOBT υπολογίζεται στο 40% με 96-98% αντίστοιχα¹³. Η Minnesota trial, η οποία συνέκρινε το screening (ετήσιο και ανά δύο χρόνια) με FOBT με μη-screening, έδειξε ότι η θνητότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου μετά από 18 χρόνια παρακολούθησης ήταν κατά 33% μικρότερη στην ομάδα που υποβάλλετο σε ετήσιο screening¹⁴. Επίσης, δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες, μία από το Ενωμένο Βασίλειο και μία από τη Δανία, αναφέρουν μείωση της θνητότητας κατά 15% και 18% αντιστοίχως με τη χρήση FOBT ανά διετία^{15,16}.

Σιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 χρόνια

Ο πληθυσμιακός έλεγχος για καρκίνο του παχέος εντέρου με σιγμοειδοσκόπηση μειώνει τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του παχέος εντέρου^{17,18}. Δύο κλινικές μελέτες οι οποίες εξετάζουν την αποτελεσματικότητα του screening με σιγμοειδοσκόπηση είναι σε εξέλιξη και αναμένεται να ανακοινώσουν τα πρώτα αποτελέσματά τους μετά από 5 χρόνια.

Ετήσιος έλεγχος κοπράνων για ύπαρξη αίματος και σιγμοειδοσκόπηση κάθε 5 χρόνια

Φαίνεται ότι ο συνδυασμός της σιγμοειδοσκόπησης με τον ετήσιο έλεγχο των κοπράνων για την ανίχνευση αίματος δεν αυξάνει την αποτελεσματικότητα του screening σε σχέση με τη σιγμοειδοσκόπηση μόνο¹⁹⁻²¹.

Βαριούχος υποκλυσμός διπλής σκιαγράφησης κάθε 5 χρόνια

Όσο αφορά το βαριούχο υποκλυσμό, η ευαισθησία του αναφέρεται ότι ανέρχεται στο 80% με 90% και η ειδικότητά του για την ανίχνευση πολύποδα ή καρκίνου μεγαλύτερη από 95%²². Όμως, δεν φαίνεται να υπάρχουν δεδομένα σχετικά με τη συμβολή του στη μείωση της θνητότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου.

Κολονοσκόπηση κάθε 10 χρόνια

Η κολονοσκόπηση ως screening μέθοδος, δεν έχει ευρέως υιοθετηθεί. Η πραγματοποίησή της κάθε 10 χρόνια φαίνεται να είναι η πιο αποδεκτή στρατηγική, ενώ από κάποιους ειδικούς προτείνεται η πραγματοποίησή της μόνο μία φορά με-

ταξύ της ηλικίας 55 και 65 ετών²³.

Το USPSTF επίσης συνιστά την έναρξη του ελέγχου στην ηλικία των 50 ετών με μία από τις προαναφερθείσες μεθόδους. Το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας δε συνιστά το screening για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

Η American Cancer Society συνιστά την έναρξη του screening του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας 3 χρόνια μετά την έναρξη κολπικής σεξουαλικής επαφής, αλλά όχι αργότερα από την ηλικία των 21 ετών¹⁰. Το screening πρέπει να πραγματοποιείται ετησίως με την κλασική κυτταρολογική εξέταση Παπανικολάου ή κάθε 2 χρόνια με τη μέθοδο της υγρής κυτταρολογίας μέχρι την ηλικία των 30 ετών. Μετά από την ηλικία αυτή το screening μπορεί να γίνεται κάθε 2-3 χρόνια για γυναίκες οι οποίες είχαν 3 συνεχή αρνητικά test. Γυναίκες μεγαλύτερες από 70 ετών μπορούν να επιλέξουν τη διακοπή του screening εφόσον είχαν 3 συνεχή αρνητικά test και δεν είχαν θετική κυτταρολογική εξέταση την τελευταία δεκαετία. Επίσης, θέτει υπό συζήτηση το Human Papilloma Virus (HPV) DNA testing με κυτταρολογική εξέταση ως screening test για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Οι γυναίκες με θετικό test για επιθετικούς HPV ορότυπους αποτελούν πληθυσμό υψηλού κινδύνου και πιθανά να ωφεληθούν από πιο εντατικό screening. Συγκεκριμένα, η American Cancer Society προτείνει -αναμένοντας έγκριση από το FDA- το HPV DNA testing με κυτταρολογική εξέταση ως εναλλακτική μέθοδο screening για γυναίκες ηλικίας μεγαλύτερες των 30 ετών¹⁰.

Το Εθνικό Σύστημα Υγείας της Αγγλίας προτείνει την έναρξη του screening του τραχήλου της μήτρας από την ηλικία των 25 ετών και στη συνέχεια κάθε 3 χρόνια μέχρι την ηλικία των 65 ετών.

Καρκίνος του προστάτου

Η American Cancer Society συνιστά σε άνδρες ηλικίας άνω των 50 ετών και με προσδόκιμο επιβίωσης πάνω από 10 χρόνια, ετήσια εξέταση του PSA και δακτυλική εξέταση του προστάτου. Συγκεκριμένα, προτείνει ο υποψήφιος για screening πληθυσμός, να ενημερώνεται για τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματα του screening, καθώς και για τη θεραπευτική προσέγγιση της πρώιμης νόσου και με τη βοήθεια του ιατρού να λαμβάνεται μία ενημερωμένη απόφαση. Εάν ο

ασθενής θέσει τη λήψη της απόφασης στον ιατρό, τότε συστήνεται ο ιατρός να προτείνει το screening¹⁰. Σε άνδρες υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του προστάτου συνιστάται η έναρξη του screening σε ηλικία 45 ετών, ενώ σε ομάδες ακόμα μεγαλύτερου κινδύνου συνιστάται η έναρξη του screening σε ηλικία 40 ετών.

Αξίζει να σημειωθεί, ότι η θέση του U.S Preventive Services Task Force (USPSTF) είναι πιο συντηρητική και τονίζει ότι τα κλινικά δεδομένα είναι ανεπαρκή, ώστε να προτείνεται το screening για τον καρκίνο του προστάτου. Υπογραμμίζει ότι η πρώιμη εντόπιση του καρκίνου του προστάτου, στην οποία συμβάλλει το screening, δεν έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να βελτιώσει την κλινική έκβαση αυτών των ασθενών. Σε συμφωνία είναι και η θέση του Εθνικού Συστήματος Υγείας της Αγγλίας.

Επίλογος

Συνεχιζόμενη κλινική έρευνα εστιάζει στην ανεύρεση μεθόδων screening και άλλων τύπων καρκίνου οι οποίοι αποτελούν σοβαρό πρόβλημα υγείας όπως το screening του καρκίνου του πνεύμονος και του καρκίνου των ωοθηκών. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η αξονική τομογραφία χαμηλής δόσης συμβάλλει στην πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του πνεύμονος²⁴. Μεγάλες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που εξετάζουν την αποτελεσματικότητα της αξονικής τομογραφίας ως μέθοδο screening είναι υπό εξέλιξη και τα αποτελέσματά τους αναμένεται να ανακοινωθούν στα επόμενα 5 με 10 χρόνια. Ο δείκτης Ca 125 στο περιφερικό αίμα και το διακολπικό υπερηχογράφημα εξακολουθούν να αποτελούν αντικείμενο μελέτης για το screening του καρκίνου των ωοθηκών. Δύο μεγάλες κλινικές μελέτες, μία στην Αγγλία και μία στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Prostate Lung Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial and United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) βρίσκονται υπό εξέλιξη.

Με τις πρόσφατες εξελίξεις στο χώρο της μοριακής βιολογίας και την κατανόηση των μηχανισμών καρκινογένεσης ανοίγονται νέοι ορίζοντες στην προσέγγιση του καρκίνου τόσο σε επίπεδο πρόληψης, όσο και θεραπείας. Με την ενσωμάτωση των δεδομένων της γενετικής του καρκίνου σε μελέτες γενετικής επιδημιολογίας είναι πιθανό να προκύψουν νέα δεδομένα σχετικά με την πρόληψη, το screening και τη διάγνωση του καρκίνου.

ABSTRACT

E. GALANI: Cancer screening; of the view of the Oncologist

Cancer represents a major health problem with increasing incidence, thus cancer screening is of great importance. The aim of the screening is to reduce the disease related mortality. Over the last decades a considerable amount of clinical trials, meta-analysis and review articles have been published. Despite the inevitable benefit from cancer screening, this has not been adequately adopted. In this paper the principles of screening and the recommended cancer screening guidelines will be discussed. **Forum of Clinical Oncology 5 (2):171-176, 2006.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ruchlin HS. Prevalence and correlates of breast and cervical cancer screening among older women. *Obstet Gynecol* 1997;90:16-21
2. Vernon SW. Participation in colorectal cancer screening: a review. *J Natl Cancer Inst* 1997;89:1406-22
3. Stone EG, Morton SC, Hulscher ME, et al. Interventions that increase use of adult immunization and cancer screening services: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 2002;136:641-51
4. Meissner HI, Smith RA, Rimer BK, et al. Promoting cancer screening: Learning from experience. *Cancer* 2004;101:1107-17
5. Cole P, Morrison AS. Basic issues in population screening for cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980;64:1263-72
6. Smith RA. Screening fundamentals. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1997;15-9
7. Oslen O, Gotzsche PC. Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet* 2001;358:1340-1342
8. Chao A, Connell CJ, Cokkinides V, et al. Underuse of Screening Sigmoidoscopy and Colonoscopy in a Large Cohort of US Adults. *Am J Public Health* 2004;94:1775-81
9. Baxter N. Preventive health care, 2001 update: Should women be routinely taught breast self-examination to screen for breast cancer? *CMAJ* 2001;164:1837-1846
10. Smith RA, Cokkinides V, Eyre HJ. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004;54:41-52
11. Thomas DB, Gao GD, Ray RM, et al. Randomized trial of breast self-examination in Shang-hai: final results. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1445-1457
12. Smith JA, Andreopoulou E. An overview of the status of imaging screening technology for breast cancer. *Ann Oncol* 2004;15 (Suppl 1):i18-i26
13. Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer with the fecal occult blood test: a background paper. American College of Physicians. *Ann Intern Med* 1997;126:811-22
14. Mandel JS, Church TR, Bond JH, et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;343:1603-7
15. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348:1472-7
16. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, et al. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996;348:1467-71
17. Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, et al. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. *Telemark Polyp Study I. Scand J Gastroenterol* 1999;34:414-20
18. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Jr., et al. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326:653-7
19. Berry DP, Clarke P, Hardcastle JD, et al. Randomized trial of the addition of flexible sigmoidoscopy to faecal occult blood testing for colorectal neoplasia population screening. *Br J Surg* 1997;84:1274-6
20. Rasmussen M, Kronborg O, Fenger C, et al. Possible advantages and drawbacks of adding flexible sigmoidoscopy to hemoccult-II in screening for colorectal cancer. A randomized study. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:73-8
21. Verne JE, Aubrey R, Love SB, et al: Population based randomized study of uptake and yield of screening by flexible sigmoidoscopy compared with screening by faecal occult blood testing. *BMJ* 1998;317:182-5
22. Bloomfield JA. Reliability of barium enema in detecting colonic neoplasia. *Med J Aust* 1981;1:631-3
23. Lipkin M, Reddy B, Newmark H, et al. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr* 1999;19:545-86
24. Kakinuma K. Low dose helical CT screening for lung cancer: the Japanese experience and perspective. *Proceedings of the IASLC Workshop: Early detection and Treatment of Early Stage Lung Cancer, 2003*

Μεταστατική καρδιακή νόσος

Χ. Λαφάρας, Θ. Μπισχιινιώτης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διάγνωση των νεοπλασμάτων της καρδιάς δεν είναι πλέον τόσο σπάνια όσο στο παρελθόν. Οι καρδιακές μεταστάσεις είναι πιο συχνές από τους πρωτοπαθείς καρδιακούς όγκους. Η συχνότητα των πρωτοπαθών και δευτεροπαθών κακοήθων όγκων στις περισσότερες νεκροτομικές μελέτες ποικίλει από 1% ως 4%. Η παρουσία μεταστάσεων στην καρδιά συνήθως δηλώνει γενικευμένη νόσο. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά και εξαρτώνται από τη θέση και την έκτασή τους. Εκδηλώνονται αργά στη διαδρομή της νόσου και επηρεάζουν λίγους ασθενείς, διότι αναπτύσσονται τόσο γρήγορα, ώστε δεν προλαβαίνουν να γίνουν συμπτωματικές. Τα ευρήματα των καρδιακών όγκων διακρίνονται σε συστηματικά συμπτώματα (πυρετός, αρθραλγίες, μυαλγίες), καρδιακά (συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρρυθμίες, θωρακικό άλγος) και ασυνήθη εμβολικά επεισόδια. Η διάγνωσή τους έχει γίνει πιο εύκολη με τη χρήση της διαθωρακικής και της διοισοφάγειας ηχοκαρδιογραφίας. Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία της καρδιάς βοηθούν στην εκτίμηση των αγγείων και της περικαρδιακής συμμετοχής. Η θεραπεία ποικίλει και εξαρτάται από τα ιστολογικά ευρήματα του πρωτοπαθούς όγκου. Η θεραπεία των καρδιακών μεταστάσεων, λόγω της πτωχής πρόγνωσης, περιορίζεται σε υποστηρικτική αγωγή και ανακούφιση από τα συμπτώματα. Ο σκοπός του άρθρου είναι η ανασκόπηση του τρόπου μετάστασης, των κλινικών εκδηλώσεων, διαγνωστικών μεθόδων και της θεραπευτικής στρατηγικής στη μεταστατική καρδιακή νόσο. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (2):177-182.**

Εισαγωγή

Τα νεοπλάσματα της καρδιάς διακρίνονται σε πρωτοπαθή και δευτεροπαθή. Τα πρωτοπαθή διαιρούνται σε καλοήγη ή κακοήγη, ενώ τα δευτεροπαθή είναι εξ ορισμού κακοήγη. Οι πρωτοπαθείς όγκοι της καρδιάς είναι εξαιρετικά σπάνιοι με συχνότητα 0,02% και η ακριβής διάγνωσή τους ήταν στο παρελθόν νεκροτομική¹. Η εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων (υπερηχοκαρδιογράφημα, αξονική και μαγνητική τομογραφία) συνέβαλε

αφενός στην έγκαιρη διάγνωσή τους και αφετέρου στην αποτελεσματική αντιμετώπισή τους.

Οι μεταστατικοί καρδιακοί όγκοι είναι πιο συχνοί με συχνότητα σχεδόν 100πλάσια συγκριτικά με τους πρωτοπαθείς όγκους. Η βελτίωση των διαγνωστικών μέσων και η επιθετική χειρουργική θεραπεία των εντοπισμένων κακοήθων όγκων σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία βελτίωσε το προσδόκιμο επιβίωσης, αλλά αύξησε τη συχνότητα των μεταστατικών εστιών με τελική συνέπεια την αύξηση της συχνότητας και των καρδιακών μεταστάσεων². Οι συχνότερες καρδιακές μεταστάσεις παρατηρούνται στον καρκίνο του πνεύμονα και ακολουθούν ο καρκίνος του μαστού και του οισοφάγου, τα λεμφώματα, οι λευχαιμίες και τα κακοήγη μελανώματα. Τα τε-

¹Καρδιολογική Μονάδα, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο «Θεαγένειο», Θεσσαλονίκη. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Λαφάρας Χρήστος, Καρόλου Ντηλ 12, 54 623, Θεσσαλονίκη, e-mail: iatros_the@panafonet.gr

λευταία αντιπροσωπεύουν τους κακοήθεις όγκους με το υψηλότερο ποσοστό των καρδιακών μεταστάσεων. Ουσιαστικά, όμως, για τους περισσότερους συμπαγείς όγκους έχουν καταγραφεί—έστω και σπάνια— καρδιακές μεταστάσεις¹⁻⁵. Διήθηση της καρδιάς, επίσης, ανιχνεύεται στο 1/3 των ασθενών που πέθαναν από λευχαιμία. Ωστόσο, η απουσία ειδικών συμπτωμάτων και κλινικών σημείων σε συνδυασμό με το χαμηλό βαθμό της κλινικής υποψίας οδηγούν σε υποεκτίμηση της διάγνωσής τους⁶.

Εντόπιση

Τα νεοπλάσματα της καρδιάς είναι δυνατόν να εντοπίζονται στο επικάρδιο, το μυοκάρδιο, το ενδοκάρδιο ή και να έχουν πολλαπλή εντόπιση. Η συχνότερη εντόπιση των μεταστατικών εστιών είναι το επικάρδιο, όπου μπορεί να είναι μονήρεις, πολλαπλές ή να υπάρχει διάχυτη διήθηση του χιτώνα. Οι ενδομυοκαρδιακές μεταστάσεις είναι μονήρεις ή πολυεστιακές και εντοπίζονται συνήθως στο ελεύθερο τοίχωμα της αριστερής κοιλίας και το μεσοκοιλιακό διάφραγμα λόγω της μεγαλύτερης μυοκαρδιακής μάζας των κοιλιών είναι δυνατόν να προβάλλουν ενδοκοιλοτικά. Πρέπει να τονισθεί ιδιαίτερα ότι, εφόσον περιορίζονται στο περίτονο πέταλο του περικαρδίου, χωρίς επινέμηση στο επικάρδιο, τότε πρέπει να θεωρούνται εξωκαρδιακές μεταστάσεις. Τέλος, η διήθηση των βαλβίδων από τον όγκο είναι σπάνια και προκαλεί στένωση ή ανεπάρκεια σε μεμονωμένα περιστατικά.

Τρόποι μετάστασης

Οι καρδιακές μεταστάσεις συμβαίνουν λεμφογενώς, αιματογενώς, ή με άμεση ή ενδοφλέβια επέκταση. Η λεμφική οδός δίνει κυρίως μεταστάσεις στο περικάρδιο, ενώ η αιματογενής διασπορά στο μυοκάρδιο. Ο καρκίνος του πνεύμονα και του μαστού—λόγω της αυξημένης επίπτωσης και της τοπογραφίας— αποτελούν τους συνήθεις όγκους που δίνουν καρδιακές μεταστάσεις κυρίως με τη λεμφική οδό και όχι με απευθείας επέκταση. Έτσι εξηγείται η επιλεκτική διήθηση του περικαρδίου. Το κακόηθες μελάνωμα, τα λεμφώματα, οι λευχαιμίες και το σάρκωμα μεθίστανται αιματογενώς. Ο μεταστατικός καρκίνος από τον πνεύμονα στα επινεφρίδια μπορεί να οδηγήσει σε επινέμηση της κάτω κοίλης φλέβας και, κατόπιν, του δεξιού κόλπου και της δεξιάς κοιλίας, όπως συμβαίνει συνήθως στους πρωτοπαθείς

όγκους των επινεφριδίων και στο καρκίνο του νεφρού. Επιπλέον, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος, το λειομύωμα του ουρητήρα, το νεφροβλάστωμα και το φαιοχρωμοκύττωμα είναι δυνατόν να επεκταθούν μέσω της κάτω κοίλης φλέβας στο δεξιό κόλπο⁷⁻⁹. Σπάνια, το βρογχογενές καρκίνωμα εξαπλώνεται μέσω των πνευμονικών φλεβών στις αριστερές καρδιακές κοιλότητες¹⁰. Ο καρκίνος του πνεύμονα με επινέμηση της πνευμονικής αρτηρίας μπορεί να προκαλέσει πνευμονική αποφρακτική νόσο από νεοπλασματικά έμβολα¹¹.

Κλινικές εκδηλώσεις

Οι καρδιακές μεταστάσεις συνήθως παραμένουν κλινικά σιωπηρές, είτε καλύπτονται από τις γενικευμένες εκδηλώσεις του όγκου και ανιχνεύονται μεταθανάτια. Σε αναδρομικές μελέτες, παθολογοανατομικά τεκμηριωμένη καρδιακή συμμετοχή ανιχνεύεται μόνο στο 1/10 των ασθενών που πέθαναν λόγω της κακοήθειάς τους. Σημαντικό είναι ότι οι καρδιακές βλάβες βρέθηκαν πιο εκτεταμένες από τα αντίστοιχα κλινικά ευρήματα, αποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ της έκτασης των καρδιακών μεταστάσεων και των κλινικών εκδηλώσεών τους¹².

Όταν διαγιγνώσκεται η νεοπλασματική νόσος, μόνο σε μεμονωμένες περιπτώσεις ανιχνεύονται κλινικές καρδιακές μεταστάσεις¹³, ωστόσο σπάνια αποτελούν την πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου¹⁴. Συνήθως οι καρδιακές μεταστάσεις εκδηλώνονται κλινικά μετά αρκετά χρόνια από την διάγνωση του καρκίνου, όπως συμβαίνει στο σάρκωμα και το κακόηθες μελάνωμα^{15,16}.

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις είναι η εμφάνιση περικαρδιακής συλλογής, καρδιακής ανεπάρκειας ή βαλβιδικών παθήσεων καθώς και οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες. Οι μεταστάσεις στο περικάρδιο προκαλούν περικαρδίτιδα με παρουσία ορώδους ή αιματηρού περικαρδιακού υγρού. Η ταχεία παραγωγή του, λόγω της μικρής ευενδοτότητας του περικαρδίου, μπορεί να προκαλέσει δυνητικά θανατηφόρο καρδιακό επιπωματισμό και απαιτεί άμεση παρέμβαση με υποξιφοειδική κυρίως περικαρδιοκέντηση¹⁷⁻²⁰. Τα κύρια συμπτώματα και κλινικά σημεία είναι τα ακόλουθα: υπόταση, δύσπνοια, ταχυκαρδία, περιφερική κυάνωση, παράδοξος σφυγμός και πίεση, διάταση τραχηλικών φλεβών, επιγαστρική δυσφορία λόγω ηπατικής συμφόρησης και σημείο Kussmaul (παράδοξη αύξηση της φλεβικής πίεσης κατά τη διάρκεια της εισπνοής). Η νεοπλασματική περικαρδιακή συλλογή με συ-

μπίεση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τις ακόλουθες κλινικές καταστάσεις:

- Τοξική μυοκαρδιοπάθεια λόγω ευρείας χρήσης καρδιοτοξικών χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (ανθρακυκλίνες, τραστουζουμάμπη, κλπ),
- Σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας,
- Μικροαγγειακή πνευμονική διασπορά και δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση,
- Νεοπλασματική ηπατική νόσος με πυλαία υπέρταση.

Όταν η παραγωγή του περικαρδιακού υγρού είναι βραδεία παρατηρείται προοδευτική διάταση της περικαρδιακής κοιλότητας, χωρίς αντίστοιχη αύξηση της ενδοπερικαρδιακής πίεσης και η περικαρδιακή συλλογή παραμένει ασυμπτωματική. Η ενθυλάκωση του όγκου στο περικάρδιο μπορεί επίσης να προκαλέσει συμπτωτικά φαινόμενα από την καρδιά²¹.

Η διάχυτη διήθηση του μυοκαρδίου μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ η ανάπτυξη των μεταστάσεων ενδοκαρδιακά δυνατόν να προκαλέσει απόφραξη των χώρων εισόδου και εξόδου αμφοτέρων των κοιλιών και συνεπώς να μιμηθεί βαλβιδικές παθήσεις. Η διείσδυση των καρδιακών μεταστάσεων στο σύστημα αγωγής ή η διήθηση των στεφανιαίων αρτηριών είναι δυνατόν να προκαλέσουν πλήρη κολποκοιλιακό αποκλεισμό και συγκοπτικά επεισόδια ή στηθάγχη και ογκοεξαρτώμενο έμφραγμα μυοκαρδίου. Η συχνότερη αιτία της στεφανιαίας νόσου σε ογκολογικούς ασθενείς είναι η συνύπαρξη αθηροσκληρωτικών αποφρακτικών αλλοιώσεων στις στεφανιαίες αρτηρίες. Η συχνότερη αιτία ογκοεξαρτώμενου εμφράγματος είναι η εξωτερική συμπίεση μιας στεφανιαίας αρτηρίας, ενώ η εμβολή από νεοπλασματικά έμβολα είναι υπεύθυνη στο 35%. Ιδιαίτερα σε ασθενείς με μεταστατικά βλεννοεκκριτικά αδενοκαρκινώματα συχνά παρατηρούνται θρομβωτικού τύπου στεφανιαία επεισόδια στα πλαίσια διάχυτης ενδοαγγειακής πήξης. Επίσης, οι καρδιακές μεταστάσεις που αναπτύσσονται ενδοκαρδιακά μπορεί να προκαλέσουν εμβολικά επεισόδια λόγω και της συνυπάρχουσας υπερπηκτικότητας (πνευμονική εμβολή, αρτηριακές εμβολές)²¹.

Διάγνωση-Θεραπευτικές επιλογές

Δεν υπάρχουν ειδικές κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις για την ανίχνευση των καρδιακών μεταστάσεων σε διάχυτη νεοπλασματική νόσο. Ανάλογα με τη θέση και το μέγεθος τους μπορεί

να προκαλέσουν φυσήματα με χαρακτηριστική μεταβολή τους ανάλογα με την αλλαγή της θέσης του σώματος²². Τα διαστολικά φυσήματα αντικατοπτρίζουν την ογκοεξαρτώμενη απόφραξη της πλήρωσης της αριστερής ή δεξιάς κοιλίας, ενώ τα συστολικά φυσήματα την παρεμβολή των ενδοκαρδιακών μεταστάσεων στη σύγκλειση των κολποκοιλιακών βαλβίδων ή τη στένωση του χώρου εξόδου αμφοτέρων των κοιλιών. Ο καλπαστικός ρυθμός υποδηλεί την εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας, η περικαρδιακή τριβή περικαρδίτιδα και η μείωση ή εξαφάνιση των καρδιακών τόνων μεγάλη περικαρδιακή συλλογή^{6,19}. Σε ασθενείς με συμπτωματολογία οξείας περικαρδίτιδας αγνώστου αιτιολογίας κακοήθους αιτιολογία αναφέρεται στο 5-15% των περιπτώσεων κατά την πορεία της νόσου²³.

