

FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 8(B), Issue 3-4, July - December 2009

ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ISSN 1107-5384

Περίοδος Β, Τόμος 8, Τεύχος 3-4 • Ιούλιος - Δεκέμβριος 2009



BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

President: V. Georgoulas
Vice President: N. Malamos
Secretary: A. Ardavanis
Treasurer: A. Athanasiadis
Members: G. Aravadinou
Ch. Papadimitriou
E. Samantas

EDITORIAL BOARD

Editor in chief: V. Barbounis
Associate Editor: I. Varthalitis

Members of the Board

S. Aggelaki	Ch. Papadimitriou
A. Ardavanis	K. Papazisis
E. Briasoulis	G. Pentheroudakis
Ch. Emmanouilidis	G. Samelis
G. Klouvas	I. Souglakos
G. Koumakis	H. Timotheadou
A. Koutras	M. Vaslamatzis
A. Papachristodoulou	

**Quarterly official publication
of Hellenic Society of Medical Oncology**

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

Publisher:
V. Georgoulas

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

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

Πρόεδρος: Β. Γεωργούλιας
Αντιπρόεδρος: Ν. Μαλάμος
Γραμματέας: Α. Αρδαβάνης
Ταμίας: Α. Αθανασιάδης
Μέλη: Γ. Αραβαντινός
Χ. Παπαδημητρίου
Ε. Σαμαντάς

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Διευθυντής Σύνταξης: Β. Μπαρμπούνης
Αναπληρωτής: Ι. Βαρθαλίτης

Μέλη

Σ. Αγγελάκη	Χ. Παπαδημητρίου
Α. Αρδαβάνης	Κ. Παπαζήσης
Μ. Βασλαματζής	Α. Παπαχριστοδούλου
Χ. Εμμανουηλίδης	Γ. Πενθερουδάκης
Γ. Κλούβας	Γ. Σαμέλης
Γ. Κουμάκης	Ι. Σουγκλάκος
Α. Κούτρας	Ε. Τιμοθεάδου
Ε. Μπριασούλης	

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

Εκδότης:
Β. Γεωργούλιας

Εκτύπωση:
TECHNOGRAMMA, Τηλ.: 210 6000643 - Fax: 2106002295

Περιεχόμενα

ΓΡΑΜΜΑ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

- Πρόκληση και πρόσκληση 105
Β. Μπαρμπούνης

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

- Μελέτη της στοματικής κατάστασης και των αναγκών
οδοντιατρικής περίθαλψης ογκολογικών ασθενών 106
Κ. Μαριδάκη, Α. Δοντά, Β. Καραθανάση, Θ. Στεφανιώτης, Κ. Τσιχλάκης

- Ηλεκτροχημειοθεραπεία: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση
για τον έλεγχο επιδερμικών και υποδορίων όγκων 113
*Ι. Σκαρλάτος, Ξ. Γροβατοπούλου, Ε. Μόσα, Ε. Καλογερά, Α. Λέπουρας,
Γ. Κύργιας, Α. Γούναρη, Κ. Μπερούκας*

- Σύγκριση πλάνων θεραπείας ελικοειδούς τομοθεραπείας
και ακτινοθεραπείας με πεδία διαμορφούμενης έντασης
χρησιμοποιώντας ακτινοβιολογικούς δείκτες 124
*Π. Μαυροειδής, Brígida Costa Ferreira, Γ. Κομισόπουλος, Κ. Σωτηριάδου,
Γ. Σουλμιώτη, Ε. Λαβδάς, Chengyu Shi, Bengt K. Lind, Ν. Παπανικολάου*

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ

- Στάδια IIB (T3N0), III Καρκίνου του Μαστού: Χαρακτηριστικά,
προγνωστικοί παράγοντες και θεραπευτική προσέγγιση 138
Π. Κουντουράκης, Ε. Κακουρή, Γ. Μάρκου, Α. Αρδαβάνης

- Αίματο-εγκεφαλικός φραγμός. Ο ρόλος του στη θεραπεία
των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος στα παιδιά 143
Μ.Σ. Μπάκα, Α.Δ. Καγιά

- Η σχέση του στρες με τον καρκίνο του μαστού 150
Π. Λιακοπούλου, Α. Πασχάλη

- Γηριατρική Ογκολογία: Ιδιαιτερότητες και προκλήσεις 157
Α.Γ. Πάλλης, Λ. Βαμβακάς, Β. Γεωργούλιας

- Μεταστατικός καρκίνος στομάχου: Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις 166
Γ. Λαμπροδήμου, Α. Αθανασιάδης

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

- Αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων και ακτινοθεραπεία 175
*Δ. Βόμβας, Π. Μπουντούρης, Χ. Θεοδωροπούλου, Ε. Δερμιτζιώτη,
Α. Βήχα, Ε. Παπαδημητρίου, Δ. Καρδαμάκης*

ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ

- Διλήμματα στη Σύγχρονη Ιατρική 184
Δ.Β. Ραζής

- Ευθανασία και ανακουφιστική ιατρική 188
Γ. Ορφανός, Α. Αρδαβάνης

ΓΡΑΜΜΑΤΑ ΑΝΑΓΝΩΣΤΩΝ

- Ο κίνδυνος γλωσσικού αλληθωρισμού 195
Ν. Καρβούνης

Contents

EDITORIAL

- Challenge and invitation** 105
V. Barbounis

CLINICAL REPORTS

- Oral health status and oral needs before the initiation of head and neck radiotherapy in cancer patients** 106
K. Maridaki, C. Donta, V. Karathanasi, Th. Stefaniotis, K. Tsiklakis
- Electrochemotherapy: A new therapeutic approach for the local control of cutaneous and subcutaneous tumours** 113
I. Skarlatos, X. Provatopoulou, E. Mosa, E. Kalogera, A. Lepouras, G. Kyrgias, A. Gounaris, K. Mperoukas
- Comparison of Helical Tomotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy treatment plans using radiobiological** 124
P. Mavroidis, Brigida Costa Ferreira, G. Komisopoulos, K. Sotiriadou, G. Soulimioti, E. Lavdas, Chengyu Shi, Bengt K. Lind, N. Papanikolaou

REVIEWS

- Breast Cancer Stages IIB (T3N0) and III: characteristics, prognostic factors and therapeutic approach** 138
P. Kountourakis, E. Kakouri, G. Marcou, A. Ardavanis
- Blood-brain barrier. Its role in the treatment of Central Nervous System tumors in children** 143
M. Baka, A. Kagia
- How stress is related to breast cancer** 150
P. Liakopoulou, A. Pascali
- Geriatric oncology: particularities and challenges** 157
A.G. Pallis, L. Vamvakas, V. Georgoulas
- Metastatic gastric cancer: new therapeutic perspectives** 166
G. Lamprodinou, A. Athanasiadis

CONTINUOUS MEDICAL EDUCATION IN RADIOTHERAPY

- Neutrophils growth factors and radiotherapy** 175
D. Vomvas, P. Mpountouris, X. Theodoropoulou, E. Dermizioti, A. Viha, H. Papadimitriou, D. Kardamakís

REFLECTIONS

- Dilemmas in modern medicine** 184
D.V. Razis
- Euthanasia and palliative medicine** 188
G. Orphanos, A. Ardavanis

LETTER TO THE EDITOR

- The danger of linguistic squinting** 195
N. Karvounis

Πρόκληση και πρόσκληση

Καθώς πλησιάζει το τέλος του 2009 ολοκληρώνονται και οι προκαταρκτικές εργασίες για την έκδοση του περιοδικού μας στην αγγλική γλώσσα. Όλοι οι συνάδελφοι παθολόγοι ογκολόγοι αλλά και όσοι ασχολούνται με την έρευνα ή τη θεραπεία του καρκίνου έχουν τη δυνατότητα να υποβάλουν το έργο τους με οποιαδήποτε μορφή, όπως ερευνητικής εργασίας, ασυνήθιστης περιπτώσεως, άρθρο ανασκόπησης ή αλληλογραφίας στο περιοδικό μας.

Κλείνοντας ένας κύκλος εκδοτικής προσπάθειας θα πρέπει όλοι εμείς που αποτελούμε την παρούσα συντακτική επιτροπή να εκφράσουμε ένα μεγάλο ευχαριστώ σε όλους τους συναδέλφους οι οποίοι στελέχωσαν, εργάστηκαν, μόχθησαν και κατάφεραν να προσφέρουν ένα πολύ καλό επιστημονικό περιοδικό όλα τα προηγούμενα χρόνια. Το υψηλό επίπεδο προσφοράς τους, ορίζει υψηλούς στόχους και θέτει τον πήχη της ποιότητας πολύ ψηλά. Τα μέλη της νέας συντακτικής επιτροπής καλούνται να προσπαθήσουν να ξεπεράσουν αυτά που οι προκάτοχοι τους με την συνεχή προσπάθεια κατέκτησαν.

