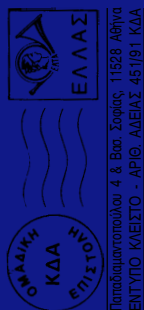


Βήμα ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY
Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Π Ε Ρ Ι Ε Χ Ο Μ Ε Ν Α

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ Προκλήσεις και υποσχέσεις	10
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων G-CSF και GM-CSF στην εμπύρετη ουδετεροπενία Α.Κ. Κούτρας, Χ. Γώγος, Χ.Π. Καλόφωνος	12
Καρκίνος αγνώστου πρωτοπαθούς: Διαγνωστική προσπάθεια και θεραπευτικές δυνατότητες Ε. Μπριασούλης, Β. Καραβασίλης, Ν. Παυλίδης	22
Αντιμετώπιση του ορμονοαντόχου καρκίνου του προστάτη: Σύγχρονες απόψεις Χ. Πανόπουλος	33
ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ/ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ Η τεχνολογία των "μικροδιατάξεων" (microarrays) και εφαρμογές στην Ογκολογία Samuel Murray	44
ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΚΠ) στην Ελλάδα: Αποτελέσματα από μια αναδρομική μελέτη ασθενών της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας (ΕΣΟΟ) Χρ. Χριστοδούλου, Ν. Παυλίδης, Ε. Σαμαντάς, Γ. Φούντζηλας, Γ. Κουβατσέας, Κ. Παγδάτογλου, Φ. Παλαμίδας, Χ. Νικοηαΐδης, Μ. Αγγελίδου, Χ.Π. Καλόφωνος, Π. Κοσμίδης, Δ.Β. Σκάρλος	49
Διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: Μελέτη αξιολόγησης τριφασικής σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας Β.Κ. Κατσαρός, Μ. Τσαγκατάκης, Β. Γιακουμάκης	56
ΕΙΔΙΚΑ ΑΡΘΡΑ Τα οικονομικά της υγείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου: Βασικές έννοιες και τρέχουσα προβληματική Χριστίνα Β. Οικονομοπούλου, Π. Πρεζεράκος	64
Η συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία. Η Ελληνική πραγματικότητα Δ. Καρδαμάκης	73
ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ Ερυσιπελατοειδές μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού: Τρεις περιπτώσεις Κ. Μπασσιούκας, Χ. Στεργιοπούλου, Ε. Ιωακείμ, Γ. Κηλούβας, Π. Τσέκερης, Ι. Χατζής	76
ΣΕΛΙΔΕΣ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ...	80
Ημερολόγιο Συνεδρίων	82
ΣΩΣΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΡΩΤΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΣΕΛΙΔΩΝ	87
Οδηγίες για τους συγγραφείς	89



Παράδοση: 4 & Βασ. Σοφίας, 11528 Αθήνα
ΕΠΕΤΕΙΟ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ - ΑΡΙΘ. ΔΕΛΤΑΣ 451/91 ΚΑΔ



ΠΕΡΙΟΔΟΣ Β΄ - ΤΟΜΟΣ 1 - ΤΕΥΧΟΣ 1 - ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ 2002
VOLUME 1 - NUMBER 1 - JANUARY-MARCH 2002

Βήμα ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Τόμος 1, Τεύχος 1, Ιανουάριος - Μάρτιος 2002

Forum OF MEDICAL ONCOLOGY

ISSN 1107-5384

Volume 1, Issue 1, January - March 2002



ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

BOARD OF THE HELLENIC
SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

Πρόεδρος: Γ. Φούντζηλας
Αντιπρόεδρος: Δ. Μπαφαλιούκος
Γενικός Γραμματέας: Γ. Αραβαντινός
Ταμίας: Π. Μακραντωνάκης
Μέλη: Β. Γεωργούλιας
Π. Κοσμίδης
Λ. Μπούτης

President: G. Fountzilias
Vice President: D. Bafaloukos
Secretary: G. Aravantinos
Treasurer: P. Makrantonakis
Mempers: D. Georgoulisas
P. Kosmidis
L. Mpoutis

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

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

Μέλη

Ε. Γκόκα	Α. Ποηύζος
Θ. Μακατσώρης	Α. Πουρτσιδης
Δ. Μαυρουδής	Δ. Σκάρλος
Σ. Ντρουφάκου	Ν. Τσαβαρής
Χ. Πανόπουλος	Δ. Τζαννίνης
Σ. Παπαδούρης	Χ. Χριστοδούλου

EDITORIAL BOARD

Editor in chief: E. Briasoulis
Assotiate Editor: E. Linardou
Secretary: X. Andreadis

Members of the Board

E. Goka	A. Polizos
Th. Makatsoris	A. Pourtsidis
Th. Maroudis	D. Skarlos
S. Ntrofakou	N. Tzavaris
X. Panopoulos	D. Tzanninis
S. Papadouris	X. Christodoulou

Ιδιοκτησία - Σύνταξη:

Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλιάδος
Διεύθυνση για αλληλογραφία - Γραμματεία:
Ε.Ο.Π.Ε. Λεωφόρος Αλεξάνδρας 105, 4ος όροφος
Τηλ.: 64.57.971 E-Mail: hesmo@otenet.gr

Εκδότης:

"ΕΨΙΛΟΝ", Ποταμιάνου 20 & Αιγινίτου,
115 28 Αθήνα, Τηλ.: 74.87.587 - Fax: 74.87.588

Εκτύπωση:

ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑ, Τηλ.: 60.00.643 - Fax: 60.02.295

Quarterly official publication of Hellenic Society of Medical Oncology

Address for correspondence:
Hesmo, 105 Alexandras Av., 4th floor
Tel./Fax: 64.57.971, E-mail: hesmo@otenet.gr

Publisher:

"EPSILON", 20 Potamianou and Aeginitou Str.,
Athens 11528, Tel.: 74.87.587 - Fax: 74.87.588

Print:

TECHNOGRAMMA, Tel.: 60.00.643 - Fax: 60.02.295

Βήμα ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Περιοδική Έκδοση της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

Περιεχόμενα

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Προκλήσεις και υποσχέσεις 10

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων G-CSF και GM-CSF στην εμπύρετη ουδετεροπενία 12
Α.Κ. Κούτρας, Χ. Γώγος, Χ.Π. Καλόφωνος

Καρκίνος αγνώστου πρωτοπαθούς: Διαγνωστική προσπέλαση και θεραπευτικές δυνατότητες 22
Ε. Μπριασούλης, Β. Καραβασίλης, Ν. Παυλίδης

Αντιμετώπιση του ορμονοαπόχρητου καρκίνου του προστάτη: Σύγχρονες απόψεις 33
Χ. Πανόπουλος

ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ/ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ

Η τεχνολογία των “μικροδιατάξεων” (microarrays) και εφαρμογές στην Ογκολογία 44
Samuel Murray

ΠΡΩΤΟΤΥΠΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΚΠ) στην Ελλάδα: Αποτελέσματα από μια αναδρομική μελέτη ασθενών της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας (ΕΣΟΟ) 49
Χρ. Χριστοδούλου, Ν. Παυλίδης, Ε. Σαμαντάς, Γ. Φούντζηλας, Γ. Κουβατσέας,
Κ. Παγδάτογλου, Φ. Παλαμίδας, Χ. Νικολαΐδης, Μ. Αγγελίδου, Χ.Π. Καλόφωνος,
Π. Κοσμίδης, Δ.Β. Σκάρλος

Διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: Μελέτη αξιολόγησης τριφασικής σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας 56
Β.Κ. Κατσαρός, Μ. Τσαγκατάκης, Β. Γιακουμάκης

ΕΙΔΙΚΑ ΑΡΘΡΑ

Τα οικονομικά της υγείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου: Βασικές έννοιες και τρέχουσα προβληματική 64
Χριστίνα Β. Οικονομοπούλου, Π. Πρεζεράκος

Η συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία. Η Ελληνική πραγματικότητα 73
Δ. Καρδαμάκης

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

Ερυνιπελατοειδές μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού: Τρεις περιπτώσεις 76
Κ. Μπασιούκας, Χ. Στεργιοπούλου, Ε. Ιωακείμ, Γ. Κλούβας, Π. Τσέκερης, Ι. Χατζής

ΣΕΛΙΔΕΣ ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ 80

ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ..... 82

ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ 87

ΣΩΣΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ ΤΩΝ ΕΡΩΤΗΣΕΩΝ ΤΩΝ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΣΕΛΙΔΩΝ 89

Οδηγίες για τους συγγραφείς..... 91

Forum OF MEDICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Contents

EDITORIAL

Challenges and promises 10

REVIEWS

The role of colony-stimulating factors G-CSF and GM-CSF in febrile neutropenia 12
A.K. Koutras, H. Gogos, H.P. Kalofonos

Cancer of Unknown Primary: Diagnostic Approach and Treatment Options 22
E. Briasoulis, V. Karavasilis, N. Pavlidis

Advances in the treatment of hormone refractory prostate cancer 33
Ch. Panopoulos

MOLECULAR ONCOLOGY PAGES

Microarray technology applications in oncology 44
Samuel Murray

ORIGINAL PAPERS

Small cell carcinoma of the lung in Greece. Retrospective analysis of a compile
of studies conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group 49
*Ch. Christodoulou, N. Pavlidis, E. Samantas, G. Founzilias, G. Kouvatseas,
K. Pagdatoglou, F. Palamidas, Ch. Nikolaidis M. Aggelidou, Ch.P. Kalofonos,
P. Kosmidis, D.V. Skarlos*

Assessment of triphasic spiral CT scan in diagnosis of hepatocellular carcinoma 56
V.K. Katsaros, M. Tsagatakis, V. Giakoumakis

SPECIAL ARTICLES

Health care economics of cancer 64
B. Oikonomopoulou Christina - E.P. Prezerakos

Continuous medical education in Radiotherapy. The Hellenic reality 73
D. Kardamakis

CASE REPORTS

Erysipeloides Metastatic Breast Carcinoma: Three Cases and Literature Review 76
K. Bassioukas, Ch. Stergiopoulou, E. Ioachim, G. Klouvas, P. Tsekeris, J. Hatzis

CONTINUOUS EDUCATION IN ONGOLOGY 80

NEWS AND COMMENTS 82

CALENDAR 87

Guidelines for authors 91

Προκλήσεις και υποσχέσεις

Στην ανατολή του 21^{ου} αιώνα οι επωμιζόμενοι την κλινική φροντίδα ασθενών με καρκίνο και εμπλεκόμενοι στην κλινική έρευνα διώνουμε ένα πλέγμα προκλήσεων τις οποίες καλούμαστε να αντιμετωπίσουμε. Μερικές από αυτές είναι:

- Ο διαρκής καταιγισμός βιοϊατρικής πληροφορίας που προέρχεται από ποικιλία πηγών και απαιτεί διαρκή εγρήγορση και προσαρμογή.
- Η συνεχώς εξελισσόμενη γλώσσα της μοριακής βιολογίας και βιοτεχνολογίας στην οποία ο κλινικός ογκολόγος οφείλει να μυηθεί.
- Η συρρίκνωση του διαθέσιμου χρόνου άσκησης κλινικού έργου και η μεγένθυση του πλήθους των ασθενών αλλά και των απαιτήσεων ποιοτικής φροντίδας.
- Η διεκυστίδα των οικονομικών με το κόστος/ποιότητα παροχής ιατρικών υπηρεσιών, αλλά και το κόστος της έρευνας.
- Το μέγεθος του φόβου που συλλογικά δραματοποιείται και η αδυναμία κοινοποίησης παρεμβατικού-ενημερωτικού λόγου επίσημων επιστημονικών φορέων στη συχνά στρεβλή μαζική ενημέρωση.

Παράλληλα με τις προκλήσεις, ελπιδοφόρα μηνύματα πίο εύστοχων και ειδικών θεραπειών, τομές στην ιατρική μετεκπαίδευση και νέα αντίληψη συνεργασίας αχνοδιαγράφουν υποσχέσεις για καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου στα χρόνια που θα ακολουθήσουν. Το τοπίο των υποσχέσεων σκιαγραφούν:

- Η δυνατότητα οριοθέτησης ειδικών θεραπευτικών στόχων που προκύπτει από την έρευνα αποκρυπτογράφησης των γενετικών αλλαγών του DNA που ευθύνονται για την απελευθέρωση των νεοπλασματικών κυττάρων από τους ομοιοστατικούς μηχανισμούς που διέπουν την λειτουργία των φυσιολογικών κυττάρων.
- Η εντατική έρευνα και θαυμαία εισαγωγή στην κλινική πρακτική θεραπειών “ειδικών καταστροφών” ελεγχόμενου στόχου.
- Η έναρξη χορήγησης της ειδικότητας Παθολογίας - Ογκολογίας που εγγράφει νέα δυναμική στον ιατρικό χώρο αλλά και αυξάνει τις ευθύνες πολλών.
- Η επιχειρούμενη σύγκλιση και εναρμόνιση παρεμβάσεων συναφών ιατρικών ειδικοτήτων στην αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενούς.

Με δεδομένο το σκηνικό των προκλήσεων και των υποσχέσεων στην ογκολογία, η σύνταξη του περιοδικού καλεί στο Βήμα όλους όσους ενεργοποιούνται στην διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου, παθολόγους-ογκολόγους, βασικούς επιστήμονες, ιατρούς άλλων ειδικοτήτων, νοσηλευτές ογκολογίας, αλλά και επιστήμονες της βιοπληροφορικής και των οινονομικών υγείας να αρθρώσουν τεκμηριωμένο επιστημονικό λόγο, να οικοδομήσουν επαφή και να προκαλέσουν διάλογο.

Το Βήμα Κλινικής Ογκολογίας με αυτό το τεύχος εγκαινιάζει μια νέα εκδοτική περίοδο και στοχεύει να φιλοξενεί στις σελίδες του το καταστάλαγμα της μοριακής έρευνας και τις τάσεις της κλινικής προόδου στην ογκολογία. Φιλοδοξεί επίσης να αποτελέσει δήμα παρουσίασης της δουλειάς και του επιστημονικού προβληματισμού νεώτερων συναδέλφων που εργάζονται στον χώρο της Ογκολογίας και να τιμήσει Έλληνες επιστήμονες της διασποράς με την παρουσίαση του ερευνητικού τους έργου.

Σε εποχή που αφήνουμε τους δρόμους του εμπειρισμού για να ανακαλύψουμε τα μονοπάτια μιας πιο ορθολογικής αντιμετώπισης του καρκίνου η σύνταξη ευελπιστεί να γίνει το "ΒΚΟ" Το Περιοδικό μας.

Το Βήμα Κλινικής Ογκολογίας είναι ένα ανοικτό δήμα για πολλούς.



Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων G-CSF και GM-CSF στην εμπύρετη ουδετεροπενία

A.K. Κούτρας¹, X. Γώγος², X.Π. Καλόφωνος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λοίμωξη στους ουδετεροπενικούς ασθενείς αποτελεί μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή. Η προφυλακτική χορήγηση των αυξητικών παραγόντων granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) και granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) μπορεί να ελαττώσει τη σοβαρότητα της ουδετεροπενίας, αλλά συνεπάγεται τη θεραπευτική αντιμετώπιση όλων των ασθενών με στόχο το πιθανό όφελος ενός μικρού ποσοστού από αυτούς. Πολλές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη χρήση των αυξητικών παραγόντων επιπρόσθετα των αντιβιοτικών για ασθενείς με πυρετό και ουδετεροπενία μετά από χημειοθεραπεία. Στατιστικά σημαντική ελάττωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας κατά 1 ή 2 ημέρες έχει παρατηρηθεί σε κάποιες μελέτες, αλλά η κλινική σημασία αυτών των αποτελεσμάτων παραμένει αβέβαιη, καθώς οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν αναδείξει ελάττωση της διάρκειας νοσηλείας, της διάρκειας του πυρετού ή της θνησιμότητας. Άλλες κλινικές μελέτες έχουν εκτιμήσει την χορήγηση αυξητικών παραγόντων για πρωτογενή πρόληψη σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Σε κάποιες από τις μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν αυξητικό παράγοντα είχαν λιγότερα επεισόδια πυρετού, λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με εκείνους που δεν είχαν λάβει παράγοντα, χωρίς όμως να επηρεασθεί η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων ή η επιβίωση. Με βάση τα έως σήμερα ευρήματα και δεδομένου του υψηλού κόστους αυτών των φαρμάκων, η χρήση τους πρέπει να περιορίζεται σε επιλεγμένους ασθενείς υψηλού κινδύνου οι οποίοι ξεκάθαρα θα ωφεληθούν από τη χορήγηση μιας τέτοιας θεραπείας. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 1 (1):12-21**

Λέξεις-κλειδιά: Αυξητικοί παράγοντες, εμπύρετη ουδετεροπενία, καρκίνος.

Εισαγωγή

Η υπερπλασία, ωρίμανση και ενεργοποίηση των κυττάρων της κοκκιδώδους σειράς ρυθμίζε-

ται από μία ποικιλία αυξητικών παραγόντων και κυττοκινών, μεταξύ των οποίων ιδιαίτερη θέση κατέχουν οι παράγοντες granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) και granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)¹⁻³. Ο φυσιολογικός ρόλος και οι δράσεις των G-CSF και GM-CSF δεν έχουν αποσαφηνισθεί πλήρως. Η τεχνική του ανασυνδυασμένου

¹Ογκολογικό Τμήμα και ²Τμήμα Λοιμώξεων, Παθολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου, Πάτρα.

Αλληλογραφία: X. Καλόφωνος, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ρίου, Πάτρα 26500. Email kalofon@med.upatras.gr

DNA μας δίνει σήμερα τη δυνατότητα παραγωγής G-CSF και GM-CSF για κλινική εφαρμογή, χρησιμοποιώντας ως συστήματα έκφρασης βακτήρια, μύκητες ή κύτταρα θηλαστικών⁴. Διαφορές μεταξύ των φυσικών και των τεχνητών παραγόντων ως προς το βαθμό γλυκοζυλίωσης αλλά και άλλες μικρότερες διαφορές, δε φαίνεται να επηρεάζουν τη βιολογική δραστικότητα⁵. Τα τελευταία χρόνια, η δυνατότητα σύνθεσης των παραγόντων αυτών σε φαρμακολογικές ποσότητες, έχει ανοίξει νέους δρόμους μελέτης στις βασικές επιστήμες και στην κλινική έρευνα. Μία από τις βασικές ενδείξεις χορήγησης των αυξητικών παραγόντων αποτελεί η ουδετεροπενία, κυρίως μετά εντατική χημειοθεραπεία. Τόσον ο G-CSF όσο και ο GM-CSF έχουν χορηγηθεί μετά χημειοθεραπεία προς διόρθωση ή/και πρόληψη της συνεπαγόμενης ουδετεροπενίας και των επακόλουθων λοιμωδών επιπλοκών της με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Στην παρούσα ανασκόπηση θα διερευνήσουμε τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα σε σχέση με την χρήση των αυξητικών αιμοποιητικών παραγόντων στην εμπύρετη ουδετεροπενία και θα προσπαθήσουμε να δώσουμε κάποιες κατευθυντήριες γραμμές σε σχέση με τις ενδείξεις και τον κατάλληλο χρόνο χορήγησής τους.

Δόσεις των G-CSF και GM-CSF

Μία σειρά κλινικών μελετών μας έχουν δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τα βιολογικά αποτελέσματα της χορήγησης των παραγόντων αυτών στον άνθρωπο⁶. Η χρήση του G-CSF οδηγεί σε παροδική λευκοπενία εντός λίγων λεπτών μετά από ενδοφλέβια ή υποδόρια χορήγηση, η οποία επανεμφανίζεται μετά από κάθε επαναχορήγηση⁶. Η λευκοπενία αυτή ακολουθείται από παρατεταμένη, δοσοεξαρτώμενη αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων, παράλληλα με στροφή προς τα αριστερά, ενώ κατά τη δεύτερη εβδομάδα χορήγησης του G-CSF ο αριθμός των ουδετεροφίλων τείνει προς σταθεροποίηση ή εμφανίζει μικρή ελάττωση⁷. Δόσεις του G-CSF μεγαλύτερες από 10 μg/kgr δάρους συνοδεύονται από μικρή αύξηση των μονοκυττάρων και των λεμφοκυττάρων. Η επαναφορά των επιπέδων των ουδετεροφίλων πραγματοποιείται εντός τεσσά-

ρων έως επτά ημερών από τη διακοπή του παράγοντα. Ουδετερόφιλα ασθενών υπό αγωγή με G-CSF εμφανίζουν αυξημένη *in vitro* ανταπόκριση σε ερεθίσματα που επάγουν τη λειτουργία των ουδετεροφίλων, συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ενζύμων⁷.

Σε αναλογία με τον παράγοντα G-CSF, η χορήγηση GM-CSF ακολουθείται άμεσα από παροδική λευκοπενία⁸ την οποία διαδέχεται αύξηση των ουδετεροφίλων, σε μικρότερο όμως βαθμό από τον G-CSF⁸⁻¹⁰. Η χρήση GM-CSF συνοδεύεται επίσης από δοσοεξαρτώμενη αύξηση των ηωσινοφίλων και των μονοκυττάρων.

Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε ότι αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, η εμπειρία από την κλινική εφαρμογή των αυξητικών παραγόντων δείχνει ότι γίνονται καλά ανεκτοί από την πλειοψηφία των ασθενών. Δόσεις G-CSF 1 έως 20 μg/kgr φαίνεται να επαρκούν για τις περισσότερες κλινικές ενδείξεις, ενώ ταυτόχρονα γίνονται ανεκτές χωρίς συνήθως ιδιαίτερα προβλήματα. Τα οστικά άλγη αποτελούν τη συχνότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της χορήγησης G-CSF¹¹ και έχουν παρατηρηθεί σε ποσοστό 20% σε ορισμένες μελέτες. Πρόκειται συνήθως για παροδικά, ήπια άλγη τα οποία ελέγχονται με απλά αναλγητικά. Στις ασυνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται οι αναφυλακτικές αντιδράσεις¹² και η αγγειίτιδα¹³, ενώ έχουν επίσης περιγραφεί ήπιες βιοχημικές διαταραχές όπως αύξηση της γαλακτικής αφυδρογενάσης, της αλκαλικής φωσφατάσης και του ουρικού οξέος, καθώς επίσης ελάττωση της χοληστερόλης. Χορήγηση G-CSF σε μεγάλες δόσεις (30 έως 60 μg/kg) έχει συνοδευθεί από ελάττωση του αριθμού των αιμοπεταλίων σε ποσοστό μεγαλύτερο από 25% τη δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας⁷.

Στην πρώτη χορήγηση του GM-CSF μπορεί να εμφανισθεί χαρακτηριστική αντίδραση (first-dose reaction) που συνίσταται από ταχυκαρδία, υπόταση, υποξία, μυοσκελετικά άλγη, δύσπνοια, ναυτία, έμετο, ερυθρότητα (flushing) και παρατηρείται συχνότερα μετά από ενδοφλέβια χορήγηση¹⁴. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του GM-CSF είναι δοσοεξαρτώμενες. Σε δόσεις 0.3 έως 10 μg/kgr ανεπιθύμητες ενέργειες παρατηρούνται σε

ποσοστό 20-30%, είναι συνήθως ήπιες ή μέτριες βαρύτητας και περιλαμβάνουν πυρετό και ρίγος, λήθαργο, μυαλγίες, οστικά άλγη, ανορεξία, ερυθρότητα (flushing), γενικευμένο εξάνθημα, και ερυθριματώδεις βλάβες στα σημεία της υποδόριας χορήγησης^{8,15}. Δόσεις μεγαλύτερες από 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ δεν είναι συνήθως ανεκτές λόγω κατακράτησης υγρών, πλευριτικών και περικαρδιακών συλλογών, καθώς επίσης και φλεβικών θρομβώσεων^{8,9}. Η χρήση GM-CSF έχει επίσης συνοδευθεί από αύξηση των τρανσαμινασών, της γαλακτικής αφυδρογενάσης και της αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς επίσης ελάττωση της αλβουμίνης και υποξαιμία. Λόγω αναφορών ενεργοποίησης ιδιοπαθούς θρομβοπενικής πορφύρας, αιμόλυσης, αυτοάνοσης θυρεοειδίτιδας και ρευματοειδούς αρθρίτιδας, απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή στη χρήση GM-CSF σε ασθενείς με ιστορικό αυτοανοσίας ή χρόνιας φλεγμονώδους νόσου¹⁶⁻¹⁸.

Σε ότι αφορά τη χρήση των αυξητικών παραγόντων σε σχέση με τη χημειοθεραπεία, προτείνεται να μην ξεκινά η αγωγή νωρίτερα από 24 ώρες από την έγχυση των χημειοθεραπευτικών και να μη διακόπτεται έως ότου τα επίπεδα των ουδετεροφίλων φθάσουν τα $10000/\text{mm}^3$. Συνιστάται επίσης να μη χορηγείται αυξητικός παράγοντας στο διάστημα των 24 ωρών πριν από τον επόμενο κύκλο χημειοθεραπείας. Η υποδόρια οδός χορήγησης των αυξητικών παραγόντων προτιμάται της ενδοφλέβιας, καθώς η επίπτωση και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μικρότερη.

Ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων στην εμπύρετη ουδετεροπενία

Η ουδετεροπενία καθώς και η πανκυταροπενία που είναι αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του μυελού των οστών, αποτελούν εκδηλώσεις μίας ποικιλίας νοσημάτων ή επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών στην αντιμετώπιση των ογκολογικών ασθενών. Το φάσμα των παθήσεων που συνοδεύονται από ουδετεροπενία είναι ευρύ και περιλαμβάνει συγγενείς αλλά και επίκτητες καταστάσεις όπως μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, AIDS, κακοήθη νεοπλασμάτα με ή χωρίς χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, μεταμόσχευση μυελού των

οστών κλπ. Η σοβαρότητα της ουδετεροπενίας μετά από χημειοθεραπεία εξαρτάται από το είδος και τη δόση του φαρμάκου, ενώ ταυτόχρονα ένα σύνολο παραγόντων που σχετίζονται με τον ίδιο τον ασθενή και την υποκείμενη νόσο φαίνεται να επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισής της.

Η συσχέτιση μεταξύ της σοβαρότητας της ουδετεροπενίας και του κινδύνου λοίμωξης έχει επαρκώς αναγνωρισθεί. Η διάρκεια της ουδετεροπενίας αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα, καθώς αυξάνει τον κίνδυνο επιλομιώξεων, συμπεριλαμβανομένων διηθητικών μυκητιάσεων. Ήδη από το 1966 καταδείχθηκε ότι ο κίνδυνος λοίμωξης σε ασθενείς με λευχαιμία αυξάνεται ανάλογα με τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της ουδετεροπενίας και ανέρχεται σε ποσοστό 100% σε ασθενείς με επίπεδα ουδετεροφίλων κάτω από $100/\text{mm}^3$ για τρεις εβδομάδες¹⁹. Οι ουδετεροπενικοί ασθενείς είναι επιρρεπείς σε λοιμώξεις λόγω έλλειψης κοκκιοκυττάρων, διάσπασης φραγμών, αλλά και αλλαγών της μικροδιακικής χλωρίδας που συνοδεύουν σοβαρά νοσήματα και χρήση αντιβιοτικών²⁰.

Η ουδετεροπενία ταξινομείται σε τέσσερις κατηγορίες ανάλογα με τον απόλυτο αριθμό των ουδετεροφίλων (Grade I έως Grade IV). Ως εμπύρετη ουδετεροπενία ορίζεται η κατάσταση εκείνη η οποία χαρακτηρίζεται από αύξηση της θερμοκρασίας σώματος πάνω από 38°C , παράλληλα με αριθμό ουδετεροφίλων μικρότερο από $500/\text{mm}^3$. Η επίπτωση της εμπύρετης ουδετεροπενίας με τα συνήθη χημειοθεραπευτικά σχήματα σπάνια ξεπερνά το ποσοστό του 25 έως 40%. Η εμφάνισή της στους ογκολογικούς ασθενείς, εκτός από τις υπόλοιπες επιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε καθυστερήσεις στη χορήγηση χημειοθεραπείας ή σε ελάττωση της δόσης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Μία πλειάδα από μελέτες έχουν δημοσιευθεί με στόχο τη διερεύνηση του ρόλου των αυξητικών παραγόντων στην πρόληψη της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία. Ο ρόλος επίσης των αυξητικών παραγόντων σε ήδη εγκατεστημένη εμπύρετη ουδετεροπενία έχει αναζητηθεί μέσα από ένα μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών, στις οποίες έχει διερευνηθεί η χρήση των κυττοκινών αυτών παράλληλα με την αντι-

μικροβιακή αγωγή για την αντιμετώπιση ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία. Η συνήθης πρακτική της εισαγωγής των ασθενών αυτών στο νοσοκομείο για εμπειρική χορήγηση αντιβιοτικών ενδοφλεβίως, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική, αν και τα τελευταία χρόνια πρόσφατες μελέτες αναζητούν ασθενείς χαμηλού κινδύνου, υποψήφιους για εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση²¹.

Η λογική της χρήσης αυξητικών παραγόντων στηρίζεται στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και του κόστους ελαττώνοντας τη διάρκεια νοσηλείας σε νοσοκομείο, αλλά και στην ελάττωση της σχετιζόμενης με τη λοίμωξη νοσηρότητας και θνησιμότητας. Τα αντικρουόμενα όμως αποτελέσματα που προκύπτουν από τις δημοσιευμένες μελέτες, ιδιαίτερα σε ότι αφορά τη διάρκεια νοσηλείας και τη θνησιμότητα των ασθενών, σε συνδυασμό με το μεγάλο κόστος των αυξητικών παραγόντων, έχουν δημιουργήσει τα τελευταία χρόνια σημαντικό βαθμό σύγχυσης σχετικά με τις ενδείξεις χορήγησής τους, ενώ ο αρχικός ενθουσιασμός για την χρήση τους έχει αρχίσει να περιορίζεται.

Κλινικές μελέτες-Συστάσεις

Στην ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας υπάρχουν μερικές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες διερευνάται ο ρόλος των G-CSF και GM-CSF επιπρόσθετα της αντιβιοτικής αγωγής σε ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία, μετά από χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες ή συμπαγή νεοπλάσματα. Οι σημαντικότερες από αυτές απεικονίζονται στον Πίνακα 1.

Η μεγαλύτερη από αυτές τις τυχαιοποιημένες μελέτες²², περιελάμβανε 216 ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία μετά από χημειοθεραπεία για συμπαγείς όγκους, λεμφώματα ή οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν G-CSF ή placebo παράλληλα με την αντιβιοτική αγωγή. Η διάρκεια της ουδετεροπενίας σε αυτούς που έλαβαν αυξητικό παράγοντα ήταν μικρότερη κατά μία ημέρα, χωρίς όμως να διαπιστωθεί διαφορά στη διάρκεια του πυρετού, την αντιμικροβιακή θεραπεία και τη διάρκεια της νοσηλείας. Παρόμοια αποτελέσμα-

τα προέκυψαν και από την εργασία των Vellenga και συνεργατών²³ στην οποία 134 ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα ή αιματολογικές κακοήθειες τυχαιοποιήθηκαν σε GM-CSF ή placebo. Η ομάδα που έλαβε αυξητικό παράγοντα εμφάνισε σημαντική διαφορά στο χρόνο επανόδου των ουδετεροφίλων ($P<0.001$) συγκρινόμενη με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo, χωρίς όμως να παρατηρηθεί διαφορά στη διάρκεια του πυρετού ή στη συνολική περίοδο νοσηλείας. Στη μελέτη των Mayor-domo και συνεργατών²⁴ έγινε σύγκριση των παραγόντων GM-CSF, G-CSF και placebo σε 121 ασθενείς με εμπύρετη ουδετεροπενία μετά από χημειοθεραπεία. Στο σκέλος της μελέτης που χορηγήθηκε GM-CSF ή G-CSF διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της παραμονής στο νοσοκομείο ($P<0.001$), ενώ δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη διάρκεια του πυρετού. Σε μία ακόμα τυχαιοποιημένη μελέτη²⁵ η οποία συμπεριέλαβε 107 ογκολογικούς ασθενείς αποθαρρύνεται η χορήγηση GM-CSF στην καθημερινή θεραπευτική τακτική ασθενών με εμπύρετη ουδετεροπενία, ενώ θεωρείται χρήσιμη σε μία κατηγορία ασθενών με ανθεκτικές λοιμώξεις και παρατεταμένη, σοβαρού βαθμού ουδετεροπενία ($<100 / \text{mm}^3$). Σε άλλη μελέτη σε 68 ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα²⁶, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση GM-CSF είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας, της αντιμικροβιακής αγωγής, αλλά και της διάρκειας νοσηλείας κατά 1 έως 1.5 ημέρες. Ανάλογα ευνοϊκά αποτελέσματα προέκυψαν και από μία σειρά 186 παιδιατρικών ασθενών με αιματολογικές κακοήθειες και συμπαγείς όγκους²⁷. Σε αυτή την τυχαιοποιημένη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση G-CSF συγκρινόμενη με placebo, συνοδεύθηκε από ελάττωση της παραμονής στο νοσοκομείο κατά 2 ημέρες, αλλά και μικρότερη διάρκεια χορήγησης αντιβιοτικών κατά 1 ημέρα. Συνοψίζοντας τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών, διαπιστώνουμε ότι στατιστικά σημαντική ελάττωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας κατά 1 έως 2 ημέρες παρατηρείται σε μερικές από αυτές, αλλά η κλινική σημασία αυτής της διαπίστωσης παραμένει ακόμα αδέσια. Στις περισσότερες μελέτες δεν αναδείχθηκε σημαντική ελάττωση των ημερών του πυρετού ή της

Πίνακας 1. Ο ρόλος των G-CSF και GM-CSF στην εμπύρετη ουδετεροπενία. Αποτελέσματα κλινικών μελετών

Κυττοζίνη/ placebo/ control	Αριθμός ασθενών	Διάγνωση	Στατιστικά σημαντική ελάττωση ουδετεροπενίας	Στατιστικά σημαντική ελάττωση πυρετού	Στατιστικά σημαντική ελάττωση νοσηλείας	Συγγραφέας
G-CSF/ placebo	216	Συμπαγείς όγκοι, NHL, ALL	Ναι	Όχι	Όχι	Maher et al, 1994
GM-CSF/ placebo	134	Συμπαγείς όγκοι, Αιματολογικές κακοήθειες	Ναι	Όχι	Όχι	Vellenga et al, 1996
G-CSF/ GM-CSF/ Placebo	121	Συμπαγείς όγκοι, NHL	Ναι	Όχι	Ναι	Mayordomo et al, 1995
GM-CSF/ control	107	Συμπαγείς όγκοι, Λευχαιμία, Λέμφωμα	Όχι	Όχι	-	Anaissie et al, 1996
GM-CSF/ placebo	68	Συμπαγείς όγκοι	Ναι	Όχι	Όχι	Ravaud et al, 1998
G-CSF/ placebo	186	Παιδιατρικά νεοπλάσμα- τα	Ναι	Όχι	Ναι	Mitchell et al, 1997

παραμονής στο νοσοκομείο, ενώ σε όλες τις προαναφερθείσες σειρές, η σχετιζόμενη με τη λοίμωξη θνησιμότητα δεν επηρεάστηκε από τη χορήγηση των αυξητικών παραγόντων.

Σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO 2000), οι οποίες βασίζονται στην υπάρχουσα διεθνή εμπειρία και τα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, δεν συνιστάται η χρήση αυξητικών παραγόντων στην καθημερινή πρακτική για την αντιμετώπιση ασθενών με μη επιπλεγμένη, εμπύρετη ουδετεροπενία²⁸. Η μη επιπλεγμένη, εμπύρετη ουδετεροπενία ορίζεται ως εξής: πυρετός διάρκειας μικρότερης των 10 ημερών, απουσία στοιχείων πνευμονίας, κυτταρίτιδας, αποστήματος, παραρρινοκολπίτιδας, υπότασης, πολυοργανικής ανεπάρκειας ή διηθητικής μυκητίασης και απουσία μη ελεγχόμενης κακοήθειας. Σύμφωνα με τις συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας, η χρήση G-CSF και GM-CSF μπορεί να έχει θέση σε επιλεγμένες περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου²⁹, χωρίς όμως τα οφέλη μιας τέτοιας προσέγγισης να έχουν αποδειχθεί. Οι παράγοντες εκείνοι που προσδιορίζουν τους ασθενείς υψηλού κινδύνου περιλαμβάνουν: ση-

μαντική ουδετεροπενία ($<100/\text{mm}^3$), μη ελεγχόμενη υποκείμενη νόσος, πνευμονία, υπόταση, πολυοργανική ανεπάρκεια και διηθητική μυκητίαση. Περαιτέρω μελέτες απαιτούνται για να καθοριστεί εάν οι ασθενείς που συγκεντρώνουν αυτούς τους παράγοντες μπορούν να ανιχνευθούν προοπτικά και αν η χρήση αυξητικών παραγόντων είναι σε θέση να ελαττώσει τη διάρκεια νοσηλείας, τη σχετιζόμενη με τη λοίμωξη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Σε αναλογία με τα προηγούμενα, βρίσκεται και η σύσταση της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας για τις περιπτώσεις ουδετεροπενικών ασθενών χωρίς πυρετό, καθώς οι διενεργηθείσες μελέτες απέτυχαν να αναδείξουν κλινικό όφελος από τη χρήση αυξητικών παραγόντων^{30,31}. Τέλος, σε μία πιο πρόσφατη, επίσης τυχαίοποιημένη μελέτη, συμπεριελήφθησαν 138 ασθενείς με ουδετεροπενία χωρίς πυρετό μετά από χημειοθεραπεία για αιματολογικές κακοήθειες ή συμπαγή νεοπλάσματα. Οι ασθενείς στο σκέλος της μελέτης που έλαβαν G-CSF, συγκρινόμενοι με την ομάδα ελέγχου που έλαβε placebo, εμφάνισαν ταχύτερη επαναφορά των ουδετεροφίλων κατά 2 ημέρες, χωρίς όμως να διαπιστωθεί δια-

φορά στον αριθμό των λοιμώξεων με θετικές καλλιέργειες, στη διάρκεια χορήγησης αντιβιοτικών και στη συνολική παραμονή στο νοσοκομείο³². Με βάση λοιπόν τα προηγούμενα δεδομένα, δεν συνιστάται η χορήγηση αυξητικών παραγόντων στην καθημερινή τακτική για την αντιμετώπιση ουδετεροπενικών ασθενών χωρίς πυρετό.

Σε ότι αφορά τη χρήση των αυξητικών παραγόντων για πρωτογενή πρόληψη της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που λαμβάνουν αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας έχει πλέον τεκμηριωθεί ότι η χορήγηση των κυττοκινών αυτών ελαττώνει την επίπτωσή της σε ποσοστό έως 50%^{33,34}. Σύμφωνα με τα υπάρχοντα δεδομένα, χορήγηση G-CSF ή GM-CSF για πρωτογενή πρόληψη συνιστάται μόνο σε ασθενείς για τους οποίους η αναμενόμενη επίπτωση εμπύρετης ουδετεροπενίας είναι 40% ή μεγαλύτερη, ενώ δεν έχει θέση στην πλειοψηφία των ασθενών που λαμβάνουν κάποιο από τα συνήθη με συμβατικές δόσεις χημειοθεραπευτικά σχήματα. Ακόμα όμως και στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου, θα πρέπει να τονισθεί ότι τα στοιχεία τα οποία τεκμηριώνουν κλινικό όφελος εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. Επίσης, παρ'ότι αναμενόταν βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών από τη χρήση των αυξητικών παραγόντων, λόγω της δυνατότητας για εντατικοποίηση της δόσης της χημειοθεραπείας, ιδιαίτερα σε άτομα με χημειοευαίσθητα νεοπλάσματα όπως τα non-Hodgkin's λεμφώματα, το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα, οι όγκοι των όρχεων και τα καρκινώματα μαστού, τα αποτελέσματα των μέχρι τώρα μελετών έδειξαν μικρή επίδραση στην επιβίωση των ασθενών χωρίς νόσο και στη συνολική επιβίωση³³⁻³⁵. Εξαιρέση από τις παραπάνω συστάσεις αποτελούν ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για λοιμώξεις και επιπλοκές λόγω της χημειοθεραπείας, όπως: προϋπάρχουσα ουδετεροπενία λόγω της υποκείμενης νόσου, προηγούμενη χημειοθεραπεία σε αυξημένη δόση, προηγούμενη ακτινοθεραπεία σε περιοχές του σώματος με μεγάλη περιεκτικότητα σε μυελό των οστών, κακή γενική κατάσταση του ασθενούς, διαταραχές ανοσολογικής λειτουργίας κλπ. Είναι πιθανό ότι οι ασθενείς οι οποίοι συγκεντρώνουν τα παραπάνω χαρακτηριστικά μπορεί να ωφε-

ληθούν από τη χρήση αυξητικών παραγόντων στα πλαίσια πρόληψης, αν και δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ισχυρά δεδομένα που να τεκμηριώνουν την παραπάνω τακτική ή να αναδεικνύουν όφελος στις παραμέτρους επιβίωσης.

Παρά την ύπαρξη κάποιων μελετών³⁶ που καταλήγουν σε ευνοϊκά συμπεράσματα για τη χρήση αυξητικών παραγόντων σε ογκολογικούς ασθενείς με προηγούμενο επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας, από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας δεν διαπιστώνεται αύξηση στο ελεύθερο νόσου διάστημα ή στη συνολική επιβίωση μετά από χορήγηση G-CSF, GM-CSF για δευτεροπαθή προφύλαξη και διατήρηση της δόσης της χημειοθεραπείας στους επόμενους κύκλους. Ως αποτέλεσμα των προηγούμενων, η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας συνιστά ελάττωση της δόσης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων μετά από εμπύρετη ουδετεροπενία η οποία ακολουθεί τον προηγούμενο κύκλο της θεραπείας, ως εναλλακτική λύση της χρήσης αυξητικών παραγόντων.

Η έναρξη αγωγής με G-CSF ή GM-CSF μετά την ολοκλήρωση της χημειοθεραπείας εφόδου σε ασθενείς με πρωτοδιαγνωσθείσα οξεία μυελογενή λευχαιμία, έχει εκτιμηθεί μέσα από ένα σχετικά μεγάλο αριθμό κλινικών μελετών³⁷⁻⁴⁰. Οι περισσότερες από αυτές συνηγορούν στο ότι η χορήγηση των αυξητικών παραγόντων οδηγεί σε βράχυνση του διαστήματος της ουδετεροπενίας κατά 2 έως 6 ημέρες και στατιστικά σημαντική ελάττωση της διάρκειας νοσηλείας και της χορήγησης αντιβιοτικών, χωρίς να επηρεάζει όμως τη συχνότητα πλήρους ανταπόκρισης και τη συνολική επιβίωση των ασθενών. Επίσης, επιδείνωση λευχαιμίας από χρήση αυξητικών παραγόντων δεν τεκμηριώθηκε σε καμία από τις πραγματοποιηθείσες μελέτες. Η απόφαση για χορήγηση G-CSF ή GM-CSF σε αυτή την κατηγορία ασθενών θα πρέπει να εξετασθεί και να λαμβάνεται σε συνάρτηση με τη σχέση του κόστους προς το αναμενόμενο όφελος.

Αν και η χρήση G-CSF και GM-CSF αυξάνει τα επίπεδα των ουδετεροφίλων σε ασθενείς με μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα⁴¹, δεν υπάρχουν επί του παρόντος επαρκή βιβλιογραφικά δεδομένα που να δικαιολογούν τη μακροχρόνια, συνεχή χορήγησή τους σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Επίσης, η συχνότητα εκτροπής σε οξεία μυελογενή λευχαιμία δε φαίνεται να επηρεάζεται από τη χρήση αυξητικών παραγόντων.

Εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας με τη χορήγηση κυττοκινών έχει διαπιστωθεί σε πολλές μελέτες^{42,43}. Ωστόσο, ο αριθμός των κλινικών μελετών σε μη αιματολογικούς ασθενείς με σημαντική βελτίωση στην επιβίωση μετά από εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία παραμένει εξαιρετικά περιορισμένος⁴⁴.