Τα παθολογικά ηλεκτροκαρδιογραφικά ευρήματα περιλαμβάνουν: Μη ειδικές διαταραχές επαναπόλωσης, κοιλιακές ή υπερκοιλιακές αρρυθμίες, διαταραχές της κολποκοιλιακής αγωγής, ανύψωση του διαστήματος ST με το κοίλο προς τα άνω χαρακτηριστική περικαρδίτιδας, χαμηλά δυναμικά και/ή ηλεκτρική εναλλαγή (περικαρδιακή συλλογή), κύματα Q είτε ως αποτέλεσμα ογκοεξαρτώμενου εμφράγματος του μυοκαρδίου είτε διήθησης του μυοκαρδίου από τον όγκο^{5,6}.

Η ακτινογραφία θώρακα μπορεί να αποκαλύψει αύξηση της καρδιακής σιλουέτας, λόγω περικαρδιακής συλλογής ή παρακαρδιακής ανάπτυξης του όγκου, πλευριτική συλλογή λόγω καρδιακής ανεπάρκειας ή συνύπαρξης πρωτοπαθούς καρκίνου του πνεύμονα, καθώς και μεταστατικές εστίες στο πνευμονικό παρέγχυμα ή οστικές μεταστάσεις του θωρακικού κλωθού.

Η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση των καρδιακών μεταστάσεων είναι το ηχοκαρδιογράφημα. Η διαθωρακική μελέτη ανιχνεύει με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία την πάχυνση του περικαρδίου (λόγω φλεγμονής ή διήθησης), την παρουσία (και εκτίμηση της βαρύτητας) της περικαρδιακής συλλογής και πιστοποιεί την κλινική εκδήλωση του καρδιακού επιπωματισμού. Παθολογικά ευρήματα θα πρέπει να θεωρηθούν:

- διαστολική συμπίεση του ελευθέρου τοιχώματος της δεξιάς κοιλίας,
- διαστολική σύμπτωση του δεξιού κόλπου,
- περικαρδιακή συλλογή > 20mm,
- καρδιά «δίκην αιώρας» (swinging heart syndrome).

Ο καρδιακός επιπωματισμός αντιμετωπίζεται με εκκενωτική υποξίφοειδική περικαρδιοκέντηση υπό ηχοκαρδιογραφικό έλεγχο, που είναι η πιο

αποτελεσματική μη επεμβατική μέθοδος, επαναλαμβάνεται εύκολα και χρησιμοποιείται ευρέως για την περαιτέρω παρακολούθηση των ασθενών. Η ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία φαίνεται να είναι η μέθοδος εκλογής στην αντιμετώπιση των υποτροπών της νεοπλασματικής περικαρδιακής συλλογής, ιδιαίτερα όταν είναι συνέπεια λεμφαγγειακής διασποράς^{17,20,21,24,27,28,30,32-34}. Πιθανόν να επιτυγχάνονται υψηλές συγκεντρώσεις των κυτταροστατικών φαρμάκων στην επιχώρια λεμφαγγειακή άλυσσο, με συνέπεια την άμεση θεραπευτική ανταπόκριση στην πλειονότητα των ασθενών και τις ελάχιστες συστηματικές και τοπικές ανεπιθύμητες ενέργειες^{17,21,33}.

Η κυτταρολογική εξέταση του περικαρδιακού υγρού είναι διαγνωστική και εμφανίζεται θετική στους περισσότερους ογκολογικούς ασθενείς. Ωστόσο, η προσβολή του περικαρδίου είναι δυνατόν να οφείλεται σε μετακτινικό τραύμα, λόγω προηγούμενης ακτινοβολίας στο μεσαύλιο και/ή στο αριστερό ημιθώρακιο, σε ιογενή, φυματιώδη ή μυκητιασική περικαρδίτιδα συνέπεια της ανοσοκαταστολής και φαρμακευτικής αιτιολογίας (ανθρακυκλίνες, κυκλοφωσφαμίδη)²⁵. Οι ψευδώς αρνητικές κυτταρολογικές εξετάσεις οδήγησαν στη βελτίωση των διαγνωστικών μεθόδων. Η μέτρηση του καρκινικού εμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και του CYFRA 21-1, ο προσδιορισμός των αποπτωτικών δεικτών (κασπάσες III και VIII, κυκλίνη E), των δεικτών του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (P-53, Ki-67) και στοχοθεραπείας (c-erb-B2) μπορεί να βοηθήσουν τόσο στη διάγνωση, όσο και στη θεραπεία της νεοπλασματικής περικαρδίτιδας²⁶. Η βιοψία του περικαρδίου με περικαρδιοσκόπηση, μεσοθωρακοσκόπηση ή θωρακοτομή εμφανίζει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια.

Εναλλακτική θεραπευτική στρατηγική αποτελούν η υποξυφοειδική περικαρδιοτομή ή η διενέργεια πλευροπερικαρδιακού παράθυρου, οι οποίες είναι επεμβατικές μέθοδοι, ενέχουν τον κίνδυνο διασποράς της νόσου και δυσκολία στην εφαρμογή ενδοκοιλοτικής χημειοθεραπείας¹⁷.

Η μυοκαρδιακή ισχαιμία είναι το παθοφυσιολογικό υπόστρωμα για την κλινική εκδήλωση της στεφανιαίας νόσου. Η υποκείμενη αθηρωμάτωση

σε συνδυασμό με επιβαρυντικούς εξωκαρδιακούς παράγοντες της μυοκαρδιακής αιμάτωσης (αναιμία, υποξία, υπεργλοιότητα και καρδιοτοξικότητα των αντινεοπλασματικών φαρμάκων) καθορίζουν την κλινική εικόνα των διαφόρων μορφών στηθάγχης ή του εμφράγματος του μυοκαρδίου. Σε ασθενείς με προχωρημένο στάδιο κακοήθειας, δεν ενδείκνυται η επιθετική αντιμετώπιση των στεφανιαίων επεισοδίων, διότι μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο επιπλοκών. Η θρομβολυτική αγωγή στην αντιμετώπιση του οξέος εμφράγματος, έχει τη θέση της σε ορισμένους ογκολογικούς ασθενείς, όπου δεν υπάρχει αντένδειξη από την πρωτοπαθή νόσο, έχουν ικανοποιητικό προσδόκιμο επιβίωσης και δεν παρουσιάζουν αιμορραγική διάθεση.

Οι ενδοκαρδιακές μεταστάσεις (>3 mm) μπορούν αν ανιχνευθούν και να εκτιμηθούν ως προς το μέγεθος, τη θέση και τη παρεμβολή τους στην καρδιακή λειτουργία. Η χρήση δεύτερης αρμονικής στη διαθωρακική ηχοκαρδιογραφική μελέτη βελτιώνει την απεικόνιση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με κακό ηχοκαρδιογραφικό παράθυρο λόγω παχυσαρκίας, κατασκευής του θωρακικού κλωβού ή προηγούμενης επέμβασης στο θώρακα³⁵. Η διοισοφάγεια ηχοκαρδιογραφική μελέτη είναι ανώτερη της διαθωρακικής στην εκτίμηση των περικαρδιακών και/ή των παρακαρδιακών μεταστάσεων³⁶.

Συμπληρωματικές διαγνωστικές μέθοδοι αποτελούν η αξονική και μαγνητική τομογραφία. Προσφέρουν πρόσθετες πληροφορίες που αφορούν στην ακριβή θέση και τη λειτουργία των καρδιακών μεταστάσεων. Η αξονική τομογραφία είναι ανώτερη στο διαχωρισμό ασβέστωσης από λίπος, ενώ η πολυεπίπεδη μαγνητική τομογραφία καθορίζει ευκρινώς την καρδιά, το περικάρδιο, το μεσοθώρακιο και τους πνεύμονες. Επίσης, διασαφηνίζει τις παθοφυσιολογικές δράσεις των μεταστάσεων στην καρδιακή λειτουργία. Και οι δύο διαγνωστικές μέθοδοι επιβεβαιώνουν τη διάγνωση με την προσθήκη ενδοφλεβίως σκιαστικού, που διακρίνει με σαφήνεια τον όγκο από το μυοκάρδιο, τους θρόμβους ή τα τεχνικά σφάλματα (artifacts) που οφείλονται στη ροή του αίματος³⁷⁻³⁹.

ABSTRACT

C. LAFARAS, TH. BISCHINIOTIS: **The metastatic cardiac disease.**

Cardiac neoplasms are not so rare in clinical practice, as in the past. Metastases to the heart are far more common than primary cardiac tumours. The various frequencies of primary and secondary malignant tumors vary from report to report, approximately 1% in most autopsy

series and 4% in cancer patient's autopsies. The presence of metastatic tumor to the heart usually indicates widespread disease. Symptoms are non specific and depend on the site and extent of the lesions. They occur late in the disease and affect few patients, especially secondary neoplasms take their course so fast that they cannot become symptomatic. The signs of cardiac neoplasms are divided into systemic symptoms (fever, arthralgias and myalgias), cardiac symptoms (congestive heart failure, arrhythmia, chest pain) and uncommon embolisms. Diagnosis is actually made easier with transthoracic and transoesophageal echocardiography. Cardiac MRI and CT scan are helpful to estimate vessels and pericardium involvement. Treatment varies depending on the pathology of the primary tumor. Due to its poor prognosis, treatment of cardiac metastases is restricted to best supportive care and symptomatic relief. The aim of this article is to review the metastatic pathways, clinical presentation, diagnostic challenges and treatment strategies of metastatic cardiac tumors. **Forum of Clinical Oncology 5 (2):177-182, 2006.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- MacGee W. Metastatic and invasive tumours involving the heart in a geriatric population: A necropsy study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1991; 419: 183–189.
- Lam KY, Dickens P, Chan ACL. Tumors of the heart. A 20-year experience with a review of 12485 consecutive autopsies. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 1027–1031.
- Renders F, Vanderheyden M, Andries E. Secondary cardiac tumour originating from laryngeal carcinoma: case report and review of the literature. *Acta Cardiol* 2005;60(1):57-60
- Feys A, Herregods MC, Ector H. Cardiac metastasis from a stage IIIb cervix carcinoma. *Acta Cardiol* 2005;60(1):73-5.
- Kobayashi M, Okabayashi T, Okamoto K, et al. Clinicopathological study of cardiac tamponade due to pericardial metastasis originating from gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):6899-904.
- K. Reynen, U. Kpckeritz and R. H. Strasser. Metastases to the heart. *Annals of Oncology* 2004; 15:375-381.
- Sun JP, Asher CR, Xu Y et al. Inferior vena caval masses identified by echocardiography. *Am J Cardiol* 1999; 84: 613–615.
- Kojiro M, Nakahara H, Sugihara S et al. Hepatocellular carcinoma with intraatrial tumor growth. A clinicopathological study of 18 autopsy cases. *Arch Pathol Lab Med* 1984; 108: 989–992.
- Rote AR, Flint LD, Ellis FH. Intracaval recurrence of pheochromocytoma extending into right atrium. Surgical management using extracorporeal circulation. *N Engl J Med* 1977; 296: 1269–1271.
- McDonald S, Heather JC. Neoplastic invasion of the pulmonary veins and left auricle. *J Pathol Bacteriol* 1939; 48: 533–543.
- Timmis AD, Smallpeice C, Davies AC et al. Intracardiac spread of intravenous leiomyomatosis with successful surgical excision. *N Engl J Med* 1980; 303: 1043–1044.
- Malaret GE, Aliaga P. Metastatic disease to the heart. *Cancer* 1968; 22: 457–466.
- Kutalek SP, Panidis IP, Kotler MN et al. Metastatic tumors of the heart detected by two-dimensional echocardiography. *Am Heart J* 1985; 109: 343–349.
- Aggarwal P, Sharma SK. Cardiac tamponade as the initial presentation of malignancy. *Int J Cardiol* 1989; 22: 157–159.
- Bischiniotis T, Andreadis C, Zavos C, et al. Non-invasive cardiologic findings in patients with malignant melanoma. *Melanoma Res* 2005, 15:441–446.
- Hoffmann U, Globits S, Frank H. Cardiac and paracardiac masses. Current opinion on diagnostic evaluation by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1998; 19: 553–563,
- Bischiniotis T, Lafaras C, Platogiannis D, Moldovan L, Barbetakis N, Katseas G. Intrapericardial administration of Cisplatin after Pericardial Drainage in Patients with lung adenocarcinoma and malignant cardiac tamponade. *Hell J Cardiol* 2005; 46: 324-329.
- Kisselbach C, Ristic AD, Pankuweit S, Karatolius K, Maisch B. Women and pericardial neoplastic manifestations of the heart and pericardium. *Herz* 2005;30 (5):409-415.
- Maghfoor I, Doll DC, Yarbro JW. Effusions. In: Abeloff MD, Armitage JO, Lichter ASNiederhuber JE (eds) *Clinical Oncology*. Churchill Livingstone. New York 2000; 922-949.
- Tomkowski WZ, Wisniewska J, Szturmowicz M, Kuca P, Burakowski J, Kober J, FijalkowskaA.

- Evaluation of intrapericardial cisplatin administration in cases with recurrent malignant pericardial effusion and cardiac tamponade. *Support Care Cancer* 2004; 12: 53-57.
21. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, Erbel R, Rienmuller R, Adler Y, Tomkowski WZ, Thiene G, Yacoub MH; Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J*. 2004; 25(7):587-610.
 22. Esper RJ, Machado RA, Schapira L et al. Loud systolic and diastolic murmurs originating on a right atrial metastatic tumor. *Chest* 1987; 91: 926-927
 23. Imazio M, Demichelis B, Parrini I, Favro E, Beqaraj F, Cecchi E, Pomari F, Demarie D, Ghisio A, Belli R, Bobbio M, Trincherio R. Relation of acute pericardial disease to malignancy. *Am J Cardiol*. 2005 Jun 1;95(11):1393-1394.
 24. Martinoni A, Cipolla CM, Cardinale D, Civelli M, Lamantia G, Colleoni M, Fiorentini C. Long-term results of intrapericardial chemotherapeutic treatment of malignant pericardial effusions with thiotepa. *Chest*. 2004; 126(5):1412-1416.
 25. Fine DM, Tobias AH, Jacob KA. Use of pericardial fluid pH to distinguish between idiopathic and neoplastic effusions. *J Vet Intern Med* 2003; 17(4):525-9.
 26. Szturmowicz M, Tomkowski W, Fijalkowska A, Kupis W, et al. Diagnostic utility of CYFRA 12-1 and CEA assays in pericardial fluid for the recognition of neoplastic pericarditis. *Int J Biol Markers* 2005, 20 (1):43-49.
 27. Musch E, Gremmler B, Nitsch J, Rieger J, Malek M, Chrissafidou A. Intrapericardial instillation of mitoxantrone in palliative therapy of malignant pericardial effusion. *Onkologie* 2003; 26(2):135-139.
 28. Maisch B, Ristic AD, Seferovic PM. New directions in diagnosis and treatment of pericardial disease. A project of the Task force on Pericardial Disease of the World Heart Federation. *Herz*. 2000; 25(8):769-780.
 29. Maisch B, Ristic AD, Pankuweit S, Neubauer S, Moll R. Neoplastic pericardial effusion. Efficacy and safety of intrapericardial treatment with cisplatin. *Eur Heart J* 2002; 23: 625-631.
 30. Bishiniotis TS, Antoniadou S, Katseas G, Mouratidou D, Litos AG, Balamoutsos N. Malignant cardiac tamponade in women with breast cancer treated by pericardiocentesis and intrapericardial administration of Thiotepa. *Am J Cardiol* 2000; 86: 362-364.
 31. Lee NY, Yang PC, Chang DB. Ultrasound guided pericardial drainage and intrapericardial instillation of mitomycin C for malignant pericardial effusion. *Thorax* 1994; 49: 594-595.
 32. Colleoni M, Martinelli G, Beretta F: Intracavitary chemotherapy with thiotepa in malignant pericardial effusions: an active and well-tolerated regimen. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2371-2376.
 33. Zwischenberger JB, Sanker AB, Lee R: Malignant pericardial effusion, in Pass HJ, Mitchell JB, Johnson DH, Turrisi AT, Minna JD (eds): Lung cancer. Principles and practice. Lippincott. Philadelphia, 2000; 1038-1046.
 34. Norum J, Lunde P, Aasebo U, Himmelmann A: Mitoxantrone in malignant pericardial effusion. *J Chemother* 1998; 10:399-404.
 35. Λαφάρας Χ, Πλατογιάννης Δ, Αντωνιάδου Σ, Ανίσσογλου Σ, Χατζηκρανιώτης Α, Μπισχιλιώτης Θ. Ο ρόλος της διαθωρακικής ηχοκαρδιογραφίας με δεύτερη αρμονική στην ανίχνευση καρδιακών μεταστάσεων. *Ανακοίνωση στο 13^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ογκολογίας*, Αθήνα 2005, *abstract*: 81.
 36. Lestuzzi C, Nicolosi GL, Mimo R et al. Usefulness of transesophageal echocardiography in evaluation of paracardiac neoplastic masses. *Am J Cardiol* 1992; 70: 247-251.
 37. Hoffmann U, Globits S, Frank H. Cardiac and paracardiac masses. Current opinion on diagnostic evaluation by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J* 1998; 19: 553-563.
 38. Restrepo CS, Largoza A, Lemos DF, Diethelm L, Koshy P, Castillo P, Gomez R, Moncada R, Pandit MCT and MR imaging findings of malignant cardiac tumors. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2005; 34(1) :1-11.
 39. Luna A, Ribes R, Caro P, Vida J, Erasmus JJ. Evaluation of cardiac tumors with magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*. 2005 ;15(7):1446-55.

Αποτελέσματα από τη χορήγηση Ιφοσφαμίδης, Καρβοπλατίνης, Ετοποσιδης (ICE) σε παιδιά με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους*

Ε. Παπακωνσταντίνου[‡], Β. Σίδη[†], Α. Καρακόλη[†], Γ. Άρσος[‡], Δ.Ε. Κολιούσкас[†]

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Ο συνδυασμός Ιφοσφαμίδης (I) και Ετοποσιδης (E) έχει χρησιμοποιηθεί με καλά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση ασθενών με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς στη θεραπεία κακοήθεις συμπαγείς όγκους της παιδικής ηλικίας. Η προσθήκη της Καρβοπλατίνης (C) (σχήμα ICE) ίσως βελτιώνει της ανταπόκριση στη θεραπεία. Ο σκοπός αυτής της μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η τοξικότητα του χημειοθεραπευτικού σχήματος ICE σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους. **Ασθενείς και μέθοδοι:** Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 14 (7 αγόρια, 7 κορίτσια) ασθενείς, κατά το διάστημα 1996-2001. Η διάμεση ηλικία ήταν 4,5 χρόνων κατά την αρχική διάγνωση και 6,5 χρόνων (5 μηνών-16 χρόνων) κατά την έναρξη της θεραπείας με ICE. Οι διαγνώσεις ήταν: όγκος Wilms (5), νευροβλάστωμα (1), ραβδομυοσάρκωμα (3), Ca επιφάρυγγα (1), σάρκωμα Ewing (1), ηπατοβλάστωμα (1), ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (1), ραβδοειδής όγκος του νεφρού (1). Το σχήμα ICE, (Ιφοσφαμίδη 1,5gr/m², μέρες 1-3, Ετοποσιδη 100mg/m², μέρες 1-3 και Καρβοπλατίνη 300mg/m², μέρα 3), χορηγούνταν ανά 21–28 ημέρες. **Αποτελέσματα:** Στους ασθενείς χορηγήθηκαν 91 κύκλοι ICE. Ο διάμεσος αριθμός χημειοθεραπευτικών κύκλων ανά ασθενή ήταν 6 (διακύμανση 1–12 κύκλοι). Η συνολική ανταπόκριση ήταν 64%. Με πλήρη ανταπόκριση απάντησαν 5/14 (36%) και με μερική 4/14 (28%) ασθενείς. Η τοξικότητα της χημειοθεραπείας ήταν κυρίως αιματολογική, με ουδετεροπενία Grade III και IV και θρομβοπενία Grade III και IV. Σε 3 (21,4%) ασθενείς σημειώθηκε νεφροτοξικότητα με μείωση του GFR. **Συμπέρασμα:** Αν και το υλικό της μελέτης είναι μικρό, φαίνεται ότι το σχήμα ICE είναι δραστικό σε πτωχής πρόγνωσης όγκους της παιδικής ηλικίας, χωρίς σημαντική τοξικότητα. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (2):183-188.**

*Η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά στο 11ο Παλλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας, 2002. Δημοσιεύθηκε περίληψη στο περιοδικό «Βήμα Κλινικής Ογκολογίας (Τόμος 5 – σελ. 181, Νο 91, Συμπλήρωμα 2002).

[‡]Παιδοογκολογική Κλινική, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. [†]Εργαστήριο Πυρηνικής Ιατρικής Ιατρικού Τμήματος ΑΠΘ, Ιπποκράτειο Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Υπεύθυνη αλληλογραφίας: Ευγενία Παπακωνσταντίνου, Κασσάνδρου 40, Πανόραμα Θεσσαλονίκης, Τηλ: 2310345137, Fax:2310866634, E-mail: paedonc@autom.teithe.gr

Εισαγωγή

Η πτωχή πρόγνωση για τα παιδιά με συμπαγείς όγκους που υποτροπιάζουν στη διάρκεια ή μετά τη χημειοθεραπεία έχει οδηγήσει σε συνεχή έρευνα για νέους ενεργούς παράγοντες ή συνδυασμούς παραγόντων. Η Ιφοσφαμίδη (I)¹⁻⁶ - ανάλογο της κυκλοφωσφαμίδης- και η Ετοποσιδη (E)⁷ -ημισυνθετικό παράγωγο της ποδοφυλλοτοξίνης, έχουν αναγνωρισθεί ως αποτελεσματικοί

χημειοθεραπευτικοί παράγοντες στη θεραπεία των υποτροπιάζοντων παιδιατρικών όγκων. Ο συνδυασμός I και E έχει δείξει πολύ καλύτερες ανταποκρίσεις συγκριτικά με τη μονοθεραπεία καθενός παράγοντα⁸⁻¹⁰. Η καρβοπλατίνη (C) -ανάλογο της πλατίνας, είναι επίσης δραστική για ορισμένους συμπαγείς όγκους¹¹⁻¹³. Ο συνδυασμός C με I/E (σχήμα ICE) δοκιμάστηκε σε μελέτες φάσης II σε υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς κακοήθεις όγκους της παιδικής ηλικίας· οι παρατηρηθείσες ανταποκρίσεις ήταν >50%¹⁴⁻¹⁹.

Στη παρούσα μελέτη κατατίθεται η εμπειρία της αποτελεσματικότητας και τοξικότητας του σχήματος ICE σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους από ένα Παιδιατρικό-Ογκολογικό κέντρο.

Ασθενείς και Μέθοδοι

Κριτήρια ένταξης

Στη μελέτη μας το ICE χρησιμοποιήθηκε σαν θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς συμπαγείς όγκους με πτωχή πρόγνωση. Μελετήθηκαν αναδρομικά τα δεδομένα των ασθενών του Παιδοογκολογικού τμήματος του Ιπποκρατείου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης που έλαβαν το ICE από τον Ιούλιο του 1996 μέχρι τον Δεκέμβριο του 2001. Απαραίτητες προϋποθέσεις για την ένταξη στο θεραπευτικό πρωτόκολλο ήταν: ικανοποιητική καρδιακή, ηπατική, νεφρική και μυελική (ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνια >1000/mm³ και αιμοπετάλια >100000/mm³) λειτουργία. Δεν είχε προηγηθεί χορήγηση και των 3 φαρμάκων του ICE σε κανέναν ασθενή. Ασθενείς, στους οποίους είχε προηγηθεί μεμονωμένη χορήγηση των φαρμάκων του συνδυασμού, δεν εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Χημειοθεραπεία, έλεγχος τοξικότητας

Το ICE αποτελούνταν από I 1,5gr/m², μέρες 1-3, E 100mg/m², μέρες 1-3 και C 300mg/m², μέρα 3. Η I χορηγούνταν διαλυμένη σε φυσιολογικό ορό με ενδοφλέβια έγχυση 1 ώρας. Ενυδάτωση με 3 lit/m² χορηγούνταν πριν την έναρξη και στη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καθώς και Mesna (2-μερκαπτοαιθανοσουλφάτη) για προστασία των νεφρών σε 0, 3, 6 και 9 ώρες σε έγχυση 15 λεπτών. Η E χορηγούνταν διαλυμένη σε φυσιολογικό ορό σε 3ωρη έγχυση. Η C χορηγούνταν διαλυμένη σε δεξτρόζη 5% σε έγχυση 1 ώρας. Αυξητικός παράγοντας των ουδετερο-

φίλων (Granulocyte Colony Stimulating Factor, G-CSF) σε δόση 5μg/kg/μέρα επιτρεπόταν επί ουδετεροπενίας και μέχρι να παρατηρηθεί άνοδος των ουδετεροφίλων >1000/mm³. Οι κύκλοι χημειοθεραπείας επαναλαμβάνονταν ανά 21 ημέρες ή αργότερα, όταν είχε επέλθει αιματολογική ανάκαμψη. Κατά τη διάρκεια μυελοκαταστολής οι εξετάσεις αίματος γίνονταν κάθε 1-3 ημέρες. Οι ηλεκτρολύτες του ορού μετριόταν καθημερινά κατά τη χορήγηση του σχήματος, ενώ έλεγχος της ηπατικής και νεφρικής λειτουργίας γινόταν ανά εβδομάδα. Τα ούρα ελέγχονταν για αιμοσφαιρίνη τις ημέρες της χημειοθεραπείας. Ανά 2 κύκλους χημειοθεραπείας γινόταν έλεγχος της σπειραματικής λειτουργίας με μέτρηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) με ⁵¹Cr-EDTA. Η μέτρηση του GFR γινόταν με τη μέθοδο των δύο δειγμάτων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της EANM²⁰. Η τοξικότητα εκτιμήθηκε με βάση τα κριτήρια της WHO.

Εκτίμηση της απάντησης

Οι μελέτες για την εκτίμηση της έκτασης της νόσου περιελάμβαναν αξονική ή μαγνητική τομογραφία και σπινθηρογράφημα οστών με ^{99m}Tc-methylene diphosphonate (^{99m}Tc-MDP). Σε ασθενείς με νευροβλάστωμα γίνονταν μέτρηση και των επιπέδων των κατεχολαμινών ούρων, σπινθηρογράφημα με ¹²³I-MIBG και εξέταση του μυελού των οστών από τις οπίσθιες άνω λαγόνιες άκανθες με μυελόγραμμα και ιστολογική εξέταση. Εκτίμηση της αποτελεσματικότητας του ICE γινόταν ανά 2 κύκλους χημειοθεραπείας.