Η αλλαγή της μορφής του περιοδικού δεν δηλώνει ότι η παρούσα μορφή δεν ήταν ικανοποιητική. Αντίθετα δηλώνει ότι με βάση τα παρόντα επιτεύγματα ο χρόνος μας καλεί για μεγαλύτερη προσπάθεια για να

επιτευχθεί κάτι όχι ποιοτικά και επιστημονικά καλύτερο αλλά σε διαφορετική μορφή.

Η νέα μορφή του περιοδικού μας ευελπιστούμε πως θα θέσει νέα πρότυπα στο ιατρικό γράψιμο των συναδέλφων, στην πληρέστερη ενημέρωση των απασχολούμενων με τον καρκίνο και στην ευρεία κατανόηση όλων των προσπαθειών που σχετίζονται με την καταπολέμηση αυτής της νόσου. Η προσπάθεια έκδοσης στην αγγλική γλώσσα θέτει το όραμα ενός περιοδικού που θα γίνει γνωστό στο ευρύτερο επιστημονικό κοινό που ασχολείται με τον καρκίνο, ιδιαίτερα δε στην μεσογειακή λεκάνη και θα παρέχει την ανταμοιβή της αναφοράς του στο pub-med. Γνωρίζουμε ότι η προσπάθεια δεν θα είναι εύκολη, όμως ευελπιστούμε ότι με την προσπάθεια όλων μας θα επιτύχουμε τον στόχο μας και όλοι μαζί, το Δ.Σ. της ΕΟΠΕ, η συντακτική επιτροπή, ο εκδοτικός οίκος, οι κλινικοί και βασικοί επιστήμονες και το αναγνωστικό κοινό θα έχουμε επιτύχει να κάνουμε το όραμα πραγματικότητα και να ανεβάσουμε την ελληνική ογκολογία ένα βήμα παραπέρα.

Με τις σκέψεις αυτές σας καλούμε να συμβάλετε ενεργά σε αυτή την προσπάθεια με την υποβολή των εργασιών σας.

Βασίλης Μπαρμπούνης
Διευθυντής Σύνταξης

Μελέτη της στοματικής κατάστασης και των αναγκών οδοντιατρικής περίθαλψης ογκολογικών ασθενών

K. Μαριδάκη¹, Α. Δοντά², Β. Καραθανάση³, Θ. Στεφανιώτης⁴, Κ. Τσιχλάκης⁵

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι σύγχρονες ογκολογικές θεραπείες, οδηγούν σε αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση και σε βελτίωση της πρόγνωσης των κακοήθων νοσημάτων. Η στοματική κοιλότητα εξακολουθεί, παρά τη πρόοδο των θεραπευτικών σχημάτων και μεθόδων, να αποτελεί συχνά πεδίο ανάπτυξης επιπλοκών από τις εφαρμοζόμενες αντινεοπλασματικές αγωγές. Ο σκοπός της εργασίας αυτής είναι η καταγραφή της στοματικής κατάστασης των ασθενών με κακοήθη όγκο κεφαλής-τραχήλου που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία και η διερεύνηση των οδοντιατρικών τους αναγκών. Στη μελέτη περιελήφθησαν 75 ασθενείς, από τις 11/2004 έως 5/2006. Όλοι υποβλήθηκαν σε κλινική και ακτινογραφική εξέταση όπου καταγράφηκε η κατάσταση των δοντιών, η οστική απώλεια και οι περιακρορριζικές αλλοιώσεις. Οι ασθενείς εμφάνισαν τερηδόνες άνω των δέκα σε ποσοστό 41,07% (N=30), ελλείποντα δόντια άνω των δέκα σε ποσοστό 70,07% (N=53), περιακρορριζικές αλλοιώσεις σε ποσοστό 32,14% (N=24), και οστική απώλεια προχωρημένης βαρύτητας σε ποσοστό 42,85% (N=32). Το ποσοστό αναγκών οδοντιατρικής περίθαλψης υπολογίσθηκε στο 60% (n=45). Με βάση τα αποτελέσματα της έρευνας προκύπτει ότι, οι ανάγκες οδοντιατρικής περίθαλψης των ασθενών αυτών είναι υψηλές. Η βεβαρημένη στοματική κατάσταση, σύμφωνα με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα, μπορεί να έχει σοβαρή, δυσμενή επίπτωση στην απρόσκοπτη εφαρμογή και αποτελεσματικότητα της αντινεοπλασματικής θεραπείας. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):106-112.**

Λέξεις-κλειδιά: κακοήθης όγκος κεφαλής-τραχήλου, ανάγκες οδοντιατρικής περίθαλψης, ακτινοθεραπεία, οδοντιατρική φροντίδα, βλεννογονίτιδα.

Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Μονάδα Οδοντιατρικής Αντιμετώπισης Ογκολογικού Ασθενούς.

¹Οδοντίατρος, Συνεργάτης Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

²Επίκουρη Καθηγήτρια, Κλινική Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

³Οδοντίατρος, Στοματολόγος, Υποψήφια Διδάκτωρ Στοματολογίας, Συνεργάτης, Μονάδας Οδοντιατρικής Αντιμετώπισης Ογκολογικού Ασθενούς, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

⁴Λέκτορας Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. ⁵Καθηγητής και Διευθυντής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος, Οδοντιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών.

Μέρος της εργασίας έχει ανακοινωθεί στο 26^ο Πανελλήνιο Οδοντιατρικό Συνέδριο, Αθήνα 2-5 Νοεμβρίου 2006

Υπεύθυνη αλληλογραφίας: Μαριδάκη Κατερίνα, Σισμανογλείου 3, Τ.Κ. 15235, Βριλήσσια. Τηλ 210 8035820, fax 2108031284, email: dentmari@otenet.gr

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κακοήθεις όγκοι κεφαλής τραχήλου αποτελούν το 4% του συνόλου των κακοήθων όγκων¹ και κατέχουν την όγδοη θέση στους άνδρες και τη δέκατη έκτη θέση στις γυναίκες².

Η αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων κεφαλής-τραχήλου περιλαμβάνει στο 60% των περιπτώσεων και την εφαρμογή ακτινοθεραπείας². Οι σύγχρονες αντινεοπλασματικές θεραπείες, έχουν οδηγήσει σε αυξημένο έλεγχο της νόσου και σε βελτίωση της πρόγνωσης της, όμως εξακολουθούν να εμφανίζονται συχνά σοβαρές επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα.

Οι επιπλοκές από ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου γίνονται ιδιαίτερα αντιληπτές διότι, στην περιοχή αυτή συνυπάρχουν διαφορετικοί ιστοί (δέρμα, βλεννογόνο, συνδετικός ιστός, σιελογόνοι αδένες, δόντια και οστούς) που εμφανίζουν ποικίλες αντιδράσεις στην ακτινοβολία³. Οι επιπλοκές από την ακτινοθεραπεία οφείλονται στην κυτταρική καταστροφή, στην απώλεια αγγειοβρίθειας και στη μειωμένη επουλωτική ικανότητα των ιστών και συνεπώς σε ιστική νέκρωση σκληρών ή μαλακών ιστών⁴. Οι επιπλοκές από ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι άμεσες και να αφορούν στο βλεννογόνο (κυρίως της γλώσσας), ή να είναι απώτερες και να αφορούν στα δόντια, στους σιαλογόνους αδένες και στο οστόν³.

Οι κύριες επιπλοκές που αναπτύσσονται στη στοματική κοιλότητα μετά από ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου είναι η ακτινοβλεννογονίτιδα, η ξηροστομία, η καντιντίαση, η οστεοακτινονέκρωση, η τερηδόνα από ακτινοβολία, η διαταραχή γεύσης και η ερπητική λοίμωξη⁵.

Το 84% των ακτινοβολημένων ασθενών παρουσιάζει επιπλοκές στη στοματική κοιλότητα με συχνότερη την ξηροστομία σε ποσοστό 95%⁵, ενώ ακολουθούν η βλεννογονίτιδα σε ποσοστό 80%, η καντιντίαση (10%) και η τερηδόνα από ακτινοβολία (10%)⁶.

Η βαρύτητα των στοματικών επιπλοκών από ακτινοθεραπεία στην περιοχή κεφαλής-τραχήλου μπορεί να μειώσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς ή ακόμη και να οδηγήσει τον θάνατο σε μείωση ή και διακοπή αντινεοπλασματικής θεραπείας, περιορίζοντας έτσι την αποτελεσματικότητα της αγωγής και επιβαρύνοντας την πρόγνωση της νόσου^{7,8}.

Υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση επιπλοκών μετά από ακτινοθεραπεία, μερικοί από τους οποίους είναι η συνολική δόση της ακτινοβολίας, ο τρόπος χορήγησης της ακτινοθεραπείας (υπερκλασματοποίηση), η θέση του πεδίου ακτινοβόλησης, το είδος της κακοήθους νεοπλασίας και ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία^{7,9,10,11}. Επίσης, υπάρχουν ορισμένοι παράγοντες που αφορούν στον ίδιο τον ασθενή, όπως το φύλο (γυναίκες), η ηλικία (ηλικιωμένοι, παιδιά), το αιματολογικό προφίλ, η μη τήρηση καλής στοματικής υγιεινής¹², η τήρηση του πρωτοκόλλου των οδοντιατρικών επανεξετάσεων, η χρήση αλκοόλ ή καπνού και η πλημμελής υγιεινή των κινητών προσθετικών εργασιών³. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες είναι τα προϋπάρχοντα οδοντιατρικά προβλήματα, όπως οξύαιχμες επιφάνειες δοντιών, κακότεχνες προσθετικές αποκαταστάσεις και η περιοδοντίτιδα^{2,7,11,13}, καθώς επίσης και οι διατροφικές συνήθειες του ασθενή^{2,14}.

Η προληπτική οδοντιατρική και ο κατάλληλος θεραπευτικός σχεδιασμός πριν την έναρξη της ογκολογικής

θεραπείας συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση της εμφάνισης επιπλοκών στη στοματική κοιλότητα από την ακτινοθεραπεία¹⁰. Η αποτελεσματική στοματική υγιεινή ελαχιστοποιεί το μικροβιακό φορτίο του στόματος, το οποίο μπορεί να αποτελέσει αίτιο ανάπτυξης τοπικών ή συστηματικών φλεγμονών κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας^{1,3,11,14,15}.

Μελέτες αναφέρουν ότι, οι ασθενείς με κακοήθη όγκο κεφαλής-τραχήλου συχνά εμφανίζουν φτωχή στοματική υγιεινή και δεν συμμορφώνονται με τις αντίστοιχες οδοντιατρικές οδηγίες^{6,10,14}.

Η αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενή πριν την ακτινοθεραπεία πρέπει να στηρίζεται σε τρεις βασικές αρχές: α) την ορθή αξιολόγηση της στοματικής κατάστασης, β) την αντίστοιχη λεπτομερή πληροφόρηση του ασθενούς και γ) την κατάλληλη αντιμετώπιση των οδοντιατρικών αναγκών του². Η έγκαιρη ενεργοποίηση του οδοντιάτρου για την παροχή προληπτικής οδοντιατρικής φροντίδας, καθώς και για την κατάλληλη εκπαίδευση του ογκολογικού ασθενούς πάνω σε θέματα στοματικής υγιεινής, συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς κατά τη διάρκεια αλλά και μετά το πέρας της ακτινοθεραπείας^{3,6,8}.

Σκοπός της εργασίας είναι, η καταγραφή της οδοντιατρικής κατάστασης ασθενών με κακοήθη όγκο κεφαλής-τραχήλου που πρόκειται να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία και η διερεύνηση των αναγκών οδοντιατρικής περίθαλψης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Στην ερευνητική εργασία συμπεριλήφθησαν 75 ασθενείς που προσήλθαν στην Μονάδα Οδοντιατρικής Αντιμετώπισης Ογκολογικού Ασθενούς της Οδοντιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών κατά το χρονικό διάστημα 11/2004 έως 5/2006. Η ηλικία των ασθενών αυτών κυμαινόταν από 17 έως 86 έτη με μέσο όρο ηλικίας τα 59.5 έτη. Από αυτούς, οι 44 ήταν άνδρες (58.6%) και οι 31 γυναίκες (41.4%). Οι ασθενείς παραπέμφθηκαν από διάφορα Αντικαρκινικά Κέντρα, προκειμένου να αξιολογηθεί η στοματική τους κατάσταση, να γίνει θεραπευτικός σχεδιασμός αντιμετώπισης των οδοντιατρικών αναγκών τους και να δοθούν οδηγίες στοματικής υγιεινής πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας.

Οι ασθενείς που περιελήφθησαν στην έρευνα αυτή εμφάνιζαν κακοήθη όγκο κεφαλής-τραχήλου και επρόκειτο να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία με ή χωρίς σύγχρονη

Μέθοδος

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε περιελάμβανε τέσσερα επιμέρους στάδια:

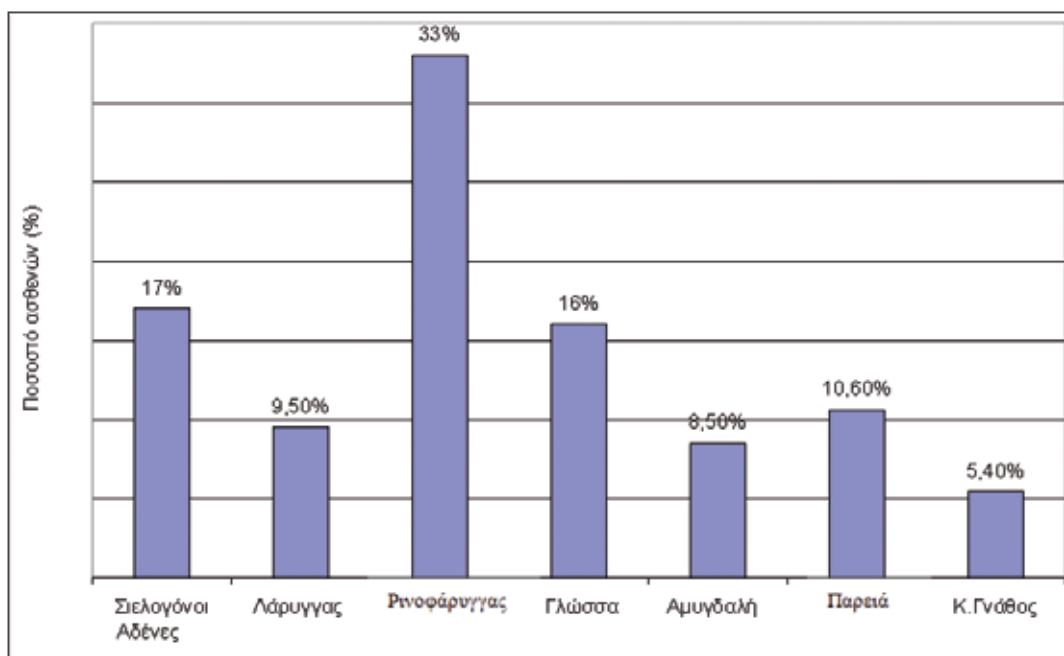
Κατά το πρώτο στάδιο έρευνας, λαμβανόταν το βασικό ιατρικό ιστορικό του κάθε ασθενή, το οποίο περιλάμβανε πληροφορίες σχετικά με το φύλο, την ηλικία, το είδος και την εντόπιση της νόσου. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σύμφωνα με την περιοχή εντόπισης της νεοπλασματικής νόσου σε ομάδες όπως φαίνονται στον Πίνακα 1.

Κατά το δεύτερο στάδιο έρευνας πραγματοποιήθηκε λεπτομερής ενδοστοματική κλινική εξέταση, καταγράφηκε η σημειολογία των δοντιών και το επίπεδο της στοματικής υγιεινής. Στην σημειολογία των δοντιών καταγράφηκε ο αριθμός τερηδονισμένων δοντιών (D), των ελλειπόντων δοντιών (M) και των εμφραχθέντων δοντιών (F) και υπολογίστηκε ο δείκτης DMF για κάθε ασθενή (Εικόνα 1). Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό των τερηδονισμένων δοντιών σε τρεις ομάδες: στη πρώτη ομάδα ανήκαν οι ασθενείς που εμφάνιζαν αριθμό τερηδονισμένων δοντιών μικρότερο του πέντε ($D < 5$), στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς με αριθμό τερηδονισμένων δοντιών πέντε έως και δέκα ($5 < D \leq 10$) και στην τρίτη ομάδα οι ασθενείς με αριθμό τερηδονισμένων δοντιών άνω των δέκα ($D > 10$). Στη συνέχεια οι ασθενείς ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό των ελλειπόντων δοντιών σε τρεις αντίστοιχες ομάδες. Στην πρώτη ομάδα ανήκαν ασθενείς με αριθμό ελλειπόντων δοντιών μικρότερο του πέντε ($M < 5$), στη δεύτερη ομάδα οι ασθενείς με αριθμό ελλειπόντων δοντιών από πέντε έως και δέκα ($5 < M \leq 10$), και στην

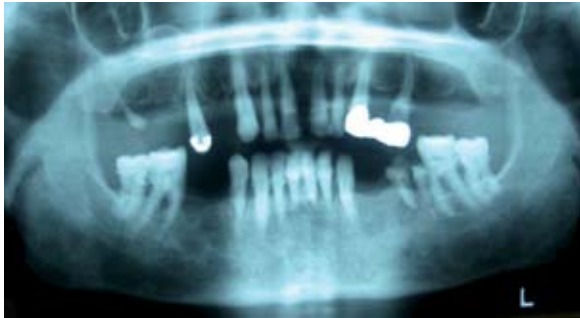
τρίτη ομάδα ανήκαν οι ασθενείς με αριθμό ελλειπόντων δοντιών άνω του δέκα ($M > 10$). Τέλος, αξιολογήθηκε το επίπεδο στοματικής υγιεινής και οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες, σε αυτούς με αποτελεσματική και μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή. Ως αποτελεσματική στοματική υγιεινή ορίστηκε αυτή κατά την οποία οι ασθενείς δεν εμφάνιζαν οδοντική πλάκα, τρυγία και σημεία ουλικής φλεγμονής και ως μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή αυτή κατά την οποία οι ασθενείς εμφάνιζαν οδοντική πλάκα, τρυγία καθώς και σημεία φλεγμονής των ούλων^{8,14}.