Αδιαμφισβήτητος είναι πλέον ο ρόλος των αυξητικών παραγόντων στις αυτόλογες μεταμοσχεύσεις για την κινητοποίηση προγονικών κυτάρων περιφερικού αίματος. Αν και η ιδανική μέθοδος κινητοποίησης απαιτεί περαιτέρω έρευνα, η χορήγηση G-CSF, είτε μόνου του, είτε σε συνδυασμό με GM-CSF, είτε μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας, δημιουργεί προγονικά κύτταρα περιφερικού αίματος και οδηγεί σε ταχεία αιματολογική ανάκαμψη και μικρότερο χρόνο νοσηλείας^{45,46}.

Συμπεράσματα

Η δράση και ο ρόλος των παραγόντων ανάπτυξης όπως του G-CSF και του GM-CSF δεν έχουν πλήρως αποσαφηνισθεί. Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων για πρωτογενή πρόληψη της εμπύρετης ουδετεροπενίας σε ασθενείς με

αυξημένες δόσεις χημειοθεραπείας έχει τεκμηριωθεί ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει ευνοϊκά ασθενείς που υποβάλλονται σε συμβατική χημειοθεραπεία. Στην καθημερινή πρακτική, σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας δεν συνιστάται η χορήγηση αυξητικών παραγόντων για την αντιμετώπιση μη επιπλεγμένων ουδετεροπενικών ασθενών. Ωστόσο, θα πρέπει να τονισθεί ότι η εφαρμογή των οδηγιών της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας που έχουν αναφερθεί σε συντομία στις προηγούμενες παραγράφους είναι προαιρετική. Η τελική απόφαση για τη χρήση των αυξητικών παραγόντων ανήκει στον κλινικό ιατρό και πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς. Η ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από την οποία προκύπτουν τα παραπάνω δεδομένα υπαγορεύει την ανάγκη για σχεδιασμό κλινικών μελετών με στόχο να αποσαφηνισθεί ποιες κατηγορίες ασθενών ωφελούνται από τη χρήση αυξητικών παραγόντων στη θεραπευτική προσέγγιση, αλλά και να διευκρινισθεί ο ιδανικός τρόπος χορήγησης των παραγόντων αυτών. Η σωστή χρήση των αυξητικών παραγόντων μπορεί να ελαττώσει το συνολικό κόστος της θεραπείας και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, στόχοι και οι δύο ιδιαίτερα σημαντικοί στην αντιμετώπιση των ογκολογικών ασθενών.

ABSTRACT

KOUTRAS A.K., GOGOS H., KALOFONOS H.P.: *The role of colony-stimulating factors G-CSF and GM-CSF in febrile neutropenia*

Infection in neutropenic patients is a potentially life-threatening complication. Prophylactic administration of granulocyte colony-stimulating factor or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (G-CSF, GM-CSF) may reduce the severity of neutropenia, but involves the treatment of all patients for the possible benefit of a minority only. Many studies have evaluated the use of colony-stimulating factors as adjuncts to antibiotic therapy for patients with chemotherapy-induced fever and neutropenia. Significant reduction in neutropenia by 1 or 2 days have been observed in some trials, but the clinical significance of these results is uncertain, since most studies have demonstrated no reduction in duration of hospitalization, number of days of fever or mortality. Other clinical trials have appraised the primary prophylactic administration of colony-stimulating factors in patients receiving chemotherapy. In some of the studies, patients treated with colony-stimulating factor had fewer febrile episodes, fewer hospitalizations and shorter hospital stays than those who had not received this treatment.

However, it had no effect on the frequency of severe infection or survival. In view of the findings to date, and given the high cost of these drugs, their use should be limited to selected, high-risk patients who will clearly benefit from the administration of such a treatment. Forum of Clinical Oncology 2002, 1 (1):12-21

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lieschke GJ, Burgess AW. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *N Engl J Med* 1992, 327(1):28-35.
2. Griffin JD. Hematopoietic growth factors. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles and practice of oncology*. Philadelphia: J.B. Lippincott 1997, 2639-2657.
3. Moore MAS. Clinical implications of positive and negative hematopoietic stem cell regulators. *Blood* 1991, 78:1-19.
4. Souza LM, Boone TC, Gabilove J, et al. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor: effects on normal and leukemic myeloid cells. *Science* 1986, 232:61-65.
5. Cebon J, Nicola N, Ward M, et al. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor from human lymphocytes: the effect of glycosylation on receptor binding and biological activity. *J Biol Chem* 1990, 265:4483-4491.
6. Morstyn G, Campbell L, Lieschke G, et al. Treatment of chemotherapy-induced neutropenia by subcutaneously administered granulocyte colony-stimulating factor with optimization of dose and duration of therapy. *J Clin Oncol* 1989, 7:1554-1562.
7. Lindemann A, Herrmann F, Oster W, et al. Hematologic effects of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with malignancy. *Blood* 1989, 74:2644-2651.
8. Lieschke GJ, Maher D, O'Connor M, et al. Phase I study of intravenously administered bacterially synthesized granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and comparison with subcutaneous administration. *Cancer Res* 1990, 50:606-614.
9. Herrmann F, Schulz G, Lindemann A, et al. Hematopoietic responses in patients with advanced malignancy treated with recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 1989, 7:159-167.
10. Aglietta M, Piacibello W, Sanavio F, et al. Kinetics of human hemopoietic cells after in vivo administration of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Invest* 1989, 83:551-557.
11. Gabilove JL, Jakubowski A, Scher H, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on neutropenia and associated morbidity due to chemotherapy for transitional cell carcinoma of the urothelium. *N Engl J Med* 1988, 318:1414-1422.
12. Jaimesimi I, Giralt SS, Wood J. Subcutaneous granulocyte colony-stimulating factor and acute anaphylaxis. *N Engl J Med* 1991, 325:587.
13. Welte K, Zeidler C, Reiter A, et al. Differential effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and granulocyte colony-stimulating factor in children with severe congenital neutropenia. *Blood* 1990, 75:1056-1063.
14. Lieschke GJ, Cebon J, Morstyn G. Characterization of the clinical effects after the first dose of bacterially synthesized recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 1989, 74:2634-2643.
15. Peters WP, Shogan J, Shpall EJ, et al. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor produces fever. *Lancet* 1988, 1:950
16. De Vries EGE, Willemse PHB, Biemsa B, et al. Flare-up of rheumatoid arthritis during GM-CSF treatment after chemotherapy. *Lancet* 1991, 338:517-518.
17. Hoekman K, von Blomberg-van der Flier BME, Wagstaff J, et al. Reversible thyroid dysfunction during treatment with GM-CSF. *Lancet* 1991, 338:541-542.
18. Nathan FE, Besa EC. GM-CSF and accelerated hemolysis. *N Engl J Med* 1992, 326:417.
19. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS, et al. Quantitative relationships between circulating leucocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966, 64:328-340.
20. Pizzo PA. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993, 328:1323-1332.
21. Rybenstein EB, Rolston K, Benjamin RS, et al. Outpatient treatment of febrile episodes in low-risk neutropenic patients with cancer. *Cancer* 1993, 71:3640-3646.

22. Maher DW, Lieschki GJ, Green M, et al. Filgrastim in patient with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994, 121:492-501.
23. Vellenga E, Uyl-de Groot CA, de Wit R, et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996, 14:619-627.
24. Mayordomo JI, Rivera F, Diaz-Puente MT, et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87:803-808.
25. Anaissie E, Vartivarian S, Bodey GP, et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996, 100:17-23.
26. Ravaud A, Chevreau C, Cany L, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic fever is potent after low-risk but not after high-risk neutropenic chemotherapy regimens: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998, 16:2930-2936.
27. Mitchell PLR, Morland B, Stevens MCG, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: A randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997, 15:1163-1170.
28. Ozer H, Armitage J, Bennett C, et al. 2000 Update of Recommendations for the Use of Hematopoietic Colony-Stimulating Factors: Evidence-Based, Clinical Practice Guidelines. *J Clin Oncol* 2000, 18:3558-3585.
29. Garcia-Carbonera R, Mayordomo JI, Tornamira MV, et al. Filgrastim in the treatment of high-risk febrile neutropenia: Results of a multicenter randomized phase III trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1999, 18:583a (abstr 2253).
30. Fukuda M, Nakano A, Kinoshita A, et al. Optimal timing of G-CSF administration in patients receiving chemotherapy for non-small cell lung cancer (NSCLC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993, 12:447 (abstr 1549).
31. Gerhartz HH, Stern AC, Wolf-Hornung B, et al. Intervention treatment of established neutropenia with human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (rhGM-CSF) in patients undergoing cancer chemotherapy. *Leuk Res* 1993, 17:175-185.
32. Hartmann LC, Tschetter LK, Habermann TM, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in severe chemotherapy-induced afebrile neutropenia. *N Engl J Med* 1997, 336:1776-1780.
33. Phillips K, Tannock IF. Design and interpretation of clinical trials that evaluate agents that may offer protection from the toxic effects of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998, 16:3179-3190.
34. Fossa SD, Kaye SB, Mead GM, et al. Filgrastim during combination chemotherapy of patients with poor-prognosis metastatic germ cell. *J Clin Oncol* 1998, 16:716-724.
35. Savarese DM, Hsieh C, Stewart FM. Clinical impact of chemotherapy dose escalation in patients with hematological malignancies and solid tumors. *J Clin Oncol* 1997, 15:2981-2995.
36. Crawford J, Ozer H, Stoller R, et al. Reduction by granulocyte colony-stimulating factor of fever and neutropenia induced by chemotherapy in patients with small-cell lung cancer (r-medHuG-CSF). *N Engl J Med* 1991, 325:164-170.
37. Stone RM, Berg DT, George SL, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor after initial chemotherapy for elderly patients with primary acute myelogenous leukemia: Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1995, 332:1671-1677.
38. Heil G, Hoelzer D, Sanz MA, et al. The International Acute Myeloid Leukemia Study Group: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III study of filgrastim in remission induction and consolidation therapy for adults with de novo acute myeloid leukemia. *Blood* 1997, 90:4710-4718.
39. Lowenberg B, Boogaerts MA, Daenen SMGJ, et al. Value of different modalities of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor applied during or after induction therapy of acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1997, 15:3496-3506.
40. Mangi MH, Newland AC. Febrile Neutropenia: Prophylactic and Therapeutic Use of GM-CSF. *Eur J Cancer* 1999, 35(3):4-7.
41. Negrin RS, Nagler A, Kobayashi Y, et al. Maintenance treatment of patients with myelodysplastic syndromes using recombinant human granulocyte colony stimulating factor. *Blood* 1990, 78:36-43.
42. Santoro A, Balzarotti M, Tondini C, et al. Dose-escalation of CHOP in non-Hodgkin's lympho-

- ma. *Ann Oncol* 1999, 10:519-525.
43. Talbot SM, Westerman DA, Grigg AP, et al. Phase I and subsequent phase II study of filgrastim (r-met-HuG-CSF) and dose intensified cyclophosphamide plus epirubicin in patients with non-Hodgkin's lymphoma and advanced solid tumors. *Ann Oncol* 1999, 10:907-914.
44. Thatcher N, Girling DJ, Hopwood P, et al. Improving survival without reducing quality of life in small-cell lung cancer patients by increasing the dose-intensity of chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support: Results of a British Medical Research Council multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2000, 18:395-404.
45. Ho AD, Young D, Maruyama M, et al. Pluripotent and lineage-committed CD34+ subsets in leukapheresis products mobilized by G-CSF, GM-CSF vs. a combination of both. *Exp Hematol* 1996, 24:1460-1468.
46. Cesana C, Carlo-Stella C, Regazzi E, et al: CD34+ cells mobilized by cyclophosphamide and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) are functionally different from CD34+ cells mobilized by G-CSF. *Bone Marrow Transplant* 1998, 21:561-568.

Καρκίνος αγνώστου πρωτοπαθούς: Διαγνωστική προσπέλαση και θεραπευτικές δυνατότητες

Ευάγγελος Μπριασούλης, Βασίλης Καραβασίλης, Νικόλαος Παυλίδης

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο όρος «Καρκίνος/Καρκίνωμα Αγνώστου Πρωτοπαθούς Εστίας» ή ΚΑΠΕ κωδικοποιεί στην ιατρική ορολογία μια ανομοιογενή ομάδα νεοπλασιών με κοινά χαρακτηριστικά την εκδήλωση μεταστατικής νόσου και την αδυναμία εντόπισης της πρωτοπαθούς εστίας κατά τον χρόνο της αρχικής διάγνωσης. Η ομάδα αυτή αποτελεί το 3% του συνόλου των κακοήθων νεοπλασιών. Παρά τη σημαντική εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων, την εκτεταμένη χρήση της ανοσοϊστοχημείας και την χρησιμοποίηση πλειάδας νεοπλασματικών δεικτών ορού στην καθημερινή κλινική πρακτική, δεν έχει επιτευχθεί ουσιαστική βελτίωση της δυνατότητας διάγνωσης της πρωτοπαθούς εστίας σε αυτούς τους ασθενείς. Έτσι, η προτεινόμενη σήμερα διαγνωστική στρατηγική περιλαμβάνει σχετικά περιορισμένης κλίμακας απεικονιστικό και ενδοσκοπικό έλεγχο και εστιάζει στην αναζήτηση των διακριτών υπο-ομάδων, στις οποίες η θεραπεία μπορεί να προσφέρει μακροχρόνια ύφεση ή ακόμη και ίαση. Η χρήση ανοσοϊστοχημείας και ορολογικών δεικτών υψηλής ειδικότητας συνιστάται ιδιαίτερα. Δυο υπο-ομάδες ασθενών με ΚΑΠΕ έχουν ταυτοποιηθεί ως ιδιαίτερα ευαίσθητες στην χημειοθεραπεία με συνδυασμούς πλατίνας. Πρόκειται για: α) ασθενείς με λεμφαδενικές μεταστάσεις από καρκίνωμα πτωχής διαφοροποίησης και β) γυναίκες με καρκινωμάτωση περιτοναίου. Δραστική θεραπεία για την μεγάλη ομάδα των ασθενών με ηπατικές, οστικές ή πολυσυστηματικές μεταστάσεις δεν έχει αναγνωρισθεί. Στην κλινική πράξη, έξω από θεραπευτικά πρωτόκολλα, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά την κρίση του θεράποντος ογκολόγου ή με σχήμα ήπιας τοξικότητας ή και με μόνη συμπτωματική αγωγή. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 5 (1):22-32**

ΓΕΝΙΚΑ

Τα κακοήθη νεοπλασμάτα αγνώστου πρωτο-

παθολογική Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Αλληλογραφία: Ευάγγελος Μπριασούλης. Ογκολογική Κλινική Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Λεωφ. Πανεπιστημίου 1, Ιωάννινα 45 500, Τηλ/Fax 0651-99394, email: ebriasou@otenet.gr

παθούς εστίας αποτελούν μια ανομοιογενή ομάδα νεοπλασιών με κοινά χαρακτηριστικά την πρόωμη εκδήλωση μεταστατικής νόσου και την αδυναμία εξακρίδωσης της πρωτοπαθούς εστίας κατά τον χρόνο της αρχικής διερεύνησης. Το σύνολο αυτών των νεοπλασιών κωδικοποιείται στην ιατρική ορολογία ως “Καρκίνος/Καρκίνο-

μα Αγνώστου Πρωτοπαθούς Εστίας” ή ΚΑΠΕ¹. Οι όγκοι αυτοί αντιπροσωπεύουν μεταξύ των νεοπλασιών ένα κλινικό μοντέλο απόλυτου μεταστατικού δυναμικού, και χαρακτηρίζονται στην πλειονότητά τους και ανεξάρτητα από τα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά, από ταυτόχρονη ενεργοποίηση-υπερέκφραση πολλαπλών ογκογονιδίων, αδρανοποίηση ογκοκατασταλτικών γονιδίων και σημαντικού βαθμού διαταραχή του αποπτωτικού μηχανισμού του κυττάρου^{2,3}. Παρά τη σημαντική εξέλιξη των απεικονιστικών μεθόδων, την εκτεταμένη χρήση της ανοσοϊστοχημείας και την χρησιμοποίηση πλειάδας νεοπλασματικών δεικτών ορού στην καθημερινή κλινική πρακτική, το ΚΑΠΕ εξακολουθεί να διαγιγνώσκεται σε ποσοστό 3% επί του συνόλου των κακοήθων νεοπλασιών¹. Η πρωτοπαθής εστία κλινικά δεν εκδηλώνεται, αλλά και νεκροτομικά αδυνατεί να διαγνωσθεί σε υψηλό ποσοστό είτε επειδή παρουσιάζει βραδύτερο ρυθμό ανάπτυξης από τις μεταστάσεις είτε επειδή ενδεχόμενα υποστρέφει^{4,5}. Πρόσφατη μελέτη σε βιοπτικά δείγματα από την τοπογραφικά πιθανή πρωτοπαθή εστία σε ΚΑΠΕ κεφαλής/τραχήλου αποκάλυψε γενετικές αλλοιώσεις παρόμοιες με εκείνες της μεταστατικής βλάβης, παρά τους μορφολογικά καλοήθεις ιστολογικούς χαρακτήρες του βιοπτικού υλικού⁶.

Προκειμένου να τεκμηριωθεί η διάγνωση ΚΑΠΕ σε ασθενή με μεταστατική νόσο, απαιτείται έλεγχος που περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, ενδελεχή κλινική εξέταση, βασικές αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις, έλεγχο ούρων και κοπράνων για αίμα, ανασκόπηση του βιοπτικού υλικού με χρήση ανοσοϊστοχημείας, ακτινογραφία θώρακος και αξονική τομογραφία άνω και κάτω κοιλίας. Ενδοσκοπικός έλεγχος και λοιπές απεικονιστικές εξετάσεις θα πρέπει να καθοδηγούνται από τα συμπτώματα και την τοπογραφία των μεταστάσεων^{7,8}.

Με παθολογοανατομικά κριτήρια διακρίνονται οι εξής ιστοτύποι ΚΑΠΕ: αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, πτωχής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα, μέσης ως καλής διαφοροποίησης αδενοκαρκίνωμα, πλακώδες καρκίνωμα και αδιαφοροποίητο νεόπλασμα. Στην παιδική ηλικία τα εμβρυικά καρκινώματα αποτελούν την πλειονότητα των νεοπλασμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς,

αλλά αποτελούν σπανιότατη νεοπλασματική κλινική οντότητα⁹. Τα αδενοκαρκινώματα καλής έως μέτριας διαφοροποίησης, αποτελούν την πλειοψηφία των ΚΑΠΕ ενώ η κατηγορία των αδιαφοροποίητων νεοπλασμάτων έχει πια ελαχιστοποιηθεί με τη βοήθεια της ανοσοϊστοχημείας. Βάσει των κλινικο-παθολογικών χαρακτηριστικών οι ασθενείς με ΚΑΠΕ κατηγοριοποιούνται σε 5 υπο-ομάδες: σε εκείνους με α) ηπατικές, οστικές ή πολυσπλαχνικές μεταστατικές εντοπίσεις αδενοκαρκινώματος, β) πτωχής διαφοροποίησης καρκίνωμα με κατανομή λεμφαδενικής εντόπισης μέσης γραμμής, γ) αδενοκαρκίνωμα λεμφαδένων μασχάλης, δ) πλακώδες καρκίνωμα λεμφαδένων περιοχής κεφαλής και τραχήλου και ε) σε γυναίκες με καρκινώματωση περιτοναίου.

Η μέση ηλικία ασθενών κατά την διάγνωση είναι 59 έτη (εύρος 20-89) και η συχνότητα οριακά μεγαλύτερη στους άνδρες. Αναφορικά με τους ιστολογικούς υπότυπους, τα επιδερμοειδή ΚΑΠΕ εμφανίζουν διπλάσια συχνότητα στους άνδρες, ενώ στις γυναίκες επικρατούν τα αδενοκαρκινώματα¹⁰. Η φυσική ιστορία των ΚΑΠΕ διαφέρει από εκείνη των καρκίνων που εκδηλώνονται με συμπτωματολογία από τον πρωτοπαθή όγκο. Ουσιαστική ειδοποιό διαφορά αποτελεί το γεγονός ότι εκδηλώνονται κατ’ αρχήν με μεταστάσεις οι οποίες σε ποσοστό > 50% είναι πολυεστιακές. Αλλά και το μεταστατικό πρότυπο διαφέρει μεταξύ των συμπαγών όγκων με κλινικά έκδηλη την πρωτοπαθή εστία και εκείνων στους οποίους λανθάνουσα πρωτοπαθής εστία διαγνώσθηκε σε δεύτερο χρόνο¹¹.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου καθώς και τα ευρήματα σχετίζονται με τις εντοπίσεις και την έκταση της μεταστατικής νόσου. Σε περιπτώσεις γενικευμένης και πολυσυστηματικής νόσου από αδενοκαρκίνωμα προεξάρχουν τα γενικά συμπτώματα (~80%) όπως καταβολή και απώλεια βάρους, ενώ συνήθη ευρήματα αποτελούν η διόγκωση λεμφαδένων, η ηπατομεγαλία, ο ασκίτης και τα δερματικά οζία. Η καρκινώματωση περιτοναίου εκδηλώνεται με συμπτωματολογία ασκίτη ενώ η ομάδα του επιδερμοειδούς καρκινώματος τραχηλικών λεμφαδένων στερείται συστηματικών εκδηλώσεων. Η πρόγνωση των ασθενών με ΚΑΠΕ και ιδιαίτερα σε περιπτώσεις οστικής, ηπατικής, ή πολυσυστηματικής εντόπι-

σης είναι πτωχή, με διάμεση επιβίωση στις διάφορες μελέτες από 5 έως 11 μήνες^{10,12}. Η επιβίωση διαφέρει στους διάφορους υπο-τύπους αλλά γενικά, στις περισσότερες μελέτες λιγότεροι από 25% και 10% των ασθενών φέρονται να επιβιώνουν ένα και πέντε χρόνια, αντίστοιχα^{8,13}.

Προγνωστικοί παράγοντες που έχουν αναγνωρισθεί στο ΚΑΠΕ είναι ο ιστολογικός τύπος, τα όργανα κυρίας μεταστατικής εντόπισης, το φορτίο της νόσου και η κατάσταση φυσικής ικανότητας του/της ασθενούς^{14,15}. Προκειμένου περί των λεμφαδενικών μεταστάσεων των επιδερμοειδών καρκινωμάτων άγνωστης πρωτοπαθούς, η διάσπαση της λεμφαδενικής κάψας έχει σαφή προγνωστική σημασία¹⁶. Επίσης, η πυκνότητα της μικροαγγείωσης έχει χαρακτηριστεί ανεξάρτητος προγνωστικός παράγων¹⁷. Με βάση την τοπογραφική κατανομή της λεμφαδενικής μεταστατικής νόσου στα ΚΑΠΕ, διακρίνονται υποομάδες διαφορετικής προγνωστικής σημασίας. Ευνοϊκής πρόγνωσης θεωρούνται η μεταστατική νόσος επιδερμοειδούς καρκινώματος σε τραχηλικούς λεμφαδένες, αδενοκαρκινώματος σε μασχαλιαίους λεμφαδένες σε γυναίκες, και λεμφαδενική νόσος μέσης γραμμής από χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα. Αντίθετα, υπερκλείδια λεμφαδενική εντόπιση αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα¹.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Συνοπτικά

Σύμφωνα με τα κλινικά αντανακλαστικά, η διαγνωστική έρευνα σε περιπτώσεις ΚΑΠΕ στρέφεται κατά συνήθεια στην αναζήτηση λανθάνουσας πρωτοπαθούς εστίας για την κατά το δυνατό πιο “εξειδικευμένη” θεραπευτική αντιμετώπιση. Έχει όμως δειχθεί ότι εκτεταμένος διαγνωστικός έλεγχος επιβαρύνει τον άρρωστο με ΚΑΠΕ και επαυξάνει το διαγνωστικό κόστος χωρίς να προσφέρει θεραπευτικά οφέλη^{7,18}. Η προτεινόμενη σήμερα διαγνωστική προσέγγιση περιλαμβάνει περιορισμένης κλίμακας απεικονιστικό και ενδοσκοπικό έλεγχο και εστιάζει στην αναζήτηση των διακριτών υπο-ομάδων, στις οποίες η χορήγηση χημειοθεραπείας μπορεί να προσφέρει μακροχρόνια ύφεση ή ακόμη και ίαση¹⁹. (Πίνακας 1) Η ανοσοϊστοχημεία και σε ορισμένες περιπτώσεις, μοριακές και κυτταρογενετικές μέθοδοι μπορούν να συμβάλουν ουσιαστικά στη διάγνωση²⁰. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να ταυτοποιηθούν οι υπο-ομάδες ΚΑΠΕ ευνοϊκής πρόγνωσης και να αποφευχθούν εσφαλμένες ιστοπαθολογικές διαγνώσεις^{21,22}. Συνοπτικά, ο βασικός έλεγχος για τεκμηρίωση διάγνωσης ΚΑΠΕ θα πρέπει να περιλαμβάνει ανασκόπηση του βιοπτικού υλικού με ανοσοϊστοχημεία, βασικές αιματολογικές και βιοχημικές αναλύσεις, μικροσκοπική εξέταση ούρων, εξέταση κοπράνων

Πίνακας 1. ΚΑΠΕ: Εργαστηριακή διαγνωστική προσέγγιση

Βασικές διαγνωστικές εξετάσεις

Ιστοπαθολογία	Ανασκόπηση του βιοπτικού υλικού με χρήση ανοσοϊστοχημείας
Βασικές εργαστηριακές εξετάσεις.	Γενική αίματος, βιοχημικές ρουτίνες, γενική ούρων και κόπρανα για λανθάνουσα αιμορραγία.
Απεικονιστικές εξετάσεις	Ακτινογραφία θώρακα, CT θώρακα και άνω και κάτω κοιλίας.

Επιλεκτικές εξετάσεις

Απεικονιστικές εξετάσεις	CT σπλαχνικού κρανίου – τραχήλου για νόσο τραχηλικών λεμφαδένων. Μαστογραφία για μεταστάσεις σε μασχαλιαίους λεμφαδένες.
Ενδοσκοπήσεις	ΩΡΛ πανενδοσκόπηση, Βρογχοσκόπηση, Πρωκτοσκόπηση, Κολποσκόπηση: καθοδηγούμενες από ευρήματα/συμπτώματα.
Χειρουργική	Μαστεκτομή για μεταστάσεις σε μασχαλιαίους λεμφαδένες, λαπαροτομή για περιτοναϊκή καρκινωμάτωση.

Ειδικές εξετάσεις

Ηλεκτρονικό μικροσκόπιο PET scan	Χρήσιμο στην διάγνωση νευροενδοκρινών όγκων χαμηλής διαφοροποίησης Κλινική σημασία στην υπο-ομάδα ΚΑΠΕ κεφαλής-τραχήλου.
-------------------------------------	---

για αίμα και από τις απεικονιστικές εξετάσεις ακτινογραφία θώρακος και αξονική υπολογιστική τομογραφία κοιλίας και πυέλου. Για ορισμένες υπο-ομάδες συνιστάται ειδικός έλεγχος όπως: ΩΡΛ πανενδοσκόπηση και αξονική τομογραφία σπλαχνικού κρανίου -τραχήλου σε περιπτώσεις τραχηλικής λεμφαδενικής νόσου από επιδερμοειδές καρκίνωμα²³ και μαστογραφία σε περιπτώσεις γυναικών με μεταστατικό αδenoκαρκίνωμα σε μασχαλιαίους λεμφαδένες, αν και η ευαισθησία αυτής της εξέτασης στο πλαίσιο του ΚΑΠΕ αμφισβητείται²⁴.

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ, ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Κλινική εξέταση

Η φυσική εξέταση πρέπει να είναι ενδεδειγμένη να μην παραλείπεται η ψηλάφηση του θυρεοειδούς αδένος και η δακτυλική εξέταση του ορθού. Στις γυναίκες οι μαστοί και η πύελος και στους άνδρες ο προστάτης αδένος θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην αρχική φυσική εξέταση.

Καρκινικοί δείκτες ορού

Ο έλεγχος διαλυτών καρκινικών δεικτών στον ορό των ασθενών με ΚΑΠΕ έχει περιορισμένη κλινική σημασία αναφορικά με τη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας αλλά και την πρόγνωση της νόσου. Σε μελέτη αξιολόγησης έξι χρησιμοποιούμενων στην κλινική πράξη καρκινικών δεικτών (CEA, CA15-3, CA 19-9, CA 125, β-HCG και AFP) διαπιστώθηκε πολλαπλή μη ειδική έκφραση στην πλειονότητα των ασθενών: 70% από τους ασθενείς είχαν άνω των τριών δεικτών με παθολογικά αυξημένες τιμές ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με κλινικές παραμέτρους²⁵. Παρά την απουσία κλινικής σημασίας των καρκινικών δεικτών ορού σε ασθενείς με διαγνωσμένο ΚΑΠΕ, συνιστάται να εκτίμηση των PSA και β-HCG ορού στους άνδρες κατά την αρχική εργαστηριακή διερεύνηση προκειμένου να αποκλεισθεί η πιθανότητα άτυπης κλινικής εκδήλωσης εξωγοναδικού όγκου που αποτελεί δυνητικά ιάσιμη νόσο και καρκίνου προστάτη που αντιμετωπίζεται με ορμονικούς χειρισμούς^{26,27}.

Απεικονιστικές εξετάσεις

Ο συμβατικός ακτινολογικός έλεγχος παρουσιάζει περιορισμένη διαγνωστική αξία στο πλαίσιο του συνδρόμου ΚΑΠΕ. Η απλή ακτινογραφία θώρακος αν και αποτελεί προϋπόθεση για τη διάγνωση δεν συνεισφέρει ουσιαστικά στη διαφορική διάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς ενδοθωρακικής νεοπλασματικής νόσου, ενώ οι εξετάσεις κοίλων σπλάχνων με σκιαγραφικό έχουν μηδαμινή συμβολή τόσο στη διάγνωση όσο και στο θεραπευτικό χειρισμό²⁸. Αντίθετα, η αξονική υπολογιστική τομογραφία μπορεί να δώσει τη διάγνωση της πρωτοπαθούς εστίας στο 20% των περιπτώσεων που παλαιότερα χαρακτηρίζονταν ως ΚΑΠΕ²⁹. Νεότερες απεικονιστικές τεχνικές όπως η ανοσοσπινθηρογράφηση υποδοχέων της σωματοστατίνης και το PET scan υποστηρίζεται ότι μπορεί επηρεάσουν θετικά τη θεραπευτική παρέμβαση σε ορισμένες περιπτώσεις ασθενών με ΚΑΠΕ³⁰⁻³².

Ενδοσκοπικός έλεγχος

Ο ενδοσκοπικός έλεγχος θα πρέπει να είναι καθοδηγούμενος από τη συμπτωματολογία ή τη σημειολογία της νόσου. Η βρογχοσκόπηση συνιστάται σε ασθενείς με κλινικές ή ακτινογραφικές ενδείξεις από τον θώρακα, με δεδομένο ότι ο καρκίνος του πνεύμονος αποτελεί μια από τις συχνότερα υποκρυπτόμενες πρωτοπαθείς εστίες και η διάγνωση της πρωτοπαθούς ή δευτεροπαθούς φύσης των πνευμονικών εντοπίσεων δεν είναι εύκολα διακριτή με την απλή ακτινογραφία του θώρακα. Από τις υπόλοιπες ενδοσκοπίσεις η πρωκτοσκόπηση και η κολποσκόπηση συνιστώνται σε περιπτώσεις επιδερμοειδών καρκινωμάτων που αφορούν σε βουδωνικούς λεμφαδένες, ενώ η ενδοσκόπηση του πεπτικού ενδείκνυται σπάνια^{1,18,33}.

Χειρουργική

Η λήψη επαρκούς βιοψτικού υλικού αποτελεί πολύ σημαντικό στοιχείο στη διαγνωστική των ΚΑΠΕ και διευκολύνει την εφαρμογή της ανοσοϊστοχημείας. Σε περιπτώσεις περιτοναϊκής καρκινωμάτωσης η λαπαροτομία αποτελεί δια-

γνωστική αλλά παράλληλα και θεραπευτική (ογκομειωτική) πράξη^{34,35}. Άλλες δυνητικές διαγνωστικές εφαρμογές της χειρουργικής είναι η μαστεκτομή σε περιπτώσεις γυναικών με μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα σε λεμφαδένες μασχάλης, στις οποίες λανθάνον καρκίνωμα μαστού έχει αναφερθεί σε ποσοστό 10-70%^{36,37}, και η αμυγδαλεκτομή σε ασθενείς με τραχηλικές λεμφαδενικές μεταστάσεις άγνωστης πρωτοπαθούς στις οποίες κρυπτό καρκίνωμα των αμυγδαλών έχει διαπιστωθεί σε ποσοστό 40%³⁸. Θεραπευτικό πλεονέκτημα στις δύο τελευταίες περιπτώσεις δεν έχει τεκμηριωθεί και η επιδίωξη των ασθενών με τη χειρουργικά διαπιστωθείσα πρωτοπαθή εστία δεν διέφερε των λοιπών.

Ιστοπαθολογία

Η ιστοπαθολογική ανασκόπηση αποτελεί το σημαντικότερο στοιχείο της διαγνωστικής στην περίπτωση μεταστατικού καρκινώματος άγνωστης πρωτοπαθούς εστίας. Γι αυτό, σε περίπτωση ανεπαρκούς ή ακαταλλήλου βιοπτικού υλικού η επανάληψη της βιοψίας κρίνεται προτιμότερη από κάθε άλλη διαγνωστική πράξη. Εξ ορισμού, η συμβατική απλή μικροσκόπηση με τις χρώσεις ρουτίνας δεν είναι σε θέση να προσδιορίσει την πρωτοπαθή εστία της νεοπλασίας στα ΚΑΠΕ²¹ και πολύ περισσότερο, αδυνατεί να προσδιορίσει ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά πρόδραξης πιθανής ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία^{39,40}. Εξάλλου, ο προσδιορισμός της πρωτοπαθούς εστίας είναι αντικειμενικά δύσκολος με την συμβατική μικροσκόπηση βιοπτικού υλικού από μεταστατική εστία⁴¹.

Η ανοσοϊστοχημεία έχει εξελιχθεί τελευταία σε βασικό διαφορο-διαγνωστικό εργαλείο ιδιαίτερα στις περιπτώσεις ΚΑΠΕ πτωχής διαφοροποίησης και επιτρέπει τη διαφορική διάγνωση των ΚΑΠΕ από άλλης ιστογενετικής προέλευσης νεοπλάσματα^{22,42}. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της συνδυασμένης ανίχνευσης διαφόρων τύπων κυτταροκερατινών λόγω σχετικής ειδικότητάς τους στα διάφορα καρκινώματα, όπως του CK20 σε όγκους γαστρεντερικού, βλεννώδη καρκινώματα ωθήκης και καρκινώματα από μεταβατικό επιθήλιο και του CK7 στον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονος.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι συγκεκριμένα πρότυπα συνδυασμένης έκφρασης διαφόρων κυτταροκερατινών παρουσιάζουν ευαισθησία κατάδειξης της πρωτοπαθούς εστίας της τάξης του ~ 80%: CK20+/CK7+ για παγκρεατικό καρκίνο, CK20+/CK7- για κολο-ορθικό καρκίνο CK20-/CK7+ για καρκίνο πνεύμονος και μαστού⁴³⁻⁴⁵.

ΠΡΟΗΓΜΕΝΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ

Η ηλεκτρονική μικροσκόπηση μπορεί να συνεισφέρει στο 15% των αδιαφοροποίητων νεοπλασμάτων αγνώστου πρωτοπαθούς που δεν ταυτοποιηθούν με τις συμβατικές παθολογοανατομικές τεχνικές, προσφέροντας διαγνωστική ακρίβεια στο 1/3 από αυτές τις περιπτώσεις⁴⁶. Αποτελεί ιδιαίτερα αξιόπιστη διαγνωστική μέθοδο για τη διάγνωση πτωχά διαφοροποιημένων νευροενδοκρινών όγκων και αδιαφοροποίητων μελανωμάτων και σαρκωμάτων. Αντίθετα δεν μπορεί να συμβάλλει στον καθορισμό της πρωτοπαθούς εστίας αδενοκαρκινωμάτων που εκδηλώνονται σαν αποδιαφοροποιημένα καρκινώματα⁴⁷.

Μοριακές και κυτταρογενετικές μελέτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταυτοποίηση όγκων για τους οποίους έχουν αναγνωρισθεί ειδικοί μοριακοί και κυτταρογενετικοί δείκτες και οι οποίοι μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά ως αδιαφοροποίητα ΚΑΠΕ. Τέτοιοι δείκτες είναι η αντιμετάθεση t(11,22) στους στρογγυλο-μικροκυτταρικούς όγκους Ewing/PNET⁴⁸ και η ισοχρωσωμία i(12p) στους όγκους από γενετικά κύτταρα⁴⁹. Ιδιαίτερα σημαντική είναι η συμβολή της τεχνικής του *in situ* υβριδισμού για την ανίχνευση της ισοχρωμίας i(12p) στην περίπτωση εξωγοναδικών όγκων από γενετικά κύτταρα (germ cell), που εκδηλώνονται κλινικά σαν μεταστατικά καρκινώματα πτωχής διαφοροποίησης και δεν εκφράζουν ανξημένα επίπεδα των ειδικών ορολογικών δεικτών των γοναδικών όγκων AFP και β-HCG⁵⁰. Η ανίχνευση του γενώματος EBV με τη μέθοδο της αναστροφής τρανσκριπτάσης της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (RT-PCR) μπορεί να βοηθήσει τη διαφοροδιάγνωση αδιαφοροποίητων καρκινωμάτων του ρινοφάρυγγου.

γος από αποδιαφοροποιημένους επιδερμοειδείς όγκους⁴⁰.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΔΥΝΑΤΟΤΗΤΕΣ

Το ΚΑΠΕ είχε ανέκαθεν ταυτισθεί με μια πολύ δυσμενή πρόγνωση και κάθε θεραπευτική προσπάθεια εθεωρείτο απέλπιδα⁵¹. Σήμερα έχει διευκρινισθεί ότι υπό τον όρο ΚΑΠΕ συμπεριλαμβάνονται υπο-ομάδες σχετικά ευνοϊκής πρόγνωσης και ανταπόκρισης στη χημειοθεραπεία και ως εκ τούτου η θεραπευτική τακτική θα πρέπει να προσαρμόζεται κατά περίπτωση²⁷. (Πίνακας 2) Η θεραπεία μπορεί να είναι περιοχική ή συστηματική, να έχει θεραπευτικό ή ανακουφιστικό στόχο ή τέλος να είναι απλά υποστηρικτική

Περιοχική θεραπεία

Στα ΚΑΠΕ πρακτικές τοπικής ή περιοχικής αντιμετώπισης με ακτινοθεραπεία ή χειρουργική περιορίζονται στις περιπτώσεις εντοπισμένης λεμφαδενικής νόσου που εστιάζεται είτε στην περιοχή του τραχήλου σε στάδιο N2 και μικρότερο, είτε στη μασχάλη σε γυναίκες ασθενείς^{37,52}. Σε περιπτώσεις τραχηλικής νόσου υψηλότερων σταδίων (N3) συνδυασμένη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία οισπλατίνης προσφέρει καλύτερα αποτελέσματα ανταπόκρισης και επιβίωσης⁵³.

Ορμονοθεραπεία

Δοκιμαστική ορμονοθεραπεία συνιστάται να

επιχειρείται στις περιπτώσεις ηλικιωμένων ανδρών με ΚΑΠΕ στους οποίους διαπιστώνεται υψηλή τιμή PSA στον ορό ή θετική χρώση στο βιοψτικό δείγμα ή παρουσιάζουν οστεοδλαστικές οστικές μεταστάσεις^{54,55}. Η ταμοξιφαίνη συνιστάται να δίνεται σε γυναίκες με αδενοκαρκίνωμα το οποίο εκφράζει θετικότητα για οιστρογονικούς υποδοχείς καθώς και στις περιπτώσεις με εντόπιση σε μασχαλιαίους λεμφαδένες, σε συνδυασμό με τοπική θεραπεία³⁷.

Συστηματική θεραπεία

Με εξαίρεση τις κλινικές υπο-ομάδες ευνοϊκής πρόγνωσης οι οποίες έχουν ταυτοποιηθεί τις τελευταίες δυο δεκαετίες ως ιδιαίτερα χημειοευαίσθητες, κανένα χημειοθεραπευτικό σχήμα δεν έχει αποδεχθεί δραστικό για την μεγάλη ομάδα των ασθενών με ηπατικές, οστικές ή πολυοργανικές μεταστάσεις από ΚΑΠΕ^{19,56}. Οι μέχρι τώρα κλινικές μελέτες που αφορούσαν ποικίλους εμπειρικούς χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς κατέληξαν σε απογοητευτικά αποτελέσματα^{1,57}.

Πρόσφατα δημοσιεύθηκε η εμπειρία της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας με τον συνδυασμό καρβοπλατίνης και πακλιταξέλης σε ασθενείς με διάγνωση ΚΑΠΕ⁵⁸. Τεκμηριώθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις της τάξης του 38.7% (95% CI 27.5-49.9%) σε ανάλυση κατά-πρόθεση θεραπείας και 41% σε ασθενείς εκτιμήσιμους για θεραπευτική ανταπόκριση, και επιτεύχθηκε διάμεση επιβίωση 13 μήνες. Η καταδειχθείσα δραστικότητα οφειλόταν κυρίως στα υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης δυο υπο-ομάδων

Πίνακας 2. ΚΑΠΕ: θεραπευτική αντιμετώπιση²⁷.

Υπο-τύπος ΚΑΠΕ	Προτεινόμενη θεραπεία
Αδιαφοροποίητο καρκίνωμα με κατεξοχόν λεμφαδενική εντόπιση	Συνδυασμός πλατίνης ± ταξάνης
Περιτοναϊκή καρκινωμάτωση γυναικών	Παρόμοια με καρκίνο ωθήκης FIGO III: χημειοθεραπεία πλατίνης ± ταξάνης
Μεμονωμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις μασχάλης σε γυναίκες	Όπως σε γυναίκες με καρκίνο μαστού και παρόμοια συμμετοχή λεμφαδένων
Πλακώδες καρκίνωμα τραχηλικών λεμφαδένων	Ακτινοθεραπεία για νόσο σταδίου N1-N2. Εισαγωγική χημειοθεραπεία πλατίνης για νόσο N3
Ηπατικές/οστικές ή πολυσυστηματικές μεταστάσεις από αδενοκαρκίνωμα.	Συμμετοχή σε πρωτόκολλα θεραπευτικών δοκιμασιών ή χημειοθεραπεία ήπιας τοξικότητας. Μόνο συμπτωματική αγωγή είναι αποδεκτή

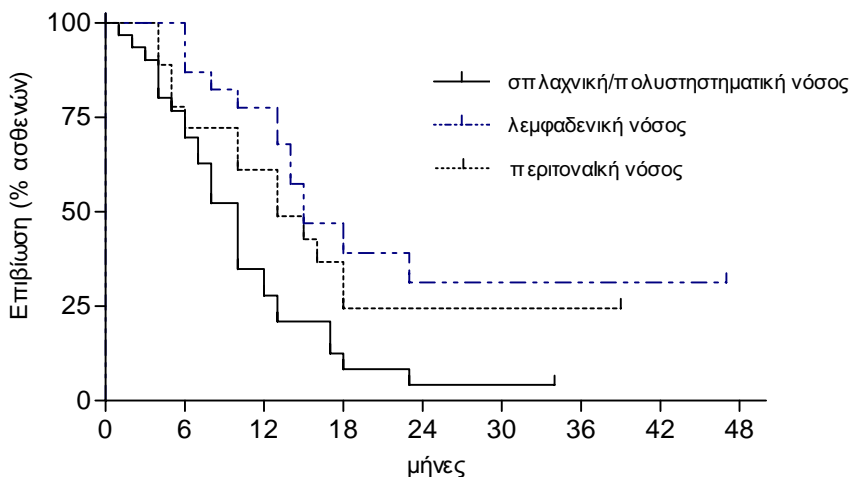
ασθενών: εκείνων με κατεξοχήν λεμφαδενική νόσο (αντικειμενική ανταπόκριση 47,8%) και των γυναικών με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση (αντικειμενική ανταπόκριση 75 %). (Γράφημα 1) Παρόμοια δραστικότητα έχει επίσης αναφερθεί με τον συνδυασμό καρβοπλατίνης, πακλιταξέλης και παρατεταμένης από του στόματος χορήγησης ετοποσίδης σε πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στις ΗΠΑ^{59,60}. Ο ρόλος της συμμετοχής της ετοποσίδης στην δραστικότητα του θεραπευτικού σχήματος δεν υποστηρίζεται από άλλες μελέτες^{61,62}. Επιπλέον παρά τα σχετικά ικανοποιητικά νούμερα, η δραστικότητα και αυτού του συνδυασμού δεν διέφερε ουσιαστικά από άλλους συνδυασμούς καρμποπλατίνης ή σισπλατίνης^{12,63}.