Οι ορισμοί για την ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία ήταν: Πλήρης ύφεση, η εξαφάνιση του όγκου κατά 100%, χωρίς εμφάνιση νέων εστιών, μερική ύφεση η μείωση του μετρήσιμου όγκου ≥ 50% χωρίς εμφάνιση νέων εστιών. Μη απάντηση ή σταθερή νόσος: η υποχώρηση του μετρήσιμου όγκου <25% ή η μη υποχώρηση του όγκου. Πρόοδος νόσου, η αύξηση του μεγέθους του όγκου >25% ή εμφάνιση νέων εστιών.

Διακοπή της θεραπείας γινόταν σε εμφάνιση προόδου της νόσου.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά ασθενών

Στη μελέτη εντάχθηκαν 14 ασθενείς (7 αγόρια και 7 κορίτσια). Η διάμεση ηλικία ήταν 4,5

ετών κατά την αρχική διάγνωση και 6,5 ετών (5 μηνών–16 χρόνων) κατά την έναρξη της θεραπείας με ICE. (Πίνακας 1). Οι πρωτοπαθείς όγκοι ήταν: όγκος Wilms σε 5 ασθενείς, νευροβλάστωμα σε 1, ραβδομυοσάρκωμα σε 3, καρκίνος επιφάρυγγα σε 1, σάρκωμα Ewing σε 1, ηπατοβλάστωμα σε 1, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε 1 και ραβδοειδής όγκος του νεφρού σε 1 ασθενή.

Κατά την έναρξη της θεραπείας με ICE 4 ασθενείς είχαν ανθεκτική νόσο και 10 είχαν υποτροπή της νόσου. Τρεις ασθενείς εμφάνιζαν μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση. Ανθεκτική θεωρήθηκε η νόσος όταν δεν παρουσίαζε ύφεση >25% με την αρχική χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής. Ο διάμεσος χρόνος υποτροπής μετά την αρχική διάγνωση για τους 10 ασθενείς με υποτροπή ήταν 20 μήνες (4-29μήνες). Τέσσερις ασθενείς είχαν λάβει προηγουμένως περισσότερους από 6 κύκλους χημειοθεραπείας. Δυο ασθενείς έλαβαν το σχήμα μετά προηγηθείσα μεγαθεραπεία. Ένας ασθενής είχε λάβει I πριν 14 μήνες, 3 ασθενείς είχαν λάβει E πριν 13 μήνες και 3 ασθενείς C πριν 21 μήνες. Χορηγήθηκαν συνολικά 91 κύκλοι ICE. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων χημειοθεραπείας ανά ασθενή ήταν 6 (διακύμανση: 1-12 κύκλοι).

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών

Χαρακτηριστικό	No	%
Φύλο		
άρρεν	7	50
θήλυ	7	50
Ηλικία (έτη)		
διάμεση	6,5	
εύρος	5 μηνών–16 ετών	
Προηγηθείσα Χ/Θ		
>6 κύκλοι	4	28
μεγαθεραπεία	2	14
Ιφροσαμίδα	1	7
Ετοποσίδη	3	21
Καρβοπλατίνη	3	21
Πρωτοπαθής εστία		
όγκος Wilms	5	36
ραβδομυοσάρκωμα	3	21
νευροβλάστωμα	1	7
καρκίνος επιφάρυγγα	1	7
ηπατικοί όγκοι	2	14
σάρκωμα Ewing	1	7
ραβδοειδής όγκος νεφρού	1	7
Κατάσταση νόσου		
ανθεκτική	4	28
υποτροπή	10	72
μεταστατική	3	21

Τοξικότητα

Η κύρια τοξικότητα από το σχήμα ήταν η αιματολογική και φαίνεται αναλυτικά στον Πίνακα 2. Η μυελοκαταστολή εμφανιζόταν συνήθως την 2^η εβδομάδα κάθε κύκλου. Δεν υπήρξε ένδειξη συσσώρευσης τοξικότητας, καθώς δεν ανιχνεύθηκε διαφορά στην εμφάνιση του ναδιρ είτε στα αιμοπετάλια είτε στο χρόνο ανάκαμψης μεταξύ 1^{ου} και 2^{ου} κύκλου θεραπείας. Η ουδετεροπενία ήταν η συχνότερη αιματολογική τοξικότητα. Σημειώθηκαν 6 επεισόδια λοιμώξεων μικροβιαμίας κατά τους 91 κύκλους ICE, σε 4 ασθενείς. Οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν ήταν σε έναν ασθενή εντεροβακτηρίδιο, σε ένα ψευδομονάδα και σε δυο επιδερμικοί σταφυλόκοκκοι. Ακόμη, 5 ασθενείς παρουσίασαν πυρετό με ουδετεροπενία χωρίς θετικές καλλιέργειες. Όλοι οι ασθενείς απάντησαν γρήγορα στην αντιμικροβιακή θεραπεία. Η ναυτία και οι έμετοι ήταν ήπιοι και καλά ελεγχόμενοι με αντιεμετικά.

Σε 3 από τους ασθενείς μας διαπιστώθηκε μείωση του GFR. Πριν τη χημειοθεραπεία η μέση τιμή \pm SD του GFR ήταν 91.9 ± 21.7 ml/min/1.73m² που μειώθηκε στο 55.3 ± 13.5 ml/min/1.73m² στη διάρκεια της θεραπείας. Η αναλογική διαφορά των μέσων τιμών (Mean) ήταν 35.8 ± 26 % ($p=0,1$).

Απάντηση

Η συνολική απάντηση στο ICE ήταν 64%. Συνολικά ανταποκρίθηκαν 9 (64%) ασθενείς. Πλήρης ύφεση παρατηρήθηκε σε 5 (36%) ασθενείς και μερική ύφεση σε 4 (28%). Η απάντηση ήταν γενικά ταχεία, καθώς 5 ασθενείς (55%) απάντησαν μετά 1 κύκλο θεραπείας και 4 (40%) μετά 2 κύκλους. Οι καλύτερες απαντήσεις παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ηπατοβλάστωμα και σάρκωμα Ewing. Σημειωτέον, ότι παρατηρήθηκε πλήρης ύφεση σε 1 ασθενή με μεταστατική νόσο.

Πίνακας 2. Αιματολογική τοξικότητα

Τοξικότητα	Grade III/IV (% κύκλων)
Αναμία	12
Ουδετεροπενία	82
Θρομβοπενία	78
Εμπύρετη μυελοκαταστολή	6,6
Χρόνος ανάνηψης (μέρες από ΧΜΘ)	
ουδετερόφιλα	21 (8-27)
αιμοπετάλια	26 (11-32)

Επίσης, είναι σημαντικό, ότι 2 ασθενείς που ήλθαν σε ύφεση έλαβαν το ICE μετά προηγηθείσα μεγαθεραπεία. Μετά την επίτευξη μερικής ύφεσης 4 ασθενείς προχώρησαν σε χειρουργική επέμβαση, 3 σε ακτινοθεραπεία, ενώ μια ασθενής υποβλήθηκε με επιτυχία σε μεταμόσχευση ήπατος. Ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης των ασθενών ήταν 23 μήνες (5-62 μήνες). Η διάμεση επιβίωση ελεύθερης νόσου έφτασε τους 12 μήνες (διακύμανση: 4-62 μήνες). Μετά από τη διακοπή της θεραπείας 5 ασθενείς υποτροπίασαν. Η διάμεση διάρκεια της ύφεσης ήταν 12 μήνες (3-18μήνες). Συνολικά 9 ασθενείς κατέληξαν από πρόοδο της νόσου. Επιβιώνουν μέχρι σήμερα 5 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3 βρίσκονται σε συνεχή πλήρη ύφεση για 2 χρόνια, ενώ 2 είναι στη ζωή με σταθερή νόσο.

Συζήτηση

Η πλειονότητα των ασθενών μας είχαν ανθεκτική νόσο και κατά την έναρξη της μελέτης είχαν μεγάλο φορτίο νόσου και ορισμένοι μεταστατική νόσο. Ο συνδυασμός των 3 φαρμάκων σαν σχήμα ICE έχει χορηγηθεί από το Children's Cancer Group (CCG) και το Pediatric Oncology Group (POG) σε παιδιά με ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους^{16,17,18}. Το POG Group δεν χρησιμοποιούσε αιμοποιητικό αυξητικό παράγοντα και οι δόσεις των 3 φαρμάκων ήταν σημαντικά χαμηλότερες με 50%, 79% και 60% των I, C και E αντίστοιχα, σε σχέση με τις δόσεις των CCG μελετών.

Σαν μονοθεραπεία, η I προκαλεί απάντηση στο 25–52% των ασθενών, η C στο 8–33%, η E στο 6–73% σε ασθενείς με υποτροπιάζοντες όγκους. Αναφέρεται ότι ο συνδυασμός I-E προκαλεί απάντηση στο 30% των ασθενών¹⁸. Η προσθήκη της C στον συνδυασμό I-E φαίνεται να ενισχύει τη δραστηριότητα, δεδομένου ότι οι περισσότερες μελέτες με χορήγηση ICE έδειξαν ανταποκρίσεις στο 53–59% των ασθενών^{21–26}. Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι το ICE προκάλεσε συνολικές ανταποκρίσεις στο 64% των ασθενών. Αυτό θεωρείται ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς οι ασθενείς μας είχαν μεταστατική νόσο, μεγάλο νεοπλασματικό φορτίο και/ή προηγούμενη έκθεση σε παρατεταμένη εντατική χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός ICE φάνηκε να έχει μεγαλύτερη αντινεοπλασματική δράση

κυρίως έναντι του ηπατοβλαστώματος και του σαρκώματος Ewing στους ασθενείς μας.

Προηγούμενη χορήγηση ενός από τα κυτταροστατικά σε 5 ασθενείς μας δεν φάνηκε να προσδίδει ανθεκτικότητα στο σχήμα ICE, παρατήρηση που έχει επισημανθεί και από άλλους ερευνητές που χρησιμοποίησαν τον ίδιο συνδυασμό¹⁷.

Κατά τη χορήγηση του ICE σε παιδιά με ανθεκτικούς ή υποτροπιάζοντες συμπαγείς όγκους, από τα CCG και POG η συχνότητα της ουδετεροπενίας III και IV grade ήταν παρόμοια, ενώ της θρομβοπενίας ήταν μεγαλύτερη στα CCG δοσολογικά σχήματα με τις μεγαλύτερες δόσεις^{16–18}. Επιπλέον, η αιματολογική τοξικότητα επηρεαζόταν από τη χρήση και τη δόση των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων^{27,28}. Στη μελέτη μας η μυελοκαταστολή ήταν η κυρίαρχη τοξικότητα του ICE, καθώς 87% των ασθενών ανέπτυξαν σοβαρή ουδετροπενία και 70% των ασθενών σοβαρή θρομβοπενία.

Η νεφρική βλάβη είναι η κύρια μη αιματολογική τοξικότητα. Συνήθως περιγράφεται παροδική πρωτεϊνουρία και μείωση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR)²⁹. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται και σωληνιακή νεφρική δυσλειτουργία Fanconi³⁰. Σε 3 από τους ασθενείς μας διαπιστώθηκε μείωση του GFR από 91.9 ± 21.7 ml/min/1.73m² πριν τη χημειοθεραπεία σε 55.3 ± 13.5 ml/min/1.73m² στη διάρκεια της θεραπείας. Η αναλογική διαφορά των μέσων τιμών είχε μικρή στατιστική σημασία ($p=0.1$), πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού ασθενών της μελέτης μας.

Συμπερασματικά, το σχήμα ICE, σαν θεραπεία διάσωσης, προκάλεσε σημαντικό αριθμό υφέσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς με συμπαγείς όγκους, χωρίς σημαντική τοξικότητα, πλην της μυελοκαταστολής. Φαίνεται ότι είναι δραστικός συνδυασμός σε παιδιά με υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς κακοήθεις συμπαγείς όγκους. Η συχνότητα των εμφανιζομένων λοιμώξεων θεωρείται αποδεκτή. Η νεφρική βλάβη είναι η κύρια μη αιματολογική τοξικότητα, γι' αυτό η νεφρική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται σχολαστικά στη διάρκεια της θεραπείας. Τέλος η χρήση των αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων μπορεί να περιορίσει την αιματολογική τοξικότητα και τον αριθμό των συνδεομένων με αυτή λοιμώξεων.

ABSTRACT

E. PAKONSTANTINOY, V. SIDI, A. KARAKOLI, G. ARSOS, D. E. KOLIOUSKAS: Results after chemotherapy with Ifosfamide, Carboplatin, and Etoposide regimen (ICE) in children with recurrent or resistant solid tumors

The combination of Ifosfamide (I) and Etoposide (E) is effective as salvage therapy in patients with recurrent or resistant malignant solid tumors of childhood. Carboplatin (C) combined with Ifosfamide and Etoposide (E) (ICE regimen) seems to improve the response rate. **Patients and methods:** This study evaluates the efficacy of the ICE regimen in chemotherapy resistant or recurrent tumours of childhood, after 1st line chemotherapy. Between 1996–2001, 14 (7 boys and 7 girls) patients received 91 courses of ICE. The patients were 4.5 yrs at the diagnosis and 6.5 yrs (range 5 months–16,4 yrs) at the beginning of the therapy with ICE. Five patients had Wilms' tumor, 1 neuroblastoma, 3 rhabdomyosarcoma, 1 nasopharyngeal carcinoma, 1 Ewing sarcoma, 1 hepatoblastoma, 1 hepatocellular carcinoma, and 1 rhabdoid tumour of the kidney. Median number of courses of ICE received was 6 (range 1-12). ICE regimen was administered as follows: I: 1.5gr/m² days 1-3, E: 100mg/m² days 1-3, C: 300mg/m² day 3, at 21-28 days intervals. **Results:** The overall response rate for ICE was 64%. Five patients showed recurrence after cessation of the therapy. Nine patients died of disease progression. Three patients are in continuous complete remission. The main toxicity was grade III, IV neutropenia and grade III, IV thrombocytopenia. Infections, nausea and vomiting, nephrotoxicity (reduction of GFR) were less common toxicities. No patient died of chemotherapy induced toxicity. **Conclusion:** ICE regimen is an active and safe combination for the treatment of the poor prognosis recurrent or resistant solid tumors of the childhood. **Forum of Clinical Oncology 5 (2):183-188, 2006.**

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Marti C, Kroner T, Remagen W, et al. High dose ifosfamide in advanced osteosarcoma. *Cancer Treat Rep* 1985;69:115-7
- Pinkerton CR, Rogers H, James E, et al. A phase II study of ifosfamide in children with recurrent solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 1985;15: 258-62.
- Pratt CB, Horowitz ME, Meyer WH, et al. Phase II trial of ifosfamide in children with malignant solid tumors. *Cancer Treat Rep* 1987;71: 131-5.
- Tournade MF, Lemerle J, Brunat-Mentigny M, et al. Ifosfamide is an active drug in Wilms tumor: a phase II study conducted by the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1988;6: 793
- Jögens H, Exner U, Kuhl J, et al. High dose ifosfamide with mesna uroprotection in Ewing Sarcoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989;24: 40-4
- Sarosy G. Ifosfamide-pharmacologic overview. *Semin Oncol* 1989;16:2
- Kung FH, Hayes FA, Krischer J, et al. Clinical trial of etoposide in children with recurrent malignant solid tumors. A phase II study from the Pediatric Oncology Group. *Invest New Drugs* 1988;6: 31-6
- Scheulen ME, Bremer K, Niederle N, et al. Treatment of refractory malignant lymphomas with ifosfamide/etoposide combination chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 1983;10: 137-43
- Miser JS, Kinsella TJ, Triche TJ, et al. Ifosfamide with mesna uroprotection and etoposide: an effective regimen in the treatment of recurrent sarcomas and other tumors of children and young adults. *J Clin Oncol* 1987;5:1191-8
- Kung FH, Pratt CB, Vega RA, et al. Ifosfamide/etoposide combination in the treatment of recurrent malignant solid tumors of childhood. *Cancer* 1993;71: 1898-903
- Gaynon PS, Ettinger LJ, Baum ES, et al. Carboplatin in childhood brain tumors. A Childrens Cancer Study Group Phase II trial. *Cancer* 1990;66: 2465-8
- Ettinger LJ, Gaynon PS, Krailo MD, et al. A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group. *Cancer* 1994;73: 1297-301
- Whelan JS, Mc Tiernan A, Kakouri E, et al. Carboplatin-based chemotherapy for refractory and recurrent Ewings tumours. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43: 237-42
- Cairo MS. Use of ifosfamide, carboplatin and

- etoposide in Children with Solid tumors. *Semin Oncol* 1995;22: 23-7
15. Marina NM, Radman J, Merry DJ. Phase I study of escalating targeted doses of carboplatin combined with ifosfamide and etoposide in treatment of newly diagnosed pediatric solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 1994;86: 544-88
 16. Cairo M, Krailo MD, Weinthal J, et al. A phase I study of PIXY321 following ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for children with recurrent or refractory solid tumors. *Cancer* 1998;83: 1449-60
 17. Kung FH, Desai SJ, Dickerman JD, et al. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: A Pediatric Oncology Group phase I/II study. *J Pediatr Hematol Oncol* 1995;17: 265-9
 18. Kung FH, Harris MB, Krischer JP. Ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE), an effective salvaging therapy for recurrent malignant non-Hodgkin lymphoma of childhood: A Pediatric Oncology Group phase II study. *Med Pediatr Oncol* 1999;32: 225-6
 19. Cairo MS, Shen WP, Miser J, et al. A randomized trial of two doses of G-CSF (5.0 vs 10.0g/kg/day) following ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy in children with recurrent solid tumors(RST): significant clinical activity but no improvement in hematopoietic recovery with increased dose of G-CSF. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1995;14: 255
 20. Piepsz A, Colarhina P, Gordon I, et al. Guidelines for glomerular filtration rate determination in children. *Eur J Nucl Med* 2001;28:BP 31-6
 21. Loss JF, Santos PPA, Leone LD, et al. Outcome of pediatric recurrent and refractory malignant solid tumors following ifosfamide, carboplatin, etoposide (ICE) :A phase II study in a pediatric oncology center in Brasil. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42: 139-44
 22. Jerkeman M, Leppa S, Kvaloy S, et al. ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide) as second line chemotherapy in relapsed or primary progressive aggressive lymphoma-the Nordic Lymphoma Group experience. *Eur J Haematol* 2004;73:79-82
 23. Hanna NH, et al. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) in children with poor-risk relapsed Wilms tumour: A children's Cancer Group Report. *Ann Oncol* 2002;13: 95-102
 24. Pratt CB, Luo X, Fang L, et al. Response of pediatric malignant solid tumors following ifosfamide, carboplatin and etoposide; A single hospital experience. *Med Pediatr Oncol* 1996;27: 145-8
 25. Lopez Aguilar E, Sepulveda-Vildosola AC, Rivera-Marquez H, et al. Preirradiation ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) for the treatment of high-grade astrocytomas in children. *Childs Nervous System* 2003;19:818-23
 26. Lo Curto M, Lumia F, Alaggio R, et al. Malignant germ cells tumors in childhood: results of the first Italian cooperative study "TOG 91". *Medic Ped Oncol* 2003;41: 417-25
 27. Cairo MS, Shen V, Krailo MD, et al. Prospective randomized trial between two doses of granulocyte-colony-stimulating factor after ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with recurrent or refractory solid tumors: A childrens cancer group report. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23: 30-8
 28. Bracho F, Krailo MD, Shen V, et al. A phase I clinical, pharmacological and biological trial of Interleukin 6 Plus Granulocyte-Colony stimulating factor after ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with recurrent/refractory solid tumors: Enhanced hematological responses but a high incidence of grade III/IV constitutional toxicities. *Clin Cancer Res* 2001;7: 58-67
 29. Gerke P, Filejski W, Robins HJ, et al. Nephrotoxicity of ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) alone or combined with extracorporeal or radiant-heat-induced whole-body hyperthermia. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126 :173-7
 30. Kung FH, Bernstein ML, Camita BM, et al. Ifosfamide, Carboplatin and Etoposide (ICE) in the treatment of advanced, recurrent Wilms tumor. *Proceedings of Am Soc Clin Oncol* 1999;18: A2156.

Τα χρόνια νοσήματα πάνε σινεμά

Αλέξης Ν. Δερμεντζόγλου

Στο φιλμ “**Κώδικας Firewall**” οι κακοί που απάγουν την οικογένεια του μεγαλοστελέχους τράπεζας (τον παίζει ο Χάρισον Φορντ) είναι ιδιαίτερα σκληροί μαζί του. Το αγόρι πάσχει από νεανικό διαβήτη και εφόσον δεν πάρει τη δόση του την κατάλληλη στιγμή (εννοώ την ινσουλίνη), πηγαίνει προς το τέλος της μάταιης ζωής.

Μια ταινία που είδαμε προ ετών, το “**Δωμάτιο πανικού**” (κυκλοφορεί σε DVD από την “ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ” και το συνιστώ), του Ντέιβιντ Φίντσερ πάλι, είχε ένα ανάλογο περιστατικό. Η Τζόντι Φόστερ ως μαμά επεμβαίνει την καίρια στιγμή και σώζει την κόρη της.

Κι αν αυτά συμβαίνουν στα θρίλερ, η πραγματικότητα μας μαθαίνει πως πρέπει να συμβιώνουμε με το όποιο χρόνιο πρόβλημα υγείας.

Το σινεμά αναφέρεται ταχτικά σε τέτοιους χρονίως πάσχοντες και κηρύσσει υπομονή. Κι εδώ που τα λέμε, λίγο πολύ όλοι μας εκπαιδευόμαστε με την τρέχουσα κατάσταση, μια και ποιος δεν έχει μικρό ή μεγάλο πρόβλημα υγείας.

Τι διαταράσσει τελικά την υγεία, τι δημιουργεί τις αρρώστιες; Υπάρχουν πολλές απόψεις για την παθογένεια ή παθογένεση και το γονίδιο πλέον αναλαμβάνει σημαντικό ρόλο. Η μόλυνση της ατμόσφαιρας και των τροφών είναι μέσα σ’ αυτό το κλίμα, για το κάπνισμα δεν το συζητώ. Αν δεχθούμε μια θεωρία πως η παθογένεση είναι και απότοκη μιας κάμψης του ανοσοβιολογικού συστήματος, τότε θα πρέπει να στραφούμε στην παθολογία του καθημερινού. Το στρες, που σε μικρές δόσεις (όπως απεδείχθη και ιατρικά) είναι χρήσιμο “διεγερτικό” και δημιουργικό, όταν ξεπεράσει τα όρια εκτρέπει την υγεία μας. Όσο για

το κοιλιακό πάχος και το μεταβολικό σύνδρομο η κορτιζόλη παίζει το ρόλο της.

Ο αιώνας της κατάθλιψης

Ανεχόμαστε να ζούμε και να υπάρχουμε σε μια ψυχοπαθολογική πραγματικότητα, την οποία το σινεμά περιγράφει γλαφυρά. Και στην Ελλάδα, ας πούμε, ουσιαστικά περάσαμε στο ωράριο nine to five, πράγμα που σημαίνει πως ακατάστατα γεύματα δεν συντελούν μόνον στην παχυσαρκία (που καταχωρείται ευστόχως στα χρόνια νοσήματα), αλλά και σε ευερέθιστο κόλον, έλκη, γαστρίτιδες κτλ.

Ωστόσο, το να ζεις κάτω από σύγχρονες ανταγωνιστικές συνθήκες με τους βιαστικούς executives και τους φιλόδοξους γιάπικς είναι μια οδός προς την ψυχοπαθολογία, αλλά και μια χρόνια κατάσταση που οδηγεί πλέον σε χρόνια κλινικά, ψυχιατρικά νοσήματα.

Προ εβδομάδων διάβασα μια επίσημη ιατρική ανακοίνωση, πως δηλαδή το 2020 το πρώτο νόσημα στη σύγχρονη παθογένεια θα είναι η κατάθλιψη. Ήδη η παιδική και νεανική κατάθλιψη είναι κάτι το σοβαρό. Εντάξει γνωρίζαμε πως δύο στους τρεις άντρες μετά τα 60 πάσχουν από κατάθλιψη που έχει να κάνει και με τη χημεία του εγκεφάλου. Αυτή η τεκμηριωμένη ανακοίνωση μας εισάγει όμως σε μια τραγική κατάσταση του 21^{ου} αιώνα. Όσο απομακρυνόμαστε από τη δημιουργία και γινόμαστε δέσμοι της τεχνολογίας, τόσο καταλήγουμε στον τεϊλορισμό, στη μελαγχολία.

Πριν από 70 και χρόνια ο Τσάρλι Τσάπλιν γύρισε μια πολύ προφητική ταινία. Συνιστώ τους “**Μοντέρνους καιρούς**” (κυκλοφορούν σε DVD), γιατί είναι ιδιαίτερα γλαφυροί στο πώς η μηχανή (τότε, τώρα η τεχνολογία) επεμβαίνει δραστικά

στον ψυχισμό μας.

Κατάθλιψη, λοιπόν, και δεν αναφέρομαι σ' εκείνη που αφορά σε χρόνιους (και μη θεραπευθέντες καρκινοπαθείς) ή χρόνια ψυχικά ασθενείς ή παραπληγικούς, αλλά έτσι αυτοφυής (ας πούμε, γιατί τα πάντα έχουν μια αιτία).

Μια δέσμη μέτρων

Να μάθουμε, λοιπόν, να συμβιώνουμε με την κατάθλιψή μας. Πώς άραγε;

Ξαφνικά θυμήθηκα την πρώτη μου ιδιότητα, αυτή του γιατρού, και προτείνω μια δέσμη βιωματικών μέτρων.

1. Στόχους και πλάνα στη ζωή μας. Ορισμένα πρέπει να είναι βραχυπρόθεσμοι, για να εισπράττουμε τη χαρά της ολοκλήρωσης του γεγονότος.
2. Δημιουργικές ασχολίες όπως π.χ. κηπουρική που είναι πολύ ενεργειακή.
3. Καθημερινό περπάτημα 60- 70 λεπτά με στόχο τα 6 χιλιόμετρα.
4. Καλές καθημερινές συναντήσεις φίλων
5. Αποφυγή στρεσογόνων καταστάσεων και επαφών με ενεργειοφάγα άτομα.