Κατά το τρίτο στάδιο της έρευνας, οι ασθενείς παραπέμφθηκαν για ακτινογραφικό έλεγχο που περιλάμβανε τη λήψη πανοραμικής ακτινογραφίας ή/και οπισθοφατνιακών ακτινογραφημάτων κατά περίπτωση. Παρατηρήθηκαν περιακρορριζικές βλάβες καθώς και απώλεια οστού, αρχόμενης, μέσης και προχωρημένης βαρύτητας. Ως προς τα ακτινογραφικά ευρήματα οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε ανάλογες ομάδες (Εικόνα 2). Ως αρχόμενη οστική απώλεια ορίστηκε η οστική απώλεια έως 30%, μέσης βαρύτητας η οστική απώλεια 30-55% και προχωρημένης βαρύτητας η οστική απώλεια άνω του 55%^{8,14}.

Στο τέταρτο στάδιο της έρευνας, με βάση την τιμή του DMF προσδιορίστηκε ο δείκτης οδοντιατρικών αναγκών για τον κάθε ασθενή ο οποίος εκφράζεται από τον τροποποιημένο δείκτη του Jackson ($D / D+F$ %). Ο τροποποιημένος δείκτης του Jackson εκφράζει



Πίνακας 1. Κατανομή των 75 ογκολογικών ασθενών ανάλογα με την εντόπιση της νεοπλασματικής νόσου. Kendall's W $p < 0.05$ ($Pv = 0.028$)



Εικόνα 1. Πανοραμικό ακτινογράφημα γυναίκας 56 ετών, με Ca ρινοφάρυγγα. Η ασθενής εμφανίζει τερηδοσιμμένα δόντια, ελλείψεις δοντιών και οστική απώλεια προχωρημένης βαρύτητας.



Εικόνα 2. Πανοραμικό ακτινογράφημα γυναίκας 51 ετών, με NHL. Η ασθενής εμφανίζει περιακρορριζικές διαυγάσεις, τερηδοσιμμένα δόντια και μέσης βαρύτητας οστική απώλεια (βέλη).

το λόγο του αριθμού των τερηδοσιμμένων δοντιών που δεν έχουν αντιμετωπιστεί θεραπευτικά, προς το άθροισμα του αριθμού των τερηδοσιμμένων και εμφραχθέντων δοντιών^{16,17}.

Τέλος, έγινε στατιστική αξιολόγηση των ευρημάτων με μη παραμετρικές δοκιμασίες (kendall's W, Mc Nemar) και ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το $p < 0.05$.

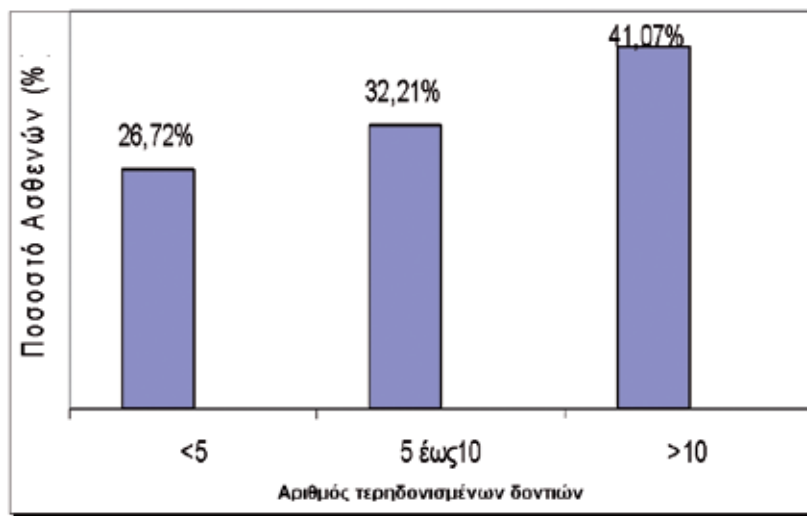
ΕΥΡΗΜΑΤΑ

Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με την εντόπιση της κακοήθους νόσου απεικονίζεται στον Πίνακα 1.

Από τους 75 ασθενείς οι 25 εμφάνιζαν κακοήγη όγκο στην περιοχή του ρινοφάρυγγα, αποτελούσαν το 33% του συνόλου και υπερέιχαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p_v = 0.028$) έναντι των υπολοίπων ομάδων.

Στον Πίνακα 2 φαίνεται η κατανομή των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό των τερηδοσιμμένων δοντιών. Βρέθηκε ότι, το 26.72% των ασθενών εμφάνιζαν αριθμό τερηδοσιμμένων δοντιών μικρότερο του πέντε, το 32.21% των ασθενών εμφάνιζε πέντε έως δέκα τερηδοσιμμένα δόντια και το 41.07% των ασθενών εμφάνιζε πάνω από δέκα τερηδοσιμμένα δόντια. Η ομάδα των ασθενών σε αριθμό τερηδοσιμμένων δοντιών άνω του δέκα υπερετερούσε σε βαθμό στατιστικά σημαντικό ($p_v = 0.033$) έναντι των υπολοίπων ομάδων (Εικόνα 1).

Η ταξινόμηση των ασθενών ανάλογα με τον αριθμό των ελλειπόντων δοντιών έδειξε ότι σε ποσοστό 5.62% οι ασθενείς εμφάνιζαν αριθμό ελλειπόντων δοντιών



Πίνακας 2. Κατανομή των 75 ασθενών ανάλογα με τον αριθμό των τερηδοσιμμένων δοντιών. Kendall's W, $p < 0.05$ ($P_v = 0.033$).

μικρότερο του πέντε, σε ποσοστό 23.31% εμφάνιζαν αριθμό ελλειπόντων δοντιών πέντε έως δέκα και σε ποσοστό 71.07% εμφάνιζαν αριθμό ελλειπόντων δοντιών άνω του δέκα. Η ομάδα των ασθενών με αριθμό ελλειπόντων άνω του δέκα διέφερε σε στατιστικά σημαντικά βαθμό ($p=0.019$) σε σχέση με τις άλλες ομάδες.

Η ομάδα των ασθενών με αποτελεσματική στοματική υγιεινή αποτελούσε το 17.5% των ασθενών ενώ η ομάδα με μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή αποτελούσε το 82.5%, ποσοστό που διέφερε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό ($p=0.016$) από την προηγούμενη ομάδα.

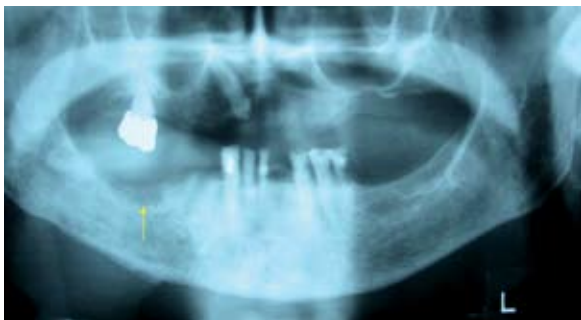
Επίσης παρατηρήθηκε ότι το 32.14% των ασθενών επί του συνόλου εμφάνιζε περιακρορριζικές βλάβες (κύστεις, κοκκιώματα), σε ποσοστό στατιστικά σημαντικά μικρότερο ($p=0.013$) σε σχέση με το 67.86% το οποίο δεν εμφάνιζε περιακρορριζικές βλάβες. Συγκεκριμένα το 26.99% των ασθενών εμφάνιζε αρχόμενη οστική απώλεια (Εικ. 2), το 30.16% εμφάνιζε μέσης βαρύτητας οστική απώλεια, ενώ το 42.85% εμφάνιζε προχωρημένης βαρύτητας οστική απώλεια (Εικ. 3). Το ποσοστό των ασθενών με προχωρημένη οστική απώλεια βρέθηκε υψηλότερο με στατιστικά σημαντική διαφορά έναντι των υπολοίπων ομάδων ($p=0.042$).

Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με τις ανάγκες περίθαλψης φαίνεται στον Πίνακα 2 ενώ ο συνολικός δείκτης αναγκών ανέρχεται στο 60%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η χειρουργική, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό μεταξύ τους ή μεμονωμένα αποτελούν τις επιλογές για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου κεφαλής-τραχήλου¹⁸.

Είναι επιστημονικά τεκμηριωμένο πως οι σύγχρονες θεραπευτικές μέθοδοι οδηγούν στη βελτίωση της



Εικόνα 3. Πανοραμικό ακτινογράφημα γυναίκας 78 ετών, με Ca κάτω γνάθου (βέλος). Η ασθενής εμφανίζει ελλείποντα δόντια, προχωρημένης βαρύτητας οστική απώλεια και το έγκλειστο δόντι 13.

πρόγνωσης των κακοηθών όγκων κεφαλής-τραχήλου και στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης των ασθενών, όμως σοβαρές επιπλοκές εξακολουθούν να αναπτύσσονται στην περιοχή της στοματικής κοιλότητας⁷. Οι επιπλοκές αυτές αφορούν κυρίως στους σιαλογόνους αδένες, στο βλεννογόνο του στόματος, στα δόντια, στο περιοδόντιο, στην Κ.Γ.Δ. και στα οστά των γνάθων^{3,9,11,18,19}.

Η ακτινοβλεννογονίτιδα, που ορίζεται ως η αντιδραστική φλεγμονή του βλεννογόνου της στοματικής κοιλότητας και του στοματοφάρυγγα, εμφανίζεται περίπου στο 80% των ακτινοβληθέντων ασθενών και προκαλεί μεταξύ άλλων δυσφαγία, δυσκαταποσία, δυσγευσία, δυσκολία στην ομιλία και δευτερογενώς ανεπαρκή στοματική υγιεινή^{3,7,10,18}.

Η καντιντίαση αποτελεί τοπική λοίμωξη του στοματικού βλεννογόνου, κατά την οποία ο μύκητας προσκολλάται και διεισδύει στα κύτταρα των επιφανειακών στοιβάδων του επιθηλίου, προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση. Προδιαθεσικοί παράγοντες για την ανάπτυξη της καντινιασικής λοίμωξης είναι η ξηροστομία και διάφοροι τοπικοί ερεθισμοί, όπως κακότεχνες προσθετικές εργασίες ή εμφράξεις, οξύαιμα δόντια και πλημμελής στοματική υγιεινή^{6,10,18}.

Επίσης, οι περιοδοντικοί ιστοί επίσης επηρεάζονται από την ακτινοθεραπεία λόγω μείωσης του αριθμού των κυττάρων του περιοδοντικού συνδέσμου και του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων γεγονός που περιορίζει την επουλωτική ικανότητα και την ανάπλαση του οστού^{7,8,10,11,19}. Η ταυτόχρονη απουσία αποτελεσματικής στοματικής υγιεινής και η χρόνια περιοδοντική νόσος επιβαρύνουν την υγεία του περιοδοντίου και μπορεί να οδηγήσουν σε οστεοακτινονέκρωση κυρίως της κάτω γνάθου^{10,20,21}. Τέλος, η οδοντική ευαισθησία λόγω της απώλειας του προστατευτικού σιαλικού υμενίου που προκύπτει από την ξηροστομία, οι τερηδόνες λόγω ακτινοβολίας και η ελαττωμένη διάνοιξη του στόματος αποτελούν επιπλοκές, η συχνότητα και η βαρύτητα των οποίων ποικίλουν ανάλογα με τη δόση ακτινοβολίας, τον τύπο του όγκου και τη στοματική κατάσταση του ασθενή^{3,7,9,10}.

Έχει αποδειχθεί ότι, η αξιολόγηση της στοματικής κατάστασης και η σταθεροποίηση της υγείας του στοματογναθικού συστήματος πριν από την έναρξη της ακτινοθεραπείας κεφαλής-τραχήλου, αποτελούν ουσιώδεις προληπτικές ενέργειες, καθώς η ύπαρξη περιοδοντικής νόσου, λοιμώξεων του στοματικού βλεννογόνου, τερηδόνων και ενδοδοντικών προβλημάτων προδιαθέτουν σε ανάπτυξη επιπλοκών κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Συνεπώς, οι ογκολογικοί ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίσουν όχι μόνο την κακοήθη νόσο, αλλά και τις επιπλοκές που αναπτύσσονται από την αντινεοπλασματική θεραπεία^{2,10,20}.

Στην παρούσα μελέτη το 44.07% των ογκολογικών ασθενών που εξετάστηκαν, εμφάνιζε τερηδόνες άνω των 10, το 32.14% περιακρορριζικές βλάβες (κύστεις, κοκκιώματα) και το 82.5% επέδειξε μη αποτελεσματική στοματική υγιεινή. Σε μία έρευνα που εξετάστηκαν 250 ασθενείς πριν την ακτινοθεραπεία, το 68% των ασθενών είχε ανάγκη άμεσης οδοντιατρικής φροντίδας, εύρημα που συμφωνεί με το δικό μας (αντίστοιχο ποσοστό 60%), ενώ το 21% των νωδών ασθενών εμφάνιζε κακότεχνες προσθετικές εργασίες που έπρεπε να αντικατασταθούν⁵. Σε άλλη έρευνα, όπου εξετάστηκαν 131 ογκολογικοί ασθενείς, το 35% εμφάνιζε εκτεταμένες τερηδόνες, το 56% κακότεχνες προσθετικές αποκαταστάσεις, το 66% οστική απώλεια και μόνο το 9% είχε αποδεκτή στοματική κατάσταση¹⁴.

Η πλημμελής στοματική υγιεινή, οι οδοντικές και περιοδοντικές βλάβες των ασθενών που καταγράφηκαν στη μελέτη μας, πιθανόν να οφείλεται στο ότι λόγω της σοβαρότητας της νόσου, οι ασθενείς παραμελούν τη στοματική τους υγεία^{10,14}. Σε άλλη έρευνα αναφέρεται ότι, το 26.3% των ογκολογικών ασθενών δεν επισκεπτόταν τακτικά τον οδοντίατρο πριν την ακτινοθεραπεία και το 7% ποτέ⁶. Άλλες μελέτες επισημαίνουν ότι το 68% των εξετασθέντων ογκολογικών ασθενών είχε ανάγκη εξαγωγών, λόγω κυρίως προχωρημένης περιοδοντικής νόσου⁶, ενώ στη δική μας έρευνα η προχωρημένη περιοδοντική νόσος εμφανίστηκε σε ποσοστό 42.85%. Επίσης, οι τερηδόνες που εμφανίζονται στους ασθενείς της έρευνάς μας (44.07%) αν δεν θεραπευτούν τείνουν να επιδεινωθούν, λόγω μειωμένης σιαλικής ροής κατά την ακτινοθεραπεία, υπερκατανάλωσης υδατανθράκων και αύξησης του πληθυσμού των τερηδογόνων βακτηριδίων^{8,9}. Τέλος, η πιθανή λήψη αλκοόλ και το κάπνισμα λόγω ψυχολογικής καταπόνησης, επιβαρύνουν τη στοματική υγιεινή και ενισχύουν τις επιπτώσεις της^{3,9,13,16}.

Οι Καρακουλάκης και συν. αναφέρουν ποσοστό ολικής νωδότητας 23.6% στους ογκολογικούς ασθενείς

που εξέτασαν¹⁵, οι Lockchart and Clark βρήκαν το ποσοστό αυτό στο 43%¹³, και στη δική μας έρευνα βρέθηκε ότι στο 70.07% των ασθενών έλειπαν περισσότερα από 10 δόντια. Αντίθετα, άλλοι συγγραφείς αναφέρουν ότι το 11% των ογκολογικών ασθενών που εξέτασαν και επισκέπτονταν συχνά τον οδοντίατρο δεν είχαν ανάγκη περίθαλψης πριν την ακτινοθεραπεία⁶.

Η επείγουσα οδοντιατρική αντιμετώπιση που αφορά κυρίως σε εξαγωγές, ενδοδοντικές και περιοδοντικές θεραπείες θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον τρεις εβδομάδες πριν την έναρξη της ακτινοθεραπείας και θα πρέπει να είναι πιο "επιθετική" απ' ότι στον μη ογκολογικό ασθενή^{3,10,14}. Ετσι εξασφαλίζεται ο ελάχιστος απαιτούμενος χρόνος για τον περιορισμό της ανάπτυξης στοματικών επιπλοκών, λαμβάνοντας υπόψη την ανεπαρκή αναδόμηση των ακτινοβολημένων μαλακών και σκληρών ιστών μετά από επεμβατική διαδικασία.