Σχετικά με την υπο-ομάδα των ασθενών με λεμφαδενική νόσο, είναι καλά τεκμηριωμένο ότι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με μεταστατική εντόπιση σε λεμφαδένες του μεσοθωρακίου, του οπισθοπεριτοναϊού και/ή σε περιφερικούς λεμφαδένες αντιδρούν θετικά σε θεραπεία με βάση την πλατίνα⁶³. Σε αναδρομική μελέτη δρέθηκε ότι μεταστατικοί όγκοι με λεμφαδενική εντόπιση μέσης γραμμής έφεραν στην πλειονότητά τους το μοριακό αποτύπωμα των όγκων από γενετικά κύτταρα i(p12) (germ cell tumors)²⁰. Γυναίκες με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας αποτελούν ένα άλλη ομάδα ασθενών ΚΑΠΕ ευνοϊκής πρόγνωσης³⁴. Η ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία σε αυτές τις ασθε-

νείς είναι παρόμοια με εκείνη των ασθενών με καρκίνο ωοθηκών, και η ενδεικνυόμενη θεραπεία είναι παρόμοια με του καρκίνου ωοθήκης σταδίου FIGO III^{64,65}.

Στην διεθνή ιατρική βιβλιογραφία δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν της υπεροχή ενός φαρμάκου ή συνδυασμού χημειοθεραπευτικών παραγόντων στην ομάδα των ασθενών με σπλαχνική/πολυσυστηματική μεταστατική εντόπιση. Στις περισσότερες μελέτες το ποσοστό ανταπόκρισης είναι κάτω του 25% και η διάμεση επιβίωση των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία κυμαίνεται από 5.5 έως 11 μήνες^{57,62,66}. Το πτωχό θεραπευτικό αποτέλεσμα σε αυτούς τους ασθενείς δεν φαίνεται να αναστρέφεται ούτε με την χορήγηση χημειοθεραπείας υψηλών δόσεων⁶⁷.

Η εμπειρική κυτταροτοξική χημειοθεραπεία φαίνεται ότι ευρίσκεται σε φάση χαμηλού "πλατώ" ως προς την θεραπευτική δραστικότητα στην ομάδα ασθενών με σπλαχνική ή πολυσυστηματική εντόπιση ΚΑΠΕ. Ο δρόμος για περαιτέρω βελτίωση της θεραπείας περνά από τη γνώση της μοριακής βιολογίας αυτών των όγκων, την μεταφραστική έρευνα και την εισαγωγή σε θεραπευτική δοκιμασία βιολογικών παραγόντων με ειδικότητα στόχων. Στην κλινική πράξη, σε θεραπεία εκτός πρωτοκόλλου, οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται κατά την κρίση του θεράποντος ογκολόγου ή με σχήμα ήπιας τοξικότητας ή και με μόνη συμπτωματική αγωγή.



Γράφημα 1. Καμπύλες επιβίωσης τριών υπο-ομάδων ασθενών με ΚΑΠΕ (N=72) που αντιμετωπίστηκαν θεραπευτικά με τον συνδυασμό πακλιταξέλης και καρβοπλατίνης⁵⁸.

ABSTRACT

BRIASOULIS E., KARAVASILIS V. , PAVLIDIS N. Cancer of Unknown Primary: Diagnostic Approach and Treatment Options.

*Cancer of unknown primary (CUP) consists of a heterogeneous group of tumors that have the capacity to metastasize prior to the development of a clinically evident primary lesion. These tumors represent almost a 3% of all malignancies diagnosed in every-day oncology practice. Sophisticated diagnostic techniques and operational procedures have failed to improve the diagnostic efficacy in this group of patients. Consequently, it has been adopted today that a policy of a limited diagnostic procedure with basic laboratory tests and imaging studies is sufficient for the diagnosis of this syndrome. The use of immunohistochemistry as well as serum tumor markers of high specificity that may help to identify other tumors is highly suggested. Notable advances have been made over the past years in the treatment of well-defined clinical subgroups of CUP, such as women with peritoneal carcinomatosis and young adults with poorly differentiated carcinomas of midline distribution, but for the majority of patients prognosis still remains poor. Novel treatment strategies on trials, parallel with a better knowledge of the underlying molecular mechanisms, offer some optimistic look to the future therapeutic management of these patients. **Forum of Clinical Oncology 5 (1):22-32, 2002.***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Briasoulis E, Pavlidis N. Cancer of Unknown Primary Origin. *Oncologist*. 1997, 2:142-152.
2. Briasoulis E, Tsokos M, Fountzilias G, et al. Bcl2 and p53 protein expression in metastatic carcinoma of unknown primary origin: biological and clinical implications. A Hellenic Cooperative Oncology Group study. *Anticancer Res*. 1998, 18:1907-1914.
3. Pavlidis N, Briassoulis E, Bai M, Fountzilias G, Agnantis N. Overexpression of C-myc, Ras and C-erbB-2 oncoproteins in carcinoma of unknown primary origin. *Anticancer Res*. 1995, 15:2563-2567.
4. Neumann KH, Nystrom JS. Metastatic cancer of unknown origin: nonsquamous cell type. *Semin Oncol*. 1982, 9:427-434.
5. Le CT, Cvitkovic E, Caille P, et al. Early metastatic cancer of unknown primary origin at presentation. A clinical study of 302 consecutive autopsied patients. *Arch Intern Med*. 1988, 148:2035-2039.
6. Califano J, Westra WH, Koch W, et al. Unknown primary head and neck squamous cell carcinoma: molecular identification of the site of origin. *J Natl Cancer Inst*. 1999, 91:599-604.
7. Stewart JF, Tattersall MH, Woods RL, Fox RM. Unknown primary adenocarcinoma: incidence of overinvestigation and natural history. *Br Med J*. 1979, 1:1530-1533.
8. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995, 13:2094-2103.
9. Kuttesch JF, Jr., Parham DM, Kaste SC, Rao BN, Douglass EC, Pratt CB. Embryonal malignancies of unknown primary origin in children. *Cancer*. 1995, 75:115-121.
10. Altman E, Cadman E. An analysis of 1539 patients with cancer of unknown primary site. *Cancer*. 1986, 57:120-124.
11. Mayordomo JI, Guerra JM, Guijarro C, et al. Neoplasms of unknown primary site: a clinicopathological study of autopsied patients. *Tumori*. 1993, 79:321-324.
12. Briasoulis E, Tsavaris N, Fountzilias G, et al. Combination regimen with carboplatin, epirubicin and etoposide in metastatic carcinomas of unknown primary site: A Hellenic Co-Operative Oncology Group Phase II Study. *Oncology*. 1998, 55:426-430.
13. Lembersky BC, Thomas LC. Metastases of unknown primary site. *Med Clin North Am*. 1996, 80:153-171.

14. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Hess KR, Raber MN, Lenzi R, Frost P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. *J Clin Oncol.* 1994, 12:1272-1280.
15. van dG, Verweij J, Planting AS, Hop WC, Stoter G. Simple prognostic model to predict survival in patients with undifferentiated carcinoma of unknown primary site. *J Clin Oncol.* 1995, 13:1720-1725.
16. Coster JR, Foote RL, Olsen KD, Jack SM, Schaid DJ, DeSanto LW. Cervical nodal metastasis of squamous cell carcinoma of unknown origin: indications for withholding radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992, 23:743-749.
17. Hillen HF, Hak LE, Joosten-Achjanie SR, Arends JW. Microvessel density in unknown primary tumors. *Int J Cancer.* 1997, 74:81-85.
18. Levine MN, Drummond MF, Labelle RJ. Cost-effectiveness in the diagnosis and treatment of carcinoma of unknown primary origin. *CMAJ.* 1985, 133:977-987.
19. Hainsworth JD, Greco FA. Treatment of patients with cancer of an unknown primary site. *N Engl J Med.* 1993, 329:257-263.
20. Motzer RJ, Rodriguez E, Reuter VE, Bosl GJ, Mazumdar M, Chaganti RS. Molecular and cytogenetic studies in the diagnosis of patients with poorly differentiated carcinomas of unknown primary site. *J Clin Oncol.* 1995, 13:274-282.
21. Mackay B, Ordonez NG. Pathological evaluation of neoplasms with unknown primary tumor site. *Semin Oncol.* 1993, 20:206-228.
22. Hainsworth JD, Wright EP, Johnson DH, Davis BW, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: clinical usefulness of immunoperoxidase staining. *J Clin Oncol.* 1991, 9:1931-1938.
23. Lefebvre JL, Coche-Dequeant B, Van JT, Buisset E, Adenis A. Cervical lymph nodes from an unknown primary tumor in 190 patients. *Am J Surg.* 1990, 160:443-446.
24. Kole AC, Nieweg OE, Pruim J, et al. Detection of unknown occult primary tumors using positron emission tomography. *Cancer.* 1998, 82:1160-1166.
25. Pavlidis N, Kalef-Ezra J, Briassoulis E, et al. Evaluation of six tumor markers in patients with carcinoma of unknown primary. *Med Pediatr Oncol.* 1994, 22:162-167.
26. Kirsten F, Chi CH, Leary JA, Ng AB, Hedley DW, Tattersall MH. Metastatic adeno or undifferentiated carcinoma from an unknown primary site—natural history and guidelines for identification of treatable subsets. *Q J Med.* 1987, 62:143-161.
27. Tolis C, Briassoulis E, Pavlidis N. ESMO Minimum Clinical Recommendations for Diagnosis, Treatment and Follow-up of Cancers of Unknown Primary Site (CUP) Definition and Incidence. ESMO guidelines <http://www.esmo.org/reference/CUP.htm>. Update 17-10-2000.
28. Nystrom JS, Weiner JM, Wolf RM, Bateman JR, Viola MV. Identifying the primary site in metastatic cancer of unknown origin. Inadequacy of roentgenographic procedures. *JAMA.* 1979, 241:381-383.
29. Karsell PR, Sheedy PF, O'Connell MJ. Computed tomography in search of cancer of unknown origin. *JAMA.* 1982, 248:340-343.
30. Braams JW, Pruim J, Kole AC, et al. Detection of unknown primary head and neck tumors by positron emission tomography. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1997, 26:112-115.
31. Lenzi R, Kim EE, Raber MN, Abbruzzese JL. Detection of primary breast cancer presenting as metastatic carcinoma of unknown primary origin by ¹¹¹In-pentetreotide scan. *Ann Oncol.* 1998, 9:213-216.
32. Lassen U, Daugaard G, Eigtved A, Damgaard K, Friberg L. ¹⁸F-FDG whole body positron emission tomography (PET) in patients with unknown primary tumours (UPT). *Eur J Cancer.* 1999, 35:1076-1082.
33. Schapira DV, Jarrett AR. The need to consider survival, outcome, and expense when evaluating and treating patients with unknown primary carcinoma. *Arch Intern Med.* 1995, 155:2050-2054.
34. Strnad CM, Grosh WW, Baxter J, et al. Peritoneal carcinomatosis of unknown primary site in women. A distinctive subset of adenocarcinoma. *Ann Intern Med.* 1989, 111:213-217.
35. Della-Fiorentina SA, Jaworski RC, Crandon AJ, Harnett PR. Primary peritoneal carcinoma: a treatable subset of patients with adenocarcinoma of unknown primary. *Aust N Z J Surg.* 1996, 66:124-125.
36. Feigenberg Z, Zer M, Dintsman M. Axillary metastases from an unknown primary source. *Isr J Med Sci.* 1976, 12:1153-1158.
37. Whillis D, Brown PW, Rodger A. Adenocarcinoma from an unknown primary presenting in women with an axillary mass. *Clin Oncol (R*

- Coll Radiol). 1990, 2:189-192.
38. Randall DA, Johnstone PA, Foss RD, Martin PJ. Tonsillectomy in diagnosis of the unknown primary tumor of the head and neck. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2000, 122:52-55.
 39. Hainsworth JD, Wright EP, Gray GFJ, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: correlation of light microscopic findings with response to cisplatin-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 1987, 5:1275-1280.
 40. Feinmesser R, Miyazaki I, Cheung R, Freeman JL, Noyek AM, Dosch HM. Diagnosis of nasopharyngeal carcinoma by DNA amplification of tissue obtained by fine-needle aspiration. *N Engl J Med.* 1992, 326:17-21.
 41. Sheahan K, O'Keane JC, Abramowitz A, et al. Metastatic adenocarcinoma of an unknown primary site. A comparison of the relative contributions of morphology, minimal essential clinical data and CEA immunostaining status. *Am J Clin Pathol.* 1993, 99:729-735.
 42. van der GA, Verwij J, Planting AS, Stoter G, Henzen-Logmans SC. The value of immunohistochemistry in patients with poorly differentiated adenocarcinomas and undifferentiated carcinomas of unknown primary. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996, 122:181-185.
 43. Maeda T, Kajiyama K, Adachi E, Takenaka K, Sugimachi K, Tsuneyoshi M. The expression of cytokeratins 7, 19, and 20 in primary and metastatic carcinomas of the liver. *Mod Pathol.* 1996, 9:901-909.
 44. Sack MJ, Roberts SA. Cytokeratins 20 and 7 in the differential diagnosis of metastatic carcinoma in cytologic specimens. *Diagn Cytopathol.* 1997, 16:132-136.
 45. Tot T. Adenocarcinomas metastatic to the liver: the value of cytokeratins 20 and 7 in the search for unknown primary tumors. *Cancer.* 1999, 85:171-177.
 46. Dvorak AM, Monahan RA. Metastatic adenocarcinoma of unknown primary site: diagnostic electron microscopy to determine the site of tumor origin. *Arch Pathol Lab Med.* 1982, 106:21-24.
 47. Hammar S, Bockus D, Remington F. Metastatic tumors of unknown origin: an ultrastructural analysis of 265 cases. *Ultrastruct Pathol.* 1987, 11:209-250.
 48. Delattre O, Zucman J, Melot T, et al. The Ewing family of tumors—a subgroup of small-round-cell tumors defined by specific chimeric transcripts. *N Engl J Med.* 1994, 331:294-299.
 49. Bosl GJ, Ilson DH, Rodriguez E, Motzer RJ, Reuter VE, Chaganti RS. Clinical relevance of the i(12p) marker chromosome in germ cell tumors. *J Natl Cancer Inst.* 1994, 86:349-355.
 50. Hainsworth JD, Greco FA. Poorly differentiated carcinoma and germ cell tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1991, 5:1223-1231.
 51. Holmes FF, Fouts TL. Metastatic cancer of unknown primary site. *Cancer.* 1970, 26:816-820.
 52. Grau C, Johansen LV, Jakobsen J, Geertsen P, Andersen E, Jensen BB. Cervical lymph node metastases from unknown primary tumours. Results from a national survey by the Danish Society for Head and Neck Oncology. *Radiother Oncol.* 2000, 55:121-129.
 53. Jeremic B, Djuric LJ, Jevremovic S, Stanisavljevic B, Milojevic LJ, Mijatovic LJ. Metastatic squamous cell carcinoma of an unknown primary tumor localized to the neck. *J Chemother.* 1992, 4:41-45.
 54. Harper CL, Lofts FJ, Otter M, Mansi JL. Prostate-specific antigen (PSA) immunohistochemistry in the presence of a normal serum PSA as an aid to diagnosis of adenocarcinoma of unknown primary site. *Br J Hosp Med.* 1996, 55:367-368.
 55. Simon MA, Bartucci EJ. The search for the primary tumor in patients with skeletal metastases of unknown origin. *Cancer.* 1986, 58:1088-1095.
 56. Pavlidis N, Kosmidis P, Skarlos D, et al. Subsets of tumors responsive to cisplatin or carboplatin combinations in patients with carcinoma of unknown primary site. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *Ann Oncol.* 1992, 3:631-634.
 57. Falkson CI, Cohen GL. Mitomycin C, epirubicin and cisplatin versus mitomycin C alone as therapy for carcinoma of unknown primary origin. *Oncology.* 1998, 55:116-121.
 58. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2000, 18:3101-3107.
 59. Hainsworth JD, Erland JB, Kalman LA, Schreeder MT, Greco FA. Carcinoma of unknown primary site: treatment with 1-hour paclitaxel, carboplatin, and extended-schedule etoposide. *J Clin Oncol.* 1997, 15:2385-2393.
 60. McKay CE, Greco FA, Burris HA, et al. Carci-

- noma of Unknown Primary Site Treated with Paclitaxel, Carboplatin and Oral Etoposide: Long-Term Follow-Up of a Minnie Pearl Cancer Research Network Phase II Trial [abstract]. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*; 15 :A2482. 1999.
61. Liu JM, Chen YM, Chao Y, et al. Continuous infusion cisplatin and etoposide chemotherapy for cancer of unknown primary site (CUPS) in Taiwan, a region with a high prevalence of endemic viral infections. *Jpn J Clin Oncol*. 1998, 28:431-435.
62. Warner E, Goel R, Chang J, et al. A multicentre phase II study of carboplatin and prolonged oral etoposide in the treatment of cancer of unknown primary site (CUPS). *Br J Cancer*. 1998, 77:2376-2380.
63. Greco FA, Vaughn WK, Hainsworth JD. Advanced poorly differentiated carcinoma of unknown primary site: recognition of a treatable syndrome. *Ann Intern Med*. 1986, 104:547-553.
64. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998, 16:1494-1497.
65. du BA, Luck HJ, Bauknecht T, et al. Phase I/II study of the combination of carboplatin and paclitaxel as first-line chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Ann Oncol*. 1997, 8:355-361.
66. Farrugia DC, Norman AR, Nicolson MC, et al. Unknown primary carcinoma: randomised studies are needed to identify optimal treatments and their benefits. *Eur J Cancer*. 1996, 32A:2256-2261.
67. Culine S, Fabbro M, Ychou M, Romieu G, Cupissol D, Pujol H. Chemotherapy in carcinomas of unknown primary site: a high-dose intensity policy. *Ann Oncol*. 1999, 10:569-575.

Αντιμετώπιση του ορμονοαντόχου καρκίνου του προστάτη: Σύγχρονες απόψεις

Χρήστος Πανόπουλος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοποί: Μεγάλος αριθμός κλινικών ερευνητικών μελετών, αναφέρεται στον προχωρημένο ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη την τελευταία δεκαετία. Οι σκοποί της παρούσας ανασκόπησης είναι η προσέγγιση της συμβολής αυτών των μελετών στην αντιμετώπιση της νόσου και την επιβίωση των ασθενών. **Μεθόδοι:** Η ανασκόπηση των δημοσιευμένων μελετών έγινε με την χρήση του MEDLINE μέσω υπολογιστή. **Αποτελέσματα:** Ο ορμονικός χειρισμός του προστατικού καρκίνου είναι δραστικός κατά την αρχική αντιμετώπιση της νόσου. Όταν ο καρκίνος καταστεί ορμονοάντοχος έχει θέση η θεώρηση χημειοθεραπείας. Ο συνδυασμός μιτοξανδρόνης και πρεδνιζόνης αποτελεί το καθιερωμένο σήμερα σχήμα χημειοθεραπείας. Νέα φάρμακα όπως η δοσεταξέλη δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες φάσης II και III. Η ανοσοθεραπεία με δενδριτικά κύτταρα, οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης και άλλες νέες μέθοδοι θεραπείας ερευνώνται επίσης. **Συμπεράσματα:** Ο ορμονοάντοχος καρκίνος του προστάτη θεωρείται πλέον σχετικά χημειοευαίσθητος όγκος με βασικό κριτήριο τη μείωση των επιπέδων του PSA ορού και στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Εντούτοις λόγω της μη ικανοποιητικής αποτελεσματικότητας των υφιστάμενων θεραπειών, συνιστάται η ένταξη ασθενών σε κλινικά πρωτόκολλα αξιολόγησης νεότερων φαρμάκων. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 1 (1):33-43**

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί την συχνότερη κακοήγη νεοπλασία του ανδρικού πληθυσμού. Θεωρείται υπεύθυνος για το 3% των θανάτων των ανδρών ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών, αντιπροσωπεύει δε την δεύτερη αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Δεδομένης της αύξησης της συχνότητας του προστατικού καρκίνου με την ηλικία και της αύξησης

του μέσου όρου ζωής, ο αριθμός των ασθενών με καρκίνο του προστάτη αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά την επόμενη δεκαετία. Η εξέλιξη των νεότερων διαγνωστικών μεθόδων, όπως είναι η ανίχνευση του ειδικού προστατικού αντιγόνου (PSA) και το διορθικό υπερηχογράφημα συνέβαλαν σημαντικά στην αύξηση των διαγνωσμένων περιστατικών.

Ο μεταστατικός καρκίνος του προστάτη, ο οποίος γίνεται ανθεκτικός στους ορμονικούς χειρισμούς, παραμένει ανίατη νόσος. Παρά την αρχική επιτυχία της ορμονικής θεραπείας, η διάρ-

κεια της ανταπόκρισης (διάμεση διάρκεια < 2 ετών) δεν είναι ιδιαίτερα μεγάλη. Ιστορικά, μικρός αριθμός κυτταροστατικών παραγόντων, χορηγούμενα σαν μονοθεραπεία ή σε συνδυασμούς, παρουσίασε μέτρια δραστηριότητα. Φάρμακα όπως η cyclophosphamide και η doxorubicin, όταν χορηγούνται σαν μονοθεραπεία, συνοδεύονται από ανταποκρίσεις < 20%.

Με τις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση των μηχανισμών ορμονοαντοχής, εντοπίζονται συνεχώς νέοι στόχοι θεραπείας. Νεώτεροι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες και συνδυασμοί φαρμάκων προκαλούν καλλίτερες ανταποκρίσεις. Η χρήση του PSA σαν αποτελεσματικού δείκτη κλινικής ανταπόκρισης, επί απουσίας μετρητής νόσου, βοήθησε σημαντικά στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Η αύξηση της επιδίωξης αποτελεί τον επόμενο στόχο της έρευνας και με την καλλίτερη κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών καθώς και με τα νέα φάρμακα, η ελπίδα επιτυχίας των στόχων της έρευνας είναι πλέον βάσιμη¹.

Ιστορικές αναφορές

Το 1941, οι Huggins και Hodges παρουσίασαν το άρθρο τους με τίτλο: *The effects of Estrogen and Androgen Injection on Serum Phosphatases in Metastatic Prostate Cancer*, και βραβεύθηκαν με το βραβείο Νόμπελ². Έκτοτε οι ορμονικοί χειρισμοί αποτέλεσαν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο του προστάτη. Ο ανδρογονικός αποκλεισμός συνοδεύεται από σταθεροποίηση ή ύφεση της νόσου σε ποσοστό μεγαλύτερο από 80%³, η μέση διάρκεια της ανταπόκρισης όμως της μεταστατικής νόσου δεν υπερβαίνει την διετία^{4,5}. Παρά τις χαμηλές τιμές της τεστοστερόνης σε επίπεδα ευνουχιισμού, σε ποσοστό 80%, η νόσος δεν θα ανταποκρίνεται πλέον στον ορμονικό χειρισμό μετά από 12 – 18 μήνες και η μέση επιδίωξη των ασθενών με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη δεν υπερβαίνει συνήθως τον 1 χρόνο^{6,7}.

Η προσφορά της χημειοθεραπείας στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη ήταν μέχρι πρόσφατα μικρή. Το 1985 οι Eisenberger και συν.⁸ ανασκόπησαν 17 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 1464 ασθενείς

και διαπίστωσαν ότι το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης ήταν 4.5%. Σε μία άλλη ανασκόπηση 26 μελετών, που διενεργήθηκαν μεταξύ των ετών 1987-1991, η συνολική ανταπόκριση ήταν 8.7%⁹.

Δύο πρόσφατες μελέτες φάσης ΙΙΙ, που έδειξαν ότι ο συνδυασμός mitoxantrone με κορτικοστεροειδές ήταν δραστηριός, άλλαξαν την φιλοσοφία της αντιμετώπισης του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη. Με βάση αυτές τις μελέτες το FDA ενέκρινε τον παραπάνω συνδυασμό^{10,11}.

Διαγνωστική - ορμονική θεραπεία 2ης γραμμής

Η ορμονική ευαισθησία του προστατικού καρκίνου δεν είναι μετρήσιμη με απόλυτους όρους και επομένως καθορίζεται σαν μία συνέχεια διαφορετικών επιπέδων ευαισθησίας στους ορμονικούς χειρισμούς¹².

Η βασικότερη αιτία υποτροπής μετά από τον ανδρογονικό αποκλεισμό, είναι η σύνθεση του προστατικού καρκίνου κάθε συγκεκριμένου ασθενούς, ο οποίος αποτελείται από μία ποικιλία φαινοτυπικά διαφορετικών κυτταρικών κλώνων πριν από την έναρξη της θεραπείας. Στους προστατικούς καρκίνους αναγνωρίζονται 3 διαφορετικοί κυτταρικοί φαινότυποι: ανδρογονοεξαρτώμενος, ανδρογονοευαίσθητος και ανδρογονοανεξάρτητος.

Τα περισσότερα προστατικά καρκινικά κύτταρα παρουσιάζουν ορμονική εξάρτηση και φυσιολογική έκφραση των ανδρογονικών υποδοχέων. Ο κυτταρικός αυτός πληθυσμός απαιτεί ένα κριτικό επίπεδο ανδρογονικού ερεθίσματος για την συνεχή συντήρηση και ανάπτυξη του (χωρίς επαρκές ανδρογονικό ερέθισμα, επέρχεται κυτταρικός θάνατος) και σε αυτό το σημείο τα καρκινικά κύτταρα συμπεριφέρονται όμοια με τα αντίστοιχα κύτταρα του φυσιολογικού προστάτη. Ο ανδρογονικός αποκλεισμός προκαλεί τον θάνατο των ευαίσθητων κυττάρων με απόπτωση.

Τα ευαίσθητα στα ανδρογόνα καρκινικά κύτταρα επιδιώνουν ακόμη και σε καθεστώς έλλειψης ανδρογόνου κάτω από την επίδραση αυξητικών παραγόντων, Ωστόσο το κλάσμα ανάπτυξης αυτών των κυττάρων μειώνεται μετά από

ανδρογονικό αποκλεισμό. Ο συγκεκριμένος αυτός πληθυσμός σε κάποια στιγμή υπερέχει και συμβάλει στην αποτυχία του ορμονικού χειρισμού.

Το επόμενο επίπεδο μετά από την ορμονική ευαισθησία και πριν από την ορμονοαντοχή είναι η ορμονική ανεξαρτησία. Τόσο η επιβίωση όσο και η ανάπτυξη του ορμονοανεξάρτητου πληθυσμού δεν επηρεάζεται από τον ανδρογονικό αποκλεισμό ακόμη και αν αυτός είναι πλήρης.

Τα κύτταρα ενός ορμονοεξαρτώμενου όγκου αρχικά είναι όμοια με τα κύτταρα του φυσιολογικού προστατικού επιθηλίου και η επιβίωσή τους εξαρτάται από την παρουσία των ανδρογόνων. Ωστόσο, μερικά καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται παρά τα χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης. Όγκοι που αναπτύσσονται παρά τον αρχικό χειρουργικό ή χημικό ευνουχισμό θεωρούνται ορμονοευαίσθητοι, ανδρογονοανεξάρτητοι όγκοι^{13,14}.

Πρόσφατα δεδομένα έδειξαν ότι ο ανδρογονικός υποδοχέας μπορεί να ενεργοποιηθεί, παρά την απουσία των ανδρογόνων, από μη ορμονικούς αυξητικούς παράγοντες όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGFR), ο TGF β ή οι IGFs κ.ά. καθώς και από την πρωτεΐνη κινάση A. Η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης κινάσης A αναστέλλεται από ορισμένα μη στεροειδή αντιανδρογόνα όπως η bicalutamide^{15,16}.

Η αλλαγή των ορμονικών χειρισμών των ασθενών με ορμονοανεξάρτητο όγκο αποτελεί το πρώτο βήμα της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Η προσθήκη flutamide στον LHRH-αγωνιστή, η ορχεκτομή, η διακοπή της flutamide ή η αντικατάστασή της από άλλο αντιανδρογόνο όπως η bicalutamide είναι οι ορμονικοί χειρισμοί που μπορούν να εφαρμοστούν.

Μία ενδιαφέρουσα κλινική παρατήρηση έχει περιγραφεί σε ορισμένους ασθενείς που αντιμετωπίζονται με αντιανδρογόνα. Σε αυτή την ομάδα ασθενών, η διακοπή της χορήγησης του αντιανδρογόνου προκαλεί μείωση των επιπέδων του PSA σε σημαντικό ποσοστό, μικρής σχετικά διάρκειας (6 μηνών), η οποία όμως συνοδεύεται από κλινική βελτίωση και ύφεση της νόσου. Δεν έχει τεκμηριωθεί αν η κλινική βελτίωση μεταφράζεται και σε παράταση της επιβίωσης^{17,18,19}. Η

φυσιοπαθολογία του “σύνδρομου διακοπής του αντιανδρογόνου” δεν είναι απόλυτα κατανοητή. Γονιδιακές μεταλλάξεις του ανδρογονικού υποδοχέα, πιθανόν εξηγούν το φαινόμενο. Δεν είναι δυνατή η εντόπιση των ασθενών που θα ανταποκριθούν στην διακοπή του αντιανδρογόνου ή του στεροειδούς. Οι όγκοι που ανταποκρίνονται θεωρούνται ορμονοανεξάρτητοι, ορμονοευαίσθητοι σε αντίθεση με τους όγκους που δεν ανταποκρίνονται και θεωρούνται ως ορμονοανεξάρτητοι, ορμονοανθεκτικοί. Περίπου 30% των ασθενών με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη θα παρουσιάσουν το “σύνδρομο διακοπής του αντιανδρογόνου”, το οποίο πρέπει πάντοτε να λαμβάνεται υπ’ όψιν στον σχεδιασμό ερευνητικών πρωτοκόλλων^{17,24,25}.

Αν η flutamide ήταν το αρχικό αντιανδρογόνο, στο οποίο η νόσος ανταποκρίθηκε, τότε μπορεί να χορηγηθεί η bicalutamide σαν δεύτερης γραμμής ορμονικός χειρισμός. Σε μία μελέτη του Southwest Oncology Group (SWOG 9235), χορηγήθηκαν 150 mg bicalutamide ημερησίως σαν 2^{ης} γραμμής ορμονική θεραπεία σε 52 ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Σε ποσοστό 20% των ασθενών διαπιστώθηκε ύφεση του PSA κατά 50% και υποκειμενική ύφεση των συμπτωμάτων. Η μέση επιβίωση ήταν 15 μήνες²⁰⁻²³.

Εκτός από τα αντιανδρογόνα, υπάρχουν άλλες ουσίες, όπως η αμινογλουτεθιμίδη, η κετοконаζόλη και η υδροκορτιζόνη, που καταστέλνουν την σύνθεση των ορμονών επινεφριδιακής προέλευσης. Η αμινογλουτεθιμίδη αναστέλλει την στεροειδογένεση μέσω του αποκλεισμού του P450. Η κετοконаζόλη αναστέλλει το P450 των επινεφριδίων και των όρχεων. Σε μία μελέτη 48 ασθενών, οι οποίοι αντιμετώπιστηκαν με κετοконаζόλη και υδροκορτιζόνη, οι Small και συν. κατέγραψαν ύφεση του PSA > 50% σε 30 ασθενείς²⁶. Η υδροκορτιζόνη καταστέλλει τον άξονα υπόφυσης – επινεφριδίων μέσω της καταστολής της κορτικοτροπίνης (ACTH)²⁷. Οι Nishimura και συν. μελέτησαν την δραστηριότητα χαμηλών δόσεων δεξαμεθαζόνης και διαπίστωσαν ύφεση του PSA > 50% σε ποσοστό 62% των ασθενών σε διάστημα 4 εβδομάδων. Σε ποσοστό 61% παρατηρήθηκε ύφεση του πόνου. Ο μέσος χρόνος έως την υποτροπή ήταν 9 μήνες και η μέση επιβίω-

ση των ασθενών με ύφεση του PSA 22 μήνες²⁸.

Η πρόοδος του όγκου σε πλήρη ορμονοαντοχή σημαίνει ανθεκτικότητα σε όλους τους ορμονικούς χειρισμούς. Σε αυτή τη φάση της νόσου υπάρχει πλέον ένδειξη χορήγησης χημειοθεραπείας ή άλλων θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Χημειοθεραπεία

Η δυνατότητα χορήγησης χημειοθεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά ειδικά όταν πρόκειται για ασθενείς με καλούς προγνωστικούς παράγοντες (π.χ. φυσική ικανότητα και επίπεδα αιμοσφαιρίνης). Η κατάλληλη στιγμή ένταξης σε θεραπευτικό πρωτόκολλο έχει καθοριστεί από το PSAWG (Prostate Specific Antigen Working Group), σύμφωνα με το οποίο θεωρείται απαραίτητη η αύξηση του PSA σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. Η τιμή του PSA πρέπει να είναι τουλάχιστον 5 ng/mL πριν από την ένταξη των ασθενών σε πρωτόκολλο, προκειμένου να είναι εφικτή η αξιολόγηση των μεταβολών του. Ασθενείς με κλινικά μετρητή ή εκτιμήσιμη νόσο χορίζουν ακτινομορφολογικής εκτίμησης²⁹.

Με βάση τον μηχανισμό δράσης, οι δραστικοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ταξινομούνται σε ομάδες στις οποίες περιλαμβάνονται φάρμακα που δρουν στους μικροσωληνίσκους, ακυλιούντες παράγοντες και αναστολείς της τοποϊσομεράσης.

Σαν καθιερωμένη θεραπεία (standard treatment) θεωρείται σήμερα ο συνδυασμός mitoxantrone και prednisone με βάση τα στοιχεία των Tannock και συν. Η mitoxantrone είναι αναστολέας της τοποϊσομεράσης II και χορηγείται σε δόση 10 – 14 mg/m² ενδοφλέβια ανά 3 – 4 εβδομάδες. Στη μελέτη του Tannock συγκρίθηκε ο συνδυασμός mitoxantrone και prednisone με την μονοθεραπεία με prednisone. Στους ασθενείς του πρώτου σκέλους παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στην ύφεση του πόνου και στη διάρκεια της ύφεσης. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή. Ο μέσος χρόνος έως την υποτροπή ήταν 131 ημέρες στην πρώτη ομάδα έναντι 69 ημερών στην δεύτερη ομάδα ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με prednisone. Η μέση επιβίωση δεν βελτιώθηκε και ήταν 11.3 μήνες και 10.8 μήνες αντίστοιχα¹⁰. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν

σε μία άλλη συγκριτική μελέτη των Kantoff και συν. στην οποία συγκρίθηκε ο συνδυασμός mitoxantrone και υδροκορτιζόνη με την υδροκορτιζόνη. Στην μελέτη αυτή, οι ασθενείς που είχαν μείωση του PSA κατά 50% και 80% είχαν σημαντικά καλλίτερη επιβίωση (20.5 έναντι 10.3 μηνών)¹¹.

Η estramustine, είναι χημειο-ορμονικός παράγοντας που αποτελείται από τη χημική ένωση μίας νιτρογόνου μουστάρδας, της μεχλωρεθαμίνης και της φωσφορικής οιστραδιόλης. Δρα στο επίπεδο των μικροσωληναρίων. Έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως στην Ευρώπη και λιγότερο στις ΗΠΑ, στην θεραπεία του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη. Η μονοθεραπεία με estramustine δεν έδειξε καλλίτερα αποτελέσματα από την μονοθεραπεία με άλλα κυτταροστατικά ως προς την επιβίωση και τις συνολικές υφέσεις³⁰. Οι Benson και Hartley-Asp ανασκόπησαν 18 μελέτες φάσης II μονοθεραπείας με estramustine και διαπίστωσαν αντικειμενική ανταπόκριση της μετρητής νόσου σε ποσοστό 19%³¹. Ωστόσο, οι Small και συν. το 1999, ανασκόπησαν τα αποτελέσματα μελετών συνδυασμών της estramustine με άλλους παράγοντες όπως η vinblastine, etoposide, paclitaxel, docetaxel και carboplatin και διαπίστωσαν καλλίτερες ανταποκρίσεις. (Πίνακας 1)³².

Συνδυασμοί της estramustine με άλλους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες μελετώνται από τα πρώτα χρόνια της δεκαετίας του 1990. Οι Hudes και συν. παρουσίασαν τα πρώτα αποτελέσματα του συνδυασμού estramustine και vinblastine το 1992³³. Σε μία άλλη μελέτη των ίδιων συγγραφέων, σε ποσοστό 42% διαπιστώθηκε ανταπόκριση του PSA με 31% αντικειμενικές ανταποκρίσεις³⁴. Έκτοτε μελετήθηκαν διάφοροι συνδυασμοί που φαίνονται στον πίνακα 1. Οι καλλίτερες ανταποκρίσεις του PSA παρατηρήθηκαν με τους συνδυασμούς με docetaxel. Η καλλίτερη ανταπόκριση της μετρητής νόσου παρατηρήθηκε με τον συνδυασμό estramustine, etoposide και carboplatin με δεύτερο τον συνδυασμό estramustine και docetaxel. Παρά την καλή ανταπόκριση του PSA που παρατηρείται με τους περισσότερους συνδυασμούς και κυμαίνεται στο 60%, η μετρητή νόσος δεν ανταποκρίθηκε στον ίδιο βαθμό. Η τοξικότητα της estramustine ήταν

Πίνακας 1.

Συγγραφείς	Θεραπ. Σχήμα	Αρ. ασθενών	50% ανταπ. PSA	Ανταπόκρ. Μετρ. νόσου
Hudes et al.	E + V	25	61	14
Pienta et al.	E + VP-16	42	57	14
Δημόπουλος και συν	E + VP-16	56	58	45
Hudes et al.	E + P	32	58	44
Petrylak et al ³⁶	E + D	21	62	28
Kelly et al ⁶⁰	E + P + C	26	73	64
Smith et al ⁶¹	E + VP-16 + P	37	65	45
Savarese et al ⁶²	E + D + Dex	47	69	-

E = estramustine V = vinblastine
 VP-16 = etoposide P = paclitaxel
 D = docetaxel C = carboplatin

κυρίως ναυτία, έμετοι και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Έχουν χρησιμοποιηθεί χαμηλότερες δόσεις estramustine καθώς και μικρότερη διάρκεια χορήγησης με σκοπό την αποφυγή των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Φαίνεται ότι δραστικότεροι είναι οι συνδυασμοί estramustine και ταξάνης. Οι ταξάνες, δρουν μέσω της αναστολής της δράσης των μικροσωληνίσκων και χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο σε συνδυασμούς με την estramustine. Συνεχώς αυξάνεται το ενδιαφέρον για την docetaxel, που φαίνεται ότι είναι και δραστικότερη. Η docetaxel προσλαμβάνεται από το προστατικό κύτταρο, σε υψηλές ενδοκυττάρειες συγκεντρώσεις. Επί πλέον, η docetaxel ενδεχομένως δεσμεύεται από την Bcl-2, μία αντιαποπτωτική πρωτεΐνη που υπερεκφράζεται στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Δρα επίσης στην ρύθμιση της Bcl-X1, μιάς άλλης αντιαποπτωτικής πρωτεΐνης³⁵. Η βασική τοξικότητα της docetaxel είναι η ουδετεροπενία, η οποία είναι συνήθως μικρής διάρκειας. Η συνιστώμενη δόση είναι 75–100 mg/m², ενώ στον καρκίνο του προστάτη χρησιμοποιούνται χαμηλότερες δόσεις³⁶. Οι Kreis και συν. μελέτησαν τον συνδυασμό docetaxel και estramustine σε μία μελέτη φάσης I/II και βρήκαν ότι η μέγιστη ανεκτή δόση της docetaxel ήταν 70 mg/m² ανά 3 εβδομάδες. Με αυτό το επίπεδο δόσης παρατηρήθηκε μείωση του PSA στο 80% των ασθενών με συνολική ανταπόκριση του PSA 63%³⁷.

Δεδομένης της γαστρεντερικής κυρίως τοξικότητας της estramustine, έχουν γίνει απόπειρες μείωσης της διάρκειας χορήγησης της. Οι

Petrylak και συν.³⁸ μείωσαν την συνολική δόση της estramustine του πρωτοκόλλου του Kreis³⁷ και δεν παρατήρησαν μεταβολή των ποσοστών ανταπόκρισης. Σε μία μελέτη των Berry και συν.³⁹ χορηγήθηκε paclitaxel με ή χωρίς estramustine σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη. Η ανταπόκριση του PSA ήταν 48% για τον συνδυασμό έναντι 25% για την μονοθεραπεία με paclitaxel. Φαίνεται από αυτή τη μελέτη ότι η estramustine συμβάλλει σημαντικά στην αποτελεσματική θεραπεία του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη. Ήδη διεξάγεται συγκριτική τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III από το SWOG (South West Oncology Group) χορήγησης των συνδυασμών mitoxantrone και prednisone έναντι docetaxel και estramustine.

Η docetaxel έχει μελετηθεί σε μελέτη φάσης II, σαν μονοθεραπεία, σε εβδομαδιαία χορήγηση, σε δόση 36 mg/m² επί 8 εβδομάδες. Ποσοστό 41% των ασθενών παρουσίασε ύφεση του PSA > 50% και συμπτωματική βελτίωση. Ο μέσος χρόνος μέχρι την υποτροπή των ασθενών με ύφεση του PSA ήταν 6.65 μήνες έναντι 4.3 μηνών των υπολοίπων. Η συνολική μέση επιβίωση ήταν 9.4 μήνες. Η τοξικότητα ήταν ήπια⁴⁰. Σε μία άλλη μελέτη, χορηγήθηκε εβδομαδιαία docetaxel σε δόση 35 mg/m² σε συνδυασμό με estramustine για τις 3 πρώτες ημέρες του κάθε κύκλου 3 εβδομάδων. Σε ποσοστό 76% παρατηρήθηκε ύφεση του PSA > 50% και στο 56% εξ αυτών ύφεση > 75%. Συμπτωματική ανταπόκριση και βελτίωση της φυσικής κατάστασης παρατηρήθηκε στο 70% των ασθενών. Από τους ασθενείς με μετρητή νόσο, 3 παρουσίασαν πλήρη και 4 μερι-

κή ύφεση. Η τοξικότητα ήταν ήπια και μη αιματολογική (κυρίως ναυτία, ασθένια και διάρροια). Δεδομένης της καλής ανταπόκρισης και ανοχής, ο συνδυασμός estramustine και εβδομαδιαίας docetaxel, αποτελεί έναν καλό συνδυασμό για τους υπερήλικες και σχετικά εξασθενημένους ασθενείς⁴¹.

Οι αλκυλιούντες παράγοντες όπως η cyclophosphamide έχουν περιορισμένη δράση. Συνδυασμοί cyclophosphamide και doxorubicin έδειξαν ανταπόκριση του PSA σε ποσοστό 46%⁴². Οι van Brussel και συν.⁴³ μελέτησαν την δραστηριότητα της Temozolomide, η οποία σε προκλινικές μελέτες έδειξε δραστηριότητα. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης ανέπτυξαν προοδευτική νόσο μετά από 2 κύκλους θεραπείας, χωρίς να παρουσιάσουν βελτίωση των συμπτωμάτων. Η χρήση της Temozolomide στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη δεν συνιστάται.

Αντιπαρασσιτικά

Μελέτες φάσης II της δράσης άλλων μη χημειοθεραπευτικών παραγόντων στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη έχουν περατωθεί ή βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η *souramine* είναι αντιπαρασσιτικός παράγοντας, που έδειξε δραστηριότητα σε προκλινικές μελέτες. Ασκή την δράση της μέσω της αναστολής της δέσμευσης των αυξητικών παραγόντων από τους υποδοχείς. Οι Small και συν.⁴⁴ συνέκριναν την μονοθεραπεία με υδροκορτιζόνη με τον συνδυασμό υδροκορτιζόνης και *souramine* και διαπίστωσαν συμπτωματική ανταπόκριση και καλή ανταπόκριση του PSA, χωρίς να σημειωθεί βελτίωση της επιβίωσης. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία μελέτη των Halabi και συν., όπου χρησιμοποιήθηκαν 3 διαφορετικά επίπεδα δόσεων της *souramine*⁴⁵.