Ο 21^{ος} αιώνας θα είναι εκείνος της κατάθλιψης, μια και το άτομο νιώθει συνεχώς σε κατάσταση ομηρίας, σε καθεστώς συνεχών εξαρτήσεων. Αισθάνεται και είναι υποταγμένο σε συνθήκες εργασίας που δεν έχει επιλέξει, νιώθει και

είναι δεσμευμένο σε καταναλωτικές συνθήκες που αν δεν ακολουθήσει, θα περάσει στο περιθώριο.

Ας οπλιστούμε

Τα περιθώρια 15 λεπτά της δημοσιότητας όσο δεν έρχονται κι όταν έρχονται και φεύγουν συγκλίνουν στην απόδειξη μιας αποτυχίας του ατελέσφορου του απολεσθέντος παραδείσου.

Όλο το σύγχρονο σινεμά μιλάει γι' αυτές τις καταστάσεις. Λύσεις δεν υπάρχουν, ίσως γιατί και η κατάθλιψη πια (γνωρίζω πως αυτό είναι ΤΟΛΜΗΡΟΤΑΤΟ) θα αξιοποιείται πιθανά ως μηχανισμός χειραγώγησης από την κάθε εξουσία, ως τεχνική περιθωριοποίησης.

Σήμερα ακούω συνεχώς να μου εξομολογούνται: "Δεν είμαι πια λειτουργικός" και νομίζω (περιμένω από εκλεκτούς συναδέλφους να μου το επιβεβαιώσουν) πως αυτοί που το λένε πάσχουν από έστω λανθάνουσα κατάθλιψη που αποκοινωνικοποιεί, αποσύρει, κατεβάζει από τη σκηνή. Αν δεν μπορούμε να την αποφύγουμε, ας τη μετριάσουμε, ιδίως επανατοποθετώντας το ερώτημα τι είναι επιτυχία και δημιουργία. Η λύση δεν είναι το βουνό μακριά, αλλά ούτε και το έντονα καλλιεργηθέν από την τηλεόραση πάθος της διάκρισης του "εγώ", του "είμαι". Η ζωή με υγεία από μόνη της είναι το μέγιστο δώρο. Οι γιατροί το γνωρίζουν καλύτερα από όλους. Το 2020 είναι κοντά. Ας οπλιστούμε, για να το υποδεχθούμε.

Προσδοκίες και απογοητεύσεις από την θεραπευτική χρήση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα

Μιχάλης Μ. Βασιλαματζής¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το πεδίο της θεραπείας του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) χαρακτηρίζεται από την αναγκαιότητα της ταχείας εφαρμογής νέων δραστικών, θεραπευτικών παραγόντων και συνδυασμών. Ήδη τα ευρέως χρησιμοποιούμενα φάρμακα αποδείχθηκε ότι έχουν μειωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και υψηλή τοξικότητα στα φυσιολογικά κύτταρα. Σε ασθενείς με ΜΜΚΠ υπάρχει πολύ μεγάλος αριθμός μελετών φάσεως ΙΙΙ -σε σχέση με άλλα κακοήθη νεοπλασμάτα, οι οποίες ελέγχουν την αξία νέων θεραπευτικών παραγόντων με συχνά, αντικρουόμενα αποτελέσματα¹⁻⁴. Οι υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης είναι μέλη της οικογένειας των ανθρωπίνων επιδερμικών υποδοχέων, οι οποίοι έχουν σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη του ΜΜΚΠ και για τον λόγο αυτόν αποτελούν στόχους αντινεοπλασματικής θεραπείας⁵. Η *Gefitinib* και η *Erlotinib* ήταν οι πρώτοι και (μέχρι τώρα) οι μόνοι από του στόματος αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, οι οποίοι έγιναν αποδεκτοί από το FDA για την αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ. Η *Gefitinib* ήταν χρονολογικά ο πρώτος αναστολέας της τυροσινικής κινάσης, ο οποίος χρησιμοποιήθηκε για 3^{ης} γραμμής θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή του μεταστατικού ΜΜΚΠ, μετά αποτυχία χημειοθεραπευτικών συνδυασμών με βάση την CDDP ή την Docetaxel. Σε μελέτες φάσεως Ι η *Gefitinib* χορηγούμενη από του στόματος αποδείχθηκε δραστική σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, με μόνες σημαντικές παρενέργειες την εμφάνιση διαρροιών και δερματικού εξανθήματος. Εντούτοις, η αρχική αισιοδοξία, η οποία προέκυπτε από τις μελέτες φάσεως ΙΙ IDEAL-1 και 2⁶, μετριάσθηκε λόγω των σοβαρών παρενεργειών του φαρμάκου από τους πνεύμονες⁷ και, κυρίως, λόγω των αποτελεσμάτων της μελέτης ISEL. Η τελευταία επί 1692 ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ, δεν ανέδειξε υπεροχή της *Gefitinib* έναντι της ομάδας η οποία έλαβε εικονικό φάρμακο⁸. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έστρεψαν το ενδιαφέρον των επιστημόνων σε άλλες θεραπευτικές επιλογές πέραν της *Gefitinib*, σε ασθενείς με υποτροπή ΜΜΚΠ. Η *Erlotinib*, κυρίως στην μελέτη BR 21, αποδείχθηκε ικανή στην συμπτωματική αντιμετώπιση και την αύξηση του διαστήματος ελευθέρου υποτροπής της νόσου σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, με παράλληλη ήπια έως ενδιάμεσου βαρύτητας τοξικότητα^{9,10}. Συνδυασμοί *Erlotinib* και χημειοθεραπευτικών παραγόντων δεν έδειξαν στατιστικά σημαντική υπεροχή στην επίτευξη συνολικής επι-

¹Παθολόγος-Ογκολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής Νοσοκομείου «Ευαγγελισμός» Αθηνών

βιώσεως έναντι μόνον χημειοθεραπείας, μολονότι αρκετοί υποστηρίζουν ότι αυτό οφείλεται και σε ατέλειες στον σχεδιασμό των σχετικών πρωτοκόλλων¹¹. Είναι ενδιαφέρον, ότι όλες οι σχετικές μελέτες δεν απέδειξαν συσχέτιση αποπτώσεως και εκφράσεως EGFR¹². Στον παρόντα χρόνο παραμένουν ανοικτά θέματα σχετιζόμενα με τον καθορισμό της ιδανικής δόσεως της *Erlotinib*, την αναζήτηση και την εύρεση κατάλληλων χημειοθεραπευτικών παραγόντων για δημιουργία του βέλτιστου συνδυασμού με αυτήν, την λεπτομερέστερη επιλογή της ομάδας ατόμων με τις καλύτερες προϋποθέσεις ικανοποιητικής απαντήσεως στο φάρμακο και την ταυτοποίηση και απομάκρυνση/αποφυγή ενδεχομένων δυσμενών περιβαλλοντικών παραγόντων για την τελική έκβαση των ασθενών^{1-4,13}. Το πρόσφατο εύρημα μεταλλάξεως, η οποία εμποδίζει την δράση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης, δίνει ήδη νέα διάσταση στους πολύπλοκους σχετικούς μηχανισμούς¹⁴. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2006, 5 (2):191-204.**

Εισαγωγή –Επιδημιολογικά στοιχεία

Το καρκίνωμα του πνεύμονα συνιστά παγκοσμίως την κυριότερη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλασμάτα σε άνδρες και γυναίκες. Η νόσος συνδέεται ευθέως με το κάπνισμα και οι θάνατοι εξ αυτής είναι περισσότεροι από το άθροισμα των θανάτων, οι οποίοι οφείλονται στα καρκινώματα μαστού, προστάτου και εντέρου, ενώ συνιστούν το 31% και 27% των θανάτων από κακοήθειες νόσους σε άνδρες και γυναίκες αντιστοίχως. Μολονότι έχουν γίνει σημαντικές πρόοδοι στην θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με καρκίνωμα του πνεύμονα, εντούτοις δεν έχουν μεταβληθεί αξιολογικά η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από την νόσο τα τελευταία 30 χρόνια. Στις Η.Π.Α. το 2005 υπολογίζονται σε 172.570 οι νέοι ασθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα και σε 163.510 οι θάνατοι από την νόσο¹¹. Περίπου το 60% των ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονα πεθαίνει εντός του πρώτου χρόνου από την διάγνωσή του και περίπου το 70%-80% εντός της διετίας. Η 5ετής επιβίωση ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονα ανεξαρτήτως σταδίου νόσου κατά την διάγνωση, ανέρχεται στο 15%. Ειδικότερα για ασθενείς με νόσο σταδίων IIIB και IV η διάμεση επιβίωση είναι 18 και 9 μήνες αντιστοίχως. Το καρκίνωμα πνεύμονα διακρίνεται σε μη μικροκυτταρικό (αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα, αδιαφοροποίητο καρκίνωμα από μεγάλα κύτταρα) το οποίο συνιστά το 75%-80% αποτελώντας την μέγιστη πλειοψηφία των περιπτώσεων και σε μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Υπολογίζεται ότι κατ' έτος 1.200.000 νέες περιπτώσεις ΜΜΚΠ διαγιγνώσκονται παγκοσμίως¹⁵⁻²¹.

Οι πρόσφατες πρόοδοι των γνώσεών μας στον τομέα της μοριακής βιολογίας των κακοήθων νεοπλασμάτων και η εξέλιξη της βιοτεχνολογίας και της κλινικής φαρμακολογίας επέτρεψαν την ανάπτυξη νέων φαρμάκων κατά ειδικών κυτταρι-

κών στόχων, οι οποίοι σχετίζονται κυρίως με τον μεταβολισμό και την αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Παράδειγμα κατηγορίας νεωτέρων φαρμάκων αποτελούν τα αναστέλλοντα το σύστημα των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor receptor – EGFR). Στην κλινική πράξη εφαρμόζονται ήδη δύο κατηγορίες φαρμάκων με στόχο τον EGFR: οι μικρομοριακοί αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR²².

Οι υποδοχείς της τυροσινικής κινάσης ανήκουν στην οικογένεια των ανθρωπίνων επιδερμικών υποδοχέων (family of human epidermal receptor – HER), οι οποίοι εμπλέκονται στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος και υπερεκφράζονται ή απορρυθμίζονται σε ποικίλους κακοήθεις όγκους, μεταξύ αυτών και στο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα (ΜΜΚΠ). Οι συγκεκριμένοι υποδοχείς, αποτελούν ήδη στόχους εφαρμογής αντινεοπλασματικής θεραπείας⁵. Οι στόχοι και οι ελπίδες συνίστανται στην βελτίωση των μέχρι σήμερα θεραπευτικών αποτελεσμάτων και στον περιορισμό των παρενεργειών των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων, τα οποία προκαλούν αδιακρίτως θάνατο κακοήθων και καλοήθων κυττάρων, ώστε η χρήση τους να περιορίζεται από τις παρενέργειές των από τους φυσιολογικούς ιστούς, σύμφωνα με τους κανόνες της δοσοεξαρτώμενης τοξικότητας²³.

Στοιχεία παθογένειας του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα

Η παθογένεια της νόσου είναι πολυπαραγοντική. Φαίνεται, ότι όταν το φυσιολογικό βρογχικό επιθήλιο εκτίθεται σε καρκινογόνα, επάγεται χρόνιος ερεθισμός του, ο οποίος μπορεί να προκαλέσει γενετικές και κυτταρολογικές βλάβες. Μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως το K-ras, το p53 και το Rb και διέγερση κυτταρι-

κών ογκογονιδίων όπως το c-myc και το c-raf, επάγουν παραγωγή αυτοκρινών αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι συνιστούν την μοριακή βάση της ενάρξεως της νόσου^{6,24-26}.

Στοιχεία θεραπείας του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα

Σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδεκτές θέσεις, η θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ σταδίων IIIB και IV και δείκτου δραστηριότητας 0-2, ανεξαρτήτως ηλικίας των νοσούντων, πρέπει να γίνεται:

- Με χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής βασισμένη στο Cisplatinum ή στο Carboplatinum σε συνδυασμό με Paclitaxel, Docetaxel, Gemcitabine, Ifosfamide, Vinorelbine, Irinotecan, Etoposide ή Vinorelbine.
- Με χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς 1^{ης} γραμμής, οι οποίοι δεν περιλαμβάνουν Cisplatinum ή Carboplatinum, όταν υπάρχουν συγκεκριμένες αντενδείξεις χορηγήσεως των ή επί θεραπειών εντός συγκεκριμένων πρωτοκόλλων.
- Με χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής βασισμένη στο Docetaxel και ένα από τα νεώτερα φάρμακα, στα οποία συμπεριλαμβάνεται η Pemetrexed. Ανάλογες θεραπείες αποδείχθηκε ότι μπορεί να αυξήσουν την επιβίωση ασθενών, μετά 1^{ης} γραμμής συνδυασμούς βασισμένους στο Cisplatinum ή στο Carboplatinum. Στο 5%-10% των ασθενών της συγκεκριμένης ομάδας υπάρχει σημαντική αύξηση της επιβιώσεως. Αντιθέτως, οι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί 3^{ης} γραμμής δεν αυξάνουν την συνολική ανταπόκριση σε >5% των ασθενών και σχεδόν πάντοτε προκαλούν ενδιάμεσο ή σοβαρό βαθμού τοξικότητα^{11,16,23}.

Από τα δεδομένα αυτά συνάγεται η αναγκαιότητα αναζητήσεως και εφαρμογής δραστικών (και ει δυνατόν) εξειδικευμένων συστηματικών θεραπειών με περιορισμένη τοξικότητα. Από την ομάδα αυτήν έχουν ήδη δοκιμασθεί θεραπείες με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, αποτελέσματα από την εφαρμογή των οποίων σε ασθενείς με ΜΜΚΠ θα παρουσιασθούν στην συνέχεια.

Η κλινική εφαρμογή αναλόγων θεραπευτικών προσεγγίσεων γίνεται ευρέως μόλις τα τελευταία χρόνια. Το πρώτο βήμα αποτέλεσε μονοθεραπεία με αναστολέα της τυροσινικής κινάσης, ο οποίος χορηγήθηκε από του στόματος στα πλαίσια θεραπειών 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ^{16,19}. Η *Gefitinib* και η *Erlotinib* είναι τα μοναδικά μέλη της ομάδας τα οποία έγιναν αποδεκτά από το FDA, στην αντιμετώπιση ασθενών με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Αρκετά κακοήθη νεοπλάσματα στον άνθρωπο, όπως των ωθηκών, της κεφαλής-τραχήλου, του μαστού, και τα πλακώδη καρκινώματα του πνεύμονα, συνοδεύονται από λειτουργικές παρεκκλίσεις ή υπερέκφραση του EGFR και κυρίως της υποτάξεως HER1, αυτού (HER1/EGFR). Ειδικότερα στα καρκινώματα του πνεύμονα, οι διαταραχές αυτές παρατηρούνται στο 40%-80% των περιπτώσεων και συνιστούν ελκυστικό στόχο για μοριακές παρεμβάσεις. Υπερέκφραση ή μεταλλάξεις των υποδοχέων της τυροσινικής κινάσης ή απορρύθμιση των οδών τους όπως του EGF παρατηρούνται συχνά και συνδυάζονται με ανθεκτικότητα στην χημειοθεραπεία και πενιχρή πρόγνωση. Η *Gefitinib* και η *Erlotinib* αποτελούν τους δύο πρώτους χρησιμοποιηθέντες αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR, οι οποίοι απεδείχθησαν δραστικοί στην αντιμετώπιση ασθενών με ΜΜΚΠ^{6,27,28}.

Κλινικές μελέτες με *Gefitinib*

Η *Gefitinib* αποτελεί τον πρώτο από του στόματος αναστολέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, ο οποίος έγινε αποδεκτός από το FDA για 3^{ης} γραμμής θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή του μεταστατικού ΜΜΚΠ, μετά αποτυχία χημειοθεραπευτικών συνδυασμών με βάση την CDDP ή την Docetaxel. Σε μελέτες φάσεως I, η *Gefitinib* χορηγούμενη από του στόματος αποδείχθηκε δραστική σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, με μόνες σημαντικές παρενέργειες την εμφάνιση διαρροιών και δερματικού εξανθήματος⁶. Η αρχική μελέτη έγινε με τυχαία κατανομή ασθενών και οδήγησε στην αποδοχή της *Gefitinib* από την επιστημονική κοινότητα, όταν ανέδειξε σημαντική υπεροχή της έναντι σκέλους με εικονικό φάρμακο²⁹. Στην μελέτη φάσεως II IDEAL-1, η οποία ακολούθησε και πραγματοποιήθηκε στην Ευρώπη και την Ιαπωνία, παρατηρήθηκε ότι το φάρμακο επήγε ποσοστό συνολικής ανταποκρίσεως 18% όταν χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια θεραπείας 2^{ης} γραμμής σε ασθενείς με ΜΜΚΠ³⁰. Σε αντίστοιχη μελέτη φάσεως II στις Η.Π.Α., 216 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, προεπεξεργασμένοι με cisplatin και docetaxel, έλαβαν *Gefitinib* 250 mg ημερησίως (οι 102/216) ή 500mg ημερησίως (οι 114/216), στα πλαίσια θεραπείας 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής και δεν είχαν ιδιαίτερες παρενέργειες. Οι ασθενείς των δύο ομάδων εμφάνισαν συνολική ανταπόκριση σε ποσοστά 11.8% και 8.8% αντιστοίχως. Είναι ενδιαφέρον ότι το 40% των ασθενών παρουσίασε συμπτωματική βελτίωση. Η ταχύτητα στην εμφάνιση

νιση της ανταποκρίσεως ήταν αξιολόγως βραχεία με διάμεσο χρονικό διάστημα 8 ημέρες. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης (IDEAL-2), οδήγησαν το FDA τον Μάιο του 2003 στην αποδοχή της *Gefitinib* για την θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με ΜΜΚΠ μετά προηγούμενη χορήγηση cisplatin ή/και docetaxel. Λίγο αργότερα δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα μελέτης με 100 ασθενείς (οι 94 ήταν αναλύσιμοι για ανταπόκριση), με βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα πνεύμονα ανθεκτικό στην χημειοθεραπεία, στους οποίους η *Gefitinib* προκάλεσε 6 συνολικές και 19 ελάσσονες ανταποκρίσεις^{6,31}. Οι συνθέστερες παρενέργειες από την χρήση της *Gefitinib* στις παραπάνω μελέτες ήταν οι διάρροιες και η ανάπτυξη δερματικού εξανθήματος, το οποίο συνδέθηκε με την κλινική ανταπόκριση²⁰. Ο ενθουσιασμός για την *Gefitinib* μετριάστηκε όταν καταγράφηκε σοβαρή διάμεση πνευμονίτιδα σε ποσοστό περίπου 0.3-1% των ασθενών, οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν με το φάρμακο. Η διαφορική διάγνωση της πνευμονίτιδας εκ της *Gefitinib* από προϊούσα παρεγχυματική εξέλιξη του ΜΜΚΠ είναι πολύ δύσκολη. Μολονότι η διάμεση πνευμονίτιδα από *Gefitinib* ανταποκρίνεται ικανοποιητικά στα στεροειδή, οι περισσότεροι ειδικοί τονίζουν ότι φάρμακο πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία. Εξάλλου, σε περισσότερους από 20.000 ασθενείς οι οποίοι έχουν αντιμετωπισθεί με *Gefitinib* και η συχνότητα θανάτων σχετιζόμενων με το φάρμακο αναφέρεται σε ποσοστό 0.3%^{20,32}.

Η μελέτη ISEL (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer) συνέκρινε με τυχαίο τρόπο *Gefitinib* έναντι εικονικού φαρμάκου σε 1692 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι δεν έλαβαν χημειοθεραπεία, είτε λόγω εμφανίσεως προϊούσας νόσου κατά την διάρκεια χορηγήσεως αυτής, είτε λόγω δικής των επιθυμίας. Η διάμεση επιβίωση στις ομάδες *Gefitinib* και placebo ήταν 5.6

και 5.1 μήνες αντιστοίχως, ενώ αντιστοίχως για την υποομάδα ασθενών με αδενοκαρκίνωμα ήταν 6.3 και 5.4 μήνες³³. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης ανακοινώθηκαν από την Astra Zeneca στις 17 Δεκεμβρίου του 2004 σε δημόσια συνέντευξη, ενώ σχεδόν παράλληλα η εταιρεία απέσυρε την *Gefitinib* από την European Marketing Authorization Application για την θεραπεία του ΜΜΚΠ³⁴. Τα συνολικά αποτελέσματα της ISEL παρουσιάστηκαν στο ετήσιο συνέδριο της American Association of Cancer Research, το 2005. Σύμφωνα με αυτά, δεν υπήρξε όφελος από την χορήγηση της *Gefitinib* συνολικά σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, εκτός δύο περιπτώσεων: σε καταγόμενους από την Ασία και σε μη καπνιστές στους οποίους η επιτευχθείσα διάμεση επιβίωση ήταν υπέρ του φαρμάκου (9.5 έναντι 5.5 μήνες, $p = 0.01$, HR = 0.66 και 8.9 έναντι 6.1 μήνες, $p = 0.012$, HR = 0.67), αντιστοίχως (34,35).

Μελέτες συνδυασμού *Gefitinib* και χημειοθεραπείας

Δύο μεγάλες μελέτες με τυχαία κατανομή ασθενών, οι: INTACT 1 και 2, απέτυχαν να αποδείξουν όφελος από την προσθήκη *Gefitinib* σε συνδυασμένη χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής με βάση το Cisplatinum ή το Carboplatinum^{36,37}. Λεπτομερή στοιχεία των δύο μελετών δίδονται στον Πίνακα 1.

Η πιθανή εξήγηση των αρνητικών αποτελεσμάτων των μελετών INTACT 1 και 2, είναι ο ανταγωνισμός μεταξύ της κυτταροστατικής δράσεως των χημειοθεραπευτικών και της αντίστοιχης της *Gefitinib*. Άλλη εξήγηση η οποία προτάθηκε -δεδομένης της γνώσεως ότι η *Gefitinib* είναι αποτελεσματική στους όγκους με μεταλλάξεις του EGFR, ενώ παράλληλα δεν ήταν γνωστό το EGFR status των όγκων των ασθενών των μελετών- είναι ότι υπήρχε πολύ μεγάλη αραιώση

Πίνακας 1. Στοιχεία των μελετών INTACT 1 και 2

Μελέτη	n	Θεραπεία	Σ.Α. (%)	Δ.Ε. (μήνες)	p
INTACT 1	363	G/C + placebo	44.8	10.9	
	365	G/C + <i>Gefitinib</i> 250mg	50.3	9.9	NS
	365	G/C + <i>Gefitinib</i> 500mg	49.7	9.9	NS
INTACT 2	345	C/P + placebo	28.7	9.9	
	345	C/P + <i>Gefitinib</i> 250mg	30.4	9.8	NS
	347	C/P + <i>Gefitinib</i> 500mg	30.0	8.7	NS

Συντμήσεις: G/C = gemcitabine και cisplatin, C/P = carboplatin και paclitaxel, Σ.Α. = συνολική ανταπόκριση, Δ.Ε. = διάμεση επιβίωση, NS = μη στατιστικά σημαντική διαφορά.

των EGFR (+) όγκων στην πλειοψηφία των μη προβλεπόμενων να ανταποκριθούν νεοπλασμάτων²⁰.

Πρόσφατα, σε μελέτη φάσεως II δημοσιεύθηκαν ενθαρρυντικά πρώτα αποτελέσματα από τον συνδυασμό *Gefitinib* με 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία με docetaxel. Τα ποσοστά μερικής ανταποκρίσεως και στάσιμης νόσου ήταν 63% και 32% για τις ομάδες του συνδυασμού *Gefitinib*+Docetaxel και της μονοθεραπείας με Docetaxel, αντίστοιχως³⁸.

Η *Gefitinib*, εξάλλου, αποδείχθηκε ότι μπορεί να συνδυάζεται με ασφάλεια με την Celecoxib, η οποία είναι γνωστός αναστολέας των COX-2³⁹.

Μελέτη συνδυασμού *Gefitinib* με τον αναστολέα του EGFR Cetuximab έχει ήδη σχεδιασθεί και βρίσκεται στο στάδιο της ενάρξεως. Η μελέτη αποτελεί την πρώτη, μιας σειράς αναλόγων μελετών, οι οποίες πρόκειται να ελέγξουν συνδυασμούς αναστολέων της τυροσινικής κινάσης με αναστολείς κατά πολλαπλών μοριακών στόχων²⁰.

***Erlotinib*. Επιλεγμένες πληροφορίες από προκλινικές μελέτες και μελέτες φάσεως I**

Η *Erlotinib* είναι μικρό μόριο, παράγωγο της quinazolinamine με χημικό όνομα N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)-4-quinazolinamine. Είναι αναστολέας, ο οποίος δρα απ' ευθείας στον EGFR και απεδείχθη δραστική στο MMKP. Η *Erlotinib* αναστρέφει και αναστέλλει εκλεκτικά την ενδοκυτταρική αυτοφωσφορυλίωση της τυροσινικής κινάσης σε σύνδεση με τον EGFR. Το μόριο ανταγωνίζεται την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) στην δέσμευσή της με ενδοκυττάρια τμήματα – στόχους και εμποδίζει την ενεργοποίηση της τυροσινικής κινάσης. Αυτό οδηγεί σε διαταραχές στην ενεργοποίηση των ενδοκυτταρίων οδών, οι οποίες τροποποιούνται από τον HER1/EGFR, με τελικό αποτέλεσμα την διακοπή του κυτταρικού κύκλου, την αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και την αύξηση της αποπτώσεως^{10,40-44}. Το μικρό μόριο της *Erlotinib* αποτελεί επί πλέον πλεονέκτημα, δεδομένου, ότι μπορεί να επιτύχει μεγαλύτερη διείσδυση σε κακοήθεις όγκους, σε αντίθεση με μεγάλα μόρια⁵. Σε in vitro μελέτες η *Erlotinib* αποδείχθηκε δραστική σε κυτταρικές σειρές διαφορετικών τύπων καρκινωμάτων⁴³. Σε μελέτη φάσεως I επί 40 ασθενών με ποικίλα νεοπλασμάτα βρέθηκε ότι δόση *Erlotinib* 150 mg ήταν καλά ανεκτή. Σε αρκετούς ασθενείς με επιδερμοειδή νεοπλασμάτα η δόση αποδείχθηκε και αποτελεσματική στην επίτευξη σταθεροποιήσεως

της νόσου για σημαντικό χρονικό διάστημα⁴⁵.