Η ανάγκη προληπτικής και θεραπευτικής παρέμβασης, με στόχο τον περιορισμό των οδοντιατρικών και στοματικών νοσημάτων, προϋποθέτουν την ενεργό συμμετοχή του οδοντίατρου στο ογκολογικό συμβούλιο, για τη συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση του ογκολογικού ασθενή. Τα αποτελέσματα πρόσφατων ερευνών δείχνουν ότι, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται ως προς τη στοματική τους κατάσταση πριν την ακτινοθεραπεία, με στόχο τη βελτίωση και τη σταθεροποίησή της προκειμένου να προλαμβάνονται οι στοματικές επιπλοκές ή να μειώνεται η βαρύτητά τους^{2,3,7,6,22}.

Συμπερασματικά, προκύπτει ότι, οι ανάγκες οδοντιατρικής περίθαλψης των ογκολογικών ασθενών με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου είναι αυξημένες και η συμμετοχή του οδοντίατρου στην ογκολογική ομάδα κρίνεται απαραίτητη για την ενίσχυση του θεραπευτικού αποτελέσματος της ογκολογικής αγωγής καθώς επίσης και για την διαφύλαξη και βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών.

ABSTRACT

K. MARIDAKI, C. DONTA, V. KARATHANASI, TH. STEFANIOTIS, K. TSIKLAKIS. **Oral health status and oral needs before the initiation of head and neck radiotherapy in cancer patients.**

The modern treatment modalities plans for head and neck malignancies, lead to effective management and improved prognosis of the disease. Nevertheless, the severe side – effects have increased and the oral cavity composes a common area for the complications development during and after the antineoplastic treatment. The dentist could significantly contribute to the prevention and decrease of the incidence, duration and severity of these complications by stabilizing and maintaining patients' oral health. The purpose of this study was to define the dental health status of oncology patients treated with head and neck radiotherapy and to evaluate the role of the dentist as part of the oncology team. In this study were included 75 patients who were referred from various Anticancer Centers to the

Oral Oncology Unit, to Dental School of Athens University for dental evaluation and treatment. Each patient was subjected to a thorough clinical and radiographic examination and followed a registration of the existing dental problems, periapical and osseous lesions, as well as the oral hygiene status. Subsequently, a treatment planning was determined and applied. Of the 75 patients, 41.07% were found to have caries, 71.07% missing teeth, 72.14% periapical lesions, 6.2% osseous lesions and 42.85% severe bone loss. Totally, 60% of the patients have had urgent dental needs that had to be arranged before the initiation of the radiotherapy. The results of this study showed that there is an increased need for dental treatment among these patients. Thus, all the patients who are about to receive head and neck radiotherapy should have a thorough dental evaluation and treatment before the initiation of the cancer therapy in order to reduce the risk of the post-radiotherapy complications development, optimize the treatment's outcome, and improve the patients' quality of life. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):106-112, 2009.**

Key words: head and neck malignancies, oral status, oral needs, radiotherapy, mucositis

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ο Νικολάτου – Γαλίτη, Η συμβολή της παθολογίας του στόματος κατά την ακτινοθεραπεία κακοήθων όγκων κεφαλής – τραχήλου. Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής, (1998), 15(5), 440-447.
2. O Omer, D MacCarthy, J Nunn et al, Oral health needs of the head and neck radiotherapy patient: 2. Oral and dental care before, during and after radiotherapy, Oral Medicine, (2005), 32, 575-582.
3. AM Kielbassa, W Hinkelbein, E Hellwig et al, Radiation – related damage to dentition, Lancet Oncol, (2006), 7, 326-335.
4. PJ Hancock, JB Epstein, G.Robins Sandler, Oral and dental management related to radiation therapy for head and neck cancer, J. Can. Assoc, (2003), 69(9), 585-590.
5. JB Epstein, S Emerton, R Lunn et al, Pretreatment assessment and dental management of patients with nasopharyngeal carcinoma, Oral Oncology, (1999), 35(1), 33-39.
6. J B Epstein, M Robertson, S Emerton, et al, Quality of life and oral function in patients treated with radiation therapy for head and neck cancer, Head & Neck, (2001), 23, 389-398.
7. J B Epstein, EH van der Maij, RLunn, et al, Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer, Oral Med, (1996), 82(3), 268-275.
8. H H Bruins, R Koole, DE Jolly, Pretherapy dental decisions in patients with head and neck cancer – A proposed model for dental decision support, Oral and Maxillofacial surgery, (1998), 86(3), 256-267.
9. RP Johnson, Osteoradionecrosis of the jaws: A retrospective study of the background factors and treatment in 104 cases, J. Oral Maxillofac Surg., (1997), 55, 545-546.
10. N Singh, C Scully, Joyston-Bechal, Oral complications of cancer therapies: Prevention and management, Clinical Oncology, (1996), 8, 15-24.
11. U Al-Tikriti, MV Martin, PA Bramley, A pilot study of the clinical effects of irradiation on the oral tissues, British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, (1984), 22, 77-86.
12. RM Nagler, Salivary Glands and Saliva – Number 7: The enigmatic mechanism of irradiation-induced damage to the major salivary glands, Oral Diseases, (2002), 8(3), 141-7.
13. V Rudat, J Meyer, F Momm, et al, Protective effect of amifostine on dental health after radiotherapy of the head and neck, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., (2000), 48(5), 1339-1343.
14. P B Lockhart and J Clark, Pretherapy dental status of patients with malignant conditions of the head and neck, Oral Medicine, (1994), 77, 236-40.
15. S – H Shieh, S – T Wang, S – T Tsai, et al, Mouth care for nasopharyngeal cancer patients undergoing radiotherapy. Oral Oncology, 1997, 33(1), 36-41.
16. WHO, Oral Health Service. Basic Methods: 4th Ed General. WHO 1997.
17. Α Π Ξ Αποστολόπουλος, Προληπτική Οδοντιατρική. Εκδόσεις Συμμετρία, Αθήνα 1996.
18. Ι Καρακουλάκης, Α Κανελλοπούλου, Ε Πιπέρη, κ.ά, Οι οδοντοστοματολογικές ανάγκες ασθενών που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κακοήθων όγκων κεφαλής τραχήλου.
19. Νικολάτου – Γαλίτη Ο, Οι βλάβες του στόματος στον ογκολογικό ασθενή, Εκδόσεις Μπρονισέλ, Αθήνα, 2001.
20. JB Epstein, R Lunn, N Le et al, Periodontal attachment loss in patients after head and neck radiation therapy. Oral Surg Oral Med, Oral Pathol Oral Radiol Endod, (1998), 86, 673-677.
21. JB Epstein, P Stevenson – Moore, Periodontal disease and periodontal management in patients with cancer. Oral Oncology, (2001), 37(8), 613-619.
22. JB Epstein, EA Chin, JJ Jacobson, et al, The relationships among fluoride, cariogenic oral flora and salivary flow rate during radiation therapy, Oral Medicine, (1998), 86(3), 286-292

Ηλεκτροχημειοθεραπεία: Μια νέα θεραπευτική προσέγγιση για τον έλεγχο επιδερμικών και υποδορίων όγκων

Ι. Σκαρλάτος¹, Ξ. Προβατοπούλου⁴, Ε. Μόσα¹, Ε. Καλογερά⁴, Α. Λέπουρας³, Γ. Κύργιας², Α. Γούναρη⁵, Κ. Μπερούκας¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία αποτελεί μία νέα αντικαρκινική θεραπευτική προσέγγιση, η οποία μπορεί να προσφέρει αποτελεσματικό τοπικό έλεγχο επιδερμικών και υποδορίων όγκων ποικίλης προέλευσης. Στηρίζεται στην εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών που προκαλούν αύξηση της διείσδυσης των χημειοθεραπευτικών ουσιών στα καρκινικά κύτταρα-στόχους λόγω τροποποίησης της διαπερατότητας των μεμβρανών τους. Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεθόδου συνεχίζεται, επεκτείνοντας σταδιακά τα πεδία εφαρμογής της στην κλινική πράξη. Η ευρωπαϊκή μελέτη ESOPe, με την συμμετοχή τεσσάρων ευρωπαϊκών ογκολογικών κέντρων, όρισε τις κατευθυντήριες οδηγίες για την κλινική εφαρμογή της μεθόδου. Η σύγχρονη εφαρμογή της ηλεκτροχημειοθεραπείας στην Ελλάδα, αποτελέσματα της οποίας περιλαμβάνονται σ' αυτήν την μελέτη, εμφανίζεται ελπιδοφόρα. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):113-123.**

Λέξεις-κλειδιά: ηλεκτροχημειοθεραπεία, συμπαγείς όγκοι

Ηλεκτροχημειοθεραπεία είναι η τοπική ενίσχυση της ενδογενούς αντινεοπλασματικής δράσης ουσιών, υψηλής κυτταροτοξικότητας αλλά μηδενικής ή χαμηλής κυτταρικής διαπερατότητας, μέσω της εφαρμογής σύντομων και έντονων ηλεκτρικών παλμών με ηλεκτρόδια. Λόγω αυτής της εφαρμογής, η διαπερατότητα της κυτταρικής μεμβράνης αυξάνεται και επιτρέπει την εισροή των θεραπευτικών ουσιών.