Αναστολείς της νεοαγγειογέννησης

Η Θαλιδομίδη, παλιό φάρμακο, το οποίο λόγω της αντιαγγειογεννητικής του δράσης επανήλθε στο προσκήνιο, δοκιμάζεται μόνο του ή σε συνδυασμό με docetaxel. Η docetaxel χορηγήθηκε εβδομαδιαία σε δόση 30 mg/m² και η θαλιδομίδη σε δόση 200 mg ημερησίως. Ο συν-

δυασμός συγκρίθηκε σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης II με την μονοθεραπεία με docetaxel. Ποσοστό 53% των ασθενών που έλαβαν τον συνδυασμό και 35% που έλαβαν μόνο docetaxel, παρουσίασαν μείωση του PSA κατά 50%⁴⁶. Σε μία άλλη μελέτη των Figg και συν., η θαλιδομίδη χορηγήθηκε σαν μονοθεραπεία σε χαμηλές (200 mg ημερησίως) και υψηλές δόσεις (έως 1200 mg). Ύφεση του PSA > 50% παρατηρήθηκε στο 18% των ασθενών που έλαβαν την χαμηλή δόση και σε κανέναν από την ομάδα της υψηλής δόσης. Μείωση του PSA κατά τουλάχιστον 40% παρουσίασε το 27% των ασθενών και των δύο ομάδων. Η τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της υψηλής δόσης⁴⁷.

Αντιφλεγμονώδη

Η *exisulind* είναι μεταβολίτης της *soulindac*, που είναι μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες. Η *exisulind* αρχικά είχε σαν βασική ένδειξη την αντιμετώπιση της οικογενούς αδενωματώδους πολυποδίασης. Αναστέλει τους ισotyπous PDE5 και PDE2 της φωσφοδιεστεράσης cGMP και επάγει την πρωτεϊνική κίνηση G, με τελικό αποτέλεσμα την απόπτωση. Η χορήγηση της *exisulind* επιμηκύνει τον μέσο χρόνο αναδιπλασιασμού του PSA ασθενών που είχαν αυξημένα επίπεδα PSA μετά από ριζική προστατεκτομή. Η *exisulind* έδειξε σημαντική αντινεοπλασματική δράση in vitro, σε σειρές προστατικών καρκινικών κυττάρων. Σε προκλινικές μελέτες διαπιστώθηκε συνεργεια μεταξύ της docetaxel και της *exisulind*. Η δραστηριότητα του συνδυασμού *exisulind* και docetaxel in vitro στον ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη μελετάται από το Πανεπιστήμιο του Σικάγου⁴⁸.

Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου, η οποία βασίζεται στην δυνατότητα δραστηρικής ανοσιακής αντινεοπλασματικής απάντησης του οργανισμού, εφαρμόστηκε με ενθαρυντικά πρώιμα αποτελέσματα στο κακόηθες μελάνωμα και τον καρκίνο του νεφρού. Στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου έχουν χρησιμοποιηθεί δεινδριτικά κύτταρα. Τα δεινδριτικά κύτταρα είναι τα πλέον ισχυρά αντι-

γόνο-παρουσιαστικά κύτταρα (antigen-presenting cells) και έχουν κείρια θέση στην έναρξη της ανοσιακής απάντησης. Η Dendreon Corporation σχεδίασε και παρασκεύασε 3 θεραπευτικά εμβόλια χρησιμοποιώντας δενδριτικά κύτταρα ex vivo με αντιγόνο: Provenge για τον καρκίνο του προστάτη, Mylovenge για το πολλαπλόν μυέλωμα και άλλες κακοήθειες από Β-κύτταρα και APC8024 για όγκους που εκφράζουν το πρώτο-ογκογονίδιο HER-2/neu. Το Provenge αποτελείται από αυτόλογα δενδριτικά κύτταρα, τα οποία οπλίζονται ex vivo με ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη που αποτελείται από προστατική όξινη φωσφατάση συνδεδεμένη με GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor). Σε μία μελέτη φάσης II μελετήθηκε η δραστηριότητα του Provenge σε 31 ασθενείς με ορμόνο-άντοχο καρκίνο του προστάτη. Προγονικά δενδριτικά κύτταρα ελήφθησαν με λευκαφαίρεση κατά τις εβδομάδες 0, 4, 8 και 24, οπλίστηκαν ex vivo με το αντιγόνο για 2 ημέρες και στη συνέχεια χορηγήθηκαν με ενδοφλέβια έγχυση διαρκείας 30 λεπτών. Η θεραπεία ήταν καλά ανεκτή με κύρια τοξικότητα τον πυρετό συνήθως μετά την 15^η έγχυση (14,7%). Όλοι οι ασθενείς ανέπτυξαν ανοσιακή απάντηση στην ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη και 38% στην όξινη προστατική φωσφατάση. Σε 3 ασθενείς παρατηρήθηκε ύφεση του PSA > 50% και σε άλλους 3 ύφεση κατά 25%-49%. Τα πρώιμα αυτά αποτελέσματα προκαλούν ενδιαφέρον για περαιτέρω έρευνα⁴⁹.

Αναστολείς της τυροσίνης κινάσης

Οι υποδοχείς της τυροσίνης κινάσης του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR-epidermal growth factor receptor), αποτελούν μία οικογένεια δομικά συγγενών υποδοχέων, γνωστών σαν ErbB υποδοχέων. Ο ρόλος αυτών των υποδοχέων είναι κείριος στην διαδικασία του πολλαπλασιασμού, της διαφοροποίησης και της επιβίωσης των φυσιολογικών κυττάρων. Έχουν εντοπισθεί 4 μέλη αυτής της οικογένειας υποδοχέων: Erb1 (EGFR ή HER1), Erb2 (HER2), Erb3 και Erb4. Οι υποδοχείς Erbs εμπλέκονται επίσης στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την απόπτωση, την διαφοροποίηση, την αγγειογένεση, την κινητικό-

τητα και την επιθετικότητα του καρκινικού κυττάρου. Ο θεραπευτικός αποκλεισμός του σήματος των ErbB, ενδεχομένως συμβάλλει στην θεραπεία καρκινοπαθών, δρώντας σε διάφορα επίπεδα της ανάπτυξης του όγκου, της προόδου της νόσου και των μεταστάσεων⁵⁰. Αναστολείς του EGFR, χαμηλού μοριακού βάρους, στους οποίους περιλαμβάνονται οι OSI-774, PDI182905, ZD1839 κ.ά. αναπτύσσονται συνεχώς και δοκιμάζονται σε κλινικές μελέτες. Ο ZD1839 (Iresa), έδειξε ενθαρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη σε μελέτες φάσης I. Σε μία μελέτη των Sierotnak και συν., χορηγήθηκε το Iresa σε πειραματόζωα, διαδοχικά σε συνδυασμό με cisplatin, carboplatin, paclitaxel, docetaxel και doxorubicin. Η δράση των πλατινούχων ενισχύθηκε σημαντικά με την προσθήκη του Iresa. Ο συνδυασμός του με ταξάνες, ήταν επίσης πολύ δραστηριός και σημειώθηκαν μερικές και πλήρεις υφέσεις. Η χορηγούμενη δόση του Iresa δεν ήταν ιδιαίτερα υψηλή. Από την μελέτη αυτή φαίνεται ότι ο συνδυασμός του Iresa με διάφορους κυτταροτοξικούς παράγοντες μπορεί να ενισχύσει σημαντικά την δράση τους⁵¹. Μελέτες φάσης II χορήγησης Iresa σε ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη δεν έχουν περατωθεί.

Κριτήρια ανταπόκρισης

Οι ασθενείς με ορμονοάντοχο καρκίνο του προστάτη, σε ποσοστό 80%-90% δεν έχουν μετρητή νόσο^{52,53}. Η πλειονότητα έχει οστικές μεταστάσεις, οι οποίες είναι δύσκολο να εκτιμηθούν⁵⁴. Σε πολλές μελέτες διαπιστώθηκε άμεση σχέση μεταξύ του ποσοστού μείωσης του PSA και της επιβίωσης (> ή = 50%)⁵¹⁻⁵⁴. Με αυτά τα δεδομένα το Prostate Specific Antigen Working Group συνιστά να λαμβάνεται υπ' όψιν η μείωση του PSA κατά 50% σαν στοιχείο ανταπόκρισης του PSA, όπως φαίνεται και από την μελέτη των Kelly και συν., που δείχνει ότι οι ασθενείς με τέτοιο βαθμό ύφεσης είχαν και καλλίτερη επιβίωση⁵⁶. Δεδομένης της ύφεσης του πόνου και των λοιπών συμπτωμάτων, που επιτυγχάνεται με την θεραπεία, πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν και να καταγράφεται η βελτίωση της ποιότητας ζωής στις κλινικές μελέτες.

Συμπεράσματα

Η φιλοσοφία της αντιμετώπισης του ορμονοάντοχου καρκίνου του προστάτη έχει αλλάξει την τελευταία δεκαετία. Η ύπαρξη ενός καλού και ειδικού δείκτη ανταπόκρισης όπως το PSA, ο εντοπισμός προγνωστικών παραγόντων⁵⁹, όπως η φυσική κατάσταση, και το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ή της LDH και της αλκαλικής φωσφατάσης, καθώς και οι συνδυασμοί νέων φαρμάκων με ή χωρίς την estramustine, έχουν συμβάλει σημαντικά στην ανακούφιση των συμπτω-

μάτων και ενδεχομένως στην βελτίωση της επιβίωσης, που θα πρέπει να είναι ο επόμενος στόχος της έρευνας. Τυχαίοποιημένες μελέτες πρέπει να συνεχιστούν με στόχο τον εντοπισμό του ιδανικού συνδυασμού θεραπείας. Νέα φάρμακα με συγκεκριμένους στόχους μελετώνται συνεχώς και με την πρόοδο στην κατανόηση της βιολογίας του προστατικού καρκίνου ενδέχεται να συμβάλουν σημαντικά στην θεραπευτική αντιμετώπιση του προχωρημένου αυτού σταδίου της νόσου.

ABSTRACT

ΠΑΝΟΠΟΥΛΟΣ Χ. *Advances in the treatment of hormone refractory prostate cancer.*

*A large number of clinical studies have been reported during the last years on the treatment of advanced androgen-independent prostate cancer. This review assesses their impact on the management of the disease and treatment outcome. **Methods:** The review of full published reports was facilitated by the use of a MEDLINE computer search. **Results:** Effective hormonal management of the prostate cancer patient incorporates an understanding of the stages of hormone sensitivities. Once hormone resistance is established, the combination of mitoxantrone and prednisone has become a standard chemotherapeutic approach. New agents such as docetaxel are being tested in phase II trials. Immunotherapy with dendritic cells, tyrosine kinase inhibitors and other new approaches are also under examination. **Conclusions:** Hormone resistant prostate cancer is now considered a relatively sensitive tumor. The goals of treatment until now are to decrease PSA level and improve quality of life. The enrollment of patients into clinical trials is strongly recommended. New agents and combinations are needed to improve survival. *Forum of Clinical Oncology 2002, 1 (1):33-43**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Oh WK, Kantoff PW. Management of hormone refractory prostate cancer: current standards and future prospects. *J Urol.* 1998, 160:1220-1229.
2. Huggins C, Hodges CV. Studies on Prostate Cancer: I. The effect of estrogen and of androgen injection on serum phosphatase in metastatic prostate cancer. *Cancer Res.* 1941, 1:293-297.
3. Garnick MB. Prostate cancer: screening, diagnosis, and management. *Ann Intern Med.* 1993, 118:804-818.
4. Crawford ED, Eisenberger MA, McLeod DG, et al. A controlled trial of leuprolide with and without flutamide in prostate carcinoma. *N Engl J Med.* 1989, 321:419-424.
5. Eisenberger MA, Blumenstein BA, Crawford ED, et al. Bilateral orchiectomy with or without flutamide for metastatic prostate cancer. *N Engl J Med.* 1998, 339:1036-1042.
6. Kantoff PW, Halabi S, Conaway M, et al. Hydrocortisone with or without mitoxantrone in men with hormone-refractory prostate cancer: results of the Cancer and Leukemia Group B 9182 study. *J Clin Oncol.* 1999;17:2506-2513.
7. Scher HI, Steineck G, Kelly WK. Hormone-refractory (D3) prostate cancer: refining the concept. *Urology.* 1995, 46:142-148.
8. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, et al.

- A reevaluation of nonhormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostatic carcinoma. *J Clin Oncol*. 1985, 3:827-841.
9. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer*. 1993;71:1098-1109.
 10. Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: a Canadian randomized trial with palliative end points. *J Clin Oncol*. 1996, 14:1756-1764.
 11. Oh W. Chemotherapy for patients with advanced prostate carcinoma: a new option for therapy. *Cancer*. 2000, 88:3015-3021.
 12. Tso CL, McBride WH, Sun J, et al. Androgen deprivation induces selective outgrowth of aggressive hormone-refractory prostate cancer clones expressing distinct cellular and molecular properties not present in parental androgen-dependent cancer cells. *Cancer J*. 2000, 6:220-233.
 13. Isaacs JT. Androgen regulation of programmed cell death of normal and malignant Prostatic cells. *J Androl* 1992;13:457.
 14. Greenspan F., Strewler G. Basic and Clinical Endocrinology. Appleton and Lange editions. 1997
 15. Sadar MD. Androgen-independent induction of prostate-specific antigen gene expression via cross-talk between the androgen receptor and protein kinase A signal transduction pathways. *J Biol. Chem*. 1999, 274:7777-7783.
 16. Klocker H, Cullig Z, Eder IE, et al. Mechanism of androgen receptor activation and possible implications for chemoprevention trials. *Eur Urol*. 1999, 35:413-419.
 17. Paul R, Breul J. Antiandrogen withdrawal syndrome associated with prostate cancer therapies: incidence and clinical significance. *Drug Saf* 2000 Nov; 23(5):381-90
 18. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993, 11:1566-1572.
 19. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome: experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. *Cancer*. 1995, 76:1428-1434.
 20. Kucuk O, Fisher E, Moinpour CM. Phase II trial of bicalutamide in patients with advanced prostate cancer in whom conventional hormonal therapy failed: a Southwest Oncology Group study (SWOG 9235). *Urology* 2001 Jul, 58(1):53-8.
 21. Vogelzang NJ, Crawford ED, Zietman A. Current clinical trial design issues in hormone-refractory prostate carcinoma. Consensus Panel. *Cancer*. 1998, 82:2093-2101.
 22. Newling DW. The management of hormone refractory prostate cancer. *Eur Urol*. 1996, 29:69-74.
 23. Joyce R, Fenton MA, Rode P, et al. High dose bicalutamide for androgen independent prostate cancer: effect of prior hormonal therapy. *J Urol*. 1998;159:149-153.
 24. Taplin ME, Bubley GJ, Ko YJ, et al. Selection for androgen receptor mutations in prostate cancers treated with androgen antagonist. *Cancer Res*. 1999, 59:2511-2515.
 25. Taplin M, Halabi S, Rajeshkumar B, et al. Androgen receptor mutations in androgen independent prostate cancer (APICA) do not correlate with anti-androgen withdrawal response: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 9663. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 2001, 20:1738. Abstract.
 26. Small EJ, Baron AD, Fippin L, et al. Ketoconazole retains activity in advanced prostate cancer patients with progression despite flutamide withdrawal. *J Urol*. 1997;157:1204-1207.
 27. Mayer FJ, Crawford ED. Update on combined androgen blockade for metastatic prostate cancer. *Adv Urology*. 1994, 7:96.
 28. Nishimura K, Nonomura N, Yasunaga Y, et al. Low doses of oral dexamethasone for hormone-refractory prostate carcinoma. *Cancer*. 2000, 89:2570-2576.
 29. Bubley G, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and response guidelines for phase II clinical trials in androgen-independent prostate cancer: recommendations from the Prostate-Specific Antigen Working Group. *J Clin Oncol*. 1999, 17:3461-3467.
 30. Hudes G. Estramustine-based chemotherapy. *Semin Urol Oncol*. 1997, 15:13-19.
 31. Benson R, Hartley-Asp B. Mechanisms of action and clinical uses of estramustine. *Cancer Invest*. 1990, 8:375-380.
 32. Small EJ, Reese DM, Vogelzang NJ. Hormone-refractory prostate cancer: an evolving standard of care. *Semin Oncol*. 1999, 26:61-67.
 33. Hudes GR, Greenberg R, Krigel RL, et al. Phase II study of estramustine and vinblastine, two microtubule inhibitors, in hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1992, 10:1754-1761.

34. Hudes G, Einhorn L, Ross E, et al. Vinblastine versus vinblastine plus oral estramustine phosphate for patients with hormonerefractory prostate cancer: a Hoosier Oncology Group and Fox Chase Network phase III trial. *J Clin Oncol*. 1999, 17:3160-3166.
35. Stein CA. Mechanisms of action of taxanes in prostate cancer. *Semin Oncol*. 1999, 26:3-7.
36. Earhart RH. Docetaxel (Taxotere): preclinical and general clinical information. *Semin Oncol*. 1999, 26:8-13.
37. Kreis W, Budman DR, Fette J. Phase I trial of the combination of daily estramustine phosphate and intermittent docetaxel in patients with metastatic hormone refractory prostate carcinoma. *Ann Oncol*. 1999, 10:33-38.
38. Petrylak DP, Macarthur RB, O'Connor J, et al. Phase I trial of docetaxel with estramustine in androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999, 17:958-967.
39. Berry W, Gregurich M, Dakhil S, et al. Phase II randomized trial of weekly paclitaxel (Taxol) with or without estramustine phosphate in patients with symptomatic, hormone-refractory, metastatic carcinoma of the prostate (HRMCP). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 2001, 20:696a. Abstract.
40. Berry W, Dakhil S, Gregurich MA. Phase II trial of single - agent weekly docetaxel in hormone-refractory, symptomatic, metastatic carcinoma of the prostate. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(4 Suppl 15):8-15
41. Sitka M, Ledakis P, Lynch J. Weekly docetaxel and estramustine in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 2001 Aug;28(Suppl 15):16-21
42. Small EJ, Srinivas S, Egan B, et al. Doxorubicin and dose-escalated cyclophosphamide with granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of hormone-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1996, 14:1617-1625.
43. van Brussel JP, Busstra MB, Lang MS, et al. A phase II study of temozolomide in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000, 45:509-512.
44. Small EJ, Marshall ME, Reyno L, et al. Superiority of suramin + hydrocortisone over placebo + hydrocortisone: results of a multi-center, double-blind, phase III study in patients with hormone-refractory prostate cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1998, 17:1187.
45. Halabi S, Small EJ, Ansari RH, et al. Results of CALGB 9480, a phase III trial of 3 different doses of suramin for the treatment of hormone refractory prostate cancer (HRPC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 2000;19:1291. Abstract.
46. Dahut WL, Fedenko KM, Noone M, et al. A randomized phase II trial of docetaxel plus thalidomide in androgen-independent prostate cancer. *Adv Prostate Cancer*. 2001, 5:8-10.
47. Figg WD, Dahut W, Duray P. A randomized phase II trial of thalidomide, an angiogenesis inhibitor, in patients with androgen-independent prostate cancer. *Clin Cancer Res* 2001 Jul; 7(7):1888-93
48. Ryan CW, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al. Rationale for docetaxel and exisulind in hormone refractory prostate cancer. *Adv Prostate Cancer*. 2001, 5:5-7.
49. Small EJ, Fratesi P, Reese DM, et al. Immunotherapy of hormone-refractory prostate cancer with antigen-loaded dendritic cells. *J Clin Oncol*. 2000, 18:3894-3903.
50. Barton J, Blackledge G, Wakeling A. Growth factors and their receptors: new targets for prostate cancer therapy. *Urology* 2001 Aug;58(2 Suppl 1):114-22
51. Sitronak FM, Zakowski MF, Miller VA. Efficacy of cytotoxic agents against human tumor xenografts is markedly enhanced by coadministration of ZD1839 (Iressa), an inhibitor of EGFR tyrosine kinase. *Clin Cancer Res* 2000 Dec;6(12):4885-92
52. Dawson NA, McLeod DG. The assessment of treatment outcomes in metastatic prostate cancer: changing endpoints. *Eur J Cancer*. 1997, 33:560-565.
53. Figg WD, Ammerman K, Patronas N, et al. Lack of correlation between prostate-specific antigen and the presence of measurable soft tissue metastases in hormone-refractory prostate cancer. *Cancer Invest*. 1996, 14:513-517.
54. Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1999, 17:948-957.
55. Myers C, Cooper M, Stein C, et al. Suramin: a novel growth factor antagonist with activity in hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1992;10:881-889.
56. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, et al. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol*. 1993, 11:607-615.
57. Smith DC, Dunn RL, Strawderman MS, et al.

- Change in serum prostate-specific antigen as a marker of response to cytotoxic therapy for hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1998, 16:1835-1843.
58. George DJ, Kantoff PW. Prognostic indicators in hormone refractory prostate cancer. *Urol Clin North Am.* 1999, 26:303-310.
59. Mettlin CJ, Murphy GP, Babaian RJ, et al. Observations on the early detection of prostate cancer from the American Cancer Society National Prostate Cancer Detection Project. *Cancer.* 1997, 80:1814-1817.
60. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. *J Clin Oncol.* 1994, 12:2005-2012.
61. Dimopoulos MA, Panopoulos C, Bamia C, et al. Oral estramustine and oral etoposide for hormone-refractory prostate cancer. *Urology.* 1997, 50:754-758.
62. Hudes GR, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormonerefractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1997, 15:3156-3163.
63. Kelly WK, Slovin S, Curley TC, et al. Weekly 1 hour paclitaxel (P) in combination with estramustine (E) and carboplatin (C) in patients with advanced prostate cancer (PC). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol.* 1998;17:324. Abstract.
64. Smith DC, Esper P, Strawderman M, et al. Phase II trial of oral estramustine, oral etoposide, and intravenous paclitaxel in hormonerefractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 1999, 17:1644-1671.
65. Savarese D, Taplin ME, Halabi S, et al. A phase II study of docetaxel (Taxotere), estramustine, and low-dose hydrocortisone in men with hormone-refractory prostate cancer: preliminary results of Cancer and Leukemia Group B 9780. *Semin Oncol.* 1999, 26:39-44.

Η τεχνολογία των “μικροδιατάξεων” (microarrays) και εφαρμογές στην Ογκολογία

Samuel Murray

Εισαγωγή

Η διαδικασία της νεοπλασίας ξεκινά με τη συσσώρευση ανωμαλιών στην αλληλουχία και έκφραση ενός ή περισσότερων γονιδίων. Μέχρι σήμερα, οι γνώσεις μας όσον αφορά τα μοριακά γεγονότα που καθορίζουν την ανάπτυξη ενός όγκου είναι πολύ περιορισμένες, και κατ'επέκταση οι επιτυχείς θεραπευτικές παρεμβάσεις σε αυτό το επίπεδο πολύ πρόωρες. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αναγνώριση συγγεκριμένης χρωμοσωμιακής βλάβης στο γονίδιο *bcr-abl* (translocation) που καθορίζει τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία (CML) και η οποία οδήγησε στην γρήγορη ανάπτυξη ειδικών αναστολέων της αντίστοιχης τυροσινικής κινάσης, καταλήγοντας στο νέο πολύ δραστικό μοριακό παράγοντα ST1571 (Gleevec). Όμως, στη μεγάλη τους πλειοψηφία, >90%, οι κακοήθεις όγκοι εμφανίζουν σημαντική ανευπλοειδικότητα, πολλαπλές γονιδιακές βλάβες (ενίσχυση ή διαγραφή), γενετική αστάθεια, κ.ά. Η μεγάλη λοιπόν ετερογένεια που υπάρχει κάνει εξαιρετικά δύσκολη την κατανόηση των διαφορετικών όγκων τόσο παθολογοανατομικά, όσο κυρίως γενετικά. Οι πρόσφατες πρόοδοι κυρίως στον τομέα της μεταφραστικής έρευνας (translational research), και ειδικά σε γονι-

διακό επίπεδο, προσφέρουν ποικίλες ευκαιρίες για την ανάπτυξη νέων δραστικών και αξιόπιστων στρατηγικών τόσο για τη διάγνωση όσο και για τη θεραπεία των κακοηθειών.

Οι πρόοδοι στην έρευνα συμπορεύονται με την εξέλιξη της τεχνολογίας, και ιδιαίτερα την ανάπτυξη επαναστατικών μοριακών τεχνικών όπως αυτή των DNA microarrays (μικροδιατάξεων), μεθόδων δισδιάστατης ηλεκτροφόρησης, εξελίξεις στην τεχνολογία της βιοπληροφορικής (bioinformatics), που επιτρέπουν τόσο τη συγκριτική όσο και την λεπτομερειακή ανάλυση της έκφρασης και αλληλουχίας γονιδίων, την αναγνώριση πιθανών μετα-μεταφραστικών αλλαγών και την ανάλυση της έκφρασης πρωτεϊνών σε διάφορες κυτταρικές διαδικασίες.

Τρία κύρια “εργαλεία” για την ανάλυση των Μοριακών Γενετικών Γεγονότων έχουν προκύψει τα τελευταία χρόνια, κυρίως σαν αποτέλεσμα της ανάπτυξης υψηλής τεχνολογίας για την χαρτογράφηση του Ανθρώπινου Γονιδιώματος (Human Genome Mapping Project; HGMP). Αυτά είναι:

1. Genome (γονιδίωμα)= DNA διαθέσιμο μέσω HGMP

2. Transcriptome (μεταγράφομα)= το προφίλ έκφρασης του RNA καθώς και μετα-μεταγραφικές τροποποιήσεις

3. Proteome (πρωτέωμα)= έκφραση πρωτεϊνών καθώς και μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις

Το **γονιδίωμα** (Genome) προσεγγίζεται με τεχνικές συγκριτικού γενομικού υβριδισμού (comparative genomic hybridization) και χρωμοσωμικού σχεδίου (chromosome painting), το **μεταγράφομα** (Transcriptome) με σειριακή ανάλυση γονιδιακής έκφρασης (serial analysis of gene expression=SAGE), και DNA microarrays, και το **πρωτέωμα** (Proteome) με διδιάστατη ηλεκτροφόρηση πρωτεϊνών (bidimensional protein electrophoresis) και microarrays αντισωμάτων (antibody microarrays). Οι παραπάνω αναφερόμενες τεχνικές αλλάζουν τον τρόπο που κατανοούμε τα μοριακά γεγονότα (και όχι μόνο στην ογκολογία) και είναι εξαιρετικά χρήσιμες στην αναγνώριση, ταυτοποίηση και διάγνωση των νεοπλασιών, καθώς και στην ανάπτυξη θεραπευτικών εφαρμογών για την αντιμετώπισή τους. Παρακάτω θα αναφερθούμε περιληπτικά στην τεχνολογία των μικροδιατάξεων (microarrays) και τις μελλοντικές εφαρμογές τους στην ογκολογία.

Μικροδιατάξεις με βάση νουκλεϊνικά οξέα (nucleic acid-based microarrays)

Πληροφορίες διαθέσιμες μέσω του HGMP και η ανάπτυξη της συλλογής κλώνων της αλληλουχίας tag (expressed sequence tag, EST), καθώς και μία πληθώρα άλλων πληροφοριών γονιδιακών βάσεων (genomic databases) και βιοπληροφορικής (bioinformatics = data base mining strategies, alignment and prediction tools), έχουν φέρει την επανάσταση στην ανάλυση της γονιδιακής έκφρασης (gene expression analysis). Παραδοσιακά, η ανάλυση γονιδιακής έκφρασης γινόταν σε κάθε γονίδιο χωριστά (gene-by-gene basis) χρησιμοποιώντας τεχνικές όπως η Northern blot ανάλυση, ή ο αφαιρετικός υβριδισμός (subtractive hybridization) χρήσιμος για σπάνια γονίδια, ή τεχνικές διαφορικής έκθεσης (differential display) ικανές να διακρίνουν μικρές αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση, και όλες χρήσιμες για την αναγνώριση άγνωστων ή μη προσδιορισμένων έκτοπα εκφραζόμενων γονιδίων. Παρά το ότι αυτές οι τεχνικές είναι αρκετά ισχυρές και χρησιμοποιούνται και για την επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων των microarrays, είναι πολύ συχνά τεχνικά δυσχερείς, και έχουν τον βασικό περιορισμό του μικρού αριθμού δειγμάτων.

Η ανάπτυξη τεχνολογίας υψηλής ευκρίνειας επέτρεψε την δημιουργία των λεγόμενων “μικροδιατάξεων” (microarrays), δηλαδή μικροσκοπικών τακτικά διατεταγμένων σειρών νουκλεϊνικών οξέων (miniaturized ordered arrangements of nucleic acid) από ξεχωριστά γονίδια, τοποθετημένα σε προκαθορισμένες θέσεις σε ένα στερεό υπόστρωμα. Με αυτό τον τρόπο είναι εφικτό να μετρήσει κανείς ταυτόχρονα την έκφραση χιλιάδων γονιδίων. Και εφαρμόζοντας την μεθοδολογία του ειδικού υβριδισμού σε κλινικά δείγματα, μπορεί κανείς να λάβει συγκεκριμένες πληροφορίες για την παθογένεια μίας αρρώστιας και να τις ομαδοποιήσει σε λογικές και λειτουργικές κατηγορίες στην έκφραση του Γονιδιώματος.

Τα δύο κύρια DNA υποστρώματα (platforms) για την κατασκευή υψηλής πυκνότητας microarrays ($\geq 70,000$ ξεχωριστοί κλώνοι) είναι τα cDNA arrays και τα GeneChips. Τα πρώτα αφορούν την ρομποτική σήμανση μορίων DNA (robotic spotting) που συχνά απομονώνονται από αλληλουχίες EST (με τεχνικές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης, polymerase chain reaction; PCR, -υπάρχουν περίπου 1,000,000 EST's που αντιπροσωπεύουν το 60-90% όλων των γονιδίων) πάνω σε ένα κατάλληλο συμπαγές υπόστρωμα, όπως το γυαλί. Τα GeneChips αφορούν την in-situ σύνθεση ομάδων ειδικών-για-γονίδια ολιγονουκλεοτιδίων πάνω σε ένα παρόμοιο υπόστρωμα μέσω μίας “κομψής” φωτολιθογραφικής διαδικασίας, ή μίας άλλης διαδικασίας σύνθεσης (in-situ light-directed combinatorial synthesis) ή μέσω συμβατικής σύνθεσης ακολουθούμενης από καθήλωση σε υπόστρωμα. Τόσο τα DNA όσο και τα arrays ολιγονουκλεοτιδίων, επανελέγχονται με υβριδισμό με φθορίζον-σημασμένο cDNA ή cRNA, αντιπροσωπευτικά του αρχικού mRNA. Η διαδικασία αυτή λοιπόν επιτρέπει την ανάλυση και προσδιορισμό επιπέδων έκφρασης χιλιάδων γονιδίων σε ένα μόνο πείραμα.

Καθολική ανάλυση του μεταγραφώματος (Global Transcriptome analysis) μπορεί να επιτευχθεί με τη χρήση των cDNA microarrays, είτε για τη σύγκριση ευαίσθητων ή ανθεκτικών σε φάρμακα κυτταρικών σειρών, είτε για την επίδραση συγκεκριμένων φαρμάκων στην έκφραση γονιδίων, επιτρέποντας έτσι την αναγνώριση

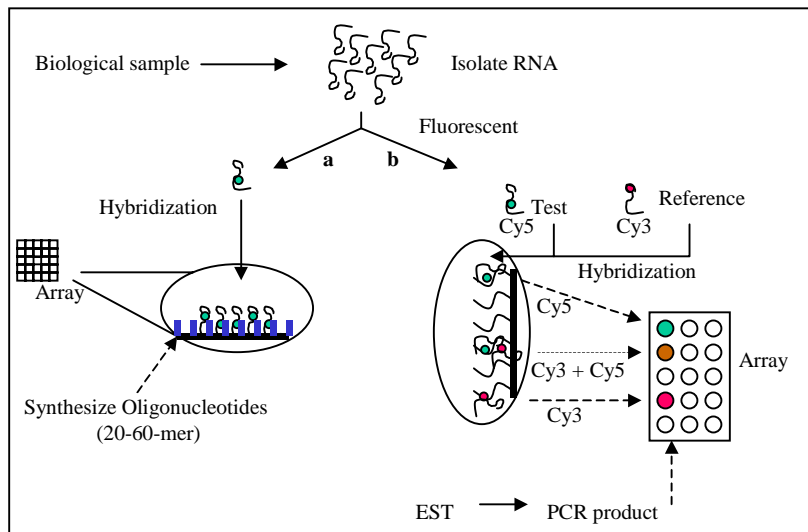
γονιδίων υπεύθυνων για ανταπόκριση σε φάρμακα καθώς και μεταβολικών οδών και οδών σήμανσης που εμπλέκονται στην δράση του φαρμάκων.

Τεχνικές απόψεις

Ένα σύστημα *microarrays* συνήθως αποτελείται από συγκεκριμένες ειδικές-γονιδίων αλληλουχίες (DNA probes) ακινητοποιημένες σε ένα συμπαγές υπόστρωμα (*chip* από γυαλί, πλαστικό, σιλικόνη/ κεραμικό, μεμβράνη χρυσού, γέλη πολυακρυλαμίδης, φιλμ πολυυρεθόλης, κ.ά.), τα οποία είτε έχουν συνθεθεί απευθείας πάνω στο υπόστρωμα (ολιγονουκλεοτίδια) είτε συνδέονται χημικά μετά από ρομποτική σήμανση (*robotic spotting: microspotting, photolithographic techniques, ink jet printers*). Αυτά στη συνέχεια υποβάλλονται σε υβριδισμό με αντίγραφα νουκλεϊνικών οξέων από βιολογικά δείγματα. Η θεωρία είναι ότι όσο μεγαλύτερη είναι η έκφραση

ενός γονιδίου τόσο περισσότερη η ποσότητα του σημασμένου στόχου και κατά συνέπεια τόσο πιο έντονο το σήμα. Τα *cDNA arrays* μπορούν να προσδιορίσουν την παρουσία μόνο μίας συγκεκριμένης αλληλουχίας σε ένα δείγμα. Παρόλα αυτά χρησιμοποιούνται ευρέως μια και προσφέρουν τη δυνατότητα διάκρισης διαφορών στη γονιδιακή έκφραση μεταξύ δύο διαφορετικών δειγμάτων. Για παράδειγμα, στο διάγραμμα 1^α, δύο δείγματα, ένα προς έλεγχο (*test*, περίπου 10-40mg καλής ποιότητας RNA είναι αρκετό) και ένα αναφοράς (*reference*) σημαίνονται με δύο διαφορετικές φθορίζουσες δαφές και χρησιμοποιείται ένα σχήμα διάκρισης διπλού χρώματος, που επιτρέπει την ταχεία και ταυτόχρονη διαφορική ανάλυση έκφρασης δύο ξεχωριστών βιολογικών δειγμάτων (π.χ. Cy3 και Cy5; Διάγραμμα 16).

Αν και αρχικά τα *arrays* ολιγονουκλεοτιδίων αναπτύχθηκαν για ανάλυση μεταλλάξεων (συμπεριλαμβανομένων *single nucleotide polymor-*



Διάγραμμα 1.

1^α: Arrays ολιγονουκλεοτιδίων: Κατασκευάζονται με τη σύνθεση 20-60-μερών ολιγονουκλεοτιδίων σε ένα υπόστρωμα. Είναι δυνατό να υποστούν υβριδισμό με ένα ραδιοσημασμένο ή φθορίζον δείγμα.

16: Arrays cDNA: Τυπικά κατασκευάζονται από κλώνους EST, από τους οποίους το ζητούμενο γονίδιο αναπαράγεται με τεχνική PCR πριν την σηματοδότηση. Σε αυτά προστίθενται είτε μονά δείγματα (οποιοδήποτε ζητούμενο σήμα, label); είτε δύο δείγματα σημασμένα με διαφορετικά χρώματα. Για παράδειγμα, όταν τα Cy3 και Cy5 χρησιμοποιούνται, η σχετική διαφορά στο προφίλ έκφρασης των δύο δειγμάτων είναι δυνατό να μετρηθεί. Όταν το σήμα είναι πράσινο υπερισχύει η έκφραση του προς έλεγχο δείγματος. Όταν είναι κόκκινο, υπερισχύει η έκφραση του δείγματος αναφοράς. Όμως όταν το σήμα είναι καφέ, δεν υπάρχει

phisms) μπορούν να τροποποιηθούν έτσι ώστε να πραγματοποιούνται μετρήσεις έκφρασης. Αυτά κατασκευάζονται από συντεθιμένες αλληλουχίες μεταξύ 20 και 60 νουκλεοτιδίων. Αυτά συνήθως χρησιμοποιούνται για την ανάλυση ξεχωριστών δειγμάτων, και γι’ αυτό γίνεται απλή μονή σημαση (ραδιενεργός ή φθορίζουσα) των βιολογικών δειγμάτων (Διάγραμμα 1^α). Στη συνέχεια ακολουθεί συγκέντρωση των δεδομένων, αποκομιδή, διαχείριση και διαχωρισμός είτε για να προσδιοριστεί η άμεση ποσοτική έκφραση είτε για να διακριθεί η διαφορική έκφραση γονιδίων από δύο ξεχωριστά δείγματα.

Υπάρχουν επίσης διοηλεκτρικά chips, που περιέχουν πολυάριθμα ηλεκτρονικά ενεργά μικροηλεκτροδία με ειδικά DNA capture probes συνδεδεμένα μέσω “μοριακών καλωδιώσεων”. Αυτά στηρίζονται στην καθήλωση μίας μονής αλύσου αλληλουχίας DNA (probe) πάνω σε μία επιφάνεια αναμεταδότη για τον υβριδισμό με την συμπληρωματική αλύσο (στόχο), για να καταλήξουν στην πρόκληση ενός ηλεκτρικού σήματος.

Μικροδιατάξεις με βάση πρωτεΐνες (protein-based microarrays)

Η καθολική ανάλυση ολόκληρων βιολογικών συστημάτων γίνεται σήμερα εφικτή καθώς οι τεχνολογίες που επιτρέπουν την γονιδιακή –ευρεία ανάλυση έκφρασης γονιδίων (genome-wide analysis of gene expression) ολοένα και επεκτείνονται. Η πρωτεωμική (Proteomics) επιτρέπει την καθολική ανάλυση πρωτεϊνικής έκφρασης (συμπεριλαμβανομένων πιθανών μετα- μεταφραστικών τροποποιήσεων), επιτρέποντας έτσι την συσχέτιση μεταξύ γονιδιακής αλληλουχίας, πρωτεϊνικής έκφρασης, αλληλεπιδράσεων πρωτεΐνης-με-πρωτεΐνη και πρωτεΐνης-με-DNA/RNA, καθώς και τον φαινοτυπικό προσδιορισμό κυττάρων/ ιστών. Ενώ το επίπεδο ή ο αριθμός αντιγράφων μεταγραφής μπορεί να υπολογιστεί ποσοτικά με τη χρήση arrays γονιδιακής έκφρασης, η ταυτοποίηση και ποσοτικός προσδιορισμός των λειτουργικά εκφραζόμενων πρωτεϊνών, αποτελεί ακόμη σημαντική πρόκληση.

Πρόοδοι στην κατασκευή και καθήλωση πρωτεϊνών (όπου μέχρι και 10000 πρωτεΐνες μπο-

ρούν να σημανθούν), καθώς και σε μεθόδους ταυτοποίησης, έχουν επιτρέψει τη διενέργεια μελετών για υψηλής ευκρίνειας ποσοτικό προσδιορισμό και διάκριση αλληλεπιδράσεων πρωτεϊνών. Τα microarrays πρωτεϊνών έχουν εφαρμοστεί σε μελέτες λειτουργικής ανάλυσης πρωτεϊνών, screening αντισωμάτων και ανασυνδυασμένων (recombinant) πρωτεϊνών, ανακάλυψη πρωτεϊνών που εμπλέκονται σε διαδικασίες νόσου ή αποτελούν δυνητικούς φαρμακευτικούς στόχους, καθώς και στην ταχεία διάκριση και διάγνωση ασθενειών. Παραδοσιακές μέθοδοι ηλεκτροφόρησης (zymograms, Western blots, 2D ηλεκτροφόρηση και ανοσοιστοχημεία) είναι αργές, δυσχερείς και πολύπλοκες, όμως χρησιμοποιούνται για επιβεβαίωση των αποτελεσμάτων των array πρωτεϊνών.

Μία επιπλέον εφαρμογή των microarrays πρωτεϊνών είναι η ανάπτυξη των ιστικών (tissue) microarrays. Αυτά αποτελούνται από μερικές εκατοντάδες δείγματα ιστών τοποθετημένα σε ένα μονό slide. Η μέθοδος βασικά περιλαμβάνει core διοψίες (περίπου 0.6mm σε διάμετρο) απομονωμένα από blocks παραφίνης δοτών, και τοποθετημένα σε ένα μονό block παραφίνης.

Τεχνικές δυσχέρειες/ Κλινικές Εφαρμογές

Αν και η εφαρμογή των ισχυρών τεχνολογιών γενομικής και πρωτεομικής προσφέρουν τεράστιες υποσχέσεις για τη διάγνωση και παρακολούθηση κακοηθειών, η πληθώρα των τεχνικών δεν έχει ακόμη ωριμάσει σε τέτοιο βαθμό ώστε να δίνει αξιόπιστα, σταθερά δεδομένα (και ιδιαίτερα σε απλά γενικά εργαστήρια). Παρομοίως, η παραγωγή ατελείωτων δεδομένων αποτελεί ένα ανυπέρβλητο εμπόδιο για την διάκριση των κλινικά χρήσιμων πληροφοριών και την ανάλυσή τους. Αυτό επίσης επεκτείνεται στις δυσκολίες ανάλυσης και ερμηνείας των δεδομένων από διαφορετικά εργαστήρια ή όταν χρησιμοποιούνται διαφορετικά υποστρώματα ή τεχνικές. Επαρκής ποσότητα και ποιότητα ιστού και κατ’ επέκταση RNA, αποτελούν σοβαρά προβλήματα, ενώ η συλλογή, αποθήκευση και σύνθεση του cDNA επίσης μπορεί να δημιουργήσουν δυσκολίες από δείγμα σε δείγμα και από το ένα πείραμα στο άλλο. Τέλος η ετερογένεια των ιστών και ιδιαί-

τερα των κακοήθων ιστών αποτελεί ένα ξεχωριστό πρόβλημα, και τελευταία χρησιμοποιούνται τεχνικές πρόσληψης με laser για την επίλυση τέτοιων προβλημάτων.

Η τεχνολογία των DNA microarrays έχει μελετηθεί αρκετά για τη διάγνωση κακοηθειών, ταυτοποίηση αιματολογικών νεοπλασιών (υποομάδες AML, ALL), αλλά και σε συμπαγείς όγκους (ταυτοποίηση ειδικών δεικτών σε μελάνωμα, μοριακή ταξινόμηση όγκων μαστού με βάση ήδη γνωστούς αλλά και νέους δείκτες κυτταρικού πολλαπλασιασμού και διαφοροποίησης, ταξινόμηση καρκινωμάτων μαστού με βάση τις μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1, BRCA2). Σε κυτταρικές σειρές έχει μελετηθεί κατά πόσο μέσω αυτής της τεχνολογίας θα μπορούσαμε να προβλέψουμε ανταπόκριση σε χημειοθεραπεία, με βάση την έκφραση γονιδίων και συμπεριφορά σε εφαρμογή πολλαπλών χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Το προφίλ έκφρασης γονιδίων έχει φανεί ότι μπορεί να συσχετισθεί με την πορεία της νόσου σε λεμφώματα και τώρα μελετάται σε πολλούς διαφορετικούς όγκους.