Η *Erlotinib* χορηγούμενη από του στόματος στην κλασική δόση των 150 mg, απορροφάται σε ποσοστό 60% και η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται μετά από 4 ώρες. Το φάρμακο πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον 1 ώρα προ της λήψεως τροφής ή 2 ώρες μετά από αυτήν. Μεταβολίζεται κυρίως με το ενζυμικό σύστημα CYP3A4 και δευτερευόντως με το CYP1A2 στο ήπαρ και με τα συστήματα CYP3A4, CYP1A1 και CYP1B1, στο έντερο, τον πνεύμονα και τα κακοήθη κύτταρα, αντίστοιχως. Φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το σύστημα CYP3A4, αυξάνουν την έκθεση στην *Erlotinib* και την τοξικότητα εξ αυτής. Έχει παρατηρηθεί, ότι ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν *Erlotinib* σε συνδυασμό με ketokonazole, αυξάνουν κατά 67% την AUC της *Erlotinib*. Η απορρόφηση της *Erlotinib* επηρεάζεται εξάλλου από τα ένζυμα της ομάδας CYP του γαστρεντερικού σωλήνα. Λήψη grape-fruit μεταβάλλει αξιολόγως την από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα ποικίλλων φαρμάκων μέσω αναστολής του εντερικού CYP3A4 και οργανικών πολυπεπτιδίων. Υπέρμετρη αύξηση του INR μπορεί να παρατηρηθεί επί συγχρόνου χορηγήσεως *Erlotinib* και αντιπηκτικών της ομάδας της warfarin. Δεν παρατηρούνται διαφορές στην κάθαρση της *Erlotinib* εξαρτώμενες από την ηλικία, το σωματικό βάρος ή το φύλο των ασθενών. Το κάπνισμα αυξάνει την κάθαρση της *Erlotinib* έως και 24%, εντούτοις η κλινική σημασία του δεδομένου δεν είναι σαφής, επειδή έχουν αποδειχθεί ποικιλίες στην κάθαρση του φαρμάκου μεταξύ των ασθενών, έως και 50%⁴⁶⁻⁵⁰.

Για τον προσδιορισμό της δραστικότητας του φαρμάκου στα όργανα - στόχους χρησιμοποιούνται φαρμακοδυναμικοί δείκτες. Το δερματικό εξάνθημα συνιστά μία από τις κύριες παρενέργειες της *Erlotinib* και το δέρμα θεωρείται κατάλληλος ιστός ελέγχου της φαρμακοδυναμικής του φαρμάκου^{46,47}.

Μία μελέτη φάσεως I σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις φαρμακοδυναμικές επιδράσεις της *Erlotinib* σε φυσιολογικό δέρμα. Ασθενείς με προχωρημένα στάδια ποικίλλων κακοήθων νεοπλασμάτων υπεβλήθησαν σε βιοψίες δέρματος, προ της ενάρξεως θεραπείας με *Erlotinib* και μετά την τέλος χορηγήσεως του φαρμάκου. Η μελέτη έδειξε ότι το 30%-50% των ασθενών εμφάνιζε έντονη αντίδραση από το δέρμα και ότι η έκφραση του p27 συνιστούσε τον πλέον αξιόπιστο προβλεπτικό δείκτη⁴⁶.

Οι κυριότερες παρενέργειες από την *Erlotinib*,

εκτός του δερματικού εξανθήματος και της εμφάνισης διαρροιών, συνίστανται σε βλεννογονίτιδα, πονοκέφαλο ήπια έως μετρίου βαθμού αύξηση της χολερυθρίνης και διάμεση πνευμονίτιδα. Σε μελέτη φάσεως III, οφθαλμική τοξικότητα grade 3 ή 4 παρατηρήθηκε στο 28% των ασθενών. Η διάμεση πνευμονίτιδα κυμαίνεται από 0.34%-1.9% στις διάφορες μελέτες⁵⁰. Είναι ενδιαφέρον, ότι σε μελέτη φάσεως III τα ποσοστά πνευμονικής ινώσεως και διάμεσης πνευμονίτιδας ήταν παρόμοια στις ομάδες της *Erlotinib* και του εικονικού φαρμάκου και ανέρχονταν σε 3% και 0.8% για τοξικότητα grade 3 ή 4⁵¹.

Μελέτες φάσεως II με *Erlotinib*

Σε μελέτη φάσεως II, σε ήδη προθεραπευμένους ασθενείς με χημειοθεραπεία βασισμένη στο Cisplatinum, η *Erlotinib* επήγε συνολική ανταπόκριση σε ποσοστό 12.3%. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν 57 άνδρες και γυναίκες με ΜΜΚΠ δείκτου δραστηριότητας κατά ECOG 0-2, με φυσιολογική αιματολογική εικόνα και νεφρική και ηπατική βιοχημεία. Οι πρωταρχικοί στόχοι της μελέτης ήταν η εκτίμηση της ανταποκρίσεως της νόσου, η επιβίωση και η συνολική ανταπόκριση σε ασθενείς με όγκους εκφράζοντας HER1/EGFR, σταδίων IIIB-IV. Οι δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της διάρκειας της ανταποκρίσεως και του διαστήματος σταθερής νόσου, το διάστημα πέραν του οποίου τεκμηριώνεται προϊούσα νόσος, η ποιότητα ζωής των ασθενών, το ποσοστό των επιζώντων πέραν του ενός έτους και, τέλος, τα χαρακτηριστικά ασφαλείας του φαρμάκου. Οι ασθενείς έλαβαν *Erlotinib* από του στόματος σε δόση 150 mg για 8-52 εβδομάδες. Η θεραπεία διεκόπτετο επί τεκμηριώσεως προϊούσας νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η συνολική ανταπόκριση στην *Erlotinib* ήταν 12.3%, η διάμεση διάρκεια ανταποκρίσεως 19.7 (11.7-80.3) εβδομάδες, η διάμεση επιβίωση 8.4 (4.8-13.9) μήνες και το ποσοστό ετήσιας επιβιώσεως 40%. Η ανταπόκριση ήταν ανεξάρτητη του είδους της προηγούμενης χημειοθεραπείας, την οποία είχαν λάβει οι ασθενείς, του ιστολογικού υποτύπου της νόσου των ασθενών (αδενοκαρκίνωμα έναντι των υπολοίπων), αλλά είχε σχέση με τον δείκτη δραστηριότητας των ενταχθέντων στην μελέτη. Οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν *Erlotinib* εμφάνιζαν βελτίωση της γενικής των καταστάσεως και ανακούφιση από τα συμπτώματα και τα σημεία της νεοπλασματικής νόσου, όπως εκτιμήθηκαν με το ερωτηματολόγιο HRQOL. Λεπτομε-

ρέστερα, παρατηρήθηκε μείωση του αισθήματος κοπώσεως, της δύσπνοιας και του βήχα από ποσοστά 67%, 61% και 60% σε 49%, 37% και 39%, αντιστοίχως. Ο πόνος και η συναισθηματική κατάσταση των ασθενών βελτιώθηκε για σύντομο χρονικό διάστημα και κατά την διάρκεια λήψεως του φαρμάκου. Η τοξικότητα της *Erlotinib* αποδείχθηκε παρόμοια με της *Gefitinib* και συνίστατο κυρίως, σε δερματικό εξάνθημα και διάρροια. Ειδικότερα, δερματικό εξάνθημα παρουσίασαν και οι 7 ασθενείς οι οποίοι εμφάνισαν αντικειμενική ανταπόκριση, οι 21 από τους 22 (95.5%) με στάσιμη νόσο και μόνον οι 15 από τους 28 (53.6%) με προϊούσα νόσο. Σε 3 ασθενείς διεκόπη η θεραπεία λόγω σοβαρής τοξικότητας. Ασθενείς χωρίς δερματική τοξικότητα είχαν διάμεση επιβίωση 1.5 μήνα, έναντι 8.5 και 19.6 μηνών όσων εμφάνισαν δερματικό εξάνθημα grade 1 ή 2 και 3 αντιστοίχως. Όσοι είχαν λάβει προηγούμενης Docetaxel στα πλαίσια 2^{ης} γραμμής χημειοθεραπείας είχαν υψηλότερα ποσοστά συνολικής ανταποκρίσεως σε σχέση με την συνολική ομάδα (26.7% έναντι 12.3%), αλλά δεν διέφεραν αξιολόγως η διάμεση επιβίωση (8.6 έναντι 8.4 μήνες) ή το ποσοστό ετήσιας επιβιώσεως των ασθενών (47% έναντι 40%) μεταξύ των δύο ομάδων²⁸.

Σε άλλη μελέτη φάσεως II, σε 54 ασθενείς, από τους οποίους αξιολογήθηκαν οι 53, διάμεσης ηλικίας 61 ετών, χορηγήθηκε 1^{ης} γραμμής *Erlotinib* σε δόση 150 mg από του στόματος ημερησίως, μέχρις ότου τεκμηριώνεται προϊούσα νόσος. Παρατηρήθηκαν 1 πλήρης ύφεση, 12 μερικές υφέσεις, ενώ 16 ασθενείς εμφάνισαν σταθερή νόσο. Οι συνθεότερες παρενέργειες ήταν η εμφάνιση δερματικού εξανθήματος και διαρροιών, στις περισσότερες των περιπτώσεων grade 1 και 2. Πέντε ασθενείς εμφάνισαν (οποιαδήποτε) τοξικότητα grade 3 και από αυτούς οι 2 δερματικό εξάνθημα, 1 λήθαργο, 1 διάρροια και 1 επιπεφυκίτιδα⁵².

Μελέτες φάσεως III με *Erlotinib*

Το Τμήμα Κλινικών Δοκιμών του National Cancer Institute του Καναδά σχεδίασε την μελέτη BR.21, με βάση την οποία η *Erlotinib* έγινε αποδεκτή από το US Food and Drug Administration (FDA) τον Νοέμβριο του 2004 για θεραπεία 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής σε ασθενείς με τοπικοπεριοχικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ. Ο σκοπός της μελέτης BR.21 ήταν να αξιολογηθεί η δραστηριότητα, η ασφάλεια και το συμπτωματικό όφελος από την χρήση της *Erlotinib* σε ασθενείς με προ-

χωρημένο ΜΜΚΠ (σταδίων ΙΙΒ/ΙV), στους οποίους είχε αποτύχει προηγούμενη χορήγηση 1-2 χημειοθεραπευτικών σχημάτων. Το πρωτόκολλο BR.21 ήταν πολυκεντρική, πολυεθνική μελέτη φάσεως ΙΙΙ με σκέλος εικονικού φαρμάκου. Η σημασία της μελέτης έγκειται, κυρίως, στο ότι απέδειξε σημαντική βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών οι οποίοι έλαβαν το φάρμακο. Στην μελέτη είχαν ενταχθεί 731 ασθενείς διάμεσης ηλικίας 61 ετών, μεταξύ Αυγούστου 2001 - Ιανουαρίου 2003. Το 64% των μετεχόντων ήταν άνδρες, το 20% δεν είχαν καπνίσει στο παρελθόν, ενώ το 67% του συνόλου των ασθενών είχαν δείκτη δραστηριότητας κατά ECOG 0-1 και οι υπόλοιποι ECOG 2-3. Οι μεταλλάξεις του EGFR δεν απετέλεσαν κριτήριο για την ένταξη ασθενών στο πρωτόκολλο. Οι ασθενείς εντάχθηκαν στα σκέλη της *Erlotinib* 150 mg ή του εικονικού φαρμάκου, με τους κανόνες της τυχαίας κατανομής 2:1 και ελάμβαναν θεραπεία μέχρι την τεκμηρίωση προϊούσας νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Περίπου το 50% των ασθενών είχαν λάβει προηγουμένως μόνον ένα χημειοθεραπευτικό συνδυασμό, το 93% είχαν λάβει θεραπεία με βάση το Cisplatinum και το 37% Taxanes. Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν η συνολική επιβίωση και οι δευτερεύοντες περιλάμβαναν την καταγραφή των ανεπιθυμητών παρενεργειών, την διάρκεια της ανταποκρίσεως, το ποσοστό συνολικής ανταποκρίσεως, το ελεύθερο νόσου διάστημα και την ποιότητα ζωής. Η διάμεση διάρκεια θερα-

πείας ήταν 9.6 εβδομάδες για την ομάδα της *Erlotinib* και 8 εβδομάδες για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Η συνολική ανταπόκριση ήταν 8.9% και 0.1% ($p<0.001$) για τις ομάδες της *Erlotinib* και του εικονικού φαρμάκου, αντιστοίχως. Η διάμεση διάρκεια ανταποκρίσεως ήταν 34.3 και 15.9 εβδομάδες, το ποσοστό ετήσιας επιβιώσεως 31.2% και 21.5% ($p<0.001$) και η διάμεση επιβίωση 6.7 και 4.7 μήνες ($p<0.001$), για τις ομάδες της *Erlotinib* και του εικονικού φαρμάκου αντιστοίχως. Το όφελος από την *Erlotinib* ήταν μεγαλύτερο ($HR=0.4$) στην ομάδα των μη καπνιστών ασθενών⁹⁻¹¹. Είναι χαρακτηριστικό ότι ανάλογα αποτελέσματα σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ δεν έδωσε θεραπεία με *Gefitinib*⁵³. Η κυριότερη παρενέργεια της θεραπείας με *Erlotinib* ήταν η εμφάνιση διαρροιών, οι οποίες συνήθως αντιμετωπιζόνταν επιτυχώς με loperamide. Σε ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν στην loperamide μειώνετο η δόση της *Erlotinib* κατά 50mg ή το φάρμακο διεκόπτετο προσωρινά. Σοβαρή δερματολογική τοξικότητα από την *Erlotinib* απαιτούσε επίσης μείωση της δόσεως της ή προσωρινή διακοπή της. Στην συγκεκριμένη μελέτη (BR.21) η μείωση της δόσεως του φαρμάκου δεν φαίνεται να είχε αρνητικές συνέπειες στην έκβαση των ασθενών. Οι αναφερθείσες παρενέργειες σε 727 ασθενείς του πρωτοκόλλου δίδονται στον Πίνακα 2. Το EGFR καθορίσθηκε σε 238/731 (32.6%) ασθενείς της μελέτης και σύμφωνα με τα αποτελέσματα οι υποομάδες με EGFR

Πίνακας 2. Συχνότητα (%) παρενεργειών σε 727 ασθενείς του πρωτοκόλλου BR.21

Παρενέργεια	Erlotinib (n=485)			Placebo (n=242)		
	συνολικά	3	4	συνολικά	3	4
			GRADE			
Εξάνθημα	75	8	<1	17	0	0
Διάρροια	54	6	<1	18	<1	0
Ανορεξία	52	8	1	38	5	<1
Κόπωση	52	14	4	45	16	4
Δύσπνοια	41	17	11	35	15	11
Βήχας	33	4	0	29	2	0
Ναυτία	33	3	0	24	2	0
Λοίμωξη	24	4	0	15	2	0
Εμετοί	23	2	<1	19	2	0
Στοματίτιδα	17	<1	0	3	0	0
Κνησμός	13	<1	0	5	0	0
Ξηροδερμία	12	0	0	4	0	0
Επιπεφυκίτιδα	12	<1	0	2	<1	0
Ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα	12	0	0	3	0	0
Κοιλιακός πόνος	11	2	<1	7	1	<1

(+) ή μη προσδιορισθέν είχαν σημαντικό όφελος από την λήψη της *Erlotinib* (HR=0.65, για 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.43-0.97 και HR=0.76, για 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.061-0.93, αντιστοίχως). Αντιθέτως ασθενείς EGFR (-) δεν ωφελήθηκαν από την λήψη της *Erlotinib* (HR=1.01, για 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.65-1.57). Από την ομάδα των μη καπνιστών ασθενών όσοι ήσαν EGFR (+), είχαν σημαντικά καλύτερη επιβίωση με την *Erlotinib* (HR=0.27, για 95% διάστημα αξιοπιστίας 0.11-0.67). Η ανταπόκριση των ασθενών ανάλογα με το EGFR status ήταν 11.6%, 9.5% και 3.2% για τις υποομάδες EGFR(+), EGFR μη προσδιορισθέν και EGFR(-) αντιστοίχως. Το διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν μεγαλύτερο στην υποομάδα των ασθενών με EGFR(+), μικρότερο στην υποομάδα EGFR(-) και ενδιάμεσο για την ομάδα των 493 ασθενών, στους οποίους δεν είχε γίνει προσδιορισμός του δείκτη^{9-11,42,54,55}.

Μελέτες τυχαίας κατανομής ασθενών όπως η TOPICAL είναι ήδη σε εξέλιξη, με σκοπό να συγκριθεί η *Erlotinib* έναντι εικονικού φαρμάκου ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία σε ασθενείς μη επιλέξιμους για χημειοθεραπεία²⁰.

Η χρήση *Erlotinib* σε ασθενείς με MMKP προχωρημένης ηλικίας

Η μελέτη BR.21 περιελάμβανε ασθενείς >65 ετών σε ποσοστό ≈ 38%. Το όφελος στην επιβίωση ήταν ανάλογο ανεξαρτήτως ηλικίας, ενώ δεν παρατηρήθηκαν φαρμακοκινητικές ή φαρμακοδυναμικές διαφορές εξαρτώμενες από την ηλικία. Για τον λόγο αυτό δεν συιστώνται τροποποιήσεις των δόσεων της *Erlotinib* σε άτομα προχωρημένης ηλικίας^{9-11,47-49,54,55}.

Σε μελέτη φάσεως II, 58 ασθενείς με MMKP σταδίων IIIB/IV διάμεσης ηλικίας 76 (70-91) ετών και δείκτη δραστηριότητας κατά ECOG 0-2, οι οποίοι δεν είχαν πάρει προηγουμένως χημειοθεραπεία, έλαβαν *Erlotinib* από του στόματος σε δόση 150 mg ημερησίως, μέχρι τεκμηριώσεως προϊούσας νόσου ή εκδηλώσεως τοξικότητας επικίνδυνης για την ζωή. Αναλύθηκαν για ανταπόκριση 55 ασθενείς και βρέθηκαν 6 μερικές υφέσεις, ενώ σε 30 ασθενείς παρατηρήθηκε στάσιμη νόσος. Η διάμεση επιβίωση του συνόλου των ασθενών ήταν 10.5 μήνες. Η συνηθέστερη τοξικότητα ήταν η εμφάνιση δερματικού εξανθήματος και διαρροιών, οι οποίες αφορούσαν στο 81% και το 69% των ασθενών, αντιστοίχως. Υπήρχε ένας θάνατος οφειλόμενος στην θεραπεία από πνευμονίτιδα, ενώ τοξικότητα grade =3 περιλάμβανε

5 περιπτώσεις δερματικού εξανθήματος, 3 διάμεσης πνευμονίτιδας, 2 ανορεξίας, 2 συνδρόμου χειρών-ποδών, 2 αυξήσεως των ενζύμων πήξεως, 1 αιμορραγίας από τον γαστρεντερικό σωλήνα, 1 αιμοπτύσεως, 1 διαρροίας και 1 γλωσσίτιδας. Έλεγχος σε μοριακό επίπεδο έγινε σε ιστολογικά παρασκευάσματα 21 ασθενών και βρέθηκαν μεταλλάξεις του EGFR σε 3 από τους 5 ανταποκριθέντες, μεταλλάξεις του K-ras σε 1 από τους 7 με στάσιμη νόσο και 2 από τους 9 με προϊούσα νόσο. Τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της μελέτης οδήγησαν τους υπευθύνους της στην επέκτασή της μέχρις εντάξεως 80 ασθενών⁵⁶.

Φαρμακοοικονομικές επιπτώσεις από την χρήση *Erlotinib*

Προς το παρόν δεν υπάρχουν φαρμακοοικονομικές μελέτες σε σχέση με την χορήγηση της *Erlotinib*^{11,57}. Οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν ότι το ποσοστό των ασθενών με MMKP οι οποίοι λαμβάνουν 2^{ης} και 3^{ης} γραμμής χημειοθεραπεία ανέρχεται στο ≈21% και ≈11% αντιστοίχως¹⁹ και ότι η *Erlotinib*, ως τμήμα συστηματικής θεραπείας, φαίνεται ότι μειώνει το κόστος των κλασικών συστηματικών θεραπειών σε ασθενείς με MMKP, σταδίων IIIB/IV^{11,58}.

Μελέτες φάσεως III συνδυασμού *Erlotinib* και χημειοθεραπείας

Έχει υποτεθεί ότι καρκινικά κύτταρα όταν εκφράζουν HER1/EGFR (κυρίως με αυτοκρινή τρόπο) έχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι ανθεκτικά στην χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία ή την αντιορμονική θεραπεία. Ο προτεινόμενος μηχανισμός δράσεως των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης είναι, ότι με την δέσμευση του HER1/EGFR αναστέλλεται η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να αποκαθιστούν τις βλάβες τους από την αντινεοπλασματική αγωγή, ενώ, σε αντίθεση, η υπερέκφραση ή απορρύθμιση του HER1/EGFR επηρεάζει την επιτυχία των συμβατικών θεραπειών⁵⁹. Εντούτοις, μολονότι προκλινικά δεδομένα ενισχύουν την υπόθεση ότι η αναστολή του EGFR μπορεί να αυξάνει την αποτελεσματικότητα χημειοθεραπευτικών παραγόντων, αρκετές μελέτες με >3500 ασθενείς, οι οποίες ήλεγξαν με τυχαία κατανομή συνδυασμούς χημειοθεραπείας με ή χωρίς *Gefitinib* ή *Erlotinib* δεν κατέληξαν υπέρ των συνδυασμών. Στις παραπάνω μελέτες οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν ήταν Cisplatinu-

m, Doxorubicin, 5-FU, Paclitaxel, Vinorelbine tartarate και Gemcitabine^{6,59}. Στοιχεία δύο εξ αυτών των μελετών φάσεως III (TALENT και TRIBUTE) με χημειοθεραπεία με ή χωρίς *Erlotinib* σε ασθενείς με ΜΜΚΠ δίδονται στον Πίνακα 3. Από τις δύο μελέτες μόνον η δεύτερη είναι γραμμένη υπό την μορφή πλήρους κειμένου⁶⁰⁻⁶².

Η τοξικότητα στην μελέτη TALENT δεν διέφερε σημαντικά στα δύο σκέλη της με εξαίρεση την δερματική τοξικότητα και την διάρροια grade 3 και 4 οι οποίες ήταν σημαντικά μεγαλύτερες στην ομάδα της *Erlotinib* έναντι του σκέλους του εικονικού φαρμάκου: 10% έναντι <1% και 6% έναντι <1%, αντιστοίχως⁶⁰. Στην μελέτη TRIBUTE δεν υπήρχε επίσης διαφορά στην τοξικότητα μεταξύ των δύο σκελών, με εξαίρεση την εμφάνιση δερματικού εξανθήματος και διάρροιας, τα ποσοστά των οποίων ήταν 47.7% στην ομάδα της *Erlotinib* και 43.2% στην ομάδα ελέγχου. Σε καταγραφή των σοβαρών παρενεργειών, όπως αυτές εκτιμήθηκαν με το NCI CTC Grading System, version 2.0 παρατηρήθηκαν ότι αυτές ήταν συχνότερες στην ομάδα της *Erlotinib* έναντι της ομάδας του placebo: 8.6% έναντι 2.4%, αντιστοίχως⁶². Η ανά-

λυση επί μέρους πληθυσμιακών ομάδων της μελέτης TRIBUTE κατέληξε ότι η κυρία υποομάδα ασθενών η οποία είχε όφελος από την προσθήκη της *Erlotinib* στον συνδυασμό Carboplatin/Paclitaxel ήταν εκείνη των μη καπνιστών. Βρέθηκε, ότι η συγκεκριμένη ομάδα αποτελούμενη από 69 ασθενείς είχε διάμεση επιβίωση με τον συνδυασμό *Erlotinib*/Carboplatin/Paclitaxel, 23 μήνες, έναντι 10 μηνών των 44 μη καπνιστών, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με, μόνον, Carboplatin και Paclitaxel. Η διάμεση επιβίωση ήταν καλύτερη με την προσθήκη της *Erlotinib* στις ομάδες των ασθενών με σταθερά νόσο ή όσων ανταποκρίθηκαν στην χημειοθεραπεία⁶³.

Μελέτες φάσεως III συνδυασμού *Erlotinib* και ακτινοθεραπείας

Δεδομένων των αποτελεσμάτων μελετών, σύμφωνα με τα οποία αναστολείς του HER1/EGFR, μπορεί να αυξήσουν την αντινεοπλασματική δραστηριότητα της ακτινοθεραπείας in vitro ή in vivo, μελέτες συνδυασμού της με *Erlotinib* βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη⁵⁹.

Πίνακας 3. Στοιχεία των μελετών TALENT και TRIBUTE

Στοιχεία	Μελέτη	
	TALENT	TRIBUTE
Αριθμός ασθενών	1172	1059
Σχεδιασμός μελέτης	Τυχαιάς κατανομής. Σύγκριση με ομάδα placebo	Προοπτική, τυχαίας κατανομής. Σύγκριση με ομάδα placebo
Σχήμα	6 κύκλοι με <i>Erlotinib</i> 150mg p.o. + gemcitabine 1250mg/m ² + cisplatinum 80mg/m ² vs Placebo p.o. + gemcitabine 1250mg/m ² + cisplatinum 80mg/m ²	6 κύκλοι με Carboplatin (AUC 6) + Paclitaxel 200mg/m ² , ακολουθούμενοι από θεραπεία συντηρήσεως με <i>Erlotinib</i> 150mg p.o., vs Carboplatin (AUC 6) + Paclitaxel 200mg/m ² , ακολουθούμενοι από placebo p.o., μέχρι τεκμηρίωσης προόδου νόσου
Κριτήρια επιλογής	ΜΜΚΠ σταδίων III ή IV Όχι προηγούμενη ΧΜΘ ECOG 0-1 Ηλικία ≥18 ετών	ΜΜΚΠ σταδίων III ή IV Όχι προηγούμενη ΧΜΘ ECOG 0-1 Ηλικία ≥18 ετών
Πρωταρχικός στόχος μελέτης	Χωρίς σημαντική υπεροχή στην διάμεσο ολική επιβίωση στο σκέλος της <i>erlotinib</i> έναντι του σκέλους του placebo (301 vs 309 μέρες)	Χωρίς σημαντική υπεροχή συνολικής επιβίωσης στο σκέλος της <i>erlotinib</i> έναντι του σκέλους του placebo
Δευτερεύοντες στόχοι της μελέτης	Χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή στο σκέλος της <i>erlotinib</i> για το χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου, ποσοστό συνολικής ανταποκρίσεως, σε φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παραμέτρους, ποιότητα ζωής, έκφραση EGFR ή HER2.	Χωρίς στατιστικά σημαντική υπεροχή στο σκέλος της <i>erlotinib</i> για χρονικό διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου, ποσοστό συνολικής ανταποκρίσεως, διάρκεια ανταποκρίσεως, χρονικό διάστημα μέχρι την εμφάνιση συμπτωματικής προόδου νόσου.