- Είναι μη-θερμική μέθοδος εκρίζωσης του όγκου.
- Εφαρμόζεται σε δερματικούς και υποδόριους

¹Α' Ακτινοθεραπευτικό-Ογκολογικό Τμήμα, Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας», ²Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Λάρισας, ³Β' Παθολογική Κλινική, Ιατρικό Κέντρο Αθηνών, ⁴Ελληνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο – Ερευνητικό Κέντρο, ⁵«Γ. Παπανικολάου» Ερευνητικό Κέντρο, Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας». Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ιωάννης Σκαρλάτος, Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας», Λεωφ. Αλεξάνδρας 171, 115 22, e-mail: skarleath.forthnet.gr

όγκους ανεξάρτητα ιστολογικής προέλευσης.

- Δύναται να χορηγηθεί και διεγχειρητικά.
- Είναι ασφαλής, καλά ανεκτή και αποδοτική μέθοδος για ποικίλους τύπους συμπαγών όγκων.

Δύο είναι τα βασικά σημεία που χαρακτηρίζουν τις αρχές και την αποδοτικότητα της θεραπείας:

1. Η διαπερατότητα των κυττάρων.
2. Η χρήση αντικαρκινικών φαρμάκων μηδενικής (π.χ. μπλεομυκίνη) ή χαμηλής διαπερατότητας (π.χ. σισπλατίνη).

Η μέθοδος εμφανίζει πλεονεκτήματα:

- Έχει λίγες παρενέργειες και μπορεί να επαναληφθεί.
- Διατηρεί τη λειτουργικότητα των οργάνων και των γεινιαζόντων υγιών ιστών.
- Είναι καλά ανεκτή από τον ασθενή και του επιτρέπει άμεση ανάκαμψη.
- Είναι αποτελεσματική και σε περιοχές που ήδη έχουν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή/και ακτι-

νοθεραπεία.

Ενώ υπό διερεύνηση ευρίσκονται:

- Η εν τω βάθει εφαρμογή της στις νεοπλασίες του προστάτη, του γαστρεντερικού και στις ηπατικές μεταστάσεις, με τη χρήση καταλλήλων ηλεκτροδίων.
- Η εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία, όπου δια μέσου αυξημένης εισροής ουσιών (λόγω της τροποποιημένης διαπερατότητας των κυτταρικών μεμβρανών), ενεργοποιείται το ανοσοποιητικό σύστημα.

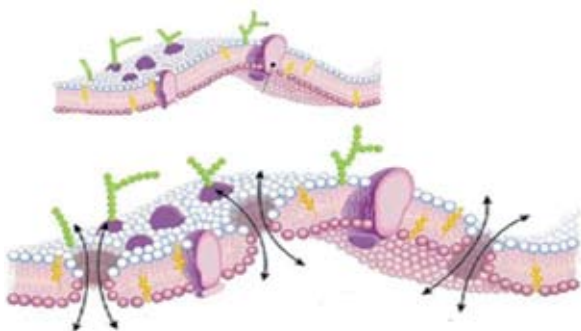
ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΗΛΕΚΤΡΟΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αλλαγή της διαπερατότητας των κυττάρων *in vivo*

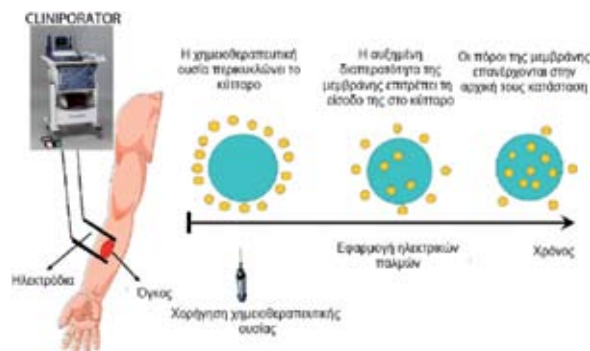
Κατά την ηλεκτροχημειοθεραπεία, οι ηλεκτρικοί παλμοί δεν έχουν ως στόχο τη θανάτωση των κυττάρων αλλά την τροποποίηση της διαμεμβρανικής διαπερατότητάς τους, ώστε να επιτρέψουν την εισροή φαρμακευτικών ουσιών μέσα στο κύτταρο. Σε αντίθεση με τη χρήση οχημάτων μεταφοράς της δραστικής ουσίας σε άλλες σύγχρονες μεθόδους εντοπισμένης αντικαρκινικής δράσης, η μέθοδος αυτή επιτρέπει την αποτελεσματική εισροή της δραστικής ουσίας στην πάσχουσα περιοχή χωρίς να αφήνει χημικά ή βιολογικά κατάλοιπα (Εικ.1). Επιπλέον η περιοχή δράσης είναι ελεγχόμενη μέσω του τύπου των ηλεκτροδίων και της τοποθέτησής τους σε σχέση με τον όγκο.

Η εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών προκαλεί αλλαγές σε κυτταρικό επίπεδο (Εικ.2). Παρουσία εξωτερικού ηλεκτρικού πεδίου, η διαμεμβρανική διαφορά δυναμικού (transmembrane potential difference) τροποποιείται. Όταν αυτή υπερβεί τα οριακά επίπεδα, προκαλούνται αλλαγές στη δομή των μεμβρανών. Τα κύτταρα καθίστανται διαπερατά και από μόρια, τα οποία άλλως αποκλείονται.

Διάφορες θεωρίες προσπαθούν να αποσαφηνίσουν τους μηχανισμούς που εμπλέκονται. Μία



Εικόνα 1. Φαινόμενο ηλεκτροδιαπερατότητας



Εικόνα 2. Γραφική αναπαράσταση ηλεκτροχημειοθεραπείας

από αυτές υποστηρίζει τη δημιουργία υδρόφιλων πόρων που επιτρέπουν τη μεταφορά των μορίων μέσα από τη μεμβράνη. Τέτοιοι όμως πόροι δεν έχουν παρατηρηθεί στις κυτταρικές μεμβράνες κατά την εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών. Μία άλλη θεωρία σημειώνει ότι η δομή των λιπιδίων της κυτταρικής μεμβράνης αλλάζει λόγω της αύξησης της διαμεμβρανικής τάσης. Οι αλλαγές αυτές της κυτταρικής δομής επιτρέπουν την είσοδο μορίων νερού, και η ενυδάτωση της μεμβράνης αυξάνει την εισροή υδρόφιλων μορίων όπως η μπλεομυκίνη και η σισπλατίνη¹.

Ενίσχυση της απόδοσης συγχորηγούμενων φαρμάκων

Μπλεομυκίνη

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός μπλεομυκίνης με κυτταρική ηλεκτροδιαπερατότητα αυξάνει δραματικά την τοξικότητα του φαρμάκου. Η μπλεομυκίνη είναι ένα μόριο μηδενικής διαπερατότητας, εφόσον γενικά δεν μεταφέρεται διαμέσου των κυτταρικών μεμβρανών. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις, όπου έχει περιγραφεί ένας μηχανισμός εισόδου της μπλεομυκίνης στο εσωτερικό των κυττάρων μέσω ενδοκυττάρωσης, κατόπιν πρόσδεσής της σε μία μεμβρανική πρωτεΐνη. Η διαδικασία αυτή περιορίζεται από το πλήθος των πρωτεϊνών-φορέων στην επιφάνεια των κυττάρων και την ταχύτητα απορρόφησης των πρωτεϊνών, που σχετίζεται με τον ρυθμό ενδοκυττάρωσης. Ο μηχανισμός αυτός έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της τοξικότητας της μπλεομυκίνης.

Αντίθετα, τροποποίηση της διαπερατότητας των κυττάρων μέσω ηλεκτρικών παλμών επιτρέπει στα μόρια της μπλεομυκίνης να διαχέονται ελεύθερα στο εσωτερικό τους. Πειραματική εφαρμογή της μεθόδου

απέδειξε ότι τα μόρια της μπλεομυκίνης μπορούν να εισέλθουν μέσα στο κύτταρο και να διασπαστούν το DNA μέσα σε 30 sec. Η διάχυση των μορίων μπορεί να διαρκέσει και χρονικά διαστήματα πολύ μεγαλύτερα από τη διάρκεια των ηλεκτρικών παλμών.

Η μπλεομυκίνη έχει πολύ μεγάλη κυτταροτοξικότητα. Μερικές εκατοντάδες μόρια μέσα σε ένα κύτταρο είναι ικανά να οδηγήσουν στη θανάτωσή του, προκαλώντας σχάσεις στο μονόκλωνο και στο δίκλωνο DNA. Οι σχάσεις στο δίκλωνο DNA είναι πολύ πιο τοξικές και τα κύτταρα οδηγούνται στη θανάτωση λόγω της μη επιδιόρθωσης αυτών των βλαβών.

Προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν ασχοληθεί με τη χορήγηση της μπλεομυκίνης συστηματικά και/ή τοπικά. Η συστηματική χορήγηση γίνεται ενδοφλέβια αλλά έχει αναφερθεί και χορήγηση ενδοαρτηριακά καθώς και ενδοπεριτοναικά. Η συστηματική χορήγηση μπλεομυκίνης με την παρουσία ηλεκτρικών παλμών απαιτεί μικρές ποσότητες φαρμάκου ώστε η έγχυση να είναι ασφαλής. Η μόνη προφύλαξη είναι η χορήγηση ενός αντιισταμινικού φαρμάκου για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων που μπορεί να εμφανιστούν 2 ώρες μετά τη χορήγηση μπλεομυκίνης. Το πλεονέκτημα της συστηματικής έγχυσης είναι η δυνατότητα ταυτόχρονης θεραπείας πολλαπλών ή πολύ μεγάλων όγκων. Καθώς τα υπό ανάπτυξη μέρη του όγκου είναι καλά αγγειούμενα, επιτυγχάνεται διάχυση του φαρμάκου και αύξηση της δραστηριότητας. Πρέπει να αναφερθεί ότι η χορήγηση της μπλεομυκίνης πρέπει να γίνεται σε μία δόση υψηλής περιεκτικότητας ώστε να επιτυγχάνεται επαρκής συγκέντρωση στον ιστό.

Η έγχυση μπλεομυκίνης εντός του όγκου (τοπική χορήγηση) απαιτεί μικρότερη ποσότητα φαρμάκου, σε απόλυτη σχέση με το μέγεθος και τον πλήθος των όγκων. Όταν όμως έχουμε να θεραπεύσουμε πολύ μεγάλους ή πολλαπλούς όγκους με τοπική χορήγηση, χάνεται το πλεονέκτημα της μείωσης της δόσης σε σύγκριση με τη συστηματική χορήγηση. Επίσης η έγχυση του φαρμάκου σε κάθε όγκο χωριστά κάνει τη διαδικασία χρονοβόρα και λιγότερο ασφαλή. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις όπου απευθείας χορήγηση στον όγκο δεν είναι εφικτή (π.χ. παγκρεατικός καρκίνος)².

Σισπλατίνη

Δεδομένου ότι η σισπλατίνη είναι φάρμακο χαμηλής διαπερατότητας, η αύξηση της δραστηριότητάς της κατά την ηλεκτροχημειοθεραπεία είναι πολύ μικρότερη σε σχέση με αυτή της μπλεομυκίνης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αύξηση της δραστηριότητάς της είναι συνέπεια της αύξησης της απορρόφησής της. Αύξηση της δραστηριότητας της σισπλατίνης είναι επιθυμητή

εφόσον έχει ως άμεση συνέπεια την αύξηση της αντικαρκινικής της δράσης.

Η χορήγηση της σισπλατίνης ως μονοθεραπεία είναι δραστική σε πολλούς τύπους όγκων. Η σισπλατίνη, ως μονοθεραπεία, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με τη μέθοδο της έγχυσης εντός του όγκου. Αυτή η μέθοδος χορήγησης έχει δοκιμαστεί και σε συνδυασμό με την ηλεκτροχημειοθεραπεία, και παρατηρήθηκε αύξηση της ανταπόκρισης σε ασθενείς με μελάνωμα. Η σισπλατίνη είναι μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική της μπλεομυκίνης, ειδικά για τη μείωση της αθροιστικής δόσης σε περιπτώσεις επαναλαμβανόμενων θεραπειών. Προτείνεται η ενδοφλέβια χορήγηση μπλεομυκίνης σε ασθενείς με πολλαπλούς ή μεγάλους όγκους και χορήγηση σισπλατίνης σε ασθενείς με λίγους, μικρούς όγκους. Λόγω της μικρής αύξησης της δραστηριότητας της σισπλατίνης, αποφεύγεται η ηλεκτροχημειοθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου, ενώ εφαρμόζεται με χορήγηση εντός του όγκου³.

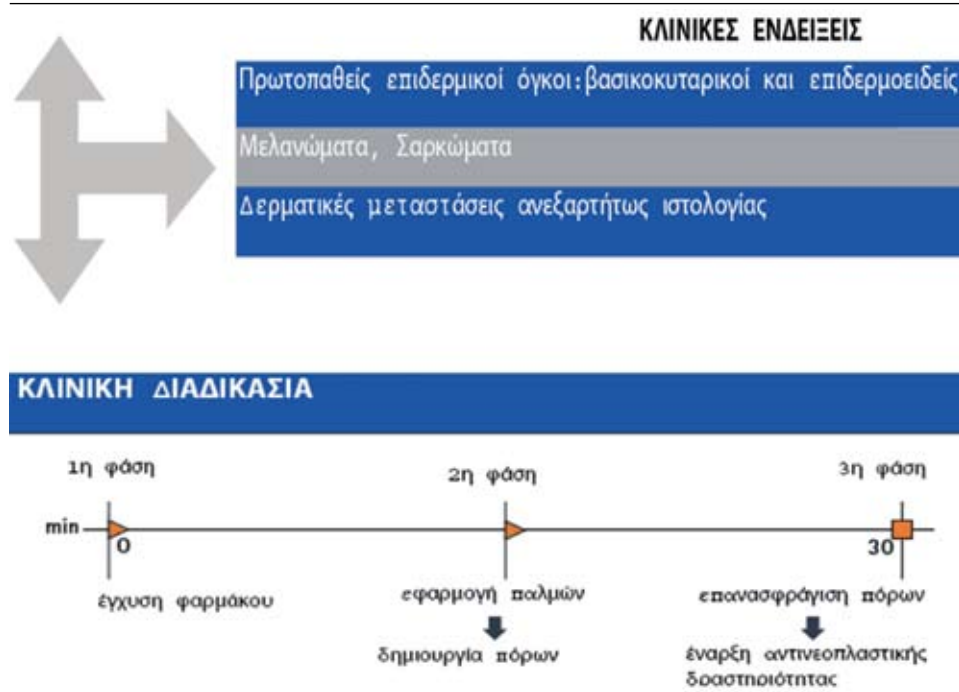
Άλλα φάρμακα

Η μπλεομυκίνη και η σισπλατίνη παραμένουν τα πιο αποδοτικά φάρμακα για συνδυασμένη χρήση με ηλεκτρικούς παλμούς. Οι προσπάθειες για ανακάλυψη πιο κυτταροτοξικών μορίων συνεχίζονται. Μεταξύ των άλλων φαρμάκων που συνήθως χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία, κανένα δεν έδειξε αύξηση της τοξικότητάς του σε συνδυασμό με ηλεκτροχημειοθεραπεία. Αυτό μάλλον οφείλεται στο ότι αυτά τα φάρμακα εισέρχονται εύκολα στο εσωτερικό των κυττάρων είτε λόγω διάχυσης είτε με τη βοήθεια μεταφορέων στην κυτταρική μεμβράνη (5 FU ή μεθοτρεξάτη). Επίσης φάρμακα που δεν έδειξαν υψηλή δραστηριότητα *in vivo* και δεν προχώρησαν σε κλινικές μελέτες, θα μπορούσαν να δοκιμαστούν σε συνδυασμό με ηλεκτροχημειοθεραπεία.

Προκλινικές μελέτες σε διάφορα πειραματικά μοντέλα έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός ηλεκτροχημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας επιτρέπει αύξηση της τοπικής επίδρασης και ταυτόχρονη πρόκληση συστηματικής αντικαρκινικής δράσης (π.χ. χορήγηση χαμηλών δόσεων IL-2). Διερευνώνται και άλλες προσεγγίσεις που προκαλούν ανοσοδιέγερση, όπως η μεταφορά του γονιδίου της IL-12 σε συνδυασμό με χορήγηση μπλεομυκίνης ή σισπλατίνης (Electrochemo-gene therapy). Επίσης μελετάται και ο συνδυασμός ηλεκτροχημειοθεραπείας με άλλες κυτοκίνες, όπως ο TNF- α^{4-8} .

Μελλοντικά η ηλεκτροχημειοθεραπεία μπορεί να βρει εφαρμογές με τη χρήση ολιγονουκλεοτιδίων ή siRNAs που θα στοχεύουν συγκεκριμένες αλληλουχίες DNA που εμπλέκονται στην ασθένεια.

Πίνακας 1. Κλινικές ενδείξεις



ΤΡΟΠΟΙ ΔΡΑΣΗΣ

Επίδραση ηλεκτρικού πεδίου

Η αποδοτικότητα της