Γενικά, οι παραπάνω τεχνολογίες μπορούν να εφαρμοστούν

α) για την κατανόηση των γενετικών ανωμαλιών γονιδιακής έκφρασης που οδηγούν ή συμβάλλουν στη διαδικασία της νεοπλασίας

β) στην ανακάλυψη νέων διαγνωστικών και

προγνωστικών δεικτών καθώς και δεικτών ανταπόκρισης

γ) ταυτοποίηση και επιβεβαίωση της εγκυρότητας των μοριακών στόχων

δ) ανάπτυξη και παραγωγή νέων φαρμάκων

ε) ταυτοποίηση και τελειοποίηση της δομικής δραστηριότητας και αξιολόγηση πρωτεϊνών/ παραγόντων

στ) πρόληψη παρενεργειών και τοξικότητας

ζ) επιβεβαίωση του τρόπου δράσης παραγόντων

η) αναγνώριση και ταυτοποίηση γονιδίων που εμπλέκονται στην φαρμακευτική αντίσταση και ευαισθησία

θ) και, πολύ σημαντικό, στην αναγνώριση υποομάδων ασθενών που θα επωφεληθούν από συγκεκριμένες επιλεγμένες θεραπείες.

Όλα αυτά θα οδηγήσουν τους ογκολόγους στο μέλλον να μπορούν ίσως να δίνουν τη διάγνωση μέσω μίας βάσης δεδομένων έκφρασης συγκεκριμένων γονιδίων του όγκου, με άμεση ταυτόχρονη πληροφόρηση για τη φυσική ιστορία του συγκεκριμένου όγκου, και στοιχεία για τη χημειοευαισθησία του. Τέλος, με βάση την έκφραση των γονιδίων θα καθορίζεται η θεραπευτική προσέγγιση, συνθέτοντας έτσι μία απόλυτα εξατομικευμένη και ειδική διαγνωστική και θεραπευτική προσέλαση του ασθενούς.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Nat Genet 1999; Suppl 1: 5-50. [Seven articles covering A-Z on Microarrays]
2. Ramsay G. DNA chips: state-of-the art. Nat Biotechnol 1998, 16: 427-431.
3. Granjeaud S, et al. Expression profiling: DNA arrays in many guises. Bioessays 1999, 21: 781-790.
4. Freeman WM, et al. Fundamentals of DNA hybridization arrays for gene expression analysis. Biotechniques 2000, 29: 1042-1055.
5. Jain KK. Applications of biochip and microarray systems in pharmacogenomics. Pharmacogenomics 2000, 1: 289-307.
6. Polyak K, Riggins GJ. Gene discovery using

the serial analysis of gene expression technique: implications for cancer research. J Clin Oncol 2001, 19: 2948-2958.

7. Lewis F, et al. Unlocking the archive –gene expression in paraffin-embedded tissue. J Pathol 2001, 195: 66-71.
8. Haab BB. Advances in protein microarray technology for protein expression and interaction profiling. Curr Opin Drug Discov Devel 2001, 4: 116-123.
9. Schweitzer B, Kingsmore SF. Measuring proteins on microarrays. Curr Opin Biotechnol 2002, 13: 14-19.
10. Ramaswamy S, Golub TR. DNA microarrays in clinical oncology. J Clin Oncol 2002, 20: 1932-1941.

Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΚΠ) στην Ελλάδα: Αποτελέσματα απο μια αναδρομική μελέτη ασθενών της Ελληνικής Συνεργαζόμενης Ογκολογικής Ομάδας (ΕΣΟΟ) (Προδημοσίευση)*

Χρ. Χριστοδούλου¹, Ν. Παυλίδης², Ε. Σαμαντάς³, Γ. Φούντζηλας⁴, Γ. Κουβατσέα⁵, Κ. Παγδάτογλου³, Φ. Παλαμίδας⁶, Χ. Νικολαΐδης², Μ. Αγγελίδου⁶, Χ.Π. Καλόφωνος⁷, Π. Κοσμίδης⁸, Δ.Β. Σκάρλος¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Να μελετήσουμε τα χαρακτηριστικά, την ανταπόκριση στη θεραπεία, την επιβίωση και να προσδιορίσουμε προγνωστικούς παράγοντες στους Έλληνες ασθενείς με ΜΚΚΠ που κατεγράφησαν στα γραφεία της ΕΣΟΟ. **Υλικό-Μέθοδοι:** Μελετήθηκαν 516 ασθενείς καταγεγραμμένοι στα κεντρικά γραφεία της ΕΣΟΟ, που θεραπεύτηκαν στα πλαίσια κλινικών μελετών ή εκτός κλινικών μελετών. Έγινε μονοπαραγοντική και ολυπαραγοντική ανάλυση σε κλινικές, βιολογικές παραμέτρους και χαρακτηριστικά της θεραπείας. **Αποτελέσματα:** Εκτιμήθηκαν συνολικώς 503 ασθενείς. Πλήρη ύφεση παρουσίασαν 135, μερική ύφεση 202 και σταθερή νόσο 67 ασθενείς. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 7,4 μήνες στο σύνολο των ασθενών, 7,6 μήνες στους ασθενείς με περιορισμένη νόσο (ΠΝ) και 7,0 στους ασθενείς με εκτεταμένη νόσο (ΕΝ). Η διάμεση επιβίωση στο σύνολο των ασθενών ήταν 10,5 μήνες, στους ασθενείς με ΠΝ 13 μήνες και στους ασθενείς με ΕΝ 8 μήνες. Η 2ετής επιβίωση ήταν 12% στο σύνολο των ασθενών. Στην πολυπαραγοντική ανάλυση προγνωστικοί παράγοντες για ανταπόκριση ή/και επιβίωση ήταν το στάδιο της νόσου, το φύλο, η κατάσταση ικανότητας, η ακτινοθεραπεία θώρακος στους ασθενείς με ΠΝ, οι θέσεις των μεταστάσεων σε ασθενείς με ΕΝ, το σύνδρομο άνω κοίλης φλέδας, η ηλικία, τα επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης και γαλακτικής δεϋδρογονάσης προ της θεραπείας. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 5 (1):49-55**

* (Μέρος μιας μελέτης που υποβλήθηκε για δημοσίευση σε διεθνές περιοδικό και έγινε δεκτή).

¹Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν", Αθήνα, "Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων", ²Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, Νοσοκομείο ³"Άγιοι Ανάργυροι", Αθήνα, ⁴Νοσοκομείο "ΑΧΕΠΑ", Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσ/νίκης, ⁵Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα, ⁶Νοσο-

κομείο "Σισμανόγλειο", Αθήνα, ⁷"Περιφερειακό Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών-Ρίο", ⁸Νοσοκομείο "Υγεία", Αθήνα.

Αλληλογραφία: Δρ. Χρ. Χριστοδούλου, Νοσοκομείο "Ερρίκος Ντυνάν", Λ. Μεσογείων 107, 115 26 Αθήνα, Τηλ.: 0106972913-4, FAX: 010-6972607, E-mail: hecogiat@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΚΚΠ) αποτελεί το 15-25% όλων των καρκίνων του πνεύμονα¹. Σταδιοποιείται σαν περιορισμένη νόσος (ΠΝ), όταν εντοπίζεται στον θώρακα και μπορεί να περιληφθεί σε ένα ακτινοθεραπευτικό πεδίο, ή σαν εκτεταμένη νόσος (ΕΝ)².

Η διάμεση επιβίωση των ασθενών με ΠΝ είναι 14-20 μήνες, ενώ των ασθενών με ΕΝ 8-13 μήνες με συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Η 2ετής επιβίωση είναι 20-30% για ασθενείς με ΠΝ και λιγότερο από 5% για εκείνους με ΕΝ. Μόνο 3-6% των ασθενών με ΜΚΚΠ ζουν 5 ή περισσότερα χρόνια. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με ΜΚΚΠ και οδήγησε σε υψηλότερες ανταποκρίσεις συγκρινόμενη με τη μονοθεραπεία. Επίσης, ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με ακτινοθεραπεία στον θώρακα φαίνεται ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με ΠΝ^{3,4}. Πιθανώς το ίδιο ισχύει και για την προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου σε περίπτωση πλήρους ύφεσης μετά από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία στον θώρακα στην ίδια ομάδα ασθενών⁵.

Σε κάποιες μελέτες φαίνεται ότι η εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία, η αυτόλογη μεταμόσχευση και η μαθησιακή θεραπεία μπορεί να βοηθή-

σουν στην ανταπόκριση και στην επιβίωση^{6,7}.

Η ανταπόκριση στη θεραπεία και η επιβίωση των ασθενών με ΜΚΚΠ εξαρτάται από το στάδιο της νόσου και το είδος της εφαρμοζόμενης θεραπείας αλλά και από μια σειρά κλινικών και βιολογικών παραμέτρων κατά την εμφάνιση της νόσου. Αυτές οι παράμετροι χαρακτηρίζονται σαν προβλεπτικοί ή προγνωστικοί παράγοντες και έχουν αναγνωριστεί σε αρκετές διεθνείς μελέτες⁸⁻¹⁵.

Στη μελέτη μας αυτή περιγράφουμε τα αποτελέσματα της θεραπείας των Ελλήνων ασθενών, που αντιμετωπίστηκαν τα τελευταία 15 χρόνια από την Ελληνική Συνεργαζόμενη Ογκολογική Ομάδα (ΕΣΟΟ) και προσπαθούμε να εντοπίσουμε προγνωστικούς παράγοντες και να δούμε αν υπάρχουν φυλετικές ιδιαιτερότητες.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ-ΜΕΘΟΔΟΙ

Μελετήσαμε δεδομένα 516 ασθενών με ιστολογικώς ή κυτταρολογικώς τεκμηριωμένο ΜΚΚΠ, που καταγράφηκαν στα κεντρικά γραφεία της ΕΣΟΟ από 1986 έως 1999. Η πλειονότητα των ασθενών αυτών (374) συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες (Πίνακας 1) ενώ 142 ασθενείς αντιμετωπίστηκαν εκτός κλινικών μελετών. Η διάμεση ηλικία τους ήταν 61 έτη (33-80). ΠΝ είχαν 289

Πίνακας 1. Περίληψη θεραπευτικών πρωτοκόλλων

Αριθμός Πρωτοκόλλου	Χημειοθεραπεία	Ακτινοθεραπεία	Ένταση νόσου
HE 188	Cisplatin 50mg/m ² d 1,2 ή Carboplatin 300mg/m ² d1 κάθε 3 εβδ. & Etoposide 100mg/m ² d1-3 6 κύκλοι	TRT 45Gy PCI 20Gy (4x5)	ΠΝ-ΕΝ
HE 1A91 Καλής πρόγνωσης ΜΚΚΠ	Εβδομαδιαίως Carboplatin 150mg/m ² , Etoposide 75mg/m ² εναλλασόμενα με εβδομαδιαία Epirubicin 37.5mg/m ² , Ifosfamide 2.5g/m ² επί 12 εβδ.	TRT 45Gy PCI (σε ΠΥ) 20Gy (4x5)	ΠΝ-ΕΝ
HE 1B91 Καλής πρόγνωσης ΜΚΚΠ	Carboplatin 80mg/m ² d1 κάθε εβδομάδα για 3 εβδ. κάθε 5 εβδ. Etoposide 100mg μέρα παρ'ήμερα για 21 ημέρες 6 κύκλοι	TRT 45Gy PCI (σε ΠΥ) 20Gy (4x5)	ΠΝ-ΕΝ
HE 1A95	Carboplatin 6AUC d1 κάθε 3 εβδ. Etoposide 100mg/m ² d1-3 6 κύκλοι	TRT 45Gy (υπερκλασματοποιημένη ταυτόχρονα πρώιμη έναντι όψιμης) PCI (σε ΠΥ) 20Gy (4x5)	ΠΝ

TRT= θωρακική ακτινοθεραπεία, PCI= προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου ΠΥ= πλήρη ύφεση

ασθενείς, 267 άνδρες και 22 γυναίκες και EN 227 ασθενείς εκ των οποίων 215 ήταν άνδρες και 12 γυναίκες. Η συχνότητα των γυναικών στα 14 χρόνια δεν διέφερε στατιστικά από χρονιά σε χρονιά.

Η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία αξιολογήθηκε με βάση τα κριτήρια της ECOG¹⁶.

Εξετάστηκαν 14 κλινικές και βιολογικές παράμετροι: φύλο, ηλικία (\geq ή <60), κατάσταση ικανότητας (PS 0-1 έναντι 2-3), απώλεια βάρους $>10\%$, κάπνισμα, σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας, αιμόπτυση, στάδιο νόσου (ΠΝ ή EN), μεταστατικές θέσεις, αριθμός μεταστατικών θέσεων (≤ 1 έναντι 2 έναντι ≥ 3), αιμοσφαιρίνη (Hb), επίπεδα αλκαλικής φωσφατάσης (ALP) και γαλακτικής δεϋδρογονάσης (LDH) αίματος και Νατρίου (Na) ορού. Ακόμη μελετήθηκαν δύο χαρακτηριστικά της θεραπείας: θεραπεία εντός ή εκτός κλινικής μελέτης καθώς και εφαρμογή ή όχι ακτινοθεραπείας στον θώρακα σε ασθενείς με ΠΝ.

Έγινε μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση στις παραπάνω δεκαέξι παραμέτρους προκειμένου να εκτιμηθεί η προγνωστική τους σημασία για την επιβίωση και την ανταπόκριση στη θεραπεία¹⁷⁻²³.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ανταπόκριση

Η ανταπόκριση στη θεραπεία δίδεται στον Πίνακα 2. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης για το σύνολο των ασθενών ήταν 7,4 μήνες· για όσους πέτυχαν πλήρη ύφεση (ΠΥ) ήταν 10,4 μήνες και για όσους πέτυχαν μερική ύφεση (ΜΥ)

7,0 μήνες.

Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης για τους ασθενείς με ΠΝ ήταν 7,6 μήνες· πιο συγκεκριμένα ήταν 11,7 για τους ασθενείς με ΠΥ και 7,0 μήνες για εκείνους με ΜΥ.

Τέλος, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης για τους ασθενείς με EN ήταν 7,0 μήνες· 7,6 μήνες για τους ασθενείς με ΠΥ και 6,9 για εκείνους με ΜΥ.

Επιβίωση

Η διάμεση επιβίωση για το σύνολο των ασθενών ήταν 10,5 μήνες (95% C1 10-11) (Σχήμα 1)· 17 μήνες για τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία (ΠΥ+ΜΥ) και 6 μήνες για τους ασθενείς με σταθερή νόσο ή επιδείνωση νόσου μετά τη θεραπεία.

Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς με ΠΝ ήταν 13 μήνες (95% C1, 11,5-14) (Σχήμα 2)· πιο συγκεκριμένα 13,9 μήνες για όσους ανταποκρίθηκαν (ΠΥ+ΜΥ), 18,1 μήνες για όσους πέτυχαν ΠΥ και 7,6 μήνες για όσους δεν ανταποκρίθηκαν.

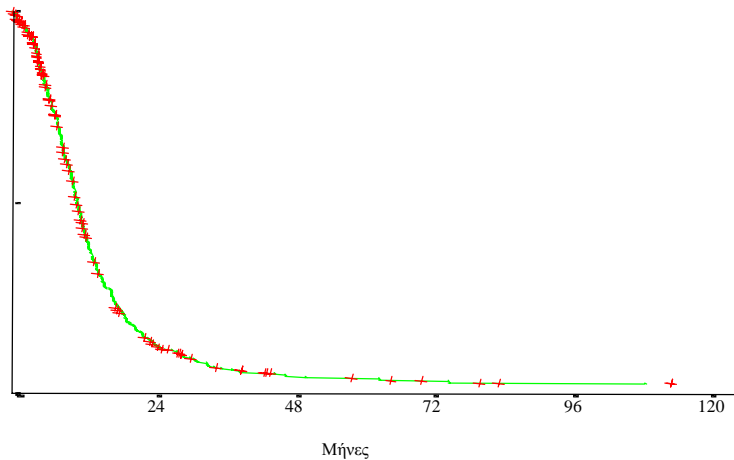
Η διάμεση επιβίωση για τους ασθενείς με EN ήταν 8 μήνες (95% C1 7-8,5) (Σχήμα 2)· 10,5 μήνες για όσους ανταποκρίθηκαν (ΠΥ+ΜΥ), 14,6 μήνες για όσους πέτυχαν ΠΥ και 5,4 μήνες για αυτούς που δεν ανταποκρίθηκαν.

Η 2ετής επιβίωση στο σύνολο των ασθενών ήταν 12% με 18% των ασθενών με ΠΝ να υπερβαίνουν την διαίτα και μόνο 4% των ασθενών με EN να ζουν 2 χρόνια.

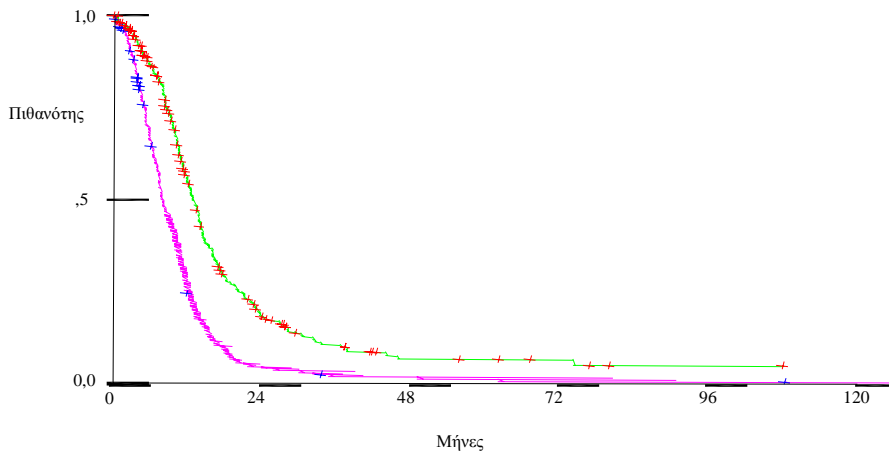
Πίνακας 2. Ανταπόκριση

	Στάδιο	ΠΝ	EN	Σύνολο
	ΠΥ	107	28	135
	ΜΥ	108	94	202
	ΣΝ	29	38	67
	ΕπΝ	18	44	62
Ανταπόκριση	Πρώιμος θάνατος λόγω τοξικότητας	3	2	5
	Πρώιμος θάνατος λόγω νόσου	5	7	12
	Μη εκτιμήσιμη	10	10	20
Σύνολο		280	223	503

ΠΥ= πλήρης ύφεση, ΜΥ= μερική ύφεση, ΣΝ= σταθερή νόσος, ΕπΝ= επιδείνωση νόσου, ΠΝ= περιορισμένη νόσος, EN= εκτεταμένη νόσος



Σχήμα 1. Συνολική Επιβίωση



Σχήμα 2. Επιβίωση κατά στάδιο νόσου

Πολυπαραγοντική ανάλυση για προγνωστικούς παράγοντες για ανταπόκριση και επιβίωση

A. Ανταπόκριση

Η πολυπαραγοντική ανάλυση στο σύνολο των ασθενών ανέδειξε ως ευνοϊκούς προβλεπτικούς παράγοντες για ΠΥ το θήλυ φύλο ($p=0,016$), την κατάσταση ικανότητας 0-1 ($p=0,013$) και την ΠΝ ($p=0,016$), ενώ υπήρχε μια τάση και για την φυσιολογική ALP κατά την εμφάνιση της νόσου ($p=0,060$).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση στους ασθενείς με ΠΝ έδειξε ότι η ακτινοθεραπεία του θώρακος ($p=0,001$) και το θήλυ φύλο ($p=0,002$) ήταν ευνοϊκοί προβλεπτικοί παράγοντες για ΠΥ, ενώ διαπιστώθηκε τάση καλύτερης ανταπόκρισης και

για την κατάσταση ικανότητας 0-1 ($p=0,059$), την φυσιολογική τιμή ALP ($p=0,057$) κατά την εμφάνιση της νόσου και την ηλικία κάτω των 60 ετών ($p=0,068$).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση στους ασθενείς με ΕΝ ανέδειξε ως αρνητικούς προβλεπτικούς παράγοντες για ανταπόκριση τη θέση των μεταστάσεων και πιο συγκεκριμένα τις εγκεφαλικές ($p=0,031$) και ηπατικές ($p=0,005$) μεταστάσεις.

B. Επιβίωση

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση για την επιβίωση στο σύνολο των ασθενών η κατάσταση ικανότητας 2-3 ($p=0,020$), το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας ($p=0,002$), η παθολογική τιμή ALP

($p=0,011$) και η EN ($p=0,003$) ήταν αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες.

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση για την επιβίωση στους ασθενείς με ΠΝ αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες αποδείχτηκαν το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας ($p=0,007$), η αυξημένη τιμή της ALP ($p=0,000$) και η παράλειψη της ακτινοβολίας του θώρακος ($p=0,000$).

Στην πολυπαραγοντική ανάλυση για την επιβίωση στους ασθενείς με EN αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες ήταν οι ηπατικές μεταστάσεις ($p=0,002$), οι εγκεφαλικές μεταστάσεις ($p=0,016$), η αυξημένη τιμή της LDH προ της θεραπείας ($p=0,012$) και το σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας ($p=0,039$), ενώ υπήρχε τάση και για την αυξημένη τιμή της ALP ($p=0,088$).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι ασθενείς της μελέτης μας διακρίνονται σε δύο ομάδες αναλόγως με το αν η αντιμετώπιση τους έγινε μέσα στα πλαίσια ή έξω από τα πλαίσια κλινικών μελετών και καταγράφηκαν στα γραφεία της ΕΣΟΟ. Η κατανομή μεταξύ των ασθενών με ΠΝ (56%) και EN (44%) ήταν παρόμοια με κάποιες μελέτες^{24,25} αν και η αναλογία των ασθενών με ΠΝ ήταν υψηλότερη συγκρινόμενη με άλλες^{26,27}. Πρέπει να τονιστεί, ότι δεν καταγράφονταν όλοι οι ασθενείς με ΜΚΚΠ στα κεντρικά γραφεία της ΕΣΟΟ, ενώ υπήρχαν περισσότερα πρωτόκολλα που αφορούσαν σε ασθενείς με ΠΝ (Πίνακας 1). Κατά το διάστημα 1986 έως 1999 στην Ελλάδα δεν υπήρχε αύξηση της αναλογίας των γυναικών με ΜΚΚΠ από

έτος σε έτος, όπως παρατηρήθηκε σε άλλες δυτικές χώρες²⁸. Αυτό αντανακλά τις κοινωνικές συνθήκες στην Ελλάδα, όπου οι γυναίκες άρχισαν να καπνίζουν αργότερα από τις γυναίκες δυτικών κοινωνιών. Έτσι η επίδραση του καπνίσματος στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονος στην Ελλάδα δεν έχει ακόμη εκφραστεί.

Όσον αφορά στην ανταπόκριση στη θεραπεία και την επιβίωση των ασθενών μας στο σύνολο αλλά και κατά στάδιο νόσου και στη μελέτη προβλεπτικών παραγόντων για ανταπόκριση στη θεραπεία και προγνωστικών παραγόντων για την επιβίωση δεν υπάρχουν ουσιώδεις διαφορές από τις δημοσιευμένες μελέτες ασθενών άλλων δυτικών χωρών²⁴⁻³⁹.

Εντύπωση προκαλεί το γεγονός ότι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (Hb) και του νατρίου (Na) κατά την εκδήλωση της νόσου δεν ήταν προβλεπτικοί παράγοντες για ανταπόκριση, ούτε προγνωστικοί για επιβίωση στη μελέτη μας.

Επίσης, ο αριθμός των μεταστατικών θέσεων δεν ήταν προγνωστικός παράγων στην μελέτη μας, όμως ήταν οι θέσεις των μεταστάσεων (εγκεφαλικές, ηπατικές).

Η συμμετοχή σε κλινικά πρωτόκολλα ήταν ευνοϊκός προγνωστικός παράγων μόνο στην μονοπαραγοντική αλλά όχι στην πολυπαραγοντική ανάλυση.

Τέλος, πρέπει να τονιστεί ότι η έλλειψη αρκετών εργαστηριακών δεδομένων δεν μας επέτρεψε να περιλάβουμε στην πολυπαραγοντική μας ανάλυση και άλλες εργαστηριακές παραμέτρους, πράγμα που οπωσδήποτε είναι αδυναμία της μελέτης.

ABSTRACT

CHISTODOULOU CH., PAVLIDIS N., SAMANTAS E., FOUNZILAS G., KOUVATSEAS G. PAGDATOGLU K., PALAMIDAS F., NIKOLAIDIS CH., AGGELIDOU M., KALOFONOS CH.P., KOSMIDIS P. SKARLOS D.V. **Small cell carcinoma of the lung in Greece. Retrospective analysis of a compile of studies conducted by the Hellenic Cooperative Oncology Group.**

Purpose: To study the response to treatment, the survival and prognostic factors in Greek patients (pts) treated by the Hellenic Cooperative Oncology Group (HeCOG).

Purpose: The databases of 516 pts with SCLC treated within or out of clinical trials were studied. Univariate and multivariate analysis in clinical and biological parameters as well as treatment characteristics was performed. **Results:** From 503 assessable pts

135 achieved a CR, 202 a PR and 67 had a stable disease.. The median duration of response was 7,4 months: 7,6 months in limited disease (LD) and 7,0 months in extensive disease (ED). Median survival was 10,5 months: 13 months in LD and 8 months in ED. The 2-year survival rate was 12%. In multivariate analysis prognostic factors for response or/and survival were stage of the disease, performance status, sex, thoracic radiotherapy in LD, sites of metastases in ED, superior vena cava syndrome, age, pre-treatment alkaline phosphatase and lactate dehydrogenase values. **Forum of Clinical Oncology 5 (1):49-55, 2002.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1996. *Cancer J Clin* 65:5-27, 1996.
- Mountain CF. Lung cancer staging classification. *Clin Chest Med* 14:43-53, 1993.
- Johnson BE, Bridges JD, Sobczek M et al. Patients with limited-stage small-cell lung cancer treated with concurrent twice-daily chest radiotherapy and etoposide cisplatin followed by cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine. *J Clin Oncol* 14:806-813, 1996.
- Murray N, Coy P, Pater JL et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer: The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 11:336-344, 1993.
- Bunn PA Jr, Kelly K. Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 87:161-162, 1995.
- Klasa RJ, Murray N, Coldman AJ. Dose-intensity meta-analysis of chemotherapy regimens in small-cell carcinoma of the lung. *J Clin Oncol* 9:499-508, 1991.
- Arriagada R, Le Chevalier T, Pignon JP et al. Initial chemotherapeutic doses and survival in patients with limited small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 329:1848-1852, 1999.
- Dearing MP, Steinberg SM, Phelps R et al. Outcome of patients with small-cell lung cancer: Effect of changes in staging procedures and imaging technology on prognostic factors over 14 years. *J Clin Oncol* 8:1042, 1990.
- Osterlind K, Ihde DC, Ettinger DS et al. Staging and prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer Treat Rep* 67:3-9, 1983.
- Aisner J, Whitley NO. Staging of small-cell lung cancer: Do we need a new staging system? In: *Management of Small Cell Lung Cancer* (Hansen HH, Kristjansen P, eds): Amsterdam, Elsevier 1989, pp 45-54.
- George SL. Identification and assessment of prognostic factors. *Semin Oncol* 15:465-71, 1988.
- Vincent MD, Ashley SE, Smith IE. Prognostic factors in small-cell lung cancer: A simple prognostic index is better than conventional staging. *Eur J Cancer Clin Oncol* 23:1589-99, 1987.
- Souhami RL, Bradbury I, Geddes DM Spiro SG, Harper PG, Tobias JS. Prognostic significance of laboratory parameters measured at diagnosis in small-cell carcinoma of the lung. *Cancer Res* 45: 2878-82, 1985.
- Souhami RL, Earl HM, Ash CM et al. Prognostic factors in patients with small-cell lung cancer: Preliminary results from a large randomized study. *Antibiot Chemother* 41:77-82, 1998.
- Cerny T, Blair V, Anderson H et al. Pretreatment prognostic factors and scoring system in 407 small-cell lung cancer patients. *Int J Cancer* 39:146-9, 1987.
- Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, Carbone PP. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol* 5:649-655, 1982.
- Kaplan E, Meier P: Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Assoc.* 53:457-481, 1958.
- Peto R, Peto J: Asymptotically efficient rank invariant test procedures (with discussion). *J. Royal Stat. Soc. A* 135:185-206, 1972.
- Hollander M and Wolfe D.A.: *Non parametric Statistical Methods* (John Wiley & Sons, eds) New York 1973.
- Cox D: Regression Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration models and life tables (with discussion). *J R Stat Soc B* 34:187-220, 1972.
- Hosmer D W, Lemeshow S: *Applied Logistic Regression*. (John Wiley & Sons, eds) New York,

- 1989, pp 140-145.
22. Schoenfeld D: Partial residuals for the proportional hazards regression models. *Biometrika* 69:239-241, 1982.
 23. Therneau T, Grambach P, Fleming T: Martingale based residuals for survival models. *Biometrika* 77:147-160, 1990.
 24. Maestu, Pastor M, Gomez-Codina J, Aparicio J, Oltra A, Herranz C, Montalar J, Munarriz J & Reynes G . Pretreatment prognostic factors for survival in small-cell lung cancer: A new prognostic index and validation of three known prognostic indices on 341 patients. *Annals of Oncology* 8: 547-553, 1997.
 25. Albain KS, Crowley JJ, Leblanc M Livingston B. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: An analysis of the 2.580 patients Southwest Oncology Group data base *J Clin Oncol* 8:1563-74, 1990.
 26. List AP, Hainsworth JD, Davis BW et al. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4:1191-8, 1986.
 27. De Wet M, Falkson G, Rapoport BL. Small-cell lung cancer: Analysis of factors influencing the response to treatment and survival. *Oncology* 51: 523-34, 1994.
 28. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, Eaton W, Zimmer B, Green M: Prognostic factors in small cell carcinoma of the lung: An analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 7:344-354, 1989.
 29. Lassen U, Osterlind K, Hansen M, Dombrowsky P, Bergman B, Hansen HH. Long-Term Survival in Small-Cell Lung Cancer: Posttreatment Characteristics in Patients Surviving 5 to 18+ Years- An Analysis of 1,714 Consecutive Patients. *J Clin Oncol.* 13:1215-1220, 1995.
 30. Souhami R. Law K. Longevity in small cell lung cancer. A report to the Lung Cancer Subcommittee of the United Kingdom Coordinating Committee for Cancer Research. *Br. J Cancer* 61:584-9, 1990.
 31. Shepherd FA, Evans WK, Feld R et al. Adjuvant chemotherapy following surgical resection for small cell carcinoma of the lung. *J. Clin Oncol* 6:1161-9, 1988.
 32. Wurschmidt F, Bunemann H, Heilmann HP. Small cell lung cancer with and without superior vena cava syndrome: a multivariate analysis of prognostic factors in 408 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 33(1):77-82, 1995.
 33. Schea RA, Perkins P, Allen PK, Komaki R, Cox JD. Limited-stage small- cell lung cancer: patient survival after combined chemotherapy and radiation therapy with and without treatment protocols. *Radiology* 197(3):859-862, 1995.
 34. Poplin E, Thomson B, Whitacre M, Aisner J: Small cell carcinoma of the lung: Influence of age on treatment outcome. *Cancer Treat Rep* 71:291-296, 1987.
 35. Sagman U, Maki E, Evans WK, Warr D, Shepard FA, Sculier JP, Haddad R, Payne D, Pringle JF, Yeoh JL, Ciampi A, de Boer G, McKinney S, Ginsberg R, Feld R: Small cell carcinoma of the lung: Derivation of a prognostic staging system. *J Clin Oncol* 9:1639-1649, 1649, 1991.
 36. Perry MC, Eaton WL, Propert KJ, Ware JH, Zimmer B, Chahinian AP, Skarin A, Carey RW, Kreisman H, Faulkner C, Comis R, Green MR: Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small cell carcinoma of the lung. *N Engl J Med* 316:912-918, 1987.
 37. Rawson N.S.B. & Peto J. An overview of prognostic factors in small cell lung cancer. *Br. J. Cancer* 61:597-604, 1990.
 38. Cohen MH, Makuch R, Johnston-Early A, Ihde DC, Bunn PA, Fossieck E, Minna JD: Laboratory parameters as an alternative to performance status in prognostic stratification of patients with small cell lung cancer. *Cancer Treat Rep* 65:187-195, 1981.
 39. Evans WK, Feld R, Murray N, Willan A, Coy P, Osoba D, Shepherd FA, Clark DA, Levitt M, MacDonald A, Wilson K, Shelley W, Pater J: Superiority of alternating non-cross-resistant chemotherapy in extensive small cell lung cancer. *Ann Intern Med* 107:451-458, 1987.

Διάγνωση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος: Μελέτη αξιολόγησης τριφασικής σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας

Β.Κ. Κατσαρός¹, Μ. Τσαγκατάκης², Β. Γιακουμάκης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Η αξιολόγηση της διαγνωστικής ικανότητας της τριφασικής σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας (spiral CT) στην ανίχνευση και τον χαρακτηρισμό του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και η συνεισφορά της κάθε φάσης στη διάγνωση. **Υλικό-Μεθόδοι:** Τριανταέξι ασθενείς με την κλινική ή υπερηχογραφική υποψία ηπατοκυτταρικού καρκινώματος εξετάστηκαν με τριφασική spiral CT. Η εξέταση περιλάμβανε αρχικά μια απλή σάρωση της άνω κοιλίας και ανασύνθεση των εικόνων σε τομές πάχους 10 mm. Στη συνέχεια χορηγούνταν ενδοφλεβίως με τη βοήθεια μηχανικού εγχυτή 140 ml μη-ιονικού σκιαγραφικού μέσου και γινόταν τριπλή σάρωση (αρτηριακή - φλεβική φάση και φάση ισοδυνάμου) στην περιοχή του ήπατος με ανασύνθεση των εικόνων σε τομές πάχους 5 mm. **Αποτελέσματα:** Η spiral CT ανέδειξε συνολικά 56 εστίες, από τις οποίες οι 11 διαμέτρου <1 cm, 14 διαμέτρου 1,1 - 2 cm, 18 διαμέτρου 2,1 - 4 cm και 13 διαμέτρου >4 cm. Από το σύνολο των εστιών οι 52 (93%) απεικονίστηκαν στην αρτηριακή φάση, οι 46 (82%) στη φλεβική φάση και οι 45 (80,5%) στη φάση ισοδυνάμου. Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ αρτηριακής, φλεβικής και φάσης ισοδυνάμου. **Συμπεράσματα:** Η διαγνωστική αξία της τριφασικής spiral CT εξαρτάται από τη διάμετρο του όγκου. Η συνεισφορά της κάθε φάσης είναι σημαντική, με σημαντικότερη την αρτηριακή, για την τελική απεικονιστική διάγνωση. Η τριφασική spiral CT (αρτηριακή - φλεβική φάση και φάση ισοδυνάμου) συνιστάται για την διαγνωστική προσπέλαση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 1 (1):56-63.**

Εισαγωγή

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) αποτελεί το 80% των πρωτοπαθών κακοηθών νεο-

πλασιών του ήπατος και είναι ένας από τους συχνότερους καρκίνους σε όλον τον κόσμο¹. Είναι 4 φορές συχνότερο στους άνδρες από τις γυναίκες.

Υπάρχουν σημαντικές γεωγραφικές διαφορές στην συχνότητα εμφάνισης της νόσου. Τα

Τμήματα Υπολογιστικής Τομογραφίας, "Ευρωκλινική" Αθηνών¹, "Βιοϊατρική" Αλίμου²

υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης συναντώνται στην νότια Ασία και στην Αφρική νοτίως της Σαχάρας, όπου εκδηλώνονται 500 περιπτώσεις ανά 100.000 πληθυσμού, ενώ αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασία στην Κίνα². Στις δυτικές χώρες, η νόσος είναι λιγότερο συχνή, αλλά παρατηρείται αύξηση των περιστατικών λόγω της αύξησης της ιογενούς ηπατίτιδας C (HCV). Στις ΗΠΑ αναφέρονται 6.000-9.000 νέα περιστατικά κάθε χρόνο.

Κύριος προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση του ΗΚΚ είναι η κίρρωση του ήπατος³ με το 3-5% των κίρρωτικών ασθενών να εκδηλώνουν ΗΚΚ κάθε χρόνο, έτσι ώστε το ΗΚΚ να θεωρείται η φυσική εξέλιξη της κίρρωσης⁴. Στην Ιαπωνία η πιθανότητα ανάπτυξης ΗΚΚ σε μία τριετία ήταν 3,8% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα χωρίς κίρρωση, αλλά έφτανε το 12,5% σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και κίρρωση⁵. Άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ΗΚΚ, είναι οι ιοί της ηπατίτιδας (HBV, HCV, HDV), η έλλειψη α1-αντιθρυσίνης, η τυροσιναιμία, η πρωτοπαθής αιμοχρωμάτωση, η έκθεση σε καρκινογόνα (αφλατοξίνη, ανδρογόνα στεροειδή, οιστρογόνα, χλωριούχο δινύλιο) και η γενετική προδιάθεση.

Τυπικά το ΗΚΚ έχει φτωχή πρόγνωση, με τον χρόνο επιδίωξης από την στιγμή της διάγνωσης να φτάνει μερικούς μήνες. Μελέτες έδειξαν ότι λίγες περιπτώσεις ασθενών με ΗΚΚ μπορεί να διαγνωστούν σε πρώιμα στάδια, όταν η νόσος είναι πλέον επιδεκτική στην θεραπεία⁶. Η πρώιμη διάγνωση του ΗΚΚ σε ασθενείς με κίρρωση είναι σημαντική, γιατί ένας αυξημένος αριθμός περιστατικών, μπορεί τώρα να θεραπευθεί είτε με χειρουργική είτε με μη χειρουργική επεμβατική θεραπεία. Η επιτυχία της θεραπευτικής αντιμετώπισης, εξαρτάται από την γνώση του αριθμού και της θέσης των όγκων. Τα προηγούμενα χρόνια η προσεκτική παρακολούθηση των κίρρωτικών ασθενών με υπερηχογράφημα και μέτρηση της α-φετοπρωτεΐνης στον ορό, είχε σαν αποτέλεσμα την διάγνωση ενός αυξημένου αριθμού ΗΚΚ σε προκλινικό στάδιο^{7,8}. Γι' αυτό το λόγο, μια μη επεμβατική απεικονιστική μέθοδος, περισσότερο ευαίσθητη στην ανίχνευση του ΗΚΚ, όπως η Υπολογιστική Τομογραφία μπορεί να είναι πολύ χρήσιμη.

Η χρήση των σπειροειδών υπολογιστικών τομογράφων, μας έδωσε την σαφώς μεγαλύτερη δυνατότητα ανίχνευσης και χαρακτηρισμού εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος. Η δυνατότητα ταχείας σάρωσης του ήπατος, έχει σαν αποτέλεσμα την άριστη δυναμική σκιαγραφική μελέτη σε σχέση με τους συμβατικούς τομογράφους, με αποτέλεσμα την ευχερή τριφασική μελέτη της συμπεριφοράς εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος, κυρίως των υπεραγγειωμένων.

Υλικό-Μεθόδοι

Εξετάστηκαν 36 ασθενείς, 27 άνδρες και 9 γυναίκες, ηλικίας 58-85 ετών —μέσος όρος 67,5 έτη με τριφασική σπειροειδή υπολογιστική τομογραφία. Οι 7 ασθενείς είχαν διαγνωσμένο ΗΚΚ, οι 15 προσήλθαν με ιστορικό απώλειας βάρους και διαταραγμένο αιματολογικό έλεγχο του ήπατος, οι 6 με ιστορικό αλκοολικής κίρρωσης του ήπατος και 8 με την υποψία του ΗΚΚ μετά από τυχαίο υπερηχογραφικό έλεγχο.

Αρχικά, η εξέταση περιελάμβανε, μετά τη λήψη γαστρογραφίνης από του στόματος, μια σάρωση της άνω κοιλίας μέχρι και τους κάτω πόλους των νεφρών χωρίς ενδοφλέβια έγχυση σκιαγραφικού μέσου. Στη συνέχεια, επαναλαμβάνονταν η σάρωση στη περιοχή του ήπατος μετά την ενδοφλέβια χορήγηση διαλύματος 100 ml μη ιονικού σκιαγραφικού μέσου και 40 ml 0,9 NaCl με ρυθμό έγχυσης (flow rate) 4 ml/sec. Για την αρτηριακή φάση, η σάρωση άρχιζε (scan delay) 20 sec μετά την έναρξη της έγχυσης, για τη φλεβική φάση η σάρωση άρχιζε 60 sec μετά την έναρξη της έγχυσης, ενώ για τη φάση του ισοδυναμίου 300 sec μετά την έναρξη της έγχυσης.

Από τη μελέτη, εξαιρέθηκαν οι ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία στα ιωδιούχα σκιαγραφικά μέσα, νεφρική ανεπάρκεια (τιμή κρεατινίνης μεγαλύτερη των 2mg/dl), γνωστό ιστορικό αλλεργικού άσθματος, υπερθυρεοειδισμού ή υποψία αυτού.

Οι βλάβες ταξινομήθηκαν ανάλογα με το μέγεθός τους και την εντόπισή τους στο ήπαρ.

Σ' όλους τους ασθενείς έγινε ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΗΚΚ με διαδερμική βιοψία -υπό αξονικό τομογράφο- της μορφή τους βλάβης, ή τουλάχιστον σε μία, όταν

αφορούσε πολυεστιακή νόσο. Για την στατιστική ανάλυση της ανιχνευσιμότητας των ΗΚΚ με τις εικόνες της τριφασικής σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος χ^2 . Ως στατιστικά σημαντική διαφορά θεωρήθηκε το $p < 0,05$.

Αποτελέσματα

Δεν παρουσιάστηκε καμία σοβαρή αντίδραση μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού. Τρεις μόνον ασθενείς ανέφεραν αίσθημα καύσους κατά την διάρκεια της έγχυσης.

Στους 36 εξεταζόμενους ασθενείς, η τριφασική spiral CT, ανέδειξε συνολικά 56 εστίες. Οι εστίες αυτές ταξινομήθηκαν ανάλογα με την εντόπισή και το μέγεθος τους. Στο σύνολο των εξετασθέντων ασθενών δεν υπήρξαν περιπτώσεις ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων.

Οι εστίες που απεικονίστηκαν στο σύνολο της μελέτης, εντοπίστηκαν 21 στο τμήμα IV, 14 στο τμήμα V, 10 στο τμήμα VIII, ενώ 11 αφορούσαν πολυεστιακά ΗΚΚ.

Στο σύνολο των φάσεων ανιχνεύθηκαν 11 εστίες με διάμετρο μικρότερη του 1 cm, 14 εστίες με διάμετρο 1,1-2 cm, 18 εστίες με διάμετρο 2,1-4 cm και 13 εστίες με διάμετρο μεγαλύτερη

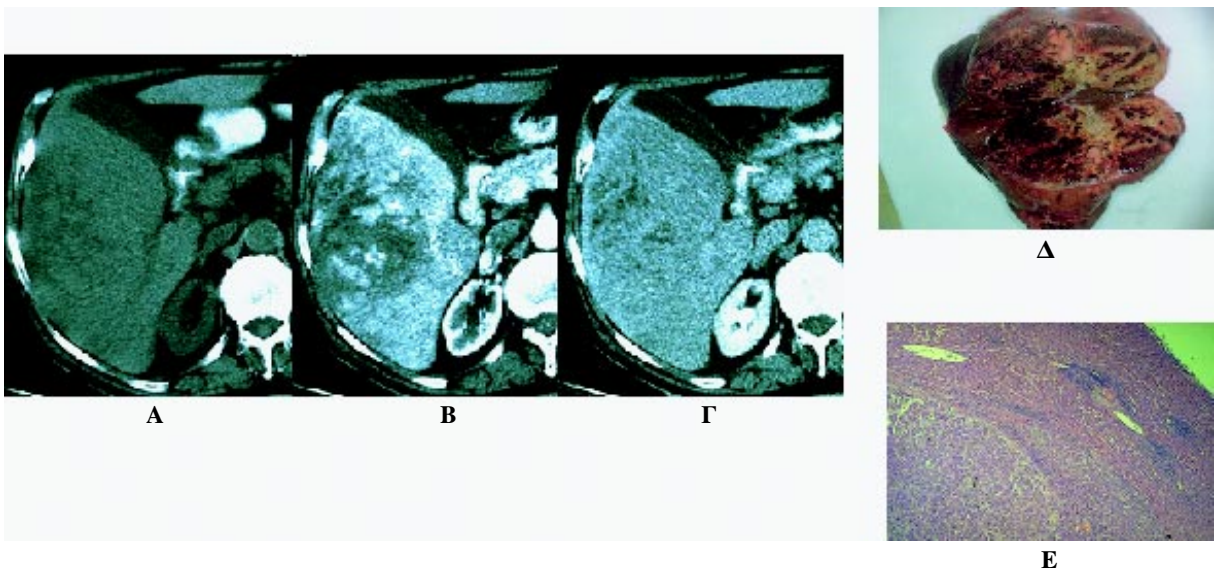
των 4 cm. Συνολικά αναδείχθηκαν 56 εστίες (Εικόνες 1 και 2).