Μελέτες φάσεως I/II συνδυασμού *Erlotinib* και *Bevacizumab*

Ο συνδυασμός *Erlotinib* και *Bevacizumab* σε ασθενείς με ΜΜΚΠ αξιολογήθηκε σε μία μελέτη φάσεως I/II και αποδείχθηκε θεραπευτικά δραστησικός. Η *Bevacizumab* αποτελεί γνωστό αντιαγγειογενετικό παράγοντα, ο οποίος χρησιμοποιούμενος σε ασθενείς με κακοήθη νεοπλάσματα, στερεί τον όγκο από το, απαραίτητο για την ανάπτυξη του, οξυγόνο^{64,65}. Η *Bevacizumab* πρόσφατα έγινε αποδεκτή από το FDA για πρώτη γραμμής θεραπεία του καρκινώματος του εντέρου συγχρηγούμενη με συνδυασμούς βασισμένους στην 5-FU¹¹. Η χορήγηση *Erlotinib* 150 mg άπαξ ημερησίως και *Bevacizumab* 15 mg/m² IV κάθε 21 ημέρες σε μελέτη φάσεως I δεν προκάλεσε ιδιαίτερη τοξικότητα. Σε μελέτη φάσεως II, η οποία ακολούθησε, έγινε ανάλυση της δραστηριότητας και της δυνατότητας εύκολης χορηγήσεως του συνδυασμού, ενώ παράλληλα μετρήθηκαν φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές παράμετροι. Στην μελέτη περιελήφθησαν 40 ασθενείς (19 άνδρες και 21 γυναίκες, διάμεσης ηλικίας 59 ετών), από τους οποίους οι 34 είχαν ενταχθεί απ' ευθείας στην φάση II. Από τους ασθενείς, οι 30 είχαν αδενοκαρκίνωμα και οι 24 είχαν λάβει προηγουμένως 2 χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς. Σύμφωνα με τις πρώτες παρατηρήσεις δεν υπήρχαν φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ *Erlotinib* και *Bevacizumab*. Σε 7/40 (17.5%) ασθενείς τεκμηριώθηκε μερική ανταπόκριση, σε 2/40 (5%) ελάχιστη ανταπόκριση και σε 14/40 (35%) στάσιμη νόσος. Οι ασθενείς της φάσεως II εμφάνισαν διάμεση συνολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερο πρόοδου νόσου 9.3 και 4.6 μήνες αντιστοίχως. Σε ιστολογικά παρασκευάσματα παραφίνης 9 ασθενών έγινε εκτίμηση των πιθανών μεταλλάξεων του EGFR στις υπεύθυνες περιοχές για την παραγωγή της τυροσινικής κινάσης (εξόνια 19, 20, 21 και 23). Από τους 9 ασθενείς, οι 3 εμφάνισαν μερική ύφεση, οι 3 προϊούσα νόσο και οι υπόλοιποι 3 στάσιμη νόσο. Μεταλλάξεις παρατηρήθηκαν σε 1 ασθενή με προϊούσα και 1 με στάσιμη νόσο. Η συνήθης τοξικότητα του συνδυασμού *Erlotinib* και *Bevacizumab* ήταν ήπια έως ενδιάμεση και περιελάμβανε την εμφάνιση δερματικού εξανθήματος, διαρροίας και πρωτεϊνουρίας. Είναι προφανές και λογικό, ότι η πληρέστερη μελέτη του συνδυασμού απαιτεί μελέτες με μεγάλους αριθμούς ασθενών^{64,65}.

Μελέτες φάσεως I/II συνδυασμού αναστολέων της τυροσινικής κινάσης και *Cetuximab*

Οι μελέτες συνδυασμού αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (*Gefitinib*, *Erlotinib*) και μονοκλωνικών αντισωμάτων κατά του EGFR σχεδιάζονται με σκοπό την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της πλήρους αναστολής του EGFR. Ήδη αποτελέσματα προκλινικών *in vitro* σε ξενομοσχεύματα και κυτταρικές σειρές ανθρωπίνων κακοήθων νεοπλασμάτων, μεταξύ των οποίων και ΜΜΚΠ και *in vivo* μελετών συνηγορούν, ότι ανάλογοι συνδυασμοί μπορεί να έχουν θεραπευτική αξία μετά από την αποτελεσματικότητα που αποδείχθηκε ότι έχει η πλήρης αναστολή του EGFR στην διακοπή μεταδόσεως του κυτταρικού σήματος στην αύξηση της αποπτώσεως και στην υπερνίκηση μηχανισμών αντιστάσεως των νεοπλασματικών κυττάρων⁶⁶.

Προβλεπτικοί – προγνωστικοί παράγοντες ανταποκρίσεως ασθενών με ΜΜΚΠ σε αναστολείς της τυροσινικής κινάσης

Εκτιμήσεις σχετικών πληροφοριών και μεταanalύσεις μελετών δείχνουν ότι από όλους τους ασθενείς με ΜΜΚΠ την καλύτερη ανταπόκριση στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης έχουν γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα, μη καπνίστριες, εθνικότητας της Άπω Ανατολής. Έχει παρατηρηθεί ότι Ιάπωνες ασθενείς με ΜΜΚΠ εμφανίζουν ποσοστά συνολικών ανταποκρίσεων στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης τρεις φορές υψηλότερα από τα αναφερόμενα σε πληθυσμούς της Ευρώπης και της Αμερικής²⁰. Στα μέσα του 2004 είχαν δημοσιευθεί δύο ανεξάρτητες μελέτες, οι οποίες περιέγραψαν μεταλλάξεις στο υπεύθυνο τμήμα για την τυροσινική κινάση, του γονιδίου του EGFR σε ασθενείς με ΜΜΚΠ^{67,68}. Από τότε, πολλές σχετικές πληροφορίες δημοσιεύθηκαν στην διεθνή βιβλιογραφία με σκοπό την προσπάθεια συσχετίσεως μοριακών διαταραχών και εκβάσεως στην θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης. Στο διάστημα αυτό μάθαμε ότι το γονίδιο του EGFR αποτελείται από 118 kbp σε 28 εξόνια και ότι το υπεύθυνο τμήμα για την τυροσινική κινάση βρίσκεται μεταξύ των εξονίων 18-21. Ήδη έχουν δημοσιευθεί 15 μελέτες με περισσότερους από 3.000 ασθενείς με ΜΜΚΠ, στις οποίες περιγράφονται μεταλλάξεις της συγκεκριμένης γονιδιακής περιοχής. Το συνολικό ποσοστό των μεταλλάξεων σε μη επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών με ΜΜΚΠ υπολογίζεται στο 16.7%,

αλλά κυμαίνεται ευρύτατα σε διαφορετικές εθνολογικές ομάδες⁶⁹. Μελέτες σε μοριακό επίπεδο έδειξαν ότι μεταλλάξεις, οι οποίες αφορούν σε δομές υπεύθυνες για τις κινάσες του EGFR, αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα ανταποκρίσεως στην *Gefitinib*. Οι μεταλλάξεις φαίνεται ότι αναβαθμίζουν την καταλυτική αντίδραση για συνδέσεις συμπλόκων και αυξάνουν *in vitro* την ευαισθησία του EGFR στην *Gefitinib*^{67,68,70}. Είναι ενδιαφέρον, ότι μεταλλάξεις του EGFR ανευρίσκονται συχνότερα σε βιοπτικά υλικά ΜΜΚΠ ασθενών καταγόμενων από την Άπω Ανατολή ακόμα και αν είχαν μεταναστεύσει και ζούσαν στην Βόρεια Αμερική ή την Αυστραλία^{71,72}. Η συχνότητα των μεταλλάξεων οι οποίες ανευρίσκονται στο υπεύθυνο τμήμα για την τυροσινική κινάση του EGFR ανέρχεται στο 30.6% και 7.6% ($p < 0.0001$) σε πληθυσμούς της Άπω Ανατολής και Καυκάσιους, αντιστοίχως. Τα ποσοστά μεταλλάξεων είναι πολύ υψηλά σε μη καπνιστές έναντι καπνιστών (34.8% έναντι 7.8%, $p < 0.0001$) και σε γυναίκες έναντι ανδρών (26.4% έναντι 9.3%, $p < 0.0001$). Αντίστοιχα, τα ποσοστά μεταλλάξεων στους διαφόρους ιστολογικούς υποτύπους του ΜΜΚΠ είναι 23.2% για το αδενοκαρκίνωμα, 17.9% για το βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα και μόνον 2.2% για όλους τους άλλους υποτύπους. Τα ποσοστά αυτά αυξάνουν επί συνδυασμού ≥ 2 επιβαρυντικών παραγόντων, ώστε γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα εμφανίζουν μεταλλάξεις σε ποσοστό 49%, έναντι 19% ανδρών με την νόσο. Το ποσοστό μεταλλάξεων ξεπερνά το 50% σε Ιαπωνίδες με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα. Η αιτία των διαφορών αυτών δεν έχει εξηγηθεί επαρκώς εισέτι. Εντούτοις, υποτίθεται ότι για την καρκινογένεση υποτύπων καρκινώματος του πνεύμονα, όπως το αδενοκαρκίνωμα, στους οποίους η ενοχή του καπνίσματος δεν είναι απόλυτη και στις γυναίκες οι οποίες συνολικά καπνίζουν λιγότερο σε σχέση με τους άνδρες, οι υφιστάμενες σχετικές διαφορές στην Άπω Ανατολή οφείλονται στο ότι στην συγκεκριμένη περιοχή η διάσταση μεταξύ καπνιζόντων ανδρών και γυναικών ήταν μέχρι πρόσφατα, δυσανάλογα πολύ μεγαλύτερη σε σχέση με τους υπολοίπους πληθυσμούς στην υφήλιο. Είναι ενδιαφέρον να μελετηθεί στο προσεχές μέλλον εάν η παρατηρούμενη τώρα διαφορά στα ποσοστά μεταλλάξεων των υπευθύνων τμημάτων για την τυροσινική κινάση του γονιδίου του EGFR θα εξακολουθεί να υπάρχει, ενώ οι διαφορές στο κάπνισμα μεταξύ των εθνών και των φύλων, φαίνονται να αμβλύνονται^{69,72}. Εξάλλου, συζητείται η πιθανότητα αλληλεπίδρασης μεταξύ του απλο-

τύπου ενός ασθενούς και του ενδεχομένου αναπτύξεως μεταλλάξεως του EGFR, η οποία προδιαθέτει για ανάπτυξη καρκινώματος του πνεύμονα. Στο προσεχές μέλλον αναμένεται ότι θα γίνεται έλεγχος μεταλλάξεων του EGFR προ της επιλογής θεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ²⁰.

Μέχρι τώρα γνωρίζουμε ότι η ανταπόκριση ασθενών με ΜΜΚΠ σε θεραπείες με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης είναι πολύ υψηλότερη σε έχοντες μεταλλάξεις (76.7% έναντι 23.3%), αλλά έχει παρατηρηθεί ότι το 12.3% των ασθενών με μεταλλάξεις δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία. Οι γνώσεις αυτές υποδηλώνουν ότι, μολονότι η ύπαρξη των ήδη αναφερθεισών μεταλλάξεων έχει μεγάλη προβλεπτική σημασία για την ανταπόκριση σε θεραπείες με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, εντούτοις δεν αποτελεί τον αποκλειστικό παράγοντα. Τελευταία, έχει αποδειχθεί ότι η εμπλοκή και άλλων μελών της γονιδιακής οικογένειας του EGFR/HER, πέραν του EGFR/HER1, μπορεί να συμβάλλει τελικά στην γονιδιακή διεύρυνση του. Ήδη βρέθηκε ότι άλλα μέλη της γονιδιακής οικογένειας του EGFR, όπως τα HER2, HER3 και γονίδια τα οποία τροποποιούν την μετάδοση του σήματος του EGFR, κυρίως τα KRAS και BRAF, εμπλέκονται στην παθογένεση του καρκινώματος του πνεύμονα και την ανταπόκριση σε θεραπείες με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης⁷². Εξάλλου, στην βιβλιογραφία τελευταία τονίζεται η σημασία δευτερογενούς μεταλλάξεως στο εξόνιο 20, η οποία επάγει αντίσταση στην *Gefitinib*⁷³⁻⁷⁵. Ορισμένες γονιδιακές αυξήσεις του EGFR, οι οποίες περιλαμβάνουν την επανάληψη του CA στο ιντρόνιο 1 ή πολυμορφισμούς της επαγούσης περιοχής του, έχουν ταυτοποιηθεί και αναλυθεί, ενώ καταγράφηκε η διαφορετική συχνότητά τους σε διαφορετικές εθνολογικές ομάδες. Η αξιολόγηση της σημασίας των γονιδιακών αυξήσεων στα κακοήγη νεοπλάσματα του πνεύμονα, μπορεί στο άμεσο μέλλον να ερμηνεύσει την ποικιλία των ανταποκρίσεων ασθενών με ΜΜΚΠ σε θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και ήδη ελέγχεται εντατικά⁷⁶.

Η *in vitro* αντοχή στην *Erlotinib* συνοδεύεται από αυξημένη έκφραση των ενδοκυτταρίως μεταφερόντων το σήμα P-ERK 1/2, P-AKT και P-STAT-3, σε ορισμένες, αλλά όχι όλες τις κυτταρικές σειρές ΜΜΚΠ. Αναστολείς των παραπάνω οδών, θεωρητικά τουλάχιστον, μπορεί να δρουν συνεργικά με τους αναστολείς του EGFR και η αναζήτησή τους βρίσκεται σε εντατικό στάδιο⁵⁰.

Η Lapatinib

Η lapatinib (GW 572016) είναι ο τελευταίος αναστολέας της τυροσινικής κινάσης ο οποίος εισήλθε πολύ πρόσφατα στην κλινική πράξη. Η lapatinib αναστέλλει τον EGFR και τον HER-2. Σε μελέτη φάσεως I, αποδείχθηκε δραστική στην αντιμετώπιση ποικίλων κακοήθων νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και το ΜΜΚΠ. Συχνότερες παρενέργειες από την χρήση της lapatinib ήταν οι διάρροιες και η εμφάνιση δερματικού εξανθήματος⁷⁷. Αρκετές μελέτες φάσεως II με lapatinib έχουν ήδη σχεδιασθεί ή ήδη αρχίσει²⁰.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Adis International Ltd. *Erlotinib*: CP 358774, NSC 718781, OSI 774, R 1415. *Drugs R D* 2003;4: 243-248
- Bonomi PD. *Erlotinib*: A new therapeutic approach for non-small-cell lung cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2003;12: 1395-1401
- Leslie WT, Bonomi PD. Novel treatments in non-small-cell lung cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 2004;18: 245-267
- Kamb A. What's wrong with our cancer models? *Nat Rev Drug Discov* 2005;4: 161-165
- Baselga J, Hammond LA. HER-targeted tyrosine-kinase inhibitors. *Oncology* 2002;63(Suppl 1): 6-16
- Sekido Y, Fong KM, Minna JD. Cancer of the lung. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 7th edition. Lippincott Williams και Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005; p 745-810.
- Kinoshita A, Fukuda M, Kanda T, et al. Pulmonary damage during *Gefitinib* monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22 (abstract).
- Results of ISEL study. Wilmington, Del: Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP; 2004. Available at: <http://www.iress-us.com/dr.pdf>. Accessed March 31, 2005.
- Shepherd FA, Pereira J, Ciuleanu TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of *Erlotinib* in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) following failure of 1st or 2nd line chemotherapy. Study BR.21. Presented at: 40th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO). New Orleans La. 2004: 7022 (abstr)
- Shepherd FA, Rodrigues-Pereira J, Ciuleanu TE, et al, for the National Cancer Institute of Canada, Clinical Trials Group. *Erlotinib* in previously treated non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005;353: 123-132
- Smith E. *Erlotinib*: Small-molecule targeted therapy in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Ther* 2005;27: 1513-1534
- Perez-Soler R. The role of *Erlotinib* (Tarceva, OSI 774) in the treatment of non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2004;10: 4238s-4240s
- Bulgaru AM, Mani S, Goel S Perez-Soler R. *Erlotinib* (Tarceva): A promising drug targeting epidermal growth factor receptor tyrosine kinase. *Exp Rev Anticancer Ther* 2003;3: 269-279
- Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118: 257-262
- National Cancer Institute. Non-small-cell lung cancer (PDQ): Treatment 2005. Available at: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/non-small-cell-lung/healthprofessionals>. Accessed February 28, 2005.
- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2005. Available at: <http://www.cancer.org/docroot/SST/sst-0.asp>. Accessed February 28, 2005.
- Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55: 10-30
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National vital statistics reports. Cancer – Lung Cancer Statistics. Available at: <http://www.cdc.gov/cancer/lung/statistics.htm>. Accessed March 22, 2005.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and Ends Results (SEER). Seer Stat database. Cancer Stat Facts: Cancer of the Lung. Available at: www.seer.cancer.gov/statfacts/html/ungb/lungb.html?statfacts_page=lungb.html18kay=20. Accessed March 22, 2005.
- Spicer J, Harper P. Targeted therapies for non-small cell lung cancer. *J Clin Pract* 2005; 59(9): 1055-1062
- Tiseo M, Franciosi V, Grossi F, Ardizzoni A. Adjuvant chemotherapy for non-small-cell-lung cancer: Ready for clinical practice? *Eur J Cancer* 2006;42: 8-16
- Chan SK, Gullick WJ, Hill ME. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer – Search and destroy. *Eur J Cancer* 2006;42: 17-23
- Herbst RS, Bunn PA Jr. Targeting of epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2003;9: S813-S824
- Edelman MJ, Gandara DR. Lung Cancer. In: Casciato D, Lowitz BB, eds. *Manual of Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams και Wilkins, 2000: 157-171
- Karp DD, Thurer R. Non-small-cell lung cancer. In: Furie B, Atkins M, Meyer M, Cassileth P, eds.

- Clinical Hematology and Oncology: Presentation, Diagnosis and Treatment. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003: 958-979
26. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology. Version 2.2005. Available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/nscl.pdf. Accessed February 28, 2005
 27. Schlessinger J. Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell* 2000 ;103: 211-215
 28. Perez-Soler R, Chachoua A, Hummond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with *Erlotinib* in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 3238-3247
 29. Evans TL. Highlights from the Tenth World Conference on Lung Cancer. *Oncologist* 2004;9: 232-238
 30. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of *Gefitinib* for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21: 2237-2246
 31. Kris M, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of *Gefitinib* an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003;290: 2149-2158
 32. Kinoshita A, Fukuda M, Kanda T, et al. Pulmonary damage during *Gefitinib* monotherapy in patients with non-small-cell lung cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003, 22 (abstract)
 33. Results of ISEL study. Wilmington, Del: Astra-Zeneca Pharmaceuticals LP; 2004. Available at: <http://www.iress-us.com/dr.pdf>. Accessed March 31, 2005.
 34. Comis RL. The current situation: *Erlotinib* (Tarceva[®]) and *Gefitinib* (Iressa[®]) in non-small cell lung cancer. *Oncologist* 2005;10: 467-470
 35. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Results of a phase III placebo-controlled study (ISEL) of *Gefitinib* (IRESSA) plus best supportive care (BSC) in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) who had received 1 or 2 prior chemotherapy regimens. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2005, Late Breaking Session LB-6
 36. Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. *Gefitinib* in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004;22: 777-784
 37. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. *Gefitinib* in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small cell lung cancer: a phase III trial – INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004;22: 785- 794
 38. Robinet G, Berard H, Chouaid C, et al. A phase II trial of Docetaxel alone and in combination with *Gefitinib* as second line chemotherapy for patients with non-small cell lung cancer. *Ann Oncol* 2004;15(Suppl 3): iii183
 39. Gadgeel S, Shehadeh N, Ruckdeschel J, et al. *Gefitinib* and Celecoxib in patients with platinum refractory non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14 Suppl): 7094
 40. Ciardiello F, Tortora G. A novel approach in the treatment of cancer: Targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001;7: 2958-2970
 41. Janmaat ML, Giaccone G. Small-molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncologist* 2003;8: 576-586
 42. Zielinski SL. Tarceva wins approval from FDA. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 1811
 43. Giaccone G. Targeting HER1/EGFR in cancer therapy: experience with *Erlotinib*. *Future Oncol* 2005;1: 449-460
 44. Dai Q, Ling YH, Lia M, et al. Enhanced sensitivity to the HER1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor *Erlotinib* hydrochloride in chemotherapy resistant tumor cell lines. *Clin Cancer Res* 2005;11: 1572-1578
 45. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001;19: 3267-3279
 46. Malik SN, Siu LL, Rowinsky EK, et al. Pharmacodynamic evaluation of the epidermal growth factor receptor inhibitor OSI-774 in human epidermis of cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9: 2478-2486
 47. Hidalgo M, Bloedow D. Pharmacokinetics and pharmacodynamics: Maximizing the clinical potential of *Erlotinib* (Tarceva). *Semin Oncol* 2003;30(Suppl 7): 25-33
 48. Clinical Pharmacology Online. Clinical Pharmacology: *Erlotinib*. Available at: <http://www.cpip.gsm.com>. Accessed March 31, 2005.
 49. Micromedex Products: *Erlotinib*. Available at: <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian>. Accessed March 31, 2005
 50. Blackhall FH, Rehman S, and Thatcher N. *Erlotinib* in non-small cell lung cancer: a review. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6(6): 995-1002
 51. Wolf M, Swaisland H, Averbuch S. Development of the novel biologically targeted anticancer agent *Gefitinib*: determining the optimum dose for clinical efficacy. *Clin Cancer Res* 2004;10(14): 4607-4613
 52. Giaccone G, LeChevalier T, Thatcher N, et al. A phase II study of *Erlotinib* as first line treatment of advanced non-small cell lung cancer. *J Clin*

- Oncol 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings 2005, 23(16 Suppl): 7073
53. *Gefitinib* (Iressa™). Lung Cancer ISEL trial shows no overall survival advantage in a highly refractory population. Astrazeneca Press Release 2004. Available at: <http://www.astrazeneca.com/press-release/4245.aspx>. Accessed March 21, 2005
 54. Kim TE, Murren JR. *Erlotinib* OSI/Roche/Genentech. *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3: 1385-1395
 55. Birner A. Pharmacology of oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs* 2003 ;7(Suppl 6): 11-19
 56. Jackman D, Lucca J, Fidias P. A phase II study of EGFR tyrosine kinase *Erlotinib* in patients =70 years of age with previously untreated advanced non-small cell lung carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings, 2005;23(16 Suppl): 7148
 57. Drug Topics Redbook 2005. Montvale, NJ: Thomson Healthcare 2005
 58. National Cancer Institute. Cancer progress report-2003 update. Costs of cancer care. Available at: <http://progressreport.cancer.gov/doc.asp>. Accessed March 22, 2005
 59. Akita RW, Sliwkowski MX. Preclinical studies with *Erlotinib* (Tarceva). *Semin Oncol* 2003;30(3): 15-24
 60. Gatzemeier U, Pluzanska A, Szczesna A, et al. Results of a phase III trial of *Erlotinib* (OSI-774) combined with cisplatin and gemcitabine (GC) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23: 7010(abstr)
 61. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of *Erlotinib* HCL (OSI-774) continued with carboplatin and paclitaxel (CP) chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23: 7011(abstr)
 62. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of *Erlotinib* hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 5892-5899
 63. Miller VA, Herbst RS, Prager D, et al. Long survival of never smoking non-small cell lung cancer (NSCLC) patients treated with *Erlotinib* HCL (OSI-774) and chemotherapy: Subgroup analysis of TRIBUTE. *J Clin Oncol* 2004;22(Suppl): 145
 64. Sandler AB, Blumenschein R, Henderson T, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-VEGF MAb Bevacizumab in combination with *Erlotinib*, a HER1/EGFR-TK inhibitor, for patients with recurrent non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004, ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004, 22(Suppl 14): 2000
 65. Herbst RS, Johnson DH, Mininberg E, et al. Phase I/II trial evaluating the anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody Bevacizumab in combination with HER-1/epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor *Erlotinib* for patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005;23: 2544-2555
 66. Huang S, Armstrong EA, Benavente S, et al. Dual-agent molecular targeting of the epidermal growth factor receptor (EGFR): Combining anti-EGFR antibody with tyrosine kinase inhibitor. *Cancer Res* 2004;64: 5355-5362
 67. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to *Gefitinib* therapy. *Science* 2004;304: 1497-1500
 68. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to *Gefitinib*. *N Engl J Med* 2004;350: 2129-2139
 69. Chan SK, Gullick WJ, Hill ME. Mutations of the epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung cancer – Search and destroy. *Eur J Cancer* 2006;42: 17-23
 70. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to *Gefitinib* and *Erlotinib*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101: 13306-13311
 71. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005;97: 339-346
 72. Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of epidermal growth factor receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* 2006;118: 257-262
 73. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinoma to *Gefitinib* or *Erlotinib* is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005;2: e73
 74. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small cell lung cancer to *Gefitinib*. *N Engl J Med* 2005;352: 786-792
 75. Toyooka S, Kiura K, Mitsudomi T. EGFR mutation and response of lung cancer to *Gefitinib*. *N Engl J Med* 2005;352: 2136. Author reply: 2136.
 76. Liu W, Innocenti F, Wu MH, et al. A functional common polymorphism in a Sp1 recognition site of the epidermal growth factor receptor gene promoter. *Cancer Res* 2005;65: 46-53
 77. Minami H, Nakagawa K, Kawada K, et al. A phase I study of GW 572016 in patients with solid tumors. *J Clin Oncol* 2004 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition) 2004;22(14 Suppl): 3048

Αναστολείς Τυροσινικής Κινάσης: Πρόοδοι και διαψεύσεις στον καρκίνο γαστρεντερικού

Δ. Παπαμιχαήλ

Εισαγωγή

Ο κολο-ορθικός καρκίνος αποτελεί μια από τις πιο συχνές διαγνώσεις καρκίνου, και είναι η δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στο Δυτικό κόσμο. Περίπου το 1/3 των ασθενών που παρουσιάζονται με την νόσο ήδη έχουν μεταστάσεις, ενώ οι μισοί από τους ασθενείς περίπου που έχουν διαγνωστεί και στους οποίους έχει διενεργηθεί χειρουργική εκτομή για αρχικό στάδιο, στην συνέχεια θα υποτροπιάσουν με μεταστατική νόσο. Δυστυχώς, οι περισσότεροι ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέως εντέρου πεθαίνουν λόγω της νόσου. Για πολλές δεκαετίες η μόνη θεραπεία στην διάθεση των Ογκολόγων για την αντιμετώπιση της ήταν το φάρμακο 5-φθοριουρακίλη (5-FU). Τα τελευταία χρόνια όμως, και με την είσοδο μας στον 21^ο αιώνα, το σκηνικό άρχισε σιγά-σιγά να αλλάζει. Προς τα τέλη της δεκαετίας του '90 άρχισαν να εμφανίζονται συνδυασμοί θεραπείας με πιο καινούργια φάρμακα όπως η Ιρινοτεκάνη και η Οξαλιπλατίνη. Η μέχρι πρότινος στρατηγική αντιμετώπισης ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέως εντέρου αποτελείτο από χορήγηση συνδυασμού 5-FU συν ένα από τα καινούργια φάρμακα και στην περίπτωση υποτροπής ή επιδείνωσης της νόσου, ο ασθενής λάμβανε διαδοχικά το άλλο από τα καινούργια φάρμακα στο οποίο δεν είχε εκτεθεί προηγουμένως.