Από αυτές στην αρτηριακή φάση αναδείχθηκαν 9 εστίες με διάμετρο μικρότερη του 1 cm, 12 εστίες με διάμετρο 1,1-2 cm, 18 εστίες με διάμετρο 2,1-4 cm και 13 εστίες με διάμετρο μεγαλύτερη των 4 cm. Συνολικά η αρτηριακή φάση ανέδειξε 52 εστίες (93%) (βλ. πίνακα 1 και διάγραμμα 1).

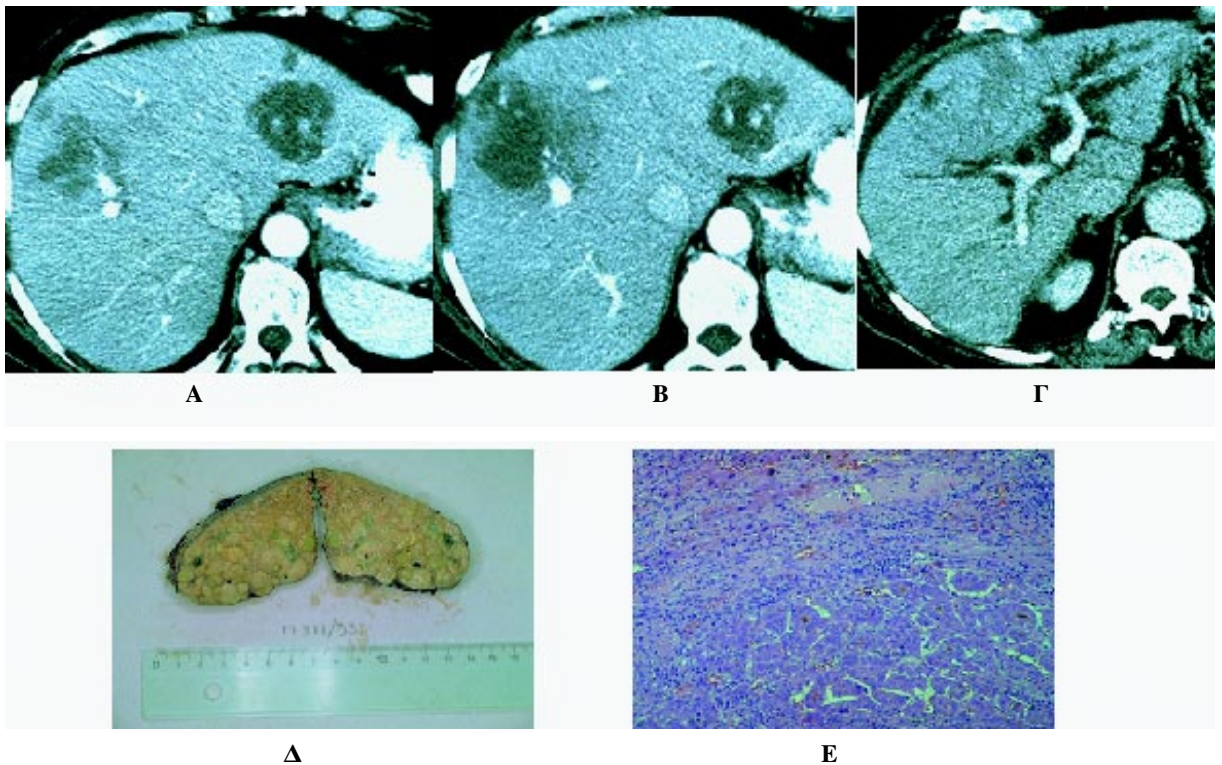
Στην φλεβική φάση αναδείχθηκαν 7 εστίες με διάμετρο μικρότερη του 1 cm, 8 εστίες με διάμετρο 1,1-2 cm, 18 εστίες με διάμετρο 2,1-4 cm και 13 εστίες με διάμετρο μεγαλύτερη των 4 cm. Συνολικά η φλεβική φάση ανέδειξε 46 εστίες (82%) (βλ. πίνακα 1 και διάγραμμα 1).

Στην φάση ισοδυναμίου αναδείχθηκαν 6 εστίες με διάμετρο μικρότερη του 1 cm, 9 εστίες με διάμετρο 1,1-2 cm, 17 εστίες με διάμετρο 2,1-4 cm και 13 εστίες με διάμετρο μεγαλύτερη των 4 cm. Συνολικά η φάση ισοδυναμίου ανέδειξε 45 εστίες (80,5%) (βλ. πίνακα και 1 διάγραμμα 1).

Συνολικά η απεικόνιση του ΗΚΚ στην αρτηριακή φάση αποδείχθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερη ($p < 0,0001$) τόσο από την πυλαία φλεβική φάση, όσο και από την φάση ισοδυναμίου.



Εικόνα 1 : Άνδρας 83 ετών με ΗΚΚ, χωρίς κίρρωση. Υπολογιστική Τομογραφία χωρίς ενδοφλέβιο έγχυση σκιαγραφικής ουσίας (Α), και μετά από ταχεία ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικής ουσίας με αυτόματο εγχυτή σε αρτηριακή (Β) και πυλαία φλεβική φάση (Γ). Μακροσκοπική εικόνα (Δ) και μικροσκοπικά ευρήματα (Ε)



Εικόνα 2 : Άνδρας 59 ετών με πολυεστιακό ΗΚΚ, σε έδαφος ηπατίτιδας C. Υπολογιστική Τομογραφία μετά από ενδοφλέβιο έγχυση σκιαγραφικής ουσίας σε αρτηριακή (Α, Β) και πυλαία φλεβική φάση (Γ). Μακροσκοπική εικόνα (Δ) και μικροσκοπικά ευρήματα (Ε)

Συζήτηση

Η αξιολόγηση των εστιακών παθήσεων του ήπατος παραμένει μια σοβαρή ένδειξη ελέγχου με υπολογιστική τομογραφία άνω κοιλίας. Μετά την έναρξη εφαρμογής της σπειροειδούς υπολογιστικής τομογραφίας έχουν δημοσιευθεί διάφορες μελέτες, οι οποίες αναφέρονται στη δόση του ιωδίου, τον όγκο του ιωδιούχου σκιαγραφικού μέσου και τις παραμέτρους έγχυσης, όσον αφορά τόσο την ενίσχυση του ήπατος όσο και την ανιχνευσιμότητα των ηπατικών αλλοιώσεων. Η σκιαγραφική αντίθεση μεταξύ ήπατος και αλλοίωσης - όγκου εξαρτάται από την εντόπιση της βλάβης, τη διάμετρο του όγκου, την αγγείωση της αλλοίωσης και την τεχνική της Υπολογιστικής Τομογραφίας⁹.

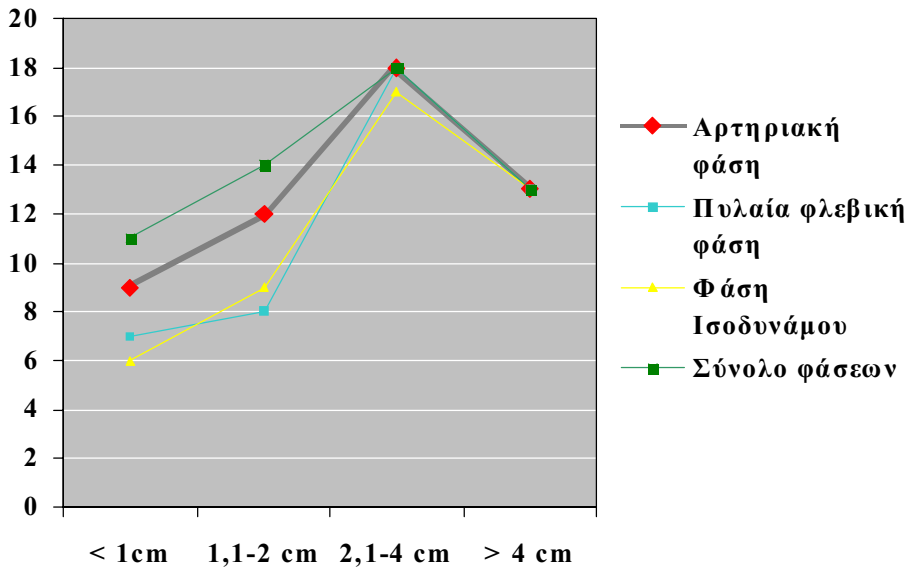
Από μια άλλη οπτική γωνία η προσεκτική σταδιοποίηση των ηπατικών όγκων αποτελεί τη βάση για την κατάλληλη επιλογή της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΗΚΚ. Γενικά σε συμπαγείς όγκους το αποτέλεσμα είναι

άμεσα συνυφασμένο με το στάδιο της νόσου. Οι ασθενείς που εμφανίζονται με πρόωμη νόσο υποβάλλονται σε χειρουργική αντιμετώπιση (συνήθως ορθοτοπική μεταμόσχευση ήπατος) και οι υπόλοιποι αντιμετωπίζονται είτε με διαδερμικές επεμβατικές τεχνικές (χημειοεμβολισμός, κρυοθεραπεία, έγχυση Lipiodol, αλκοόλης ή χρήση ραδιοσυχνοτήτων) με τη βοήθεια υπερήχων ή υπολογιστικού τομογράφου, είτε με την κατάλληλη χημειοθεραπεία¹⁰⁻¹⁵.

Ανάμεσα στις διαθέσιμες πλέον σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους, η σπειροειδής υπολογιστική τομογραφία (spiral CT) έχει αποδειχθεί ότι προσφέρει ανάλογη ευαισθησία με την υπολογιστική τομογραφία μετά από αρτηριακή πυλαιογραφία (CT arterial portography), την αρτηριογραφία της ηπατικής αρτηρίας και τον μαγνητικό συντονισμό μετά από ενδοφλέβιο έγχυση παραμαγνητικής ουσίας (contrast enhanced magnetic resonance imaging)¹⁶⁻¹⁷. Η ευαισθησία της τριφασικής spiral CT στην ανίχνευση

Πίνακας 1. Ταξινόμηση των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος, σε σχέση με το μέγεθός τους, σε καθεμία από τις τρεις φάσεις της μελέτης και στο σύνολό τους.

Διάμετρος όγκου	Αρτηριακή φάση	Πυλαία φλεβική φάση	Φάση ισοδυναμίου	Σύνολο φάσεων
< 1 cm	9	7	6	11
1,1-2 cm	12	8	9	14
2.1-4 cm	18	18	17	18
> 4 cm	13	13	13	13
Σύνολο	52 (93%)	46 (82%)	45 (80,5%)	56



Διάγραμμα 1. Ταξινόμηση των εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος, σε σχέση με το μέγεθός τους, σε καθεμία από τις τρεις φάσεις της μελέτης και στο σύνολό τους

ση και τον χαρακτηρισμό του ΗΚΚ έχει αναφερθεί σε μελέτες ότι φθάνει το 80-94 %^{16,18}. Σε όλες αυτές τις μελέτες ως “golden standard” θεωρούνται συνήθως τα διεγχειρητικά ευρήματα, τα παθολογοανατομικά ευρήματα ή τα ευρήματα μετά επανέλεγχο. Ανάλογα ποσοστά στις διάφορες φάσεις διαπιστώθηκαν και στο δικό μας υλικό.

Γενικώς, υπάρχει εξοικείωση των ακτινολόγων με τις διαγνωστικές και θεραπευτικές προκλήσεις ενός ΗΚΚ σε έδαφος κίρρωσης του ήπατος. Πολλοί ερευνητές, προερχόμενοι κυρίως από την Ασία, έχουν καθορίσει την αλληλουχία της καρκινογένεσης, ξεκινώντας από τους αναγεννητικούς όζους¹⁹, προοδευτικά εξελισσόμενους σε μεγαλύτερους δυσπλαστικούς όζους²⁰, οι οποίοι τελικά υφίστανται εξαλλαγή και μετατρέπονται σε ΗΚΚ. Με αυτόν τον μηχανισμό το ΗΚΚ

είναι συνήθως πολυεστιακό ή διάχυτο.

Παρόλο που αυτού του είδους οι όγκοι στην εποχή μας λόγω της εξέλιξης όλων των απεικονιστικών μεθόδων (US, CT και MRI)²¹, απεικονίζονται όταν είναι σχετικά μικροί σε μέγεθος, συνήθως δεν είναι θεραπευτικά εξαιρέσιμοι, γιατί δεν μπορεί να διατηρηθεί επαρκώς το ήπαρ, κυρίως λειτουργικά.

Σκοπός της μελέτης μας ήταν ο καθορισμός των κατάλληλων παραμέτρων στην υπολογιστική τομογραφία για την καλύτερη σκιαγράφιση και την ανίχνευση του πρωτοπαθούς ΗΚΚ ανεξάρτητα από προδιαθεσικούς παράγοντες και η συσχέτιση τόσο με το μέγεθος, την εντόπιση της δλάδης, όσο και με τα παθολογοανατομικά ευρήματα. Επίσης, μελετήσαμε τη συνεισφορά της καθεμίας φάσης στη διάγνωση του ΗΚΚ.

Η ακτινολογική εικόνα του ΗΚΚ ποικίλλει

ανάλογα με το έδαφος πάνω στο οποίο αναπτύσσεται. Οι Winston και συνεργάτες²² περιγράφουν τα χαρακτηριστικά του ΗΚΚ στην MRI σε 25 ασθενείς χωρίς κίρρωση συγκριτικά με 11 ασθενείς με κίρρωση του ήπατος. Παρατηρήθηκε ότι οι όγκοι ήταν σημαντικά μεγαλύτεροι στην ομάδα των μη κίρρωτικών ασθενών, εύρημα που επιβεβαιώνεται και από παθολογοανατομική αναφορά στο θέμα από τους Yamashita και συνεργάτες²³. Επίσης, σημειώθηκε η ύπαρξη ουλής στο 50% των ασθενών με ΗΚΚ χωρίς κίρρωση, εύρημα το οποίο αποτελεί διαφοροδιαγνωστική δυσκολία διάκρισης του “συμβατικού” ΗΚΚ από το ινοπεταλιώδες ΗΚΚ²².

Η αρτηριακή φάση στην υπολογιστική τομογραφία έχει αποδειχθεί ήδη από τη χρήση της συμβατικής δυναμικής τεχνικής, ότι είναι αποτελεσματική για την ανίχνευση του ΗΚΚ²⁴, όπως φαίνεται και από τα αποτελέσματά μας.

Ωστόσο το ΗΚΚ πρέπει να διακριθεί από άλλους υπεραγγειούμενους όγκους, ιδιαίτερα το ηπατοκυτταρικό αδένωμα και τις μεταστάσεις. Οι υπεραγγειούμενες μεταστάσεις συνήθως ανευρίσκονται σε ασθενείς με πρωτοπαθή νευροενδοκρινικό όγκο, καρκίνωμα θυρεοειδούς, καρκίνωμα νεφρού, μελάνωμα, και ορισμένες φορές σε καρκίνο του μαστού και του πνεύμονος ή σε χοριοκαρκίνωμα των ωοθηκών και είναι τις πε-

ρισσότερες φορές πολλαπλές εστίες και μικρότερες από το ΗΚΚ. Στους 11 ασθενείς της σειράς μας με πολυεστιακό ΗΚΚ συσχετίστηκαν τα ευρήματα της τριφασικής spiral CT με τον υπόλοιπο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο, ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα των μεταστάσεων²⁵.

Μπορεί να είναι πολύ δύσκολο ή αδύνατο να διαφοροδιαγνωσθεί το αδένωμα από το ΗΚΚ με βάση τα απεικονιστικά ευρήματα και μόνον, αλλά τα αδενώματα σχεδόν πάντα εμφανίζονται στα πλαίσια της ηπατοκυτταρικής διέγερσης από αντισυλληπτικά, αναβολικά στεροειδή ή διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων (εναπόθεση του γλυκογόνου ή σακχαρώδης διαθήκης)²⁶. Επιπλέον το αδένωμα σπανιότατα υφίσταται κακοήγη εξαλλαγή. Για αυτό το λόγο και επειδή τα μεγάλα αδενώματα είναι πολύ πιθανό να αιμορραγήσουν, αφαιρούνται χειρουργικώς.

Συμπερασματικά, η διαγνωστική αξία της τριφασικής spiral CT εξαρτάται από τη διάμετρο του όγκου. Η συνεισφορά της κάθε φάσης για την τελική απεικονιστική διάγνωση είναι σημαντική, με σημαντικότερη την αρτηριακή. Η τριφασική spiral CT (αρτηριακή - φλεβική φάση και φάση ισοδυνάμου) συνιστάται για την διαγνωστική προσπέλαση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

ABSTRACT

V.K. KATSAROS, M. TSAGATAKIS, V. GIAKOUMAKIS. **Assessment of triphasic spiral CT scan in diagnosis of hepatocellular carcinoma.**

Purpose: The evaluation of triphasic spiral - CT in the assessment of hepatocellular carcinoma and the contribution of each phase in the diagnosis. **Patients and Methods:** Thirty-six patients with a clinical or U/S suspicion of hepatocellular carcinoma were examined by spiral-CT. The examination included a scanning before and three phases (arterial, portal venous and equilibrium phase) after administration of intravenous contrast medium (120 ml non-ionic contrast with a power injector) in the anatomic region of the liver. The imaging findings were correlated with the pathological findings. **Results:** Spiral-CT demonstrated 56 lesions. Eleven of them had size smaller than 1 cm. 14 lesions 1,1-2 cm, 18 lesions 2,1-4 cm and 13 of them were bigger than 4 cm. Fifty-two lesions (93%) were shown on the arterial phase, 46 (82%) on the portal venous phase and 45 (80,5%) on the equilibrium phase. The statistical analysis showed significant difference between the arterial phase and the portal venous as well as the equilibrium phase. **Conclusions:** The detection rate of hepatocellular carcinoma with triphasic spiral CT depends on the size of tumor. The contribution of each phase,

especially the arterial dominant, is important for the final imaging diagnosis. Triphasic spiral CT (arterial, portal venous and equilibrium phase) is recommended for the evaluation of hepatocellular carcinoma. Forum of Clinical Oncology 2002, 1 (1):56-63.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Poon R.T.P. Risk factors, prevention, and management of postoperative recurrence after resection of hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2000, 232, 1-24.
2. Tang Z.Y. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Digestion* 1998, 59, 556-562.
3. Colombo M, De Franchis R, Del Ninno E et al. Hepatocellular carcinoma in Italian patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1991, 325; 675-680.
4. Oka H, Kurioka N, Kim N, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1990, 12:680-687.
5. Khakoo S.I. Management of chronic liver disease: Etiology, screening, and treatment of hepatocellular carcinoma. *Med Clin N Am* 1996, 80, 1121-1148.
6. Zoli M, Magalotti D, Bianchi G, et al. Efficacy of surveillance program for early detection of hepatocellular carcinoma. *Cancer* 1996, 78:977-85.
7. Sheu JC, Sung JL, Chen DS, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma by real-time sonography: a prospective study. *Cancer* 1985, 56:660-666.
8. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, et al. Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type B hepatitis: a prospective study. *Gastroenterology* 1986, 90:263-7.
9. Hänninen EL, Vogl TJ, Felfe R, et al. Detection of focal liver lesions at biphasic spiral CT: Randomized double blind study of the effect of iodine concentration in contrast materials. *Radiology* 2000, 216:403-409
10. Zacherl J, Pokieser P, Wrba F et al. Accuracy of multiphasic helical computed tomography and intraoperative sonography in patient undergoing orthotopic liver transplantation for hepatoma: What is the truth? *Ann Surg* 2002, 235:528-532
11. Bismuth M, Chiche L, Adam R et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993, 218:145-151
12. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15:270-285
13. Bartolozzi C, Lencioni R. Ethanol injection for the treatment of hepatic tumors. *Eur Radiol* 1996, 6:682-696
14. Bruix J. Treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1997, 25:259-262
15. Yamada R, Sato M, Kawabato M et al. Hepatic artery embolization in 120 patients with unresectable hepatoma. *Radiology* 1983, 148, 397-401
16. Bartolozzi C, Donati F, Cioni D et al. Mn-DDP-enhanced MRI vs dual-phase spiral CT in the detection of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Eur Radiol* 2000, 10:1697-1702
17. Choi D, Kim SH, Lee WJ et al. Preoperative detection of hepatocellular carcinoma. *AJR* 2001, 10:1697-1702
18. Jang HJ, Lim JH, Lee SJ et al. Hepatocellular carcinoma: Are combined CT during arterial portography and CT hepatic arteriography in addition to triple-phase helical CT all necessary for preoperative evaluation? *Radiology* 2000, 215:373-380
19. Kondo F, Ebara M, Sugiura N, et al. Histological features and clinical course of large regenerative nodules: evaluation of their precancerous potentiality. *Hepatology* 1990, 12:592-598.
20. Arakawa M, Kage M, Sugihara S, et al. Emergence of malignant lesions within an adenomatous hyperplastic nodule in a cirrhotic liver: observations in five cases. *Gastroenterology* 1986, 91:198-208.
21. Peterson MS, Baron RL, Marsh WJ, et al. Pretransplantation surveillance for possible hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: epidemiology and CT-based tumor detection rate in 430 cases with surgical pathologic correlation. *Radiology* 2000, 217:743-749.
22. Winston CB, Schwartz LH, Fong Y, et al. Hepatocellular carcinoma: MR imaging findings in cirrhotic livers and non-cirrhotic livers. *Radiology* 1999, 210:75-79.
23. Yamashita Y, Takahashi M, Baba Y, et al. Hepa-

- tocellular carcinoma with or without cirrhosis: a comparison of CT and angiographic presentations in the United States and Japan. *Abdom Imaging* 1993, 18:168-175.
24. Cho JS, Kwag JG, Oh YR, et al. Detection and characterization of hepatocellular carcinoma: Value of dynamic CT during the arterial dominant phase with uniphasic contrast medium injection. *JCAT* 1996, 20:128-134
25. Brancatelli G, Federle MP, Grazioli L, Carr BI. Hepatocellular Carcinoma in Non-cirrhotic Liver: CT, Clinical, and Pathologic Findings in 39 U.S. Residents. *Radiology* 2002, 222:89-94.
26. Ichikawa T, Federle MP, Grazioli L, Nalesnik M. Hepatocellular adenoma: multiphasic CT and histopathologic findings in 25 patients. *Radiology* 2000, 214:861-868.

Τα οικονομικά της υγείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου: Βασικές έννοιες και τρέχουσα προβληματική

Χριστίνα Β. Οικονομοπούλου*¹, Παναγιώτης Πρεζεράκος²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος εξακολουθεί να παραμένει κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο για τις αναπτυσσόμενες όσο και για τις αναπτυσσόμενες χώρες. Το ενδιαφέρον σχετικά με το κόστος της αντιμετώπισής του αυξάνεται συνεχώς και η οικονομική διάσταση των παρεχομένων υπηρεσιών διαδραματίζει πλέον ουσιαστικό ρόλο. Προς αυτή την κατεύθυνση τα Οικονομικά της Υγείας, ως υποστηρικτικό εργαλείο και μέσο, μπορούν να αποτελέσουν ένα ακόμη όπλο στη μάχη κατά του καρκίνου. Βασικός σκοπός μίας οικονομικής αξιολόγησης είναι ο προσδιορισμός, η μέτρηση, η αξιολόγηση και η εκτίμηση του κόστους και του οφέλους από τις διάφορες επί μέρους εναλλακτικές λύσεις και προσεγγίσεις. Από την οικονομική αξιολόγηση μπορούν να προκύψουν χρήσιμες πληροφορίες για τους ασχολούμενους με την πολιτική υγείας, για την φαρμακευτική βιομηχανία, για τους επαγγελματίες υγείας αλλά και για τους άμεσα ενδιαφερόμενους ασθενείς και χρήστες του συστήματος υγείας. Βασικός στόχος παραμένει η βελτίωση της ποιότητας και της αποτελεσματικότητας και η εξασφάλιση των απαραίτητων οικονομικών πόρων για την αντιμετώπιση του καρκίνου. **Λέξεις-κλειδιά:** Καρκίνος, Οικονομικά της Υγείας, Κόστος, Οικονομικές Αναλύσεις *Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 1 (1):64-72.*

¹Στέλεχος Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας Ph.D., Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur. ²RN, MSc, Ph.D., Κέντρο Επαγγελματικής Κατάρτισης ΝΝΘΑ "Σωτηρία". Βασ. Σοφίας 127 - 115 21 Αθήνα, Τηλ. 6478815, Fax. 6423498. Email: oikonomopoulou@mail.pasteur.gr

***Παρουσίαση συγγραφέα.** Η Χριστίνα Οικονομοπούλου είναι Στέλεχος Διοίκησης, στο Ελληνικό Ινστιτούτο Παστέρ. Παράλληλα διδάσκει στο Δημοκριτείο Πανεπιστήμιο Θράκης, στο Τμήμα Κοινωνικής Διοίκησης και στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα "Μάστερ Διοίκησης Υπηρεσιών Υγείας" της Νοσηλευτικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών. Έχει σπουδάσει Διοίκηση Νοσοκομείων και

Δημόσια Διοίκηση. Σε μεταπτυχιακό επίπεδο έχει δίπλωμα (Master) από το Τμήμα Διοικητικών Διευθυντών Νοσοκομείων της Εθνικής Σχολής Δημόσιας Υγείας (ΕΣΔΥ) και έχει μετακλαιδευτεί στη Γαλλία ως υπότροφος της ΕΟΚ και του Συμβουλίου της Ευρώπης σε θέματα Οργάνωσης Υπηρεσιών Υγείας. Έχει δραστηριοποιηθεί στην "Ευρωπαϊκή Ένωση Νέων Μάνατζερ Υγείας", ως ιδρυτικό μέλος, μέλος του Συμβουλίου Εθνικών Αντιπροσώπων και πρόεδρος του Ελληνικού τμήματος, για τρεις συνεχείς θητείες και εν συνεχεία στο Ευρωπαϊκό Φόρουμ Μάνατζερ Υγείας, του οποίου και χρημάτισε εκλεγμένη πρόεδρος σε Ευρωπαϊκό επίπεδο, τη διετία 1996-1998.

Η Υγεία δεν έχει Τιμή. Έχει όμως Κόστος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα οικονομικά της Υγείας, σχετικά πρόσφατος κλάδος της οικονομικής επιστήμης, ασχολούνται με τη μελέτη των μηχανισμών παραγωγής, διανομής και κατανάλωσης αγαθών και υπηρεσιών υγείας και την αναζήτηση της άριστης κατανομής των σπάνιων πόρων προς όφελος του κοινωνικού συνόλου.

Οι οικονομολόγοι που ασχολούνται με τα θέματα υγείας έχουν την ίδια επιθυμία και επιδίωξη με τους άλλους επαγγελματίες υγείας: τη βελτίωση της υγείας των πολιτών. Απλώς οι οικονομολόγοι ταυτόχρονα με το στόχο αυτό, λαμβάνουν υπόψη τους και το γεγονός των διαθέσιμων προς τούτο πόρων, οι οποίοι συνήθως είναι περιορισμένοι. Αυτή η αντίληψη είναι σε πλήρη αντίθεση με την άποψη ενός κλινικού γιατρού, του οποίου στόχος είναι η βελτίωση της κατάστασης της υγείας κάθε ενός από τους ασθενείς του ανεξάρτητα από τις επιπτώσεις που κάτι τέτοιο μπορεί να έχει στους άλλους ασθενείς ή στο κοινωνικό σύνολο. Αυτή η διαφορά οπτικής επεξηγεί και γιατί πολλοί γιατροί αντιδρούν στη χρήση μεθόδων οικονομικής ανάλυσης. Έτσι, αρκετοί γιατροί αντιλαμβάνονται τα οικονομικά και γενικότερα την εμπλοκή των οικονομολόγων ως ένα τρόπο ελέγχου της δραστηριότητάς τους. Συχνά μάλιστα θεωρούν ανήθικη τη λήψη αποφάσεων με κριτήριο το κόστος μίας θεραπευτικής παρέμβασης¹.

Ωστόσο είναι εξίσου ανήθικο να παίρνουμε αποφάσεις οι οποίες έχουν άμεσα ή έμμεσα αρνητική επίδραση και στερούν πόρους και μέσα από τη θεραπεία άλλων. Σίγουρα είναι δύσκολο να εξισορροπήσουμε αυτούς τους εκ των πραγμάτων αντικρουόμενους ρόλους, όμως είναι απαραίτητο για τους γιατρούς να συμμετέχουν ενεργά σε τέτοιου είδους συζητήσεις και να καταθέτουν τη δική τους προβληματική σχετικά με το κόστος και την άριστη χρησιμοποίηση των πόρων^{2,3,4}.

Σ' ότι αφορά ειδικότερα στον καρκίνο, το ζήτημα της εξεύρεσης πόρων για την αντιμετώπισή του, μας απασχολεί τα τελευταία χρόνια και όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Franco Cavalli - Διευθυντής του Oncology Institute of Southern Switzerland, Αρχισυντάκτης του An-

nals of Oncology, και μέλος του Ελβετικού Κοινοβουλίου -, στο επετειακό τεύχος του Lancet για το 2000, θα μας συνοδεύσει στο μέλλον. Μάλιστα το πρόβλημα θα αφορά εξίσου στις αναπτυσσόμενες αλλά και στις ανεπτυγμένες χώρες. Στις μεν αναπτυσσόμενες δεδομένου ότι οι διαθέσιμοι προϋπολογισμοί είναι ήδη περιορισμένοι, στις δε ανεπτυγμένες λόγω της αυξανόμενης επίπτωσης, της γήρανσης του πληθυσμού και του υψηλού κόστους των νέων θεραπειών⁵.

Αυτό συνεπάγεται αυξημένη μία αυξημένη ευθύνη για την αποτελεσματικότητα των πόρων που διατίθενται στον τομέα αυτό. Σ' αυτή την κατεύθυνση η αξιοποίηση των μεθόδων της οικονομικής ανάλυσης μπορούν να αποδειχθούν χρήσιμο εργαλείο. Το ζητούμενο δεν είναι ο περιορισμός του κόστους των προσφερομένων φροντίδων αλλά η καλύτερη δυνατή αξιοποίηση των πόρων για την κάλυψη ενός ευρύτατου φάσματος υπηρεσιών που περιλαμβάνουν την ενημέρωση, την πρόληψη, την ανίχνευση και έγκαιρη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και την υποστηρικτική αγωγή για ένα μεγάλο αριθμό συνανθρώπων μας^{6,7}.

Η ΕΞΕΛΙΞΗ ΤΩΝ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΩΝ

Η ίδρυση και επέκταση των συστημάτων υγείας, στη διάρκεια του 20^{ου} αιώνα, χαρακτηρίστηκε από τρεις φάσεις, οι οποίες χαρακτηρίστηκαν αντίστοιχα ως η πρώτη, δεύτερη και τρίτη επανάσταση⁸.

Η πρώτη φάση ξεκίνησε μετά το Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο (τέλος δεκαετίας 1940, αρχές δεκαετίας '50 και χαρακτηρίστηκε ως η **Εποχή της Επέκτασης (Era of Expansion)**. Κύριο χαρακτηριστικό η μεγάλη ανάπτυξη των νοσοκομειακών μονάδων, η αύξηση του αριθμού των επαγγελματιών υγείας, οι τεχνολογικές και επιστημονικές επιτεύξεις και η επέκταση της ασφαλιστικής κάλυψης, στο σύνολο των πολιτών. Στην Ευρώπη, η οικονομική ανάπτυξη της εποχής αλλά και τα κοινωνικά και πολιτικά συστήματα που επεκράτησαν, ενίσχυσαν την έννοια του "Κράτους Πρόνοιας" και οδήγησαν στη δημιουργία Εθνικών Συστημάτων Υγείας, με πρώτο μεταξύ αυτών το National Health System, της Μεγά-

λης Βρετανίας. Ακόμη και στις ΗΠΑ, κυριάρχησε το πρόβλημα της πρόσβασης των πολιτών στις υπηρεσίες υγείας, και ιδρύθηκαν οι ασφαλιστικοί οργανισμοί Medicaid και Medicare.

Η δεύτερη περίοδος, αποκαλείται ως η εποχή της **Επανάστασης των Ασφαλιστικών Οργανισμών (The Revolt of Payers)** ή **Εποχή Συγκράτησης του Κόστους (Era of Cost Containment)**. Τα νέα συστήματα ασφάλισης σε συνδυασμό με το μεγάλο αριθμό νοσηλευτικών κλινών και εξειδικευμένων ιατρών, η γήρανση του πληθυσμού, οι αλλαγές στη νοσολογική κλίμακα και η πρόοδος στην βιοτεχνολογία οδήγησαν στη διόγκωση του κόστους των υπηρεσιών και στην ανάγκη για όλο και μεγαλύτερες δαπάνες για τον τομέα της υγείας. Θα πρέπει μάλιστα να σημειώσουμε ότι συχνά η αύξηση αυτή των δαπανών δεν επέφερε αντίστοιχες βελτιώσεις στους δείκτες υγείας (θνησιμότητα, νοσηρότητα, προσδόκιμο επιβίωσης, θρεφτική θνησιμότητα κλπ.). Η **εκλογικευμένη θέσπιση προτεραιοτήτων (rationing)** έγινε πλέον ανάγκη. Την ανάγκη αυτή επέτειναν οι δύο πετρελαϊκές κρίσεις που χαρακτήρισαν την δεκαετία του 1970. Αποτέλεσμα η αλλαγή στην οργάνωση και τον τρόπο χρηματοδότησης των Υπηρεσιών Υγείας. Η **διαχειριζόμενη φροντίδα υγείας (managed care)** με την επικράτηση των **Οργανισμών Διατήρησης Υγείας (Health Maintenance Organizations- HMO's)** και η αποζημίωση των νοσοκομείων με το σύστημα των **Διαγνωστικώς Συσχετιζόμενων Ομάδων Ασθενών (Diagnosis Related Groups – DRG's)** αποτελούν τις σημαντικότερες καινοτομίες ανάμεσα σε αρκετές από τις προτεινόμενες μεθόδους για την επίλυση του προβλήματος.

Από το τέλος της δεκαετίας του 1980, ξεκινά η **Εποχή της Αξιολόγησης και της Υπευθυνότητας (Era of Assessment and Accountability)** ή η **Εποχή της Αποτελεσματικότητας (Era of Effectiveness)**. Το κράτος που επιδοτεί τη λειτουργία των δημόσιων νοσοκομείων, οι διοικήσεις των νοσοκομείων, η κοινωνική και ιδιωτική ασφάλιση που καλύπτουν το άμεσο και έμμεσο κόστος, οι ασθενείς και οι οικογένειές τους που συχνά επιβαρύνονται με επιπλέον έξοδα, οι γιατροί και οι λοιποί επαγγελματίες υγείας, συμφωνούν στο ότι πρέπει να αναπτύξουμε περαιτέρω τις γνώσεις μας σχετικά με την αποτελεσματικότητα των υπη-

ρεσιών υγείας και των επιμέρους θεραπευτικών προσεγγίσεων. Έτσι οι μεν “*παραγωγοί*” των υπηρεσιών υγείας θα έχουν στη διάθεσή τους καλύτερη πληροφόρηση για τη λήψη των αποφάσεών τους, κατευθυντήριες οδηγίες για την άσκηση του κλινικού τους έργου και μεγαλύτερη προστασία για την αποφυγή βλάβης στον ασθενή, οι δε “*καταναλωτές*”, στη συγκεκριμένη περίπτωση οι ασθενείς και γενικότερα αυτοί οι οποίοι χρησιμοποιούν τις υπηρεσίες θα μπορούν να αποφασίζουν σχετικά με το τι και πόσο είναι διατεθειμένοι να καταβάλλουν για την κάλυψη των αναγκών τους καθώς και για την ποιότητα των υπηρεσιών που τους προσφέρονται.

Η ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗ ΣΤΗΝ ΥΠΗΡΕΣΙΑ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

Βασικές έννοιες και ορισμοί

Το κόστος (cost). Το κόστος μίας νόσου (*cost of illness*) ισοδυναμεί με το κόστος των κοινωνικών πόρων, οι οποίοι απορροφήθηκαν, κατέστησαν αδρανείς ή χάθηκαν εξαιτίας αυτής της νόσου⁹.

Ιδιαίτερη σημασία αποκτά η διάκριση του κόστους αυτού σε **άμεσο (direct cost)** και **έμμεσο κόστος (indirect cost)**. Το άμεσο κόστος αφορά τα στοιχεία εκείνα τα οποία σχετίζονται άμεσα με τη θεραπεία της νόσου. Εξίσου σημαντικό όμως είναι το **έμμεσο ή κοινωνικό κόστος** κι αφορά μία σειρά συνεπειών στην οικονομία εξαιτίας της νοσηρότητας και της πρόωρης θνησιμότητας που επιφέρει η νόσος. Κι όμως το έμμεσο κόστος σπάνια λαμβάνεται υπόψη στον καθορισμό της υγειονομικής πολιτικής^{9,10}.

Το άμεσο κόστος περιλαμβάνει το κόστος των υγειονομικών υπηρεσιών που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της νόσου και μπορεί να αναλυθεί σε: κόστος νοσοκομειακής περίθαλψης, εξω-νοσοκομειακής περίθαλψης, κλπ. Για τις ανάγκες των εκάστοτε αναλύσεων μπορούμε να έχουμε περαιτέρω διακρίσεις, όπως πχ: Κόστος χειρουργικής επέμβασης, κόστος φαρμακευτικής αγωγής, κόστος νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Φροντίδας, κλπ.

Το κόστος κάθε ιατρικής παρέμβασης, νοσηλείας κλπ. καθορίζεται από επιμέρους παραμέ-

τρος όπως: ανθρώπινοι πόροι, φάρμακα και υγειονομικό υλικό, αλλά και δαπάνες συντήρησης και λειτουργίας μηχανημάτων και κτιριακών εγκαταστάσεων, διοικητικά έξοδα, κλπ. Έτσι, τα τελευταία χρόνια έχει επικρατήσει η διάκριση ανάμεσα σε **άμεσο ιατρικό (direct medical cost)** και **μη ιατρικό κόστος (direct non-medical cost)**.

Η εκτίμηση του κόστους θα ήταν ατελής χωρίς την επιβάρυνση στους οικογενειακούς προϋπολογισμούς που σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με την παρουσία της νόσου. Τέτοιες δαπάνες που συνήθως δεν καλύπτονται από τα ασφαλιστικά ταμεία, αφορούν σε: πληρωμή συμμετοχής σε ιατρικές εξετάσεις ή φάρμακα, καταβολή διαφοράς για αλλαγή θέσης νοσηλείας, έξοδα μετακινήσεων, έξοδα για βελτιωμένη διατροφή ή επιπλέον ανάγκες που προκύπτουν από τη νόσο, έξοδα συνοδών, απώλεια εργασίας για μέλη της οικογένειας, κλπ. Τέτοιου είδους δαπάνες συχνά επηρεάζουν την περίθαλψη των καρκινοπαθών και θα πρέπει να έχουμε την ικανότητα και την ευαισθησία να πάρουμε μέτρα για την αντιμετώπισή τους^{11,12}.

Τέλος ιδιαίτερη σημασία έχει και η αναφορά μας στο αποκαλούμενο **“αυσιβλήτο κόστος” (Intangible cost)**. Δηλαδή το κόστος που δεν μπορεί εύκολα να εκφραστεί με ποσοτικούς όρους όπως π.χ. ο πόνος και η ψυχική οδύνη¹³.

Το “προϊόν” των υπηρεσιών υγείας. Το αποτέλεσμα (output-outcome) μιας νοσηλείας ή μιας απλής ιατρικής πράξης είναι πολυπαραγοντικό (multi-product) και θα πρέπει να επισημάνουμε ότι ο ορισμός και η μέτρησή του παρουσιάζουν πολλά μεθοδολογικά προβλήματα^{14,15}.

Συνήθως αναφερόμαστε στο **“τελικό προϊόν” (outcome)** και στο **“μετρήσιμο προϊόν” (throughput)** ή στα **“ενδιάμεσα προϊόντα”, (intermediate outputs)**, μίας υγειονομικής παρέμβασης.

Σύμφωνα με την συστηματική προσέγγιση των Konentz και Ο’ Donell^{8,16} η παροχή υπηρεσιών υγείας, μπορεί σχηματικά να αποδοθεί ως: Εισροές-Παραγωγική Διαδικασία-Εκροές-Τελική Έκβαση.

Οι εισροές (Inputs), είναι οι παραγωγικοί πόροι που χρησιμοποιούνται, πχ ιατρικό προσωπικό, εγκαταστάσεις, φάρμακα, βιοϊατρικός εξοπλισμός, κλπ.

Η διαδικασία (process) αφορά στις ενέργειες, στις δράσεις μέσω των οποίων οι εισροές μετατρέπονται σε εκροές π.χ. θεραπευτικά πρωτόκολλα, χρήση νοσηλευτικών κλινών, κλπ).

Οι εκροές (outputs ή throughputs) ή ενδιάμεσα εκροές (intermediate outputs)

είναι τα μετρήσιμα προϊόντα, τα οποία συνδέονται με τις εισροές (πχ. αριθμός χειρουργικών επεμβάσεων, ημέρες νοσηλείας, κλπ).

Τα **αποτελέσματα (outcomes)** είναι ουσιαστικά οι αλλαγές στο επίπεδο υγείας ή τα **τελικά στάδια, (end-points)** τα οποία όμως -και εδώ είναι η βασική διαφορά τους με τα ενδιάμεσα προϊόντα-, δεν συνδέονται υποχρεωτικά με τις εισροές, τις εκροές ή τη διαδικασία του συστήματος υγείας (όπως π.χ. η νοσηρότητα ή η θνησιμότητα).

Τρόποι Μέτρησης του Κόστους των Υπηρεσιών Υγείας

Η οικονομική ανάλυση της ιατρικής τεχνολογίας ή της ιατρικής φροντίδας αξιολογεί μία ιατρική υπηρεσία συγκρίνοντας το χρηματικό κόστος με το αντίστοιχο κέρδος που επιτεύχθηκε (*Ανάλυση Κόστους-Ωφέλους * Cost-Benefit Analysis, CBA*), με το να μετρά το οικονομικό χρηματικό κόστος της και να το συγκρίνει με τα αποτελέσματα (*Ανάλυση Κόστους-Αποτελεσματικότητας * Cost-Effectiveness Analysis, CEA*), καθώς και σε σχέση με τη χρησιμότητα ή ποιοτικά αποτελέσματα (*Ανάλυση Κόστους-Χρησιμότητας, (Cost-Utility Analysis, CUA)* ή απλώς υπολογίζοντας το κόστος των πόρων που καταναλώθηκαν (προσδιορισμός κόστους, *Ανάλυση Κόστους Cost Analysis, Cost Identification Analysis, CA*).¹³ Κύριος στόχος των οικονομικών αναλύσεων είναι η μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητας όχι αναγκαστικά η μείωση των δαπανών.

Η Παραγωγικότητα (productivity)

Η παραγωγικότητα (*productivity*) ορίζεται ως ο λόγος του προϊόντος το οποίο παράγεται προς το σύνολο των εισροών (πόρων) οι οποίοι χρησιμοποιήθηκαν.

Η Αποτελεσματικότητα (effectiveness)

Η αποτελεσματικότητα μετρά το βαθμό στον οποίο μπορεί να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα μιας ιατρικής παρέμβασης κάτω από τις συνηθισμένες συνθήκες.