Τα τελευταία 2-3 χρόνια έχουν σημειωθεί σημαντικές εξελίξεις στον τομέα των «στοχευμένων» θεραπειών, οι οποίες σίγουρα ανοίγουν καινούργιους ορίζοντες στην αντιμετώπιση και θεραπεία του κολο-ορθικού καρκίνου. Ένας από τους

πιο σημαντικούς στόχους είναι ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), ο οποίος ενεργοποιημένος είναι υπεύθυνος για την δημιουργία αλυσιδωτών αντιδράσεων μέσα στο καρκινικό κύτταρο, που ευθύνονται για την αυξημένη επιθετικότητα, αυξημένες μεταστατικές δυνατότητες, αντίσταση στην χημειοθεραπεία και αντίσταση στην απόπτωση μεταξύ άλλων. Αναστολή του EGFR μπορεί να επιτευχθεί είτε με την χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων, τα οποία στοχεύουν τον υποδοχέα του EGFR στο εξωτερικό μέρος του καρκινικού κυττάρου ή με την χρήση μικρών κυττάρων, αναστολέων της τυροσινικής κινάσης, τα οποία στοχεύουν το εσωτερικό κομμάτι του υποδοχέα και σταματούν το φωσφοριλίωση.

Σετουξιμάμπη

Η Σετουξιμάμπη, μια χημειοθεραπευτική αναστολέα του EGFR, αποτελεί αυτή τη στιγμή την πιο εξελιγμένη από πλευράς κλινικών μελετών θεραπεία στον κολο-ορθικό καρκίνο επιλογής όσον αφορά αναστολείς του EGFR. Η πρώτη ίσως πολυκεντρική μελέτη φάσεως II, η οποία ανακοινώθηκε σαν προφορική ανακοίνωση, είχε τον εξής συνδυασμό: οι ασθενείς έλαβαν το ίδιο δοσολογικό σχήμα Ιρινοτεκάνης στο οποίο είχαν επιδείνωση νόσου, επιπρόσθετα με Σετουξιμάμπη σαν εβδομαδιαία χορήγηση. Συνολικά 148 ασθενείς έλαβαν μέρος στην μελέτη, συμπεριλαμβανομένων 28 ασθενών οι οποίοι είχαν σταθερή νόσο μετά από τρίμηνη θεραπεία Ιρινοτεκάνης. Η ανταπόκριση έφτασε στο 22.5%. Το 3% των ασθενών είχαν σοβαρή αλλεργική αντίδραση λόγω της οποίας σταμάτησε η χορήγηση Σετουξιμάμπης.

Το 75% των ασθενών είχαν αλλεργική δερματική αντίδραση¹.

Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν στην διενέργεια άλλης μιας πολυκεντρικής μελέτης φάσεως II, η οποία σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει την δραστικότητα της Σετουξιμάμπης σαν μονοθεραπεία σε ασθενείς, οι οποίοι είχαν προηγουμένως αποτύχει σε θεραπεία με Ιρινοτεκάνη². Σε αυτή την μελέτη 5 από 57 ασθενείς (9%) πέτυχαν μερική ακτινολογική ανταπόκριση. Μια άλλη μεγαλύτερη μελέτη από την ομάδα του καθηγητή Cunningham έδωσε επιπρόσθετες πληροφορίες για την δραστικότητα της Σετουξιμάμπης στον κολο-ορθικό καρκίνο. Αυτή ήταν μια μεγάλη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως II σε ασθενείς οι οποίοι είχαν ήδη αποτύχει σε θεραπεία με βάση την Ιρινοτεκάνη και η οποία σύγκρινε συνδυασμό Σετουξιμάμπης και Ιρινοτεκάνης με Σετουξιμάμπη σαν μονοθεραπεία. Τυχαιοποιήθηκαν 329 ασθενείς 2 προς 1 με τον μεγαλύτερο αριθμό να μπαίνει στο σκέλος του συνδυασμού θεραπείας. Η ανταπόκριση έφτασε στο 23% για τον συνδυασμό και 11% για ασθενείς που πήραν Σετουξιμάμπη μονοθεραπεία³. Μια μελέτη, η οποία εξετάζει την χρήση της Σετουξιμάμπης σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής, αλλά σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει Ιρινοτεκάνη, είναι μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσεως III η οποία συγκρίνει συνδυασμό Σετουξιμάμπης και Ιρινοτεκάνης έναντι Ιρινοτεκάνης σαν μονοθεραπεία, σαν θεραπεία δεύτερης γραμμής για ασθενείς οι οποίοι έχουν υπερέκφραση του EGFR και οι οποίοι έχουν επιδείνωση της νόσου των μετά από θεραπεία συνδυασμού 5-FU και Οξαλιπλατίνης. Μια άλλη μελέτη από το Εθνικό Ινστιτούτο καρκίνου του Καναδά εξετάζει το ρόλο της Σετουξιμάμπης σε ασθενείς για τους οποίους η μόνη ουσιαστική επιλογή είναι η υποστηρικτική θεραπεία. Συνολικά 500 ασθενείς πρόκειται να λάβουν μέρος στην μελέτη και να τυχαίοποιηθούν είτε στην λήψη Σετουξιμάμπης με την καλύτερη υποστηρικτική θεραπεία έναντι μόνο της καλύτερης υποστηρικτικής θεραπείας. Προβλέπεται ότι η θεραπεία θα συνεχιστεί μέχρι την εμφάνιση απaráδεκτης τοξικότητας ή επιδείνωσης νόσου.

Βλέπουμε λοιπόν ότι η Σετουξιμάμπη μπορεί να διαδραματίσει κάποιο ρόλο σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν υποτροπή νόσου μετά από πρώτης ή και δεύτερης γραμμής θεραπεία. Παρόλα αυτά, ο ρόλος του μονοκλωνικού αυτού αντισώματος σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν έχει ακόμα διαφανεί. Αρχικά όμως αποτελέσματα από μελέτες φάσεως II δί-

νουν ενθαρρυντικές ενδείξεις. Μια μικρή πιλοτική μελέτη φάσεως II, όπου η Σετουξιμάμπη δόθηκε σε συνδυασμό με Ιρινοτεκάνη, 5-FU και Λευκοβορίνη έδωσε συνολικές ανταποκρίσεις 44%⁴. Μια άλλη μελέτη φάσεως II, όπου η Σετουξιμάμπη δόθηκε σε συνδυασμό με Οξαλιπλατίνη και 5-FU σε συνεχή έκχυση (FOLFOX-6) σε 43 ασθενείς έδωσε μια συνολική ανταπόκριση που ξεπερνούσε το 80%⁵. Άλλες μελέτες με παρόμοιους συνδυασμούς έχουν δώσει αποτελέσματα στα ίδια επίπεδα. Μέχρι τώρα καμία τυχαίοποιημένη μελέτη όπου η Σετουξιμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί σαν θεραπεία πρώτης γραμμής σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δεν έχει ακόμη ανακοινωθεί. Έτσι, προς το παρόν δεν μπορούμε να γνωρίζουμε την επίδραση που μπορεί να έχει μια τέτοια θεραπεία στην συνολική επιβίωση και ανταποκρίσεις μη προ-θεραπευμένων ασθενών.

Ήδη όμως οι μελέτες έχουν προχωρήσει τόσο σε σχεδιασμό όσο και σε εφαρμογή στην συμπληρωματική θεραπεία του κολο-ορθικού καρκίνου και οι οποίες βέβαια αναμένεται να δώσουν αποτελέσματα σε περισσότερο από τρία με πέντε χρόνια.

Η εξέλιξη του μονοκλωνικού αντισώματος Σετουξιμάμπη βασίζοταν στην θεωρία του ότι υπερέκφραση του EGFR όπως θα διαφαινόταν με την μέθοδο της ανοσοϊστοχημείας, θα είχε προγνωστική σημασία για την πιθανότητα ανταπόκρισης στη φάρμακο. Έτσι, οι περισσότερες αρχικές μελέτες στο σχεδιασμό τους απαιτούσαν την υπερέκφραση του EGFR με ανοσοϊστοχημεία. Παρόλα αυτά, όλες οι μελέτες που έχουν ανακοινωθεί μέχρι σήμερα δεν φαίνεται να δίνουν κάποιο συσχετισμό μεταξύ των ανταποκρίσεων και της υπερέκφρασης του EGFR. Σε μια αναδρομική μελέτη, που έγινε στο Νοσοκομείο Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre, αναγνωρίστηκαν 16 ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν υπερέκφραση του EGFR και οι οποίοι είχαν λάβει Σετουξιμάμπη εκτός μελέτης. Οι 14 από αυτούς είχαν λάβει Σετουξιμάμπη σε συνδυασμό με Ιρινοτεκάνη, ενώ 2 είχαν λάβει μονοθεραπεία. Από τους 16 οι 4 είχαν σημαντικές ανταποκρίσεις⁶.

Σημαντικά αποτελέσματα, όμως, είχαμε και με τον συνδυασμό της Σετουξιμάμπης με ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα την Μπεθασιζουμάμπη η οποία δρα ενάντια στην αγγειογένεση. Ο συνδυασμός της Μπεθασιζουμάμπης και Σετουξιμάμπης με ή χωρίς Ιρινοτεκάνη σε ασθενείς οι οποίοι είχαν εκτεθεί προηγουμένως σε Ιρινοτεκάνη με επιδείνωση νόσου, ήταν ο σχεδιασμός της μελέτης. Τα αποτελέσματα ήταν αρκετά ενθαρρυντικά με ανταποκρίσεις 23% και 38% και διάστημα ελεύ-

θερο επιδείνωσης νόσου να είναι 6,9 και 8,5 μήνες αντίστοιχα. Πρέπει, βέβαια, να σημειωθεί ότι αυτή ήταν μια μικρή μελέτη με 70 περίπου ασθενείς. Είναι όμως σημαντικό να σημειωθεί επίσης, ότι 95% των ασθενών είχαν επίσης εκτεθεί σε Οξαλιπλατίνη⁷.

Πανιτουμουμάμπη

Η Πανιτουμουμάμπη, γνωστή ως ABX-EGF, είναι ένα άλλο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο επίσης στοχεύει το EGFR. Μονοθεραπεία με Πανιτουμουμάμπη σε ασθενείς με καρκίνο του παχέως εντέρου έδειξαν παρόμοιες ανταποκρίσεις όπως με την Σετουξιμάμπη, δηλαδή γύρω στο 10%, με περισσότερους ασθενείς γύρω στο 90% να έχουν το χαρακτηριστικό εξάνθημα⁸. Οι μελέτες με το φάρμακο αυτό είτε σαν μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνεχίζονται, αλλά δεν έχουν ακόμα ανακοινωθεί επισήμως.

Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης

Αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, όπως η Κεφτινίμπη και Ερλοτινίμπη δεν είχαν τόσο ενθαρρυντικά αποτελέσματα στον κολο-ορθικό καρκίνο, με πολύ χαμηλές ανταποκρίσεις σαν μονοθεραπείες. Μια μελέτη φάσεως II από ένα Κέντρο όπου χορηγήθηκε συνδυασμός FOLFOX και Gefitinib έδωσε ανταποκρίσεις γύρω στο 77%^{9,10}. Πρέπει να σημειωθεί όμως, ότι η μελέτη ήταν μικρή, με 30 περίπου ασθενείς και παράλληλα η τοξικότητα ήταν σημαντική με 54% των ασθενών να έχουν βαθμό III ή IV διάρροιες και 52% βαθμό III ή IV ουδετεροπενία. Μέχρι τώρα δεν έχει δοθεί εξήγηση γιατί να υπάρχει τόσο μεγάλη διαφορά τόσο στην τοξικότητα όσο και στην αποτελεσματικότητα μεταξύ μονοκλωνικών αντισωμάτων και μικρών μορίων αναστολέων της τυροσινικής κινάσης.

Επίλογος

Η εισαγωγή λοιπόν στοχευμένων θεραπειών σε συνδυασμό με κλασικές χημειοθεραπείες αποτελεί πλέον ένα γεγονός για την θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του παχέως εντέρου. Χρειάζονται βέβαια πολλές επιπρόσθετες πληροφορίες, οι οποίες θα μας βοηθήσουν να διαλέγουμε καλύτερα τους ασθενείς οι οποίοι ενδεχομένως να επωφεληθούν από τις πιο πάνω θεραπείες. Πληροφορίες, επίσης, απαραίτητες για την πιο κατάλληλη χρονική στιγμή χορήγησης της κάθε θεραπείας όπως και τους καλύτερους δυνατούς συνδυασμούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Saltz LB, Rubin M, Hochster H et al. Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that express epidermal growth factor receptor (EGFR). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 3a.
2. Saltz LB, Meropol NJ, Loehrer PJ Sr et al. Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. J Clin Oncol 2004; 22: 1201-1208.
3. Cunnigham D, Humblet Y, Sienna S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N. Engl J Med 2004; 351: 337-345.
4. Rosenberg A, Loehrer PJ, Needle M et al. Erbitux (IMC-C225) plus weekly irinotecan (CPT-11), fluorouracil (5FU) and leukovorin (LV) in colorectal cancer (CRC) that expresses the epidermal growth factor receptor (EGFR). Presented at the 2002 American Society of Clinical Oncology Annual meeting, May 18-23, 2002.
5. Diaz Rubio ED, Tabernero J, van Cutsem E et al. Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-Fluorouracil(5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: an international phase II study. J Clin Oncol 2005; 23: 254s. (Updated based on presentation).
6. Chung KY, Shia J, Kemeny NE et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumours that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005; 23: 1803-1810.
7. Saltz L, Lenz H, Kindler H et al. Interim report of randomized phase II trial of cetuximab/bevacizumab/irinotecan (CBI) versus cetuximab/irinotecan (CB) in irinotecan-refractory colorectal cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Symposium. Hollywood, Florida, January 27-29, 2005.
8. Hechr J, Patnaik A, Malik I et al. ABX-EGF monotherapy in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): an updated analysis. Presented at the 2004 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting, New Orleans, Louisiana, June 5-8, 2004.
9. Dorelignschaw OKT, Jordan K. ZD1839 (Iressa)-based treatment as last-line therapy in patients with advanced colorectal cancer (ACRC). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 372.
10. Oza ATC, Siu L. Phase II study of erlotinib (OSI-774) in patients metastatic colorectal cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 196.

Αναστολείς Τυροσινικής Κινάσης στον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου

Ε. Τιμοθεάδου

Η οικογένεια υποδοχέων του Επιδερμικού Αυξητικού Παράγοντα (Epidermal Growth Factor Receptor, EGFR) έχει κεντρικό ρόλο στη λειτουργία των οδών μεταγωγής ενδοκυτταρίων σημάτων και αποτέλεσε ένα από τα πρώτα πεδία ανάπτυξης της έρευνας για νέα φάρμακα στοχευμένης θεραπείας.

Τα φάρμακα για τα οποία υπάρχει κλινική εμπειρία από τυχαίοποιημένες μελέτες εντάσσονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα μονοκλωνικά αντισώματα και τα μικρά μόρια-αναστολείς της Τυροσινικής Κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitors, TKI). Και οι δύο κατηγορίες προκαλούν μείωση της έκφρασης των οδών μεταγωγής σήματος MAPK, PI3/Akt και Jak/Stat. Τα μονοκλωνικά αντισώματα συνδέονται στην εξωκυττάρια μονάδα του υποδοχέα ανταγωνιζόμενα το συνδέτη¹ και στη συνέχεια προάγουν το διμερισμό του υποδοχέα, την ενδοκύττωσή του και την προοδευτική μείωση της έκφρασής του στην κυτταρική μεμβράνη.

Το Cetuximab (Erbix) είναι μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του EGFR, που συνδέεται στην εξωκυττάρια μονάδα του υποδοχέα, ανταγωνιζόμενο το συνδέτη (EGF, TGF- α). Με αυτόν τον τρόπο αναστέλλεται η ενεργοποίηση της TK του υποδοχέα, με απώτερη συνέπεια την προοδευτική μείωση του αριθμού των υποδοχέων στην κυτταρική επιφάνεια. Έχει δείξει δραστικότητα σε διάφορους συμπαγείς όγκους και μεταξύ αυτών στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, τόσο σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία², όσο και στη θεραπεία της προχωρημένης νόσου³.

Οι χαμηλού μοριακού βάρους TKI ανταγωνίζονται το ATP στη θέση σύνδεσης της ενδοκυττάριας μονάδας της TK του EGFR και παρεμποδίζουν την καταλυτική της δράση. Σε αντίθεση με τα μονοκλωνικά αντισώματα, οι TKI δεν ελαττώνουν την έκφραση του EGFR στην επιφάνεια του κυττάρου, αλλά δρουν παρεμποδίζοντας τη φωσφορυλίωσή του. Οι TKI διαφέρουν μεταξύ τους όσον αφορά την αναστρέψιμότητα της σύνδεσής τους με τον υποδοχέα και την ειδικότητά τους για τον EGFR σε σχέση με τους υπόλοιπους υποδοχείς της οικογένειας. Διαχωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες: αναστρέψιμοι αναστολείς (Gefitinib, Erlotinib), μη αναστρέψιμοι αναστολείς (EKB-569), αναστρέψιμοι διπλοί αναστολείς των ErbB1 και 2 (GW2016) και αναστολείς όλων των υποδοχέων ErbB (CI-1033)⁴.

Το Gefitinib (Iressa[®]) και το Erlotinib (Tarceva[®]) είναι οι πρώτοι TKI που εντάχθηκαν στην κλινική πράξη. Το Gefitinib δοκιμάστηκε αρχικά στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με ενθαρρυντικά αποτελέσματα, αλλά οι μελέτες 3^{ης} φάσης, στις οποίες συγχρηγήθηκε με χημειοθεραπεία, δεν έδειξαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση⁵. Η περαιτέρω διερεύνηση οδήγησε στη διαπίστωση ότι οι ασθενείς που ανταποκρίνονται παρουσιάζουν κάποια κοινά χαρακτηριστικά, δηλαδή πάσχουν από βρογχοκυψελιδικό καρκίνωμα, είναι κατά πλειοψηφία γυναίκες και μη καπνιστές και φορείς συγκεκριμένων μεταλλάξεων στο γονίδιο του EGFR⁶.

Δεδομένης της υψηλής έκφρασης του EGFR στον καρκίνο κεφαλής/τραχήλου, το Gefitinib δοκιμάστηκε σε προχωρημένη νόσο, όπου ως μονοθεραπεία σε δόση 500 mg/μέρα έδωσε ανταπο-

κρίσεις στο 10.6% των ασθενών σε μελέτη 2^{ης} φάσης⁷. Σε άλλη μελέτη με ασθενείς με προχωρημένη νόσο, το *Gefitinib* στην ίδια δοσολογία έδωσε ποσοστά μερικής ανταπόκρισης 8% με συνολικό ποσοστό ελέγχου της νόσου (πλήρεις, μερικές ανταποκρίσεις και σταθεροποίηση της νόσου) 36%, με μέτρια κυρίως δερματολογική τοξικότητα⁸. Η χορήγησή του σε δόση 250 mg/μέρα, όπως έχει εγκριθεί για τον καρκίνο του πνεύμονα, δεν έδειξε δραστικότητα, υποδηλώνοντας μια πιθανή σχέση δόσης-αποτελέσματος στους όγκους κεφαλής/τραχήλου⁹. Όπως έχει επανειλημμένα διαπιστωθεί για τους αντι-EGFR παράγοντες, και σε αυτήν την περίπτωση υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των ανταποκρίσεων και της εμφάνισης δερματικού εξανθήματος. Σε αντίθεση με τον καρκίνο του πνεύμονα όμως, δεν τεκμηριώθηκε συσχέτιση των ανταποκρίσεων με την ύπαρξη μεταλλάξεων στο γονίδιο του υποδοχέα EGFR¹⁰, αν και έχουν βρεθεί μεταλλάξεις σε ασθενείς, οι οποίες εντοπίζονται στο εξόνιο 19, όπως και στους ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα¹¹.

Η μελέτη χορήγησης του *Gefitinib* σε ασθενείς με νόσο αρχικού σταδίου, σε συνδυασμό με ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία και εν συνεχεία ως συμπληρωματική θεραπεία, έδειξε αρχικά ενθαρρυντικά αποτελέσματα, με υψηλά ποσοστά πλήρους υφέσεως (88%), μείωση των υποτροπών και αποδεκτή τοξικότητα και αναμένεται η τελική αξιολόγηση των δεδομένων¹².

Ο συνδυασμός του *Gefitinib* με άλλους θεραπευτικούς παράγοντες παρουσιάζει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον. Τα αποτελέσματα από μελέτη φάσης I όπου το *Gefitinib* χορηγήθηκε σε ημερήσια δόση 500mg μαζί με *Celecoxib* σε δόσεις έως και 400 mg/12h, έδειξαν ότι ο συνδυασμός είναι καλά ανεκτός, υπήρξαν ανταποκρίσεις και έχει ένδειξη περαιτέρω διερεύνησης¹³.

Υπάρχουν στοιχεία από την εφαρμογή του σε κυτταρικές σειρές καρκίνου κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο, ότι πιθανόν η συγχορήγησή του με σισπλατίνη να επιτρέπει τη μείωση της δόσης της σισπλατίνης κατά 25% χωρίς ελάττωση της δραστικότητας, υπόθεση που αν επιβεβαιωθεί σε κλινικό επίπεδο θα συμβάλει στη βελτίωση της τοξικότητας της θεραπείας¹⁴. Σε άλλη ανάλογη μελέτη, δοκιμάστηκε η εφαρμογή του *Gefitinib* μετά από γεμισταβίνη στην κυτταρική σειρά UMCC-1 και διαπιστώθηκε ύπαρξη συνέργειας των δύο παραγόντων, με προαγωγή της απόπτωσης, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο γεμισταβίνης¹⁵. Τα αποτελέσματα επιβεβαιώ-

θηκαν και σε πειραματόζωα και αν οι ενδείξεις αυτές μπορέσουν να εφαρμοστούν σε κλινικό επίπεδο θα επιτευχθεί βελτίωση του θεραπευτικού δείκτη της γεμισταβίνης, η οποία αν και πολύ αποτελεσματική στην ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία, παρουσιάζει σημαντικά προβλήματα τοξικότητας.

Ένας άλλος συνδυασμός του *Gefitinib* που δοκιμάστηκε σε κυτταρικές σειρές και πειραματόζωα, είναι με την Ιντερφερόνη-α και έδειξε ότι η ταυτόχρονη χορήγησή του με δόσεις ιντερφερόνης που αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, παρουσιάζει συνέργεια στην κυτταροστατική δράση και προάγει την απόπτωση, παρεμποδίζοντας πιθανόν τη λειτουργία ενός μηχανισμού διαφυγής που αναπτύσσεται με την επίδραση της ιντερφερόνης και περιλαμβάνει την αύξηση της δραστηριότητας του EGFR¹⁶.

Το *Erlotinib*, που επίσης χρησιμοποιείται στον καρκίνο του πνεύμονα, σε μελέτη 2^{ης} φάσης σε προθεραπευμένους ασθενείς με όγκους κεφαλής/τραχήλου, έδειξε ποσοστά ανταπόκρισης 4.3%, σταθεροποίησης της νόσου 38% και διάμεση επιβίωση 6 μήνες. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν ήταν και πάλι η ομάδα που παρουσίασε δερματικό εξάνθημα $\geq 2^{ου}$ βαθμού, ενώ δε διαπιστώθηκε επίδραση του βαθμού έκφρασης του EGFR στην ανταπόκριση¹⁷.

Ο συνδυασμός του *Erlotinib* με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία βρίσκεται προς το παρόν υπό διερεύνηση. Σε εξέλιξη είναι μελέτη φάσης I/II όπου χορηγείται με σισπλατίνη και ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο¹⁸, όπως και μελέτη φάσης II συγχορήγησής του με σισπλατίνη και δοσιταξέλη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή μεταστατική νόσο¹⁹.

Το *Lapatinib* είναι ένας χαμηλού μοριακού βάρους TKI των ErbB1 και 2. Σε εξέλιξη βρίσκεται μελέτη 2^{ης} φάσης, όπου χορηγείται σε ασθενείς με προχωρημένους ή μεταστατικούς όγκους κεφαλής/τραχήλου.