Η Αποδοτικότητα (efficiency)

Αναφέρεται στην άριστη αξιοποίηση των υαρχόντων πόρων, ώστε με δεδομένους πόρους και ικανότητες να επιτυγχάνεται η μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Η αποδοτικότητα (*efficiency*) των υπηρεσιών υγείας όσον αφορά το οικονομικό μέρος μετράται σε μακρο-επίπεδο (*macro-economic efficiency*) με βάση την αναλογία δαπανών υγείας ως ποσοστό του ΑΕΠ και σε μικρο-επίπεδο (*micro-economic efficiency*) ανάλογα με τον εκ των προτέρων καθορισμένο δείκτη αποτελέσματος ή απόδοσης είτε ενός συγκεκριμένου “παραγωγού”, π.χ. του γιατρού, είτε ενός οργανωμένου συνόλου υπηρεσιών π.χ. νοσοκομείου, κλινικής κλπ. Η αξιολόγηση της αποδοτικότητας αφορά συνήθως στη διερεύνηση εναλλακτικών λύσεων για την άριστη κατανομή των πόρων. Έτσι, η αξιολόγηση βασίζεται στη διεπιστημονική προσέγγιση προσπαθώντας να διακρίνει και να συνενώσει όλες τις πτυχές (ιατρική, διοικητική, οικονομική κλπ.) και παράλληλα να αντλήσει πληροφορίες και εργαλεία για τη μέτρησή της.

Μέθοδοι εκτίμησης της αποτελεσματικότητας.

Οι μέθοδοι που συνήθως χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της αποτελεσματικότητας, είναι:

- Οι επιδημιολογικές μελέτες (Μελέτες Παρατήρησης).
- Οι Τυχαιοποιημένες Ελεγχόμενες Δοκιμές (Randomized Controlled Trials, RCTs).
- Οι μέθοδοι σύνθεσης (Μετα-αναλύσεις)

Βέβαια η παροχή υπηρεσιών υγείας, δεν αξιολογείται στη λογική αυστηρών οικονομικών προσεγγίσεων και αναλύσεων κόστους αλλά είναι ένα ευρύτερο ζήτημα όπου εξίσου σημαντική θέση καταλαμβάνουν παράμετροι όπως: Προσπελασιμότητα, Ισότητα, Σχετικότητα ως προς τις ανάγκες, Ηθική φροντίδα, Δίκαιη κατανομή, Κοινωνική αποδοχή, κλπ.¹⁷.

νική αποδοχή, κλπ.¹⁷.

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑΤΑ ΚΑΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΟ ΧΩΡΟ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Και στον καρκίνο, όπως σε όλες τις ασθένειες, για την αξιολόγηση μίας θεραπευτικής παρέμβασης, χρησιμοποιείται κατ’ αρχήν η **επιβίωση**. Συνεπώς η **παράταση της ζωής**, το “**να προσθέσουμε χρόνια στη ζωή**” αποτελεί πρώτη επιδίωξη και κατ’ αντιστοιχία η παράταση αυτή, σε συνδυασμό με τους πόρους που χρησιμοποιήθηκαν, αξιολογεί τις διαφορετικές θεραπευτικές προσεγγίσεις.

Οι ιδιαιτερότητες όμως του καρκίνου και κυρίως δύο σημαντικοί παράμετροι που έχουν να κάνουν με το πρόβλημα του πόνου και την τοξικότητα της θεραπείας καθιστούν εξίσου σημαντική την “**ποιότητα ζωής**”. Στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου σημαντικές παράμετροι για την αξιολόγηση αποτελούν όχι μόνο η επιβίωση αλλά η **επιβίωση χωρίς νόσο (disease-free survival)**, και η ποιότητα ζωής προστιθέμενων ετών (**QUALY’s**)¹⁸.

Η παράμετρος της ποιότητας ζωής, μέσω της των **QUALY’s (προστιθέμενα έτη ποιοτικής ζωής)**, χρησιμοποιείται τόσο για την εκτίμηση των θεραπευτικών παρεμβάσεων όσο και της υποστηρικτικής αγωγή. Ο δείκτης αυτός συνδυάζει ποσοτικά και ποιοτικά στοιχεία, ο υπολογισμός του όμως παρουσιάζει πολλές εγγενείς αδυναμίες και μεθοδολογικά προβλήματα^{19,20}.

Εναλλακτικές μέθοδοι για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής, κυρίως στις κλινικές μελέτες, αποτελούν τα “**ισοδύναμα έτη υγείας**” (**healthy years equivalent, HYE**), ενώ μία σχετικά νέα μέθοδος για την περιγραφή της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια διαφορετικών καταστάσεων υγείας είναι η Q-TWiST ανάλυση¹⁹.

Η Υπηρεσία Στατιστικής του Καναδά έχει αναπτύξει ένα μοντέλο για την εκτίμηση του κόστους (Statistics Canada’s POpulation HEalth Model (POHEM)). Το μοντέλο αυτό περιλαμβάνει στοιχεία σχετικά με τις διαγνωστικές μεθόδους, τη θεραπεία, τη χρήση των πόρων και το άμεσο κόστος. Στα αποτελέσματα μετρούνται τα **κερδισμένα έτη ζωής (life-year gained, LYG)**. Η μέθοδος αυτή έχει χρησιμοποιηθεί τόσο για

την εκτίμηση του κόστους νοσηλείας, επιμέρους θεραπευτικών επεμβάσεων όσο και για την ανάλυση ανάλυση κόστους αποτελεσματικότητας σε κλινικές μελέτες²¹.

Οι Gross et al., προτείνουν τα “προστιθέμενα έτη ανάπηρης ζωής” *disability-adjusted life-years*). Ένα προστιθέμενο έτος ανάπηρης ζωής ορίζεται ως ένα χαμένο έτος υγιούς ζωής εξαιτίας της νόσου²².

ΠΡΟΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ SCREENING

Η πρακτική της ευρείας εφαρμογής προσυμπτωματικού ελέγχου (screening) σε αρκετές περιπτώσεις καρκίνου, κυρίως όμως στον καρκίνο του μαστού και του τραχήλου της μήτρας για τις γυναίκες, στον καρκίνο του προστάτη για τους άνδρες, καθώς και για τον καρκίνο του παχέως εντέρου και για τα δύο φύλα, υπόκειται σε συστηματική οικονομική αξιολόγηση²³⁻²⁹.

Άμεσα υπολογίζονται το **κόστος ανά εξεταζόμενο**, το **κόστος ανά εντοπιζόμενο καρκίνο**, **συνολικό κόστος του προγράμματος**. Έμμεσα αξιολογούνται στοιχεία όπως: **κόστος ανά κερδισμένο έτος ζωής** και **έτη κερδισμένης ζωής**^{27,28}.

Ο υπολογισμός δεν στερείται δυσκολιών δεδομένου ότι αρκετές οικονομικές αξιολογήσεις εκτιμήσεις της ιατρικής πρακτικής κρίνονται αναξιόπιστες και δεν χρησιμοποιούν τις κατάλληλες αναλυτικές τεχνικές²³. Τέλος, ενδιαφέρον ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι συγκριτικές αξιολογήσεις μεταξύ διαφορετικών ευρωπαϊκών χωρών και οι παρατηρούμενες διαφορές και διακυμάνσεις τόσο στο κόστος όσο και στα αποτελέσματα^{24,29}.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η νοσοκομειακή θεραπεία, απορροφά το σημαντικότερο ποσοστό των δαπανών για την αντιμετώπιση του καρκίνου. Το πρώτο σημείο που πρέπει να επισημανθεί είναι η παρατηρούμενη μεγάλη διακύμανση στην θεραπευτική πρακτική και οι αντίστοιχες επιπτώσεις στη χρήση των πόρων και την ποιότητα της περίθαλψης^{30,31}.

Η **τυποποίηση** μέσω ευρύτερα αποδεκτών **πρωτοκόλλων θεραπείας**^{32,33}, καθώς και σύγχρο-

νες τεχνικές μορφές κλινικού μάντζμεντ όπως: **clinical guidelines, clinical pathways, disease management**³⁴, είναι σε θέση να εξασφαλίσουν επιστημονικά τεκμηριωμένη διαδικασία παροχής φροντίδας με θετικά αποτελέσματα για τον ασθενή ενώ παράλληλα περιορίζουν τη μεταβλητότητα και αυξάνουν την αποτελεσματικότητα.

Οι περισσότερες μελέτες αφορούν τους συχνότερα εμφανιζόμενους καρκίνους καθώς και αυτούς των οποίων η αντιμετώπιση απορροφά το μεγαλύτερο ποσοστό από τις δαπάνες υγείας. Ανάμεσά τους ο καρκίνος του πνεύμονος, από τις πλέον ακριβές ασθένειες, υπεύθυνος για το 20% του κόστους όλων των καρκίνων^{35,36}.

Ενδιαφέρουσες μελέτες υπάρχουν για τον καρκίνο του παγκρέατος^{37,38}, ενώ έντονος προβληματισμός έχει αναπτυχθεί σχετικά με το κόστος συνολικής αντιμετώπισης του καρκίνου του προστάτη με ζητούμενο τον προσδιορισμό αποτελεσματικών τρόπων θεραπευτικής προσέγγισης²⁶.

Κλινικές μελέτες (clinical trials)

Στην τρέχουσα πρακτική της θεραπείας του καρκίνου, οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για την αξιολόγηση των νέων θεραπευτικών σχημάτων είναι οι **κλινικές μελέτες (Clinical trials)**. Στόχος είναι η μέτρηση της αποτελεσματικότητας της νέας θεραπείας πάντα όμως γίνεται σύγκριση σε πολλά επίπεδα με άλλες χρησιμοποιούμενες μεθόδους³⁹.

Η πληροφόρηση σχετικά με το κόστος για ασθενείς που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες γι’ αυτούς που διαμορφώνουν την πολιτική υγείας⁴⁰.

Υπάρχει γενικότερος προβληματισμός για το κόστος από τη συμμετοχή των ασθενών σε κλινικές μελέτες. Οι Wagner et al., καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο καρκίνος έτσι κι αλλιώς είναι μία πολυέξοδη νόσος και οι κλινικές μελέτες προσθέτουν μικρή επιβάρυνση στο κόστος⁴¹.

Παρηγορητική Αγωγή - Καταληκτική Φροντίδα

Εξίσου σημαντικά ποσά απορροφούν η παρηγορητική ή υποστηρικτική αγωγή και η κατα-

ληρτική φροντίδα. Εδώ τα αποτελέσματα είναι πενιχρά, δύσκολα μετρώνται και τα ηθικά θέματα που ανακύπτουν είναι πολλά. Οι μελέτες αυτές αφορούν κυρίως στα νέα σχήματα χημειοθεραπείας καθώς και συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Αξιολογείται η ανακούφιση των συμπτωμάτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η αύξηση της επιβίωσης και υπολογίζεται το αντίστοιχο κόστος^{1,41}.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο καρκίνος εξακολουθεί να μονοπωλεί το ενδιαφέρον της επιστημονικής έρευνας και της ανθρώπινης αγωνίας. Η ολοκληρωμένη αντιμετώπισή του απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία, υψηλό επίπεδο γνώσεων, εμπειρίας, τεχνολογικού εξοπλισμού και οργανωτικής επάρκειας ενώ απορροφά σημαντικό ποσοστό των πόρων που διατίθενται για την έρευνα, την περίθαλψη και την κοινωνική πολιτική⁴².

Ως πρόβλημα αφορά εξίσου στις αναπτυσσόμενες αλλά και στις ανεπτυγμένες κοινωνίες. Στις μεν αναπτυσσόμενες χώρες δεδομένου ότι οι διαθέσιμοι προϋπολογισμοί είναι ήδη περιορισμένοι, στις δε ανεπτυγμένες λόγω της αυξημένης επίπτωσης, της γήρανης του πληθυσμού και του

μεγάλου κόστους το οποίο συνεπάγονται οι νέες θεραπείες⁵.

Αυτό συνεπάγεται μία αυξημένη ευθύνη για τον έλεγχο του κόστους και την αξιοποίηση των διατιθεμένων πόρων, οι οποίοι πρέπει να καλύψουν ένα μεγάλο εύρος δραστηριοτήτων από την πρόληψη και την έγκαιρη διάγνωση έως την αποκατάσταση ή την παρηγορητική αγωγή²⁶.

Σ' αυτή την κατεύθυνση τα οικονομικά της υγείας και οι οικονομικές αναλύσεις μπορούν να προσφέρουν πολύτιμη βοήθεια κυρίως στους κλινικούς γιατρούς οι οποίοι αφενός μεν πρέπει να προασπίσουν το δικαίωμα του ασθενή για τη μεγιστοποίηση του θεραπευτικού αποτελέσματος - με παράταση επιβίωσης και διασφάλισης ποιότητας ζωής - και αφετέρου να συμβάλλουν στη συνετή διαχείριση των πόρων προς όφελος του κοινωνικού συνόλου. Το προς διερεύνηση πεδίο για τέτοιου είδους αξιολογήσεις, ώστε οι γιατροί να έχουν στη διάθεσή τους αξιόπιστα στοιχεία και επαρκή πληροφόρηση για τη διευκόλυνση του έργου τους είναι πολύ μεγάλο.

Η ελευθερία της ιατρικής απόφασης δεν εκχωρείται όμως τα αποτελέσματά της ελέγχονται στη λογική της αποδοτικής χρησιμοποίησης των δημόσιων αγαθών.

ABSTRACT

OIKONOMOPOULOU B. CHRISTINA - PREZERAKOS E. PANAYIOTIS. Health care economics of cancer.

*Cancer remains a major source of morbidity, mortality and health care costs both in the developed and developing world. Concern about the economic aspect of cancer care is increasing and the economic aspects of care play an increasingly important part in evaluation of diagnostics and therapeutics. Health economics, as a supportive tool of cancer care has been one of the essential weapons against cancer. Economic evaluation is a comparative analysis of alternatives in terms of both their costs and consequences. The basic task is to identify, measure, evaluate and compare the costs and effects of the alternatives being considered. Economic evaluation can provide essential information which may assist policy makers in formulating policies and legislation, industry in developing products, health professionals in treating and serving patients, and consumers in making personal health decisions. Its principal roles are to enhance the quality and efficacy and to secure the finances necessary for the cancer care. **Key Words:** Cancer, health economics, cost, cost analysis. *Forum of Clinical Oncology 2002, 1 (1):64-72.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hillner-BE (1996). Economic and cost-effectiveness issues in breast cancer treatment. *Semin-Oncol.* 23(1 Suppl 2): 98-104
2. Williams-A (1992). Cost-effectiveness analysis: is it ethical? *J-Med-Ethics.* 18(1): 7-11
3. Ubel-PA; DeKay-ML; Baron-J; Asch-DA (1996). Cost-effectiveness analysis in a setting of budget constraints—is it equitable? *N-Engl-J-Med.*; 334(18): 1174-7
4. Leddin-DJ (1997). Health economics: a clinician's perspective. *Can-J-Gastroenterol.* ; 11 Suppl B: 106B-107B
5. Cavalli Fr. (1999). The future of oncology: more of the same ? *The Lancet* 2000, 354, Suppl.
6. Maynard-A (1993). Economic aspects of cancer care. *Eur-J-Cancer.* 1993; 29A Suppl 7: S6-9.
7. Kranich-AL; Gastl-G; Druckrey-E; Porzsolt-F (1995). Symposium on health economics in oncology. Freiburg, Germany, June 1995. *J-Cancer-Res-Clin-Oncol.* 1995; 121(11): 691-3.
8. Πρεξεράκος Π. (1999). Αποδοτικότητα Νοσηλευτικού Έργου στις Διαγνωστικώς Ομοιογενείς Ομάδες Ασθενών. Διδακτορική Διατριβή Πανεπιστήμιο Αθηνών.
9. Μασσαγγάνης Μ., Γεωργάτου Ν., Μελισσηνός Χρ. (1997). Το κόστος του άσθματος στην Ελλάδα. Η οικονομική διάσταση της νόσου και το κόστος των πνευμονοπαθειών στην Ελλάδα. *ΠΝΕΥΜΩΝ*, 10 (1): 40-52.
10. Sarna-L; McCorkle-R (1996). Burden of care and lung cancer. *Cancer-Pract.* ; 4(5): 245-51
11. Guidry-JJ; Aday-LA; Zhang-D; Winn-RJ (1998). Cost considerations as potential barriers to cancer treatment. *Cancer-Pract.* ; 6(3): 182-7
12. Moore-KA (1999). Breast cancer patients' out-of-pocket expenses. *Cancer-Nurs.*; 22(5): 389-96
13. Schulman-KA; Ohishi-A; Park-J; Glick-HA; Eisenberg-JM (1999). Clinical economics in clinical trials: the measurement of cost and outcomes in the assessment of clinical services through clinical trials. *Keio-J-Med.* ; 48(1): 1-11
14. Διαρόπουλος Λ. 1990. Το Προϊόν του Νοσοκομείου: Θεωρητικά και Πρακτικά Προβλήματα Μέτρησης, Επιθεώρηση Υγείας, 1(7): 59-64.
15. Πολύζος Ν. (1999). Αποδοτικότητα των Νοσοκομείων με βάση την Ταξινόμηση των Ασθενών (D.R.Gs). Έκδοση ΤΥΠΕΤ, Αθήνα.
16. Koontz H. and O' Donell, (1980) Οργάνωση και Διοίκηση, Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα
17. Οικονομοπούλου, ΧΒ. Ζησιμόπουλος Ν., Θαλασσινός Ν. (1999) . Η Αξιολόγηση της Ποιότητας στη Φροντίδα των Καρκινοπαθών. Ελληνική Ογκολογία. 199, 35: 46-52.
18. Gafni-A (1997) Alternatives to the QALY measure for economic evaluations. *Support-Care-Cancer.* ; 5(2): 105-11
19. Rusthoven-JJ (1997). Are quality of life, patient preferences, and costs realistic outcomes for clinical trials? *Support-Care-Cancer.* 5(2): 112-7.
20. Uyl-de-Groot-CA; Touw-CR (1998). Economic evaluation of cancer treatments: methodological and practical issues. *Anticancer-Drugs.* ; 9(10): 835-41
21. Evans, W.K. Will, B.P., Berthelot J.M., Wolfson, M.C. (1996). The economics of lung cancer management in Canada. *Lung Cancer* 14, 19-29.
22. Gross-CP; Anderson-GF; Powe-NR (1999). The relation between funding by the National Institutes of Health and the burden of disease *N-Engl-J-Med.* 1999 Jun 17; 340(24): 1881-7
23. Brown-DW; French-MT; Schweitzer-ME; McGeary-KA; McCoy-CB; Ullmann-SG (1999). Economic evaluation of breast cancer screening: A review. *Cancer-Pract.* 1999 Jan-Feb; 7(1): 28-33
24. De-Koning-HJ (2000). Breast cancer screening; cost-effective in practice? *Eur-J-Radiol.* 33(1): 32-7
25. Gow-J (1999.) Costs of screening for colorectal cancer: an Australian programme. *Health-Econ.*; 8(6): 531-40
26. Grover-SA; Coupal-L; Zowall-H; Rajan-R; Trachtenberg-J; Elhilali-M; Chetner-M; Goldenberg-L (2000). The economic burden of prostate cancer in Canada: forecasts from the Montreal Prostate Cancer Model. *CMAJ.*; 162(7): 987-92
27. Leivo-T; Sintonen-H; Tuominen-R; Hakama-M; Pukkala-E; Heinonen-OP (1999). The cost-effectiveness of nationwide breast carcinoma screening in Finland, 1987-1992. *Cancer.* 86(4): 638-46
28. Norum-J (1999). Breast cancer screening by mammography in Norway. Is it cost-effective? *Ann-Oncol.* ; 10(2): 197-203
29. van-Ineveld-BM; van-Oortmarssen-GJ; de-Koning-HJ; Boer-R; van-der-Maas-PJ (1993) How cost-effective is breast cancer screening in different EC countries? *Eur-J-Cancer.*; 29A(12): 1663-8
30. Hensley-ML; Sabbatini-P; Spriggs-D (1999). Implementation of disease management guidelines in patients with advanced ovarian cancer.

- Semin-Oncol.; 26(1 Suppl 1): 46-51
31. Neymark-N; Adriaenssen-I (1999). The costs of managing patients with advanced colorectal cancer in 10 different European centres. *Eur-J-Cancer*. 35(13): 1789-95
 32. Morris-M (1996). Implementation of guidelines and paths in oncology. *Oncology-Huntingt*. 10(11 Suppl): 123-9
 33. Bosl-GJ; Malbin-KF (1997). Implementation of practice guidelines. *Oncology-Huntingt*. 11(11A): 33-8.
 34. American Society of Clinical Oncology (1997). Clinical practice guidelines for the treatment of unresectable non-small-cell lung cancer. Adopted on May 16, 1997 by the American Society of Clinical Oncology. *J-Clin-Oncol*. ; 15(8): 2996-3018
 35. Goodwin-PJ; Shepherd-FA (1998). Economic issues in lung cancer: a review. *J-Clin-Oncol*. 16(12): 3900-12 .
 36. Ray-GT; Collin-F; Lieu-T; Fireman-B; Colby-CJ; Quesenberry-CP; Van-den-Eeden-SK; Selby-JV (2000). The cost of health conditions in a health maintenance organization *Med-Care-Res-Rev*. 57(1): 92-109
 37. Elixhauser-A; Halpern-MT (1999). Economic evaluations of gastric and pancreatic cancer. *Hepatogastroenterology*. 46(26): 1206-13
 38. Wilson-LS; Lightwood-JM (1999.) Pancreatic cancer: total costs and utilization of health services. *J-Surg-Oncol*. 71(3): 171-81
 39. Bennett-CL; Armitage-JL; LeSage-S; Gulati-SC; Armitage-JO; Gorin-NC (1994). Economic analyses of clinical trials in cancer: are they helpful to policy makers? *Stem-Cells-Dayt*. 1994 Jul; 12(4): 424-9
 40. Fireman-BH; Fehrenbacher-L; Gruskin-EP; Ray-GT : Cost of care for patients in cancer clinical trials. (2000) *J-Natl-Cancer-Inst*. 92(2): 136-42
 41. Wagner-JL; Alberts-SR; Sloan-JA; Cha-S; Killian-J; O'Connell-MJ; Van-Grevenhof-P; Lindman-J; Chute-CG (1999). Incremental costs of enrolling cancer patients in clinical trials: a population-based study. *J-Natl-Cancer-Inst*.; 91(10): 847-53
 42. Einstein Albert B, Jr.(1997). Societal Issues in Oncology.Chapt. In *Cancer Principles and Practice of Oncology*, 5th Edition.Vincet T. De Vita, Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rossenberg, Lippincott-Raven.

Η συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στην ακτινοθεραπευτική ογκολογία. Η Ελληνική πραγματικότητα*

Δημήτριος Καρδαμάκης

Εισαγωγή

Ο όρος “Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση, ΣΙΕ” έχει επικρατήσει ως ο πλέον δόκιμος από τη μετάφραση του αγγλοσαξωνικού όρου “Continuing Medical Education, CME”. Εξ ίσου δόκιμος ίσως να ήταν και ο όρος “Συνεχής” ή “Συνεχιζόμενη δια βίου ιατρική εκπαίδευση” ή “προγραμματισμένη μετεκπαίδευση”. Φαίνεται ότι την ιδέα της ΣΙΕ είχε συλλάβει και ο Ιπποκράτης, όταν διακήρυσσε ότι “ο βίος βραχύς, η δε τέχνη μακρά”. Ο σύγχρονος παιδαγωγός Α. Παπασταμάτης ορίζει την συνεχιζόμενη εκπαίδευση ως την “διαδικασία εκείνη με την οποία το άτομο συνεχίζει να αποκτά, να διαφοροποιεί και να εμπλουτίζει τις γνώσεις, τις δεξιότητες, τις στάσεις και τις αξίες του σε όλη του τη ζωή. Σήμερα είναι αναγκαστικός τρόπος ζωής για την αντιμετώπιση του συνεχώς διαφοροποιούμενου κόσμου και της καλπάζουσας παραγωγής νέας γνώσης.”

*Το άρθρο αυτό παρουσιάστηκε σαν ομιλία στο 3^ο Διανοσοκομειακό Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας Δυτικής Ελλάδας, που έλαβε χώρα στη Πάτρα στις 9 και 10 Φεβρουαρίου 2002.

Ακτινοθεραπευτικό Τμήμα, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών, 265 00 Ρίον Πάτρα

Η ευρωπαϊκή πραγματικότητα

Προσαρμόζοντας τον ορισμό αυτό στις ιατρικές ανάγκες, θα λέγαμε ότι ο σκοπός της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης είναι η (συνεχής) βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών, που επιτυγχάνεται με τη (συνεχή) σπουδή στα αντικείμενα της ειδικότητας. Από αυτό τον ορισμό του σκοπού, αυτόματα γεννώνται κάποια ερωτήματα, όπως:

Ποιός ιατρός πρέπει να ενταχθεί σε πρόγραμμα ΣΙΕ;

Γιατί είναι απαραίτητη η παρακολούθηση τέτοιων προγραμμάτων;

Ποιά είναι η διάρκεια αυτών των προγραμμάτων;

Όλοι οι ασχολούμενοι με το θέμα της ΣΙΕ, συμφωνούν στο ότι όλοι οι ειδικευμένοι ιατροί πρέπει να συμμετέχουν σε προγράμματα ΣΙΕ. Η ένταξη σε αυτά τα προγράμματα είναι απαραίτητη λόγω του ότι μετά παρέλευση δεκαετίας, το 50% των τρεχουσών ιατρικών πληροφοριών δεν έχει πρακτική εφαρμογή. Στο ερώτημα της χρονικής διάρκειας της ΣΙΕ, η απάντηση είναι για όλη τη διάρκεια του επαγγελματικού βίου.

Μία από τις βασικές αρχές της ΣΙΕ είναι ότι ο ιατρός έχει ηθική υποχρέωση και ευθύνη να παρακολουθεί τα προγράμματα ΣΙΕ της ειδικό-

τητάς του. Επί του παρόντος η ΣΙΕ είναι εθελοντική, αλλά τείνει σταδιακά να γίνει υποχρεωτική.

Η δομή των προγραμμάτων της ΣΙΕ θα πρέπει να εξατομικεύεται, ανάλογα με το εργασιακό περιβάλλον του ιατρού: Νοσοκομείο, ιδιωτική ιατρική, πρωτοβάθμια περίθαλψη. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, κάθε κράτος θα πρέπει να έχει το δικό του πρόγραμμα ΣΙΕ ανά ειδικότητα - οι βασικές όμως αρχές θα πρέπει να είναι κοινές για όλα τα κράτη.

Φαίνεται ότι αρμόδιο όργανο για τον καταρτισμό του προγράμματος θα πρέπει να είναι η Επαγγελματική - Επιστημονική ένωση κάθε ειδικότητας, σε συνεργασία με όλους τους εμπλεκόμενους φορείς (Πανεπιστήμια, Υπουργείο). Η ίδια Ένωση θα πρέπει να είναι υπεύθυνη και για την υλοποίηση των προγραμμάτων καθώς και για τη καθιέρωση συστήματος βαθμολόγησης των συμμετεχόντων (εκπαιδευτών και εκπαιδευομένων). Για τους εκπαιδευόμενους ο βαθμός δεν θα πρέπει να είναι μέσο ελέγχου, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια της ΣΙΕ.

Η ΣΙΕ στην Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία θα πρέπει να στηρίζεται στις παρακάτω βασικές αρχές:

1. Η σύγχρονη ογκολογία ασκείται απο ομάδα ειδικών (interdisciplinary approach). Η άποψη αυτή θα πρέπει να καλλιεργείται και στους (προπτυχιακούς) φοιτητές της ιατρικής και να επαναλαμβάνεται στη διάρκεια της ειδικότητας.
2. Το πρόγραμμα της ΣΙΕ θα πρέπει να περιλαμβάνει πρωτίστως Συνέδρια και Σεμινάρια

με ομιλητές απο πολλές υπο-ειδικότητες της ογκολογίας, καθώς και απο τις βασικές επιστήμες. Εκτός όμως από τη μετάδοση γνώσεων, θα πρέπει να αποσκοπεί και στην απόκτηση δεξιοτήτων.

3. Σύστημα βαθμολόγησης των εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων με σύστημα κοινό για όλες τις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Έχει προταθεί κάθε ωρα παρακολούθησης ενός ακτινοθεραπευτικού θέματος να βαθμολογείται με την μονάδα (1 βαθμός ανα ώρα παρακολούθησης). Επίσης έχει προταθεί ο εκπαιδευόμενος ανά 5ετία να έχει σα στόχο τη συγκέντρωση 200 βαθμών, παρακολουθώντας ή συμμετέχοντας σε ΣΙΕ διαφόρων κατηγοριών (Πίνακας 1). Ανοικτό για συζήτηση παραμένει το θέμα της σύνδεσης της ΣΙΕ με την άδεια ασκήσεως του επαγγέλματος.
4. Στα προγράμματα ΣΙΕ της Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας επιβάλλεται να συμμετέχουν και ιατροί συναφών ειδικοτήτων (Παθολογίας Ογκολογίας, Χειρουργικής Ογκολογίας), ιατροί γενικής ιατρικής και γενικώς όλοι οι ειδικοί που χειρίζονται ογκολογικούς ασθενείς.
5. Η Επαγγελματική Ένωση Ακτινοθεραπευτών Ογκολόγων θα πρέπει να καθιερώσει μέθοδο ποιοτικού ελέγχου (αξιολόγησης) του προγράμματος ΣΙΕ που θα εφαρμόσει. Ο έλεγχος αυτός θα πρέπει να απευθύνεται τόσο προς τους εκπαιδευτές, όσο και προς τους εκπαιδευόμενους.
6. Θα πρέπει να καθορισθεί η οικονομική κάλυψη του προγράμματος της ΣΙΕ. Κατά και

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Βαθμολογία εκπαιδευτικών δραστηριοτήτων

- | | |
|--------------|---|
| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 1. | Διεθνή ή Εθνικά ακτινοθεραπευτικά συνέδρια ή σεμινάρια, που έχουν έγκριση από το Ευρωπαϊκό Συμβούλιο Ακτινοθεραπείας (European Board of Radiotherapy, EBR) |
| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 2. | Διεθνή ή Εθνικά συνέδρια, που περιλαμβάνουν ακτινοθεραπευτικά θέματα και έχουν έγκριση από τη Ομοσπονδία των Ευρωπαϊκών Αντικαρκινικών Εταιρειών (Federation of European Cancer Societies, FECS) |
| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 3. | Εθνικά ακτινοθεραπευτικά συνέδρια, δημοσίευση σε περιοδικό, συγγραφή βιβλίου, προφορική ή αναρτημένη ανακοίνωση σε διεθνές ή εθνικό συνέδριο. Οι δραστηριότητες αυτές απαιτούν έγκριση απο την Επαγγελματική Ένωση. |
| ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ 4. | Συμμετοχή σε ομάδες εργασίας, επιτροπές και ενδονοσοκομειακές επιστημονικές εκδηλώσεις, διεξαγωγή διάλεξης – σεμιναρίου, εκπαιδευτική άδεια. Οι δραστηριότητες αυτές απαιτούν έγκριση απο την Επαγγελματική Ένωση. |

ρούς έχει προταθεί την επιδάρυνση να την έχει ο ίδιος ο ιατρός, το Κράτος, το Νοσοκομείο, το Πανεπιστήμιο, οι επιστημονικές ή φαρμακευτικές Εταιρείες .

Η ελληνική πραγματικότητα

Τα κύρια προβλήματα που αναδεικνύονται κατά την εισαγωγή και καθιέρωση του θεσμού της ΣΙΕ στην Ακτινοθεραπευτική Ογκολογία στη χώρα μας, συνοψίζονται στα εξής:

1. Απροθυμία των μελών της Επαγγελματικής Ένωσης για οικονομική συμμετοχή.

2. Απροθυμία των μελών για ενεργό συμμετοχή σε μια προαιρετική δραστηριότητα.
3. Δυσχέρεια στην αποδοχή της ευρωπαϊκής νοοτροπίας που διέπει την όλη οργάνωση της ΣΙΕ, μια που η οργάνωση αυτή στηρίζεται σε διαφορετικών αρχών προπτυχιακή και μεταπτυχιακή εκπαίδευση.
4. Η αδυναμία μεταστροφής της άποψης αρκετών μελών ότι πρόκειται για “μια ακόμα γραφειοκρατική διαδικασία”.
5. Η αδυναμία πολλών μελών να χρησιμοποιήσουν το διαδικτυό.

ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Armand JP, Costa A, Geraghty J et al. Continuing Medical Education in Oncology in Europe. Eur J Cancer 32A(8), 1296 – 1299, 1996.
2. Abrahamson B, Baron J, Elstein AS et al. Continuing medical education for life: Eight principles. Acad Med 74(12), 1288 - 1994, 1999
3. Chapter on Continuing Medical Education in Radiotherapy in the European Union, UEMS, 2001, www.uems.be.
4. Emiliani E. Continuing medical education in ra-

- diation oncology. Tumori 84 (2), 96 - 100, 1998.
5. Evans RG. Higher training and continuing medical education in radiation oncology in the United Kingdom. Int J Radiat. Oncol Biol Phys. 24(5), 867 - 870, 1992.
6. Παπασταμάτης Α, Η βασική εκπαίδευση γέφυρα προς τη δια βίου μάθηση, MAKEΔONON 8, 105 – 111, 2001
7. Vanek EP, Gard PR, Melia M, Michener W. Marketing issues in continuing medical education. J Contin Educ Health Prof 8(4), 301 – 307, 1988.

Ερυσιπελατοειδές μεταστατικό καρκίνωμα του μαστού: Τρεις περιπτώσεις

Κωνσταντίνος Μπασσιούκας¹, Χριστίνα Στεργιοπούλου¹, Έλλη Ιωακείμ³,
Γεώργιος Κλούβας^{2*}, Περικλής Τσέκερης⁴, Ιωάννης Χατζής¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο μεταστατικός καρκίνος στο δέρμα είναι μια ξεχωριστή οντότητα η οποία έχει μελετηθεί αρκετά καλά. Στις γυναίκες παρατηρείται πιο συχνά στον καρκίνο του μαστού και αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο. Σε αυτή την εργασία παρουσιάζονται τρεις άτυπες περιπτώσεις οι οποίες εμφανίστηκαν σαν δικτυοειδής κυτταρίτις με ποικίλες στοιχειώδεις βλάβες και δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα. Συζητείται η άτυπη εμφάνιση δερματικών μεταστάσεων από καρκίνο του μαστού και γίνεται επίσης σύντομη βιβλιογραφική ανασκόπηση. **Λέξεις-κλειδιά:** Καρκίνος μαστού, δερματικές μεταστάσεις, ερυσιπελατοειδές. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2002, 1 (1):76-79.**

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι δερματικές μεταστάσεις των συμπαγών όγκων δεν είναι σπάνιες και δυνατόν να αποτελούν την πρώτη εκδήλωση μεταστατικής νόσου. Η πιο συχνή στοιχειώδης βλάβη κλινικά είναι τα οζίδια αλλά υπάρχουν και άτυπες εικόνες¹ Το φλεγμονώδες μεταστατικό καρκίνωμα του δέρματος είναι μια ξεχωριστή κλινική οντότητα που σχετίζεται περισσότερο με τον καρκίνο του μα-

στού. Μπορεί να μιμείται το ερυσίπελας ή την κυτταρίτιδα οπότε εμφανίζεται σαν επώδυνη και θερμή πλάκα με ερύθημα και οίδημα ή σαν δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα². Σ' αυτή την εργασία, παρουσιάζονται τρεις άτυπες περιπτώσεις ερυσιπελατοειδούς μεταστατικού καρκινώματος του μαστού οι οποίες εκδηλώθηκαν μετά από ένα έως και 18 χρόνια μετά την μαστεκτομή.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΩΝ

Περίπτωση 1η

Γυναίκα, ηλικίας 65 ετών παραπέμφθηκε στη Δερματολογική Κλινική με πολυκυκλική φυγόκεντρη ερυθματώδη πλάκα, επώδυνη και θερμή, η οποία καταλάμβανε το δεξιό ήμισυ του θώρακα και το σύστοιχο βραχίονα και η οποία άρχι-

¹Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων, ²Ογκολογίας, ³Παθολογικής Ανατομίας, ⁴Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα.

*παρούσα διεύθυνση: Β' Ογκολογική κλινική, Νοσοκομείο Ερρίκος Ντυνάν, Αθήνα.

Αλληλογραφία: Κων/νος Μπασσιούκας. Επίκουρος Καθηγητής Δερματολογίας Κλινική Δερματικών και Αφροδισίων Νόσων Πανεπιστημίου Ιωαννίνων 451 10 Ιωάννινα. Τηλ.: (0651)-097538. FAX: (0651)-097031



Εικόνα 1. Άτυπο μεταστατικό καρκίνωμα μαστού του τύπου του δακτυλοειδούς φυγόκεντρου ερυθήματος (1^η περίπτωση).

σε προ 3-μήνου (Εικόνα 1). Η ασθενής είχε υποβληθεί σε ριζική μαστεκτομή και λεμφαδενικό καθαρισμό προ 15 μηνών για πορογενές αδενοκαρκίνωμα (T2NOMO). Επιπλέον είχε υποβληθεί σε συμπληρωματική χημειοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, μιτοξανδρόνη και φλουοροουρακίλη. Οι απεικονιστικές μελέτες και ο αιματολογικός, βιοχημικός και λοιπός έλεγχος που έγινε κατά την ημέρα της εξέτασης ήταν φυσιολογικός. Δερματική βιοψία της βλάβης έδειξε νεοπλασματικά έμβολα στα λεμφαγγεία. Η ασθενής τέθηκε σε θεραπεία με ταμοξιφένη και ακτινοθεραπεία. Παρατηρήθηκε μικρής διάρκειας ύφεση των δερματικών εκδηλώσεων και η ασθενής απεδίωσε με ηπατικές μεταστάσεις 10 μήνες αργότερα.

Περίπτωση 2η

Γυναίκα, ηλικίας 65 ετών παραπέμφθηκε με

βλάβες στο δέρμα της περιοχής δεξιού μαστού από 6μήνου. Κατά την αντικειμενική εξέταση διαπιστώθηκε ερυθηματώδης πλάκα εκτεινόμενη γύρω από την ουλή μαστεκτομής στην οποία είχε υποβληθεί προ 18-ετίας για πορογενές καρκίνωμα δεξιού μαστού. Υπήρχε ποικιλία στοιχειωδών βλαβών όπως διαβρώσεις, εφελκίδες, οξίδια διαφόρων μεγεθών, τηλαγγειεκτασίες και δυσχρωμικές αλλοιώσεις. Όλες οι εξετάσεις ρουτίνας που έγιναν σε αυτή τη φάση ήταν όλες φυσιολογικές. Η βιοψία του δέρματος από ένα οξύδιο έδειξε εκτεταμένη διήθηση των ανώτερων και μεσαίων στιβάδων του δέρματος από καρκινικά κύτταρα. Βιοψίες σε απόσταση 0,5 cm και 1,5 cm από το κλινικά ορατό όριο των βλαβών απέδωσαν αρνητικές. Η ασθενής τέθηκε σε ακτινοθεραπεία και ορμονοθεραπεία με πολύ καλή ανταπόκριση στις ορατές βλάβες του δέρματος. Κατέληξε σε 56 μήνες από διάσπαρτες μεταστάσεις χωρίς να εκδηλώσει τοπική υποτροπή.

Περίπτωση 3η

Γυναίκα, ηλικίας 57 χρόνων προσήλθε με ερύθημα δικτυοειδές στο δεξιό στήθος από 3μήνου. Η ασθενής είχε υποβληθεί προ έτους λόγω καρκίνου του μαστού (T2N2MO) σε ριζική μαστεκτομή και σύστοιχη λεμφαδενοεκτομή, ενώ προ 15ετίας είχε γίνει αφαίρεση λόγω καρκίνου και του αριστερού μαστού. Ελάμβανε καρδιμαζόλη για υπερθυρεοειδισμό και μετοπρολόλη για υπέρταση. Στον έλεγχο για σταδιοποίηση αποκαλύφθηκαν οστεολυτικές μεταστάσεις. Στη βιοψία δέρματος δρέθηκε εκτεταμένη διήθηση των λεμφαγγείων του δέρματος και του υποδέρματος από κακοήγη νεοπλασματικά κύτταρα. Αμέσως άρχισε θεραπεία με ακτινοβολία της περιοχής και χημειοθεραπεία με επιρουμπυκίνη. Η ασθενής απεδίωσε μετά 11 μήνες από προοδευτική επιδείνωση της νόσου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι δερματικές μεταστάσεις δεν είναι ασυνήθεις στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Συνήθως εκδηλώνονται σαν υποτροπή στην περιοχή της προηγούμενης μαστεκτομής και αποτελούν πρώτο σημάδι μετάστασης, εκτός των λεμφαδένων, στο 7,6% των περιπτώσεων^{1,3}. Οι ασθενείς μας παρουσίασαν επίσης τις δερματικές μεταστάσεις στην ίδια περιοχή αλλά επιπλέον στην 1^η περίπτωση παρατηρήθηκε επέκταση σε όλο το σύστοιχο ημιθώρακιο αλλά και τον βραχίονα. Σε δυο από τις τρεις περιπτώσεις αποτελούσε το πρώτο κλινικό εύρημα μεταστατικής νόσου.

Υποτροπή καρκίνου μαστού στο τοίχωμα του σύστοιχου ημιθώρακιου συνήθως παρατηρείται μέσα στα πρώτα 5 χρόνια από την μαστεκτομή αν και σπάνια έχει αναφερθεί εκδήλωση δερματικής υποτροπής έως και 35 χρόνια αργότερα⁴. Είναι ενδιαφέρον ότι η 2^η περίπτωσή μας παρουσίασε μεταστάσεις στο δέρμα σαν πρώτη εκδήλωση υποτροπής της νόσου μετά 18 χρόνια.

Οι μεταστάσεις στο δέρμα από καρκίνο του μαστού παρουσιάζονται συνήθως ως οζίδια μερικές φορές εξελκωμένα, αλλά μπορεί επίσης να εκδηλωθούν διάφορες βλάβες που μπορεί να είναι και άτυπες. Μια από αυτές τις κλινικές εικόνες είναι το φλεγμονώδες μεταστατικό καρκίνωμα του δέρματος ή ερυσιπελατοειδές καρκίνωμα το οποίο μπορεί να συγχυθεί με ερυσιπέλας ή κυτταρίτιδα. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί και άλλοι κλινικοί τύποι όπως "an cuirasse", τηλαγγειεκτατικός τύπος, νεοπλασματική αλωπεκία, πομφολυγώδες ζωστηροειδές, ουλωτικό, γενικευμένες ερυθηματώδεις πλάκες και οζίδια, καρκίνωμα eberneum και σκιρώδες καρκίνωμα⁵. Και οι τρεις ασθενείς μας παρουσίασαν ερυθηματώδεις πλάκες. Στην 1^η περίπτωση έμοιαζε με δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα και στην 3^η με δικτυοειδή κυτταρίτιδα, εικόνες όχι τόσο συχνές. Η 2^η ασθενής παρουσίασε επιπλέον στοιχειώδεις βλάβες επάνω στο ερύθημα γεγονός που σημαίνει ότι μερικές φορές οι κλινικές εκδηλώσεις δεν είναι αμιγείς και μπορεί να παρατηρηθούν μικτοί τύποι.

Στη διαφορική διάγνωση του φλεγμονώδους μεταστατικού καρκινώματος πρέπει να συμπεριληφθούν άλλες μη κακοήθεις παθήσεις όπως το ερυσιπέλας, η κυτταρίτιδα, το δακτυλιοειδές φυγόκεντρο ερύθημα αλλά και άλλα μεταστατικά καρκινώματα εκτός του μαστού⁶. Σε αυτές τις περιπτώσεις μόνο η βιοψία του δέρματος μπορεί να μας οδηγήσει στη σωστή διάγνωση.

Είναι ενδιαφέρον το ότι στην επανεκτίμηση των αρχικών βιοψιών της μαστεκτομής σε όλες τις περιπτώσεις δρέθηκε διήθηση από καρκινικά κύτταρα στα λεμφαγγεία του δέρματος κοντά στα όρια του αφαιρεθέντος καρκίνου αλλά σε απόσταση από τον πρωτοπαθή όγκο. Αυτά τα ευρήματα θα μπορούσαν ενδεχόμενα να θεωρηθούν ως ένα πρώιμο προγνωστικό σημείο πιθανής εκδήλωσης φλεγμονώδους μεταστατικού καρκινώματος μαστού που αξίζει προσοχής και περαιτέρω διερεύνησης.

ABSTRACT

BASSIOUKAS K.¹, STERGIOPOULOU CH.¹ IOACHIM E.³, KLOUVAS G.², TSEKERIS P.³, HATZIS J.¹. *Departments of ¹Skin and Venereal Diseases, ²Medical Oncology and ³Pathology, University of Ioannina Hospital, Ioannina Greece. **Erysipeloides Metastatic Breast Carcinoma: Three Cases and Literature Review.***

*Cutaneous metastatic carcinoma is a well-defined clinical entity. In women it is most commonly associated with breast cancer and is a sign of poor prognosis. We present three atypical cases presented as reticulate cellulitis or erythema annulare centrifugum. These metastases developed 1 to 18 years post mastectomy. The atypical presentation of cutaneous metastases of breast carcinoma is discussed and literature is reviewed in brief. **Key words:** Erysipeloides, Breast-cancer, Cutaneous-metastases. **Forum of Clinical Oncology 2002, 1 (1):76-79.***

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lookingbill DP, Spangler N, Helm KF. Cutaneous metastases in patients with metastatic carcinoma: a retrospective study of 4020 patients. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(2 Pt 1):228-236.
2. Reichel M, Wheeland RG. Inflammatory carcinoma masquerading as Erythema Annulare Centrifugum. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1993; 73:138-140.
3. Tschen EH, Apisarnthanarax P. Inflammatory metastatic carcinoma of the breast. *Arch Dermatol* 1981; 117(2):120-121.
4. Bureau Y, Rodat G, Barriere H, et al. Metastases cutanees 35 ans apres l'operation d'un sein. *Bull Soc Franc Derm Syph* 1965; 72:412.
5. Gade JN, Kimmick G, Hitchcock MG, McMichael AJ. Generalized cutaneous metastases from breast adenocarcinoma. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37(1):129-130.
6. Bordin GM, Weitzner S. Cutaneous metastases as a manifestation of internal carcinoma: diagnostic and prognostic significance. *Am Surg* 1972; 38(11):629-634.

ΕΠΙΛΕΞΑΤΕ ΤΗΝ / ΤΙΣ ΣΩΣΤΕΣ ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

Ερώτηση 1η

Τι είναι αληθές από τα παρακάτω σε σχέση με την εισαγωγική συστηματική χημειοθεραπεία (neoadjuvant chemotherapy) στον καρκίνο του μαστού

- A.** Οι ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη παθολογοανατομική ύφεση μετά από εισαγωγική ΧΘΠ, έχουν καλύτερη επιβίωση
- B.** Δεν υπάρχει σχέση μεταξύ κλινικής ανταπόκρισης και επιβίωσης
- Γ.** Η διαδοχική χορήγηση ανθρακυκλίνης ακολουθούμενης από ταξάνη δεν επηρεάζει τα ποσοστά πλήρους παθολογοανατομικής ανταπόκρισης
- Δ.** Όλα τα παραπάνω

Ερώτηση 2η

Τι είναι αληθές σε σχέση με την θεραπεία των ασθενών με λέμφωμα μη – Hodgkin χαμηλής κακοήθειας

- A.** Ο συνδυασμός θεραπείας με το σχήμα CHOP και rituximab συνοδεύεται από ποσοστό συνολικών ανταποκρίσεων 100%
- B.** Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με συνδυασμό CHOP και rituximab παρουσιάζουν διάστημα ελεύθερο υποτροπής 65 μηνών σε ποσοστό 75%
- Γ.** Η προσθήκη του rituximab στους θεραπευτικούς συνδυασμούς πρέπει να τεκμηριωθεί περαιτέρω από μελέτες φάσης III
- Δ.** Όλα τα παραπάνω

Ερώτηση 3η

Τι είναι αληθές σε σχέση με την ανοσοθεραπεία του κακοήθους μεσοθηλιώματος

- A.** Μη ειδικές ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις όπως η συστηματική ή ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ιντερφερόνης ή ιντερλευκίνης είχαν κλινικό αποτέλεσμα
- B.** Η ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ιντερλευκίνης – 2 συνοδεύεται από υψηλά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο
- Γ.** Σε μελέτες φάσης II η συστηματική χορήγηση ιντερφερόνης – α σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία δίδει ποσοστά ανταπόκρισης περίπου 35%

Ερώτηση 4η

Μελέτες φάσης III στις οποίες συγκρίθηκε η μονοθεραπεία capecitabine με 5-FU (Mayo Clinic regimen) σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου έδειξαν

- A.** Οι ασθενείς που έλαβαν capecitabine παρουσίασαν καλλίτερα ποσοστά ανταπόκρισης
- B.** Ο χρόνος έως την υποτροπή ήταν ισοδύναμος και στις δύο ομάδες
- Γ.** Η συνολική επιβίωση ήταν ισοδύναμη στις δύο ομάδες
- Δ.** Όλα τα παραπάνω

Ερώτηση 5η

Η αύξηση του PSA στον ορό είναι ικανή να χαρακτηρίσει έναν καρκίνο του προστάτη υπό ορμονικό χειρισμό ορμονοάντοχο

- A.** Ναι
- B.** Όχι

Ερώτηση 6η

Ποιο είναι το συχνότερο αρχικό σύμπτωμα σε έναν όγκο Pancoast

- A.** Ριζιτικός πόνος στην κατανομή του ωλενίου
- B.** Πόνος στον ώμο
- Γ.** Σύνδρομο Horner
- Δ.** Δύσπνοια
- Ε.** Πόνος στις πλευρές

Ερώτηση 7η

Η μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1 προδιαθέτει σε:

- A.** Ανάπτυξη καρκίνου μαστού
- B.** Ανάπτυξη καρκίνου μαστού – ωθηκών
- Γ.** Ανάπτυξη καρκίνου ωθηκών
- Δ.** Ανδρικό καρκίνο μαστού
- Ε.** Ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

Νέα μελών της ΕΟΠΕ*Εκλογές Διδακτικού Επιστημονικού Προσωπικού*

Από τη στήλη αυτή στέλνουμε τα συγχαρητήρια και τις ευχές μας για λαμπρή και πάντα δημιουργική σταδιοδρομία, στα κάτωθι μέλη της ΕΟΠΕ, διακεκριμένους συναδέλφους παθολόγους ογκολόγους, για την πρόσφατη εκλογή τους ως μέλη ΔΕΠ:

- Ο Διευθυντής Σύνταξης του “Βήματος Κλινικής Ογκολογίας” Ευάγγελος Μπριασούλης εξελέγη Επίκουρος Καθηγητής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

- Ο Δημήτριος Πεκτασίδης εξελέγη Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

- Ο Κωνσταντίνος Συρίγος εξελέγη Επίκουρος Καθηγητής Παθολογικής Ογκολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών

- Ο Αριστοτέλης Μπάμιας εξελέγη Λέκτορας Παθολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Νέα από τον κόσμο*Παγκόσμια ημέρα κατά του καπνίσματος*

Η 31^η Μαΐου, παγκοσμίως ημέρα εναντίον του καπνίσματος (World No Tobacco Day), αυτή τη χρονιά είδε και στη χώρα μας την από καιρό αναμενόμενη ανακοίνωση (...τουλάχιστον) απαγορευτικών μέτρων κατά του καπνίσματος σε δημόσιους χώρους, την “μεσογειακή” έκδοση μέτρων που εδώ και πολλά χρόνια εφαρμόζονται στην Αμερική και χώρες της Βορειοδυτικής Ευρώπης. Ανακοινώθηκε λοιπόν από το Υπουργείο Υγείας η πλήρης απαγόρευση από το 2003, διαφημίσεων σε δημόσιους χώρους, συμπεριλαμβανομένων των αφισών σε στάσεις λεωφορείων ή περίπτερα. Από το φθινόπωρο δε του 2002, εστιατόρια, ταβέρνες και όλοι οι κλειστοί δημόσιοι

χώροι υποχρεωτικά θα έχουν ξεχωριστούς χώρους μη-καπνιστών, ενώ εξαιρούνται μπαρ, νυχτερινά κέντρα και “παραδοσιακά” καφενεία. Επίσης αυστηρά θα είναι τα μέτρα κατά του καπνίσματος σε νοσοκομεία, χώρους του δημοσίου τομέα και υπηρεσίες μέσων μαζικής μεταφοράς. Επιπλέον σοβαρή εκστρατεία ενημέρωσης θα ξεκινήσει σε όλα τα σχολεία της χώρας. Οι ποινές στους παραβάτες θα φτάνουν μέχρι τρίμηνη φυλάκιση, ενώ αναμένεται τα μέτρα απαγόρευσης να επεκταθούν και στα 17,000 ταξί της Αθήνας (!).

Η Ελλάδα έχει το θλιβερό προνόμιο του υψηλότερου αριθμού καπνιστών στην Ευρωπαϊκή Ένωση και είναι μεταξύ των χωρών με τον μεγαλύτερο πληθυσμό καπνιστών στον κόσμο. Σύμφωνα με τελευταία στατιστικά στοιχεία της Ευρωπαϊκής Ένωσης 44.9% των Ελλήνων άνω των 15 ετών καπνίζουν σε καθημερινή βάση, με τους αριθμούς καπνιστών μεταξύ των γυναικών και εφήδων να αυξάνονται ραγδαία.

Η παγκόσμια ημέρα κατά του καπνίσματος ξεκίνησε σαν θεσμός το 1987 από την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας, σύμφωνα με την οποία, περίπου 8.4 εκατομμύρια θανάτοι το χρόνο παγκοσμίως οφείλονται στο κάπνισμα. Η φετινή παγκόσμια ημέρα κατά του καπνίσματος είναι αφιερωμένη στην προσπάθεια να κρατηθεί το κάπνισμα και οι διαφημίσεις γι’ αυτό, μακριά από τον αθλητισμό, και υποστηρίχθηκε από τους διοργανωτές του Παγκοσμίου Κυπέλλου στην Κορέα και Ιαπωνία που ξεκινά στις 31 Μαΐου.

Ας ευχηθούμε οι πρόσφατες ανακοινώσεις του Υπουργείου Υγείας να μην μείνουν μόνο στα χαρτιά και σύντομα να δούμε και στη χώρα μας επιτέλους τους δημόσιους χώρους “ακίνδυνους”, ελεύθερους καπνού, και ας ελπίσουμε ότι της έμφυτης ελληνικής τάσης μας προς “αναρχία” να υπερισχύσει η επίσης βαθιά ριζωμένη αίσθησή μας “δικαίου”...

Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

38^ο Ετήσιο Συνέδριο της Αμερικανικής Εταιρείας Κλινικής Ογκολογίας (ASCO, 18-21 Μαΐου 2002, Ορλάντο, Φλόριδα)

- *Νέα αποτελεσματική θεραπεία για το μεσοθηλιώμα*

Ένα νέο αντιφολικό φάρμακο “πολλαπλών” στόχων, το λεγόμενο remetrexed (Alimta) είναι ο πρώτος παράγοντας με σημαντική δραστηριότητα εναντίον ενός κλασικά ανθεκτικού και πολύ επιθετικού νεοπλασματος του κακοήθους πλευριτικού μεσοθηλιώματος. Ασθενείς με μεσοθηλιώμα συνήθως επιδιώνουν για 6-9 μήνες μετά τη διάγνωση και τα συμπτώματα είναι δυσάρεστα περιλαμβάνοντας πάντα σοβαρό άλγος και δύσπνοια. Η μελέτη που παρουσιάστηκε είναι η μεγαλύτερη των τελευταίων χρόνων σε αυτή τη νόσο, περιλαμβάνοντας 448 ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μονοθεραπεία με οισπλατίνη είτε οισπλατίνη με remetrexed. Η κλινική ανταπόκριση ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη στην ομάδα με remetrexed (41% έναντι 17% της ομάδας της οισπλατίνης μόνο), ενώ αυτοί που έλαβαν συνδυασμό οισπλατίνης με remetrexed επιβίωσαν για ένα διάμεσο χρόνο 1 έτους έναντι 9 μηνών της ομάδας της οισπλατίνης μόνο. Ασθενείς που έλαβαν remetrexed ανέφεραν λιγότερο πόνο και γενικότερα είχαν καλύτερη ποιότητα ζωής. Αρχικά το remetrexed είχε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και αυξημένη θνησιμότητα, όμως εντοπίστηκε ότι προκαλεί αύξηση των επιπέδων ομοκυστεΐνης και πτώση των επιπέδων B12 και φολικού, τα οποία όταν χορηγήθηκαν εξωγενώς ως συμπληρώματα βιταμινών είχαν σαν αποτέλεσμα τη σημαντική μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου, και την ενίσχυση της δραστηριότητας του. Αυτή είναι η πρώτη φορά που επετεύχθη βελτίωση στην επιβίωση του μεσοθηλιώματος, με αποτέλεσμα η μελέτη αυτή να καθιστά τον συνδυασμό οισπλατίνης με remetrexed σαν τη νέα θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μεσοθηλιώμα.

- *Η διαδοχική επικουρική χημειοορμονοθεραπεία υπερέχει της ταυτόχρονης θεραπείας σε πρωτοπαθή καρκίνο μαστού*

Τα δέκα τουλάχιστον χρόνια οι ερευνητές του καρκίνου του μαστού αδυνατούν να συμφωνήσουν για το πώς είναι καλύτερα να χορηγεί κανείς την χημειοθεραπεία και την ταμοξιφαίνη, μαζί ή διαδοχικά. Τα αποτελέσματα της μελέτης Breast Integroup Trial 0100, NCI-SWOG, έρχονται να δώσουν την απάντηση. 1,477 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε ταμοξιφαίνη μόνο (361 ασθενείς), CAF και Ταμοξιφαίνη ταυτόχρονα (550 ασθενείς) ή CAF ακολουθούμενο από Ταμοξιφαίνη (566 ασθενείς). Η 8-ετής ελεύθερη νόσου επιβίωση (8-year DFS rates) ήταν 67% για τη διαδοχική θεραπεία, έναντι 62% για την ταυτόχρονη χημειοορμονοθεραπεία και 55% για την ορμονοθεραπεία μόνο. Συνολική επιβίωση (overall survival rates) ήταν 73%, 71% και 67% αντίστοιχα. Η ανάλυση έδειξε ότι η σχετική βελτίωση σε σχέση με την ταμοξιφαίνη μόνο, της διαδοχικής θεραπείας ήταν 44% ενώ της ταυτόχρονης θεραπείας ήταν 23%. Υπολογίστηκε ότι υπάρχει ένα 18% βελτίωση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης αν καθυστερήσει κανείς τη χορήγηση της ταμοξιφαίνης μέχρι μετά το πέρας της χημειοθεραπείας. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι τα κλινικά οφέλη από τη μελέτη φάνηκαν μετά από μεγάλο χρόνο παρακολούθησης. Για τη διαδοχική έναντι της ταυτόχρονης χορήγησης θεραπείας το όφελος στην ελεύθερη νόσου επιβίωση φάνηκε μετά από 8 χρόνια παρακολούθησης, ενώ το συνολικό όφελος στην επιβίωση δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο, και γι' αυτό οι ερευνητές αποφάσισαν να συνεχίσουν τη μακρόχρονη παρακολούθηση των ασθενών αυτής της μελέτης.

- *Το Gleevec στην έγκαιρη αντιμετώπιση αρχικών σταδίων λευχαιμίας*

Το νέο φάρμακο αναστολέας τυροσινικής κινάσης STI-571 (Gleevec) το οποίο έχει πάρει έγκριση εδώ και ένα χρόνο για τη θεραπεία προχωρημένων σταδίων χρονίας μυελογενούς λευχαιμίας (CML), έδωσε σημαντικά αποτελέσματα όσον αφορά την αναστολή της προόδου της νόσου σε σύγκριση με θεραπείες αναφοράς σε αρχικά στάδια. Παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα μίας μελέτης σε 1106 ασθενείς με πρώτη διάγνωση CML, που έλαβαν σαν πρώτη γραμμής θεραπεία, Gleevec ή την κλασική θεραπεία

αναφοράς, ιντερφερόνη+κυταραβίνη. Μετά από διάμεση παρακολούθηση 14 μηνών, το 68% των ασθενών που έλαβαν Gleevec δεν είχαν ενδείξεις νόσου έναντι του 7% αυτών της ομάδας αναφοράς. Το Gleevec ήταν σχεδόν 10 φορές πιο δραστικό. Λιγότεροι από 1% των ασθενών με Gleevec είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με 23% της ομάδας αναφοράς. Η χειρότερη παρενέργεια με Gleevec ήταν οίδημα. Με βάση αυτή τη μελέτη το Gleevec θα πρέπει τώρα να θεωρείται η θεραπεία εκλογής για την πρώτη γραμμή αντιμετώπισης της CML.

- *IDEAL 1 & 2: Θεραπεία με ZD1839, ελπιδοφόρα αποτελέσματα σε προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC)*

Ο νέος από του στόματος μοριακός παράγοντας ZD1839 (Iressa), αναστολέας της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα του επιδερμοειδή αυξητικού παράγοντα (EGFR) αποτελεί ίσως την πιο σημαντική νέα θεραπεία για το NSCLC την τελευταία δεκαετία. Υπερέκφραση του EGFR είναι συχνή σε NSCLC και σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση και ανθεκτικότητα σε κυταροτοξικά. Παρουσιάστηκαν τα τελικά αποτελέσματα δύο μεγάλων μελετών φάσης II με ZD1839, της IDEAL 1, διπλά τυφλής φάση II μελέτης σε 208 ασθενείς με προχωρημένο NSCLC, προθεραπευμένους με ένα ή δύο προηγούμενους συνδυασμούς, εκ των οποίων ο ένας περιείχε πλατίνα. Χορηγήθηκε ZD1839 από το στόμα σε δύο δοσολογικά επίπεδα, 250 και 500 mg/ ημέρα, και δεν φάνηκε καμία διαφορά όσον αφορά την δραστικότητα μεταξύ των δύο επιπέδων (RR 19%) ενώ η μικρότερη δόση των 250 mg ήταν λιγότερη τοξική. Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες σε ασθενείς που λάμβαναν ZD1839 σαν 2^{ης} ή 3^{ης} γραμμής θεραπεία, με βελτίωση των συμπτωμάτων σε όλους τους ασθενείς. Επίσης παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα της IDEAL 2, τυχαιοποιημένης διπλά τυφλής μελέτης φάσης II, σε 216 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό NSCLC που είχαν λάβει προηγούμενο 2 ή περισσότερες γραμμές θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης πλατίνης και δοσιταξέλης (58% των ασθενών είχαν λάβει τρεις ή περισσότερες προηγούμενες γραμμές θεραπείας). Οι ασθενείς τυ-

χαιοποιήθηκαν στις ίδιες με της IDEAL 1 δόσεις 250 και 500 mg/ ημέρα, και οι ανταποκρίσεις ήταν 12% για τους ασθενείς που έλαβαν 250 mg ZD1839 και 9% για εκείνους που έλαβαν 500 mg ZD1839. Βελτίωση συμπτωμάτων ήταν εντυπωσιακή, σε 43% των ασθενών της ομάδας των 250 mg και σε 35% των ασθενών της ομάδας των 500 mg, στους περισσότερους δε η βελτίωση εμφανίζονταν μέσα σε διάστημα 14 ημερών. Έγινε φανερό ότι το ZD1839 πρόσφερε σαφές κλινικό όφελος σε βαριά προθεραπευμένους ασθενείς, δίνοντας έτσι ελπίδες για καλύτερα αποτελέσματα και σε άλλες ομάδες ασθενών με NSCLC ή άλλους όγκους.

- *Νέα ευρήματα στη θεραπεία του κολοορθικού καρκίνου*

Σημαντικά αποτελέσματα για τη θεραπεία πρώτης γραμμής του κολοορθικού καρκίνου ανακοινώθηκαν σε ένα πρώιμο update της μελέτης N9741 του GI Intergroup. Η μελέτη περιλαμβάνει 795 ασθενείς, ενταγμένους κατά τυχαία κατανομή είτε σε ομάδα ελέγχου (εβδομαδιαία χορήγηση CPT-11 και bolus 5-FU, γνωστό ως IFL ή Saltz regimen), είτε σε ομάδα που έλαβε οξαλιπλατίνη και 48-ωρη χορήγηση 5-FU/ λευκοβορίνη, γνωστό ως FOLFOX4, και τέλος ομάδα που έλαβε οξαλιπλατίνη και CPT-11, γνωστό ως Wasserman regimen. Τα αποτελέσματα ως προς το χρόνο υποτροπής (TTP) ήταν 6.9 μήνες για το Saltz regimen έναντι 8.8 μήνες για το FOLFOX4. Τα ανακοινωθέντα αποτελέσματα συνολικά έδειξαν μια στατιστικά σημαντική σταθερή διαφορά τόσο στην ανταπόκριση, όσο και στο χρόνο υποτροπής και επιβίωση υπέρ των συνδυασμών με οξαλιπλατίνη σε σύγκριση με τον συνδυασμό αναφοράς του Saltz, φέρνοντας έτσι την οξαλιπλατίνη στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης του μεταστατικού κολοορθικού καρκίνου.

- *Νέος αντιαγγειογενετικός παράγοντας καθυστερεί την πρόοδο του καρκίνου του νεφρού*

Ανακοινώθηκαν αρχικά αποτελέσματα σε προχωρημένο μεταστατικό καρκίνωμα νεφρού με ένα νέο μονοκλωνικό αντίσωμα εναντίον του VEGF, το λεγόμενο bevacizumab (Avastin), από μία τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή μελέτη σε 116

ασθενείς (placebo, χαμηλή δόση, υψηλή δόση). Οι υψηλές δόσεις bevacizumab (10 mg/kg) επέτυχαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του χρόνου υποτροπής του όγκου (median TTP 41, 97 και 147 ημέρες για τους ασθενείς στις ομάδες με placebo, χαμηλή δόση, και υψηλή δόση αντίστοιχα). Η στοχευμένη αγγειογένεση έχει μεγάλο θεωρητικό υπόβαθρο στα καρκινώματα του νεφρού, που είναι όγκοι έντονα αγγειοδριθείς, εκκρίνουν σημαντικές ποσότητες VEGF, ενός παράγοντα από τους πιο βασικούς στην αγγειογένεση και μετάσταση καρκινικών κυττάρων. Σίγουρα λοιπόν με την πρόοδο στο χώρο των στοχευμένων θεραπειών, η αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου νεφρού θα δει μεγάλες αλλαγές στο μέλλον.

- *Η ταμοξιφαίνη παραμένει η θεραπεία εκλογής σε καρκίνο μαστού*

Μετά μία συνάντηση ειδικών στο φετινό ASCO συστήθηκε ότι η ταμοξιφαίνη πρέπει να παραμένει η θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με αρχικό καρκίνο μαστού. Αν και προκαταρκτικά αποτελέσματα μελετών αναδεικνύουν τη δραστηριότητα των αναστολέων αρωματάσης στην πρόληψη υποτροπής, τα διαθέσιμα δεδομένα δεν δικαιολογούν τη χρήση αυτών των αναστολέων ως ρουτίνα. Χρειάζονται δεδομένα μακρόχρονης παρακολούθησης, μια και η πρόσφατη ανακοίνωση μελέτης σύγκρισης της αναστραζόλης (Arimidex) με ταμοξιφαίνη, είχε μέση παρακολούθηση 33 μήνες. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε μείωση του κινδύνου υποτροπής για τις ασθενείς σε αναστραζόλης 17% έναντι αυτών σε ταμοξιφαίνη. Η μελέτη όμως αυτή (Arimidex, Tamoxifen Alone or in Combination- ATAC-study) έχει σχεδιαστεί για να συγκρίνει τη δραστηριότητα των δύο φαρμάκων στα 5 χρόνια. Για το λόγο αυτό, αν και τα πρώτα αποτελέσματα της μελέτης είναι ενθαρρυντικά, δεν είναι αρκετά για να αλλάξουν την κλινική πρακτική. Δεν υπάρχει καμία ένδειξη για γυναίκες υπό ταμοξιφαίνη να αλλάξουν σε αναστραζόλη, αντίθετα σε γυναίκες που η ταμοξιφαίνη αντενδύκνυται, η αναστραζόλη μπορεί να είναι κατάλληλη. Δεν υπάρχει ακόμη ανάλυση για την επίδραση της αναστραζόλης στην επιδίωση των ασθενών.

Γνωρίζετε ότι...

- *...άνθρωποι και ποντίκια: πόσο κοντά είμαστε, γενετικά μιλώντας...*

Οι γενετικές διαφορές μεταξύ των δύο ειδών είναι πολύ μικρές, σύμφωνα με ανακοίνωση ερευνητών στο τεύχος της 31 Μαΐου του περιοδικού Science. Τμήματα του χρωμοσώματος 16 του ποντικού ταυριάζουν απόλυτα με κομμάτια γενετικών πληροφοριών των ανθρώπινων χρωμοσωμάτων, ενώ μόνο 14 από τα 731 γονίδια του χρωμοσώματος 16 ποντικού φαίνεται ότι δεν έχουν αντιστοιχία στον άνθρωπο. Ολόκληρο το γονιδίωμα ποντικού έχει αποκρυπτογραφηθεί, η πατέντα ανήκει στην εταιρεία Celera, η οποία για την ώρα διαθέτει ελεύθερα μόνο την ακολουθία του χρωμοσώματος 16. Οι ομοιότητες μεταξύ ειδών υπονοούν ότι έχουμε κρατήσει σημαντικό μέρος των γενετικών πληροφοριών του/των κοινών μας προγόνων. Και ενώ μπορεί να έχουμε τα ίδια γονίδια, το πώς και πότε αυτά τα γονίδια ενεργοποιούνται και απενεργοποιούνται μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις, ορίζοντας ίσως τις ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των ειδών. Σύμφωνα με τους ερευνητές δεν είναι απίθανο να βρούμε ότι όλες μας οι διαφορές σαν άνθρωποι βρίσκονται μόλις σε ένα ή δύο γονίδια. Πάντως το πλήρως αποκρυπτογραφημένο γονιδίωμα ποντικού καθώς και άλλων θηλαστικών που καθημερινά γίνονται διαθέσιμα, αναμένεται να βοηθήσουν σημαντικά στην αποσαφήνιση των διαδικασιών που ορίζουν την εξέλιξη των θηλαστικών ειδών. Υπολογίζεται δε ότι ολόκληρη η ακολουθία του ανθρώπινου γονιδιώματος (Human Genome Project) θα έχει αποκρυπτογραφηθεί μέχρι το 2003.

Mural RJ, et al. Science 2002; 296: 1661-1671

- *...νέα εξέταση κοπράνων δίνει ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τον προληπτικό έλεγχο κολοορθικού καρκίνου...*

Προκαταρκτικά αποτελέσματα δημοσιεύθηκαν σε πρόσφατο τεύχος του περιοδικού Lancet, για ένα νέο screening test για τη διάγνωση κολοορθικού καρκίνου. Πρόκειται για εξέταση σε δείγμα κοπράνων, με βάση την οποία στο μικρό

δείγμα ασθενών που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, το τεστ διέκρινε 37 από τους 40 ασθενείς με καρκίνο, συμπεριλαμβανομένων και 9 περιπτώσεων με πολύ αρχική νόσο, και διέγνωσε και τους 25 υγιείς εθελοντές ως ελεύθερους κακοήθειας. Η αρχή της εξέτασης αυτής βασίζεται στην ύπαρξη στα καρκινικά κύτταρα μίας επιδιορθωτικής του DNA πρωτεΐνης, της λεγόμενης MCM2 (minichromosome maintenance protein 2). Επιφανειακά κύτταρα του φυσιολογικού επιθηλίου του κόλου δεν έχουν ποτέ αυτή την πρωτεΐνη. Όμως επί παρουσίας καρκίνου, οπότε τα κύτταρα χάνουν τον έλεγχο της διαδικασίας αναδιπλασιασμού του DNA τους, κύτταρα περιέχοντα MCM2 απομακρύνονται από τον όγκο και η πρωτεΐνη αυτή μπορεί να βρεθεί στα επιφανειακά κύτταρα του κόλου. Καθώς τα κόπρανα περνούν από τον αυλό του εντέρου παρασύρουν κύτταρα-περιέχοντα την MCM2, τα οποία στη συνέχεια μπορούν να ανιχνευθούν με ειδικές μεθόδους PCR σε δείγμα κοπράνων του ασθενούς. Είναι βέβαια πολύ νωρίς να πει κανείς αν αυτό το τεστ θα μπορούσε να είναι χρήσιμο στο γενικό πληθυσμό ή σε πληθυσμό υψηλού κινδύνου για κολοορθικό καρκίνο, μια και η πλειοψηφία των ασθενών αυτής της μελέτης είχε διαγνωσμένο συμπτωματικό κολοορθικό καρκίνο. Σίγουρα όμως η ευρύτερη εφαρμογή της εξέτασης αυτής θα βρει υποστηρικτές έναντι των κλασικών μεθόδων κολonosκόπησης και σιγμοειδοσκόπησης, μια και πολύ ευκολότερη είναι για τον ασθενή και οικονομικά σύμφωρη. Σύντομα αναμένεται να δημοσιευθούν τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα μιας παρόμοιας μελέτης εφαρμογής μίας τεχνικής βασισμένης στην ανίχνευση MCM2, σε ασθενείς με καρκίνο τραχήλου μήτρας.

Coleman N., et al. Lancet 2002; 359: 1917-1919.

- ...*νέο γονίδιο αυξημένου κινδύνου καρκίνου μαστού...*

Μία μετάλλαξη στο γονίδιο CHEK2, το οποίο εμπλέκεται στην επιδιόρθωση του DNA, βρέθηκε ότι μπορεί να είναι υπεύθυνη για 1% όλων των καρκίνων μαστού σε γυναίκες και 9% των ανδρικών καρκίνων μαστού, όπως έδειξε μία μεγάλη μελέτη σε 718 οικογένειες της Ευρώπης και Βόρειας Αμερικής. Η μετάλλαξη στο CHEK2 προσθέτει μικρότερο κίνδυνο καρκίνου μαστού από ότι μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 ή BRCA2, όμως είναι γενικά πιο συχνή στο γενικό πληθυσμό.

Nature Genetics 2002; 10.1038: 879.

- ...*η τοξικότητα της 5-φλουουροουρακίλης είναι πιο σοβαρή στις γυναίκες από τους άντρες...*

Αποτελέσματα μιας πρόσφατης μετα-ανάλυσης επιβεβαιώνουν προηγούμενες ενδείξεις ότι γυναίκες που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με κλασικές δόσεις 5-φλουουροουρακίλης για κολοορθικό καρκίνο, υποφέρουν από τοξικότητα πιο συχνά και πιο σοβαρά από άντρες. Η μετα-ανάλυση περιελάμβανε 5 μεγάλες μελέτες σε 1093 γυναίκες και 1355 άντρες. Μελέτησαν τη συχνότητα εμφάνισης στοματίτιδας, λευκοπενίας, αλωπεκίας, διάρροιας, ναυτίας και εμέτου. Εκτός της ναυτίας/ εμέτου, η συχνότητα κάθε άλλης τοξικότητας ήταν σημαντικότερη στις γυναίκες από ότι στους άντρες (53% γυναικών εμφάνισαν σοβαρή τοξικότητα έναντι 40% των ανδρών, $p < 0.001$). Οι διαφορές αυτές ήταν σταθερές σε όλη τη διάρκεια των κύκλων θεραπείας, ενώ δεν υπήρχαν διαφορές ως προς την ανταπόκριση και επιβίωση. Ο μηχανισμός πίσω από αυτές τις διαφορές είναι άγνωστος.

Sloan JA, et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1491-1498.

ΙΟΥΝΙΟΣ 2002

31 Μαΐου-2 Ιουνίου 2002

1^ο Πανελλήνιο forum Ογκολογίας: Ογκολογία Πεδίο Αντιθέσεων

Χανιά, Κρήτη

Διοργάνωση: Ογκολογική Κλινική Νομαρχιακού Γενικού Νοσοκομείου Χανίων

Γραμματεία: "Εψιλον" Παπαδιαμαντοπούλου 4, Αθήνα
Τηλ. 010 7254360, Fax: 010 7254363, e-mail: epsilonb@hol.gr

5-7 Ιουνίου 2002

4th Milan Breast cancer Conference (European School of Oncology; ESO)

Milan, Italy

Organisers: ESO Secretariat, Phone: 39-0243359611, e-mail: esomi@tin.it

Website: www.cancerworld.org/progetti/cancerworld/ESO/page/conference/4milan/milan4framesinf.html

8-11 Ιουνίου 2002

17th Biennial Meeting European Association for Cancer Research (EACR)

Granada, Spain

Website: www.eacr.org

Abstract deadline: January 31st, 2002

15 Ιουνίου 2002

1^η Μετεκπαιδευτική Ημερίδα: Καινοτομίες στην Αντιμετώπιση των Σαρκωμάτων

Μακεδονία Palace, Θεσσαλονίκη

Διοργάνωση: Κ. Δημητριάδης, ΑΝΘ Θεαγένειο

Γραμματεία: FORUM Τηλ: 0310-257128

E-mail: forup@otenet.gr

13-15 Ιουνίου 2002

2nd European Spring Oncology Conference (EORTC, AACR, ESMO)

Malaga, Spain

Contact Information: Bn&Co

E-mail: ezn@retemail.es

Website: <http://www.eortc.be/>

30 Ιουνίου-5 Ιουλίου 2002

18th UICC International Cancer Congress, Oslo, Norway

Congress Secretariat: Norwegian Cancer Society P.O.

Box 5327 Majorstua N-0304 Oslo, Norway

Phone: 477-22-59-30-00 Fax: 477-22-60-69-80

E-mail: cancer@oslo2002.org

Website: www.oslo2002.org

ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2002

1-4 Σεπτεμβρίου 2002

8th Central European Lung Cancer Conference

Vienna, Austria

Organisers: International Association for the Study of Lung Cancer; Austrian Association for the Study of Lung Cancer; Department of Internal Medicine, University of Vienna

Mondial Congress Faulnangasse 4 A-1040 Vienna Austria

Phone: 43 1 588 04-0 Fax: 43 1 586 91 85 E-mail: congress@mondial.at

5-7 Σεπτεμβρίου 2002

2nd International Conference on New Perspectives in the Treatment of Small Cell Lung Cancer

Lausanne, Switzerland

Organizers: Imedex

Tel +1 7707517332

E-mail meetings@imedex.com

Website: www.imedex.com

Online Abstract Submission. Deadline June 14, 2002

7-11 Σεπτεμβρίου 2002

5th Congress of the European Association of Neuro-Oncology

Florence, Italy

Contact Information: Triumph P.R. Via Proba Petronia, 3 00136 Rome Italy

Phone: 011-39-064-173-4412 Fax: 011-39-064-179-6897 E-mail: eano@triumphpr.it

Or

Carmine M. Carapella, M.D. Scientific Secretariat Department of Neurosurgery National Cancer Institute, Via E. Chianesi, 53 00144 Rome Italy

Phone: 39.06.417344 Fax: 39.06.417968 E-mail: eano2002@ifo.it

Deadline for abstract submission: March 1, 2002

13-14 Σεπτεμβρίου, 2002

3^ο Μετεπικαιδευτικό Σεμινάριο με θέμα :
Καρκίνος του Μαστού: Από το Γονίδιο στη Θεραπεία.
Ξενοδοχείο Μακεδονία Παλλάς, Θεσσαλονίκη
Διοργάνωση: Γεώργιος Φούντζηλας
Νοσοκομείο ΑΧΕΠΙΑ
Τηλ & Fax: 0310- 994617
E-mail: fountzil@med.auth.gr

19-21 Σεπτεμβρίου, 2002

2^ο Ετήσιο Σεμινάριο Κλινικής Ογκολογίας.
Ξενοδοχείο Μακεδονία Παλλάς
Διοργάνωση: Δέσποινα Μουρατίδου
Νοσοκομείο ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ
Γραμματεία: FORUM Τηλ: 0310-257128
E-mail: forup@otenet.gr

23-25 Σεπτεμβρίου 2002

1st International Symposium on
Signal transduction modulators in cancer therapy.
Amsterdam, The Netherlands
Organizers: NDDO Research Foundation
Tel +31-20-301-1031
E-mail: congress@nddo.org
Website: www.nddo.org
Online Abstract Submission. Deadline July 1st, 2002

27-28 Σεπτεμβρίου 2002

1^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μελανώματος
Αίγλη Ζαπτείου, Αθήνα
Διοργάνωση: Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Μελανώ-
ματος
Γραμματεία: ERA ΕΠΕ, Αλεξ. Σούτσου 8, Αθήνα,
Τηλ. 010 3634944, Fax. 010 3631690, e-mail: info@era.gr

ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2002**6-10 Οκτωβρίου 2002**

44th Annual Meeting of American Society for Ther-
apeutic Radiology and Oncology (ASTRO)
New Orleans, LA
Organisers: American Society for Therapeutic Radi-
ology and Oncology (ASTRO) 12500 Fair Lakes
Circle Suite #375 Fairfax, VA 22033-3882
Phone: 800-962-7876 Fax: 703-502-7852 E-mail:
astro@acr.org
Website: www.astro.org

18-22 Οκτωβρίου 2002

27th Congress of the European Society of Medical
Oncology (ESMO)
Nice, France

Organizers: ESMO Congress Secretariat, Lugano,
Switzerland
Website: www.wesmo.org
Online Abstract Submission. Deadline May 13th, 2002

26-27 Οκτωβρίου 2002

Συνάντηση Παθολόγων Ογκολόγων
Ξενοδοχείο Caravel, Αθήνα
Διοργάνωση: Βασ. Γεωργούλιας
Καθηγητής Παθολογίας- Ογκολογίας

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2002**19-22 Νοεμβρίου 2002**

13th EORTC-NCI-AACR Conference on Molecular
Targets and Cancer Therapeutics
Frankfurt, Germany
Organisers: EORTC-NCI-AACR
e-mail: pat@fecs.be
Website: www.fecs.be
Online abstract submission deadline: June 14th, 2002

25-29 Νοεμβρίου 2002

EORTC Course on Cancer Clinical Trials: Methods
and Practice
Brussels B-1020, Belgium
Info: Ms Danielle Zimmermann, EORTC Education
Office
Tel +32-2-774-1602
Email: dzi@eortc.be

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2002**11-14 Δεκεμβρίου 2002**

25th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium
San Antonio, TX
Organisers: San Antonio Cancer Institute (SACI);
Cancer Therapy & Research Center, Ms. Lois Du-
nnington Cancer Therapy & Research Center 8122
Datapoint Drive, Suite 250 San Antonio, TX 78229-
3219
Phone: (210) 616-5912 Fax: (210) 949-5009 E-mail:
ldunning@saci.org

ΜΑΡΤΙΟΣ 2003**20-22 Μαρτίου 2003**

1^ο Διεταιρικό Αντικαρκινικό Συνέδριο
Αθήνα, Ξενοδοχείο Divani Caravel
Πρόεδρος Οργανωτικής Επιτροπής: Πάρις Κοσμίδης
Γραμματεία: PRC Congress
Τηλ: 010-7711010
E-mail: prc@compulink.gr
Τελευταία ημερομηνία για την υποβολή περιλήψεων
εργασιών: 10 Δεκεμβρίου 2002

Ερώτηση 1η

Σωστή απάντηση: **A**

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν παθολογοανατομική πλήρη ύφεση μετά από εισαγωγική χημειοθεραπεία έχουν καλλίτερη επιβίωση (Fisher B. et al. J Clin Oncol. 1998;16:2678-2685). Σε μία μελέτη του NSABP (protocol B-27), που παρουσιάστηκε στο 24^ο Συνέδριο του Καρκίνου του Μαστού, στο St Antonio το 2001, συγκρίθηκαν 4 κύκλοι προεγχειρητικής χημειοθεραπείας με doxorubicin και cyclophosphamide με 4 κύκλους doxorubicin, cyclophosphamide ακολουθούμενους από 4 κύκλους docetaxel. Η προσθήκη 4 κύκλων προεγχειρητικής docetaxel βελτίωσε σημαντικά τα ποσοστά κλινικής και παθολογοανατομικής πλήρους υφέσεως, σε σύγκριση με την προεγχειρητική χορήγηση doxorubicin + cyclophosphamide. Δεν έχει αποδειχθεί ότι η κλινική ανταπόκριση συνοδεύεται από καλλίτερη επιβίωση

Ερώτηση 2η

Σωστή απάντηση: **Δ**

Ισχύουν όλα. Σε μία μελέτη των Czuczman και συν. (J Clin Oncol. 1999;17:268-276), στην οποία χορήγησαν τον συνδυασμό CHOP και Rituximab (MAB-Thera) σε 40 ασθενείς με λέμφωμα χαμηλής κακοήθειας, ανταποκρίθηκε συνολικά το 100% των ασθενών (63% πλήρεις υφέσεις). Σε ποσοστό 75%, το διάστημα ελεύθερο υποτροπής ήταν > 65 μηνών. Η μελέτη αυτή είναι μία μελέτη φάσης II. Καλά αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και με άλλους συνδυασμούς του rituximab, δεν έχουν ανακοινωθεί όμως μελέτες φάσης III. Μία μελέτη διενεργείται από Ιταλούς ερευνητές, η οποία συγκρίνει τον συνδυασμό CVP + Rituximab με CVP, η οποία όμως δεν έχει περατωθεί (Blood. 2001;98:601a, abstracts 2519, 2518,1429) .

Ερώτηση 3η

Σωστή απάντηση: **Γ**

Μη ειδική ανοσοθεραπεία, όπως η συστηματική ή ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση Ιντερφερόνης-α ή ιντερλευκίνης, έδειξε περιορισμένη κλινική δραστηριότητα στην θεραπεία του κακοήθους μεσοθηλιώματος. Η ενδοϋπεζωκοτική χορήγηση ιντερλευκίνης έδειξε καλά αποτελέσματα με υψηλές ανταποκρίσεις μόνο σε ασθενείς με πρώιμη νόσο. Η συστηματική χορήγηση ιντερφερόνης-α με χημειοθεραπεία είχε αρκετά καλά αποτελέσματα με ανταποκρίσεις 27%-36% (J Clin Oncol. 1996;14:1007-1017, Cancer Invest. 1999;17:195-200, Lung Cancer 1998;22:119-125)

Ερώτηση 4η

Σωστή απάντηση: **Δ**

Ισχύουν όλα, όπως φαίνεται από 2 μελέτες φάσης III (ASCO 1999, Proc Am Soc Clin Oncol 1999;18:1016)

Ερώτηση 5η

Σωστή απάντηση: **B**

Η αύξηση της τιμής του PSA δεν επαρκεί για να χαρακτηρίσει έναν καρκίνο του προστάτη σαν ορμονοάντοχο. Η ορμονοαντοχή δεν αποτελεί μετρήσιμο μέγεθος και χαρακτηρίζεται ως μη ανταπόκριση στους γνωστούς ορμονικούς χειρισμούς .

Ερώτηση 6η

Σωστή απάντηση: **B**

Τα συμπτώματα των όγκων Pancoast οφείλονται στην ανατομική θέση του. Παρά το γεγονός ότι είναι όγκος του πνεύμονα τα συμπτώματα από τον πνεύμονα δεν είναι τα συχνότερα. Το συνηθέστερο αρχικό σύμπτωμα είναι πόνος στην περιοχή του ώμου σε ποσοστό 90%. Ακολουθεί σύνδρομο Horner με την ανάπτυξη του όγκου σε ποσοστό 62%, διήθηση των πλευρών (45%) ή των σπονδύλων (23%). Ο όγκος που συνοδεύεται συχνότερα από σύνδρομο Pancoast είναι ο πλακώδης καρκίνος του πνεύμονα (52%) (JAMA 99:1391-1396,1932, Mayo Clin Proc 68:273-277, 1993)

Ερώτηση 7η

Σωστή απάντηση: **A, B, Γ**

Η μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1 προδιαθέτει κυρίως σε ανάπτυξη καρκίνου μαστού και καρκίνου ωθηκών. Η μετάλλαξη του BRCA2, εκτός από τον καρκίνο του μαστού προδιαθέτει σε ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής και τραχήλου και στον ανδρικό καρκίνο του μαστού, καθώς και σε άλλους όγκους όπως ο καρκίνος του παγκρέατος και της κεφαλής και τραχήλου (Cancer, Principles and Practice of Oncology, 6th edition).

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

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

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

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

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

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

ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

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

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

που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

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