Οι αναστολείς της Τυροσινικής Κινάσης παρουσιάζουν μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ο ιδανικός τρόπος χορήγησης των TKI, όσον αφορά την επιλογή των ασθενών που έχει πιθανότητες ανταπόκρισης και όσον αφορά την αποτελεσματικότητά τους σε σχέση με την ταυτόχρονη ή τη διαδοχική χορήγησή τους με τη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία, παραμένει προς διερεύνηση. Υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες σε εξέλιξη και αναμένεται ότι τα αποτελέσματά τους θα συμβάλουν στην καλύτερη αξιοποίηση των νέων αυτών

φαρμάκων σε όλα τα στάδια της νόσου, ιδιαίτερα δε στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα/μεταστατική νόσο, όπου η πρόγνωση παραμένει δυσμενής, με διάμεση επιβίωση που δεν υπερβαίνει τους 6 μήνες.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sato JD, Kawamoto T, Le AD, Mendelsohn J, et al. Biological effects in vitro of monoclonal antibodies to human epidermal growth factor receptors. *Mol Biol Med* 1983; 1: 511-529
2. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus Cetuximab for Squamous-cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2006; 354(6): 567-78
3. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, et al; Eastern Cooperative Oncology Group Phase III randomized trial of Cisplatin plus placebo compared with Cisplatin plus Cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8646-54
4. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2787-2799
5. Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with Paclitaxel and Carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial—INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to Gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39
7. Cohen EE, Rosen F, Stadler WM, et al. Phase II trial of ZD1839 in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1980-7
8. Kirby AM, A'hern RP, D'ambrosio C, et al. Gefitinib (ZD1839, Iressatrade mark) as palliative treatment in recurrent or metastatic head and neck cancer. *Br J Cancer* 2006; [Epub ahead of print]
9. Cohen EE, Kane MA, List MA, et al. Phase II trial of Gefitinib 250 mg daily in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8418-24
10. Cohen EE, Lingen MW, Martin LE, et al. Response of some head and neck cancers to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors may be linked to mutation of ERBB2 rather than EGFR. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 8105-8
11. Lee JW, Soung YH, Kim SY, et al. Somatic mutations of EGFR gene in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 2879-82
12. Cohen EE, Haraf DJ, Stenson KM, et al. Integration of Gefitinib (G), into a Concurrent Chemoradiation (CRT) Regimen Followed by G Adjuvant Therapy in Patients with Locally Advanced Head and Neck Cancer (HNC) - a Phase II Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 5506 (abstr)
13. Wirth LJ, Haddad RI, Lindeman NI, et al. Phase I study of Gefitinib plus Celecoxib in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6976-81
14. Hambek M, Baghi M, Strebhard K, et al. Reduction of cisplatin dosage by ZD 1839. *Anticancer Res* 2005; 25(6B): 3985-8
15. Chun PY, Feng FY, Scheurer AM, et al. Synergistic effects of Gemcitabine and Gefitinib in the treatment of head and neck carcinoma. *Cancer Res* 2006; 66: 981-8
16. Bruzzese F, Di Gennaro E, Avallone A, et al. Synergistic antitumor activity of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Gefitinib and IFN-alpha in head and neck cancer cells in vitro and in vivo. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 617-25
17. Soulieres D, Senzer NN, Vokes EE, et al. Multi-center phase II study of erlotinib, an oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent or metastatic squamous cell cancer of the head and neck. *Clin Oncol* 2004; 22: 77-85
18. Herchenhorn D, Dias FL, Araújo CM, et al. Phase I/II study of Erlotinib combined with Cisplatin and Radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 5596 (abstr)
19. Kim ES, Kies M, Sabichi A, et al. Phase II Study of Combination Cisplatin, Docetaxel and Erlotinib in Patients with Metastatic/Recurrent Head and Neck Squamous Cell Carcinoma (HNSCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2005; 5546 (abstr).

Το μέλλον των αναστολέων τυροσινικής κινάσης

Σ. Αγγελάκη

Προβλεπτικοί παράγοντες

Μεταλλάξεις του EGFR

Η ταυτοποίηση σωματικών μεταλλάξεων του γονιδίου του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) αποτέλεσε μείζονα πρόοδο στο πεδίο της στοχευμένης θεραπείας με τους αναστολείς της κινάσης του EGFR. Οι μεταλλάξεις αυτές ταυτοποιήθηκαν αρχικά σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα που επιλέχθηκαν με βάση σημαντική και μακρά κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς¹⁻³. Οι γενετικές αλλαγές συνίστανται σε μικρές απαλοιφές αμινοξέων ή σημειακές μεταλλάξεις που εντοπίζονται στα εξόνια 18-24 του γονιδίου του EGFR, τα οποία κωδικοποιούν την κινάση του υποδοχέα. Οι μεταλλάξεις ανιχνεύονται συχνότερα σε γυναίκες, μη-καπνιστές, Ασιάτες και στον ιστολογικό τύπο του αδενοκαρκινώματος⁴. Τα παραπάνω κλινικά χαρακτηριστικά ταυτοποιούν επίσης έναν υποπληθυσμό ασθενών που παρουσιάζει καλύτερη έκβαση μετά από θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης.

Μετά από τις αρχικές αναφορές^{1,2,3}, η στενή σχέση ανάμεσα στην παρουσία μεταλλάξεων του EGFR και κλινικής ανταπόκρισης στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης επιβεβαιώθηκε από πληθώρα άλλων μελετών⁵. Όμως, σε πολυπαραγοντική ανάλυση της μελέτης BR.21 βρέθηκε ότι η κλινική ανταπόκριση συσχετιζόταν με τον ιστολογικό τύπο του αδενοκαρκινώματος και το ιστορικό μη-καπνίσματος όχι όμως με την παρουσία μεταλλάξεων⁶.

Ενώ οι μεταλλάξεις του EGFR φαίνεται ότι

αποτελούν προβλεπτικό παράγοντα αντικειμενικής ανταπόκρισης, δεν έχει γίνει σαφές έως τώρα αν ταυτόχρονα αποτελούν και προβλεπτικό παράγοντα καλύτερης επιβίωσης μετά από θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης. Διάφορες αναδρομικές μελέτες φάσης II (οι περισσότερες από αυτές ασιατικές), έδειξαν ότι ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και μεταλλάξεις του EGFR είχαν καλύτερη επιβίωση μετά από θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης σε σχέση με εκείνους χωρίς μεταλλάξεις^{7,8,9}. Αντιθέτως, στην μελέτη BR.21 η παρουσία μεταλλάξεων δεν επέφερε όφελος επιβίωσης στους ασθενείς που έλαβαν erlotinib⁶. Ομοίως, στις μελέτες φάσης III INTACT και TRIBUTE όπου το gefitinib και το erlotinib, αντίστοιχα, συνδυάστηκαν με χημειοθεραπεία, οι ασθενείς με μεταλλάξεις δεν ωφελήθηκαν περισσότερο όταν έλαβαν αναστολείς τυροσινικής κινάσης σε σχέση με αυτούς που δεν έλαβαν^{10,11}. Επομένως, είναι επί του παρόντος τουλάχιστον, δύσκολο να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με την προβλεπτική αξία των μεταλλάξεων, όσον αφορά την επιβίωση των ασθενών που λαμβάνουν αναστολείς τυροσινικής κινάσης.

Θα πρέπει, όμως, να σημειωθεί ότι οι παραπάνω μελέτες ήταν αναδρομικές και ο αριθμός των ασθενών με μεταλλάξεις που αναλύθηκαν σε κάθε μελέτη γενικά ήταν μικρός, γεγονός που περιορίζει την αξία τους σχετικά με την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Από την άλλη μεριά, μερικές από τις παραπάνω μελέτες^{6,10,11}, αλλά και άλλες¹², έχουν παράσχει ενδείξεις ότι η παρουσία μεταλλάξεων του EGFR πιθανόν είναι καλός προγνωστικός παράγοντας επιβίωσης ανεξάρτητα από την θεραπεία με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης.

¹Παθολόγος-Ογκολόγος, Πανεπιστημιακή Παθολογική-Ογκολογική Κλινική ΠΑ.Γ.Ν. Ηρακλείου

Η ακριθής προβλεπτική και/ή προγνωστική αξία της παρουσίας μεταλλάξεων και επιβίωσης μένει να καθοριστεί. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις της κινάσης του EGFR πιθανότατα δεν συσχετίζονται με ανταπόκριση στη θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα κατά του EGFR.

Η υπερέκφραση της πρωτεΐνης και η ενίσχυση του γονιδίου του EGFR ως προβλεπτικοί παράγοντες

Η έκφραση του EGFR με ανοσοϊστοχημεία δεν φαίνεται να αποτελεί αξιόπιστο προβλεπτικό παράγοντα ανταπόκρισης στις περισσότερες μελέτες^{13,14,15}. Στην μελέτη BR.21, όμως, πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αντικειμενική ανταπόκριση στο erlotinib ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε ασθενείς με θετική έκφραση EGFR όταν αυτή εξετάστηκε με ανοσοϊστοχημεία¹⁶.

Η έκφραση του EGFR συσχετίζεται συχνά με πολυσωμία ή ενίσχυση του γονιδίου, όπως αυτή εκτιμάται με FISH¹⁷. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι ο αυξημένος αριθμός ανατύπων του γονιδίου του EGFR έχει προβλεπτική αξία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αναστολείς τυροσινικής κινάσης^{7,18,19}. Στην μελέτη ISEL, οι ασθενείς που ήταν FISH θετικοί και έλαβαν gefitinib είχαν καλύτερη επιβίωση από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση επιβίωση 8.3 vs 4.5 μήνες, $p=0.067$). Αντιθέτως, οι FISH αρνητικοί ασθενείς, που έλαβαν εικονικό φάρμακο (διάμεση επιβίωση 6.2 μήνες) δεν θα ωφελούνταν ιδιαίτερα ούτε εάν ελάμβαναν gefitinib (διάμεση επιβίωση 4.3 μήνες, $p=0.42$)²⁰. Ομοίως, σε μονοπαραγοντική ανάλυση της BR.21 η επιβίωση των ασθενών που έλαβαν erlotinib ήταν σημαντικά μεγαλύτερη σε περιπτώσεις με πολυσωμία του γονιδίου του EGFR, όμως αυτό δεν ήταν σημαντικό σε πολυπαραγοντική ανάλυση⁶.

Είναι ενδιαφέρον να αναφερθεί ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση της παρουσίας μεταλλάξεων του EGFR και υψηλού αριθμού ανατύπων του γονιδίου^{7,18,19}, γεγονός που σημαίνει ότι το μεταλλαγμένο αλληλίο του υποδοχέα ενισχύεται επιλεκτικά. Τέλος, ο αυξημένος αριθμός ανατύπων του γονιδίου, πιθανόν αποτελεί φτωχό προγνωστικό παράγοντα ανεξάρτητα από την λαμβανόμενη θεραπεία^{17,20}.

Άλλοι προβλεπτικοί παράγοντες

Μέλη της οικογένειας του EGFR που ετεροδι-

μερίζονται με τον EGFR, όπως ο HER2, έχουν εξεταστεί ως πιθανοί προβλεπτικοί παράγοντες. Σηματοδοτικά μόρια που λειτουργούν κάτω από τον EGFR, όπως το K-ras και η Akt έχουν επίσης εμπλακεί ως πιθανοί προβλεπτικοί παράγοντες. Έτσι, η ενεργοποίηση της Akt (με ανοσοϊστοχημεία) παρουσία ενεργοποιημένου EGFR συσχετίστηκε σημαντικά με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με gefitinib²¹. Μεταλλάξεις του K-ras συναντώνται σε περίπου 30% των ασθενών με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Είναι ενδιαφέρον, ότι μεταλλάξεις του K-ras δεν ανευρίσκονται σε συνδυασμό με τις μεταλλάξεις του EGFR^{22,23} και συσχετίζονται με αντίσταση στη θεραπεία με gefitinib και erlotinib²². Έτσι, η παρουσία μεταλλάξεων του K-ras έχει προταθεί σαν ένας πιθανός προβλεπτικός παράγοντας, ο οποίος επιλέγει τους ασθενείς που δεν θα ανταποκριθούν στην θεραπεία με αναστολείς του EGFR.

Εκτός από τις μεταλλάξεις που προσδίδουν ευαισθησία, έχει ταυτοποιηθεί μια επιπλέον μετάλλαξη, η οποία συσχετίζεται με αντίσταση στην θεραπεία με αναστολείς του EGFR. Η μετάλλαξη αυτή συνίσταται σε υποκατάσταση της θρεονίνης με μεθειονίνη στην θέση 790 (Thr790Met) του εξονίου 20 και προκαλεί επίκτητη αντίσταση μετά από επιτυχή θεραπεία με τους παράγοντες αυτούς^{24,25}. Η ίδια μετάλλαξη έχει επίσης ανευρεθεί σε όγκους με πρωτογενή αντίσταση στους αναστολείς του EGFR.

Νεώτεροι αναστολείς

Έχουν αναπτυχθεί διάφοροι αναστολείς τυροσινικής κινάσης, οι οποίοι έχουν ευρύτερο φάσμα δράσης αναστέλλοντας μαζί είτε και άλλα μέλη της οικογένειας εκτός από τον EGFR, είτε κινάσες άλλων υποδοχέων. Θα αναφερθούμε παρακάτω σε μικρά μόρια τα οποία δρουν ως αναστολείς τυροσινικών κινάσεων.

EKB-569

Το EKB-569 είναι ένας μη-αντιστρεπτός αναστολέας του EGFR, ο οποίος αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών που εκφράζουν EGFR, καθώς και την προκαλούμενη από τον EGF φωσφορυλίωση του EGFR. Το EKB-569, επίσης, αναστέλλει την φωσφορυλίωση του Her-2, αλλά σε υψηλότερες συγκεντρώσεις. Δείχνει εξαιρετική δραστηριότητα σε ξενομοσχεύματα της A431 που υπερεκφράζει EGFR. Ο παράγοντας βρίσκεται σε φάση ανάπτυξης I/II²⁶.

Canertinib

Το Canertinib (CI-1033, PD-183805) αναστέλλει με μη-αντιστρεπτό τρόπο όλα τα μέλη της οικογένειας του EGFR. Το Canertinib είναι, επίσης, εξαιρετικά αποτελεσματικό στο να οδηγεί τους υποδοχείς για αποδόμηση στο πρωτεάσομα²⁶. Σε προκλινικές μελέτες, το Canertinib αναστέλλει -τόσο *in vitro* όσο και *in vivo*- την ανάπτυξη πολλών όγκων όπως καρκίνου κεφαλής-τραχήλου, παχέος εντέρου και μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος, μεταξύ άλλων. Οι κυριότερες τοξικότητες που αναδείχθηκαν σε μελέτες φάσης I ήταν ναυτία, έμετος, εξάνθημα και διάρροια²⁷. Μελέτες φάσης II σε διάφορους όγκους είναι σε εξέλιξη.

HKI-272

Το HKI-272 είναι ένας μη-αντιστρεπτός αναστολέας των Her-2 και EGFR, αλλά αναστέλλει και τον HER-4. Το HKI-272 έχει επιδείξει δραστικότητα κατά όγκων που υπερεκφράζουν τόσο EGFR, όσο και Her-2. Μελέτες φάσης I/II είναι σε εξέλιξη²⁸.

Lapatinib

Το lapatinib (GW572016) είναι ένας διπλός αναστολέας των κινασών του EGFR και HER-2. Αναστολή της ανάπτυξης έχει παρατηρηθεί σε πολλές καρκινικές σειρές, όπως των καρκίνου μαστού, μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος και κεφαλής-τραχήλου, παχέος εντέρου και μη-μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονος²⁹.

Σε σειρές που υπερεκφράζουν EGFR, η δραστικότητα του lapatinib είναι όμοια με αυτή gefitinib ή erlotinib, όμως σε σειρές που υπερεκφράζουν HER-2, το lapatinib είναι σαφώς ανώτερο από αυτούς τους αναστολείς²⁹. Ως πιο συχνές τοξικότητες σε μελέτες φάσης I αναφέρονται συμπτώματα από το γαστρεντερικό, εξάνθημα και κεφαλαλγία²⁷. Σε αυτές τις μελέτες, σε ασθενείς με μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα ανθεκτικό στο gefitinib ή σε καρκίνο μαστού ανθεκτικό στο trastuzumab παρατηρήθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Το τελευταίο επιβεβαιώθηκε σε δύο μελέτες φάσης II του lapatinib σε ασθενείς με καρκίνο μαστού, όπου φάνηκαν προκαταρκτικές ενδείξεις δραστικότητας²⁷. Το lapatinib δοκιμάζεται σε μελέτες φάσης II σε διάφορους όγκους. Μελέτες φάσης III στον καρκίνο του μαστού είναι σε εξέλιξη.

ZD6474

Το ZD6474 είναι ένας ισχυρός αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του VEGFR-2. Επιπλέον αναστέλλει και την τυροσινική κινάση του EGFR. Συνεπώς, το ZD6474 παρεμποδίζει δύο σημαντικές για την ανάπτυξη των όγκων σηματοδοτικές οδούς, i) έμμεσα, αναστέλλοντας την προκαλούμενη από τον VEGFR-2 αγγειογένεση και ii) άμεσα, αναστέλλοντας τον προκαλούμενο από τον EGFR πολλαπλασιασμό και επιβίωση του όγκου³⁰. Το ZD6474 είναι σε φάση ανάπτυξης II σε διάφορους όγκους³¹.

AEE788

Το AEE788 αναστέλλει ταυτόχρονα τις κινάσες των EGFR και Her-2 αλλά και του VEGFR-2. Οι κινάσες των EGFR και Her-2 αναστέλλονται σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, ενώ η αναστολή του VEGFR-2 απαιτεί υψηλότερες σχετικά συγκεντρώσεις³². Σε προκλινικό επίπεδο αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό σε κυτταρικές σειρές που υπερεκφράζουν EGFR και Her-2, όπως και τον προκαλούμενο από τον VEGF πολλαπλασιασμό ενδοθηλιακών κυττάρων, δράσεις οι οποίες διατηρούνται και *in vivo*³². Σε *in vivo* μοντέλα έχει δειχθεί ότι προκαλεί απόπτωση ενδοθηλιακών κυττάρων σε ξеноμοσχεύματα³³. Μελέτες φάσης I/II είναι σε εξέλιξη.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-2139.
2. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
3. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 13306-13311.
4. Janne PA, Engelman JA, and Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3227-3234.
5. Giaccone G, and Rodriguez JA. EGFR inhibitors:

- what have we learned from the treatment of lung cancer? *Nat Clin Pract Oncol* 2005; 2: 554-561.
6. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer - molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-144.
 7. Takano T, Ohe Y, Sakamoto H, et al. Epidermal growth factor receptor gene mutations and increased copy numbers predict gefitinib sensitivity in patients with recurrent non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6829-6837.
 8. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2513-2520.
 9. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer patients treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2493-2501.
 10. Bell DW, Lynch TJ, Haserlat SM, et al. Epidermal growth factor receptor mutations and gene amplification in non-small-cell lung cancer: molecular analysis of the IDEAL/INTACT gefitinib trials. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8081-8092.
 11. Eberhard DA, Johnson BE, Amler LC, et al. Mutations in the epidermal growth factor receptor and in KRAS are predictive and prognostic indicators in patients with non-small-cell lung cancer treated with chemotherapy alone and in combination with erlotinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5900-5909.
 12. Sasaki H, Shimizu S, Endo K, et al. EGFR and erbB2 mutation status in Japanese lung cancer patients. *Int J Cancer* 2006; 118: 180-184.
 13. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA, et al. Determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3238-3247.
 14. Dancey JE. Predictive factors for epidermal growth factor receptor inhibitors—the bull's-eye hits the arrow. *Cancer Cell* 2004; 5: 411-415.
 15. Parra HS, Cavina R, Latteri F, et al. Analysis of epidermal growth factor receptor expression as a predictive factor for response to gefitinib ('Iressa', ZD1839) in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer* 2004; 91: 208-212.
 16. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
 17. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA, et al. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3798-3807.
 18. Cappuzzo F, Hirsch FR, Rossi E, et al. Epidermal growth factor receptor gene and protein and gefitinib sensitivity in non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 643-655.
 19. Amann J, Kalyankrishna S, Massion PP, et al. Aberrant epidermal growth factor receptor signaling and enhanced sensitivity to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Res* 2005; 65: 226-235.
 20. Hirsch FR, Varella-Garcia M, Bunn PA Jr, et al. Molecular analysis of EGFR gene copy number, EGFR expression, and Akt activation in advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or placebo. AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Philadelphia, PA, November 14-18, 2005.
 21. Cappuzzo F, Magrini E, Ceresoli GL, et al. Akt phosphorylation and gefitinib efficacy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1133-1141.
 22. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib. *PLoS Med* 2005; 2: e17.
 23. Soung YH, Lee JW, Kim SY, et al. Mutational analysis of EGFR and K-RAS genes in lung adenocarcinomas. *Virchows Arch* 2005; 446: 483-488.
 24. Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
 25. Kobayashi S, Ji H, Yuza Y, et al. An alternative inhibitor overcomes resistance caused by a mutation of the epidermal growth factor receptor. *Cancer Res* 2005; 65: 7096-7101.
 26. Rabindran SK. Antitumor activity of HER-2 inhibitors. *Cancer Lett* 2005; 227: 9-23.
 27. Agelaki S, and Georgoulas V. Epidermal growth factor receptor inhibitors in the treatment of non-small cell lung cancer. *Expert Opin Emerg Drugs* 2005; 10: 855-874.
 28. Rabindran SK, Discafani CM, Rosfjord EC, et al. Antitumor activity of HKI-272, an orally active, irreversible inhibitor of the HER-2 tyrosine kinase. *Cancer Res* 2004; 64: 3958-3965.
 29. Rusnak DW, Lackey K, Affleck K, et al. The effects of the novel, reversible epidermal growth

- factor receptor/ErbB-2 tyrosine kinase inhibitor, GW2016, on the growth of human normal and tumor-derived cell lines in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2001; 1: 85-94.
30. Ryan AJ, and Wedge SR. ZD6474—a novel inhibitor of VEGFR and EGFR tyrosine kinase activity. *Br J Cancer* 2005; 92 Suppl 1: S6-13.
31. Heymach JV. ZD6474: clinical experience to date. *Br J Cancer* 2005; 92 Suppl 1: S14-20.
32. Traxler P, Allegrini PR, Brandt R, et al. AEE788: a dual family epidermal growth factor receptor/ ErbB2 and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor with antitumor and antiangiogenic activity. *Cancer Res* 2004; 64: 4931-4941.
33. Yokoi K, Kim SJ, Thaker P, et al. Induction of apoptosis in tumor-associated endothelial cells and therapy of orthotopic human pancreatic carcinoma in nude mice. *Neoplasia* 2005; 7: 696-704.

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

ΙΟΥΛΙΟΣ

1-4 Ιουλίου 2006

19th European Association for Cancer Research Conference (EACR 19)
Budapest, Hungary
Info: www.fecs.be

8 – 12 Ιουλίου 2006

UICC World Cancer Congress 2006
Washington DC USA
Info: <http://www.worldcancercongress.org/>

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

8-10 Σεπτεμβρίου 2006

4th International Meeting on Cancer Molecular Markers
Stone Mountain, Georgia, USA
Οργάνωση: EORTC-NCI
Info: Daniel F. Hayes, M.D. University of Michigan Comprehensive Cancer Center, USA, hayesdf@umich.edu

17 – 21 Σεπτεμβρίου 2006

38th Congress of the International Society of Paediatric Oncology
Geneva, Switzerland
Info: www.siop.nl

29 Σεπτεμβρίου – 10 Οκτωβρίου

31 ESMO CONGRESS

Κωνσταντινούπολη
Info: www.esmo.org; Alessia Mora,
+41 (0)91 973 19 19, ngress@esmo.org

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ

8-13 Οκτωβρίου 2006

ESTRO 25
Leipzig, Germany
Info: www.estro.be

25-29 Οκτωβρίου 2006

14ο Μετεκπαιδευτικό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας
Terra Maris, Χερσόνησος Κρήτης
Info: <http://oncology.med.uoc.gr/>

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ

7-10 Νοεμβρίου 2006

18th EORTC-NCI-AACR Symposium on “Molecular Targets and Cancer Therapeutics”
Πράγα, Τσεχία
Info: www.eortc.be & E-mail: ENA2006@fecs.be

30 Νοεμβρίου – 2 Δεκεμβρίου 2006

13th European Society of Surgical Oncology Conference (ESSO 2006)
Venice, Italy
Info: www.fecs.be



1985

ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

Λ. Αλεξάνδρας 105 (4^{ος} όροφος) • 114 75 Αθήνα • Τηλ. & Fax: 210 6457971

E-mail: hesmo@otenet.gr

ΠΡΟΚΗΡΥΞΗ

Το Δ.Σ. της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ) στο πλαίσιο της στενής συνεργασίας και της ενίσχυσης του ελληνικού νοσηλευτικού προσωπικού που ασχολείται με την ογκολογία, αποφάσισε να χορηγήσει τρεις «Υποτροφίες Συνεδρίου» που αντιστοιχούν στο ποσό των 1.000,00 **EURO** εκάστη σε 3 νοσηλευτές, προκειμένου να παρακολουθήσουν το 31^ο Συνέδριο της ESMO (31st ESMO Congress) που θα διεξαχθεί στην Κωνσταντινούπολη 29 Σεπτεμβρίου – 3 Οκτωβρίου 2006. Προτεραιότητα για αυτή την υποτροφία έχουν οι νοσηλευτές που:

- α) Έχουν αποδεδειγμένη δραστηριότητα στον ογκολογικό χώρο
- β) Συμμετέχουν στο Συνέδριο με εργασία και
- γ) Γνωρίζουν ικανοποιητικά την αγγλική γλώσσα

Οι ενδιαφερόμενοι θα πρέπει να καταθέσουν φάκελο με τα απαραίτητα δικαιολογητικά (Λ. Αλεξάνδρας 105 – 4^{ος} όροφος, 114 75, Αθήνα), μέχρι 30/7/2006. Πληροφορίες παρέχονται από τα γραφεία της ΕΟΠΕ (τηλ./ fax: **210 6457971**).

Για το Δ.Σ. της ΕΟΠΕ

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ
Δ. ΜΠΑΦΑΛΟΥΚΟΣ

Ο ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ
Π. ΠΑΠΑΚΩΣΤΑΣ

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

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

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

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

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

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

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

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

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 δημοσιευμένης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα της εργασίας, που μπορεί να απαντήσει.

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να αποδέχεται εργασίες στην Αγγλική γλώσσα, εφ' όσον υπάρχει αποχρών λόγος (π.χ. ξενόγλωσσος συγγραφέας, κ.ά.).
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται 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 Σύntαξη 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 εντοκούνται 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 σύntαξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά ευρίσκεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λ.π. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή 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 ανέφερε" - 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 αυτοκολλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα, γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι, κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιεύσιμες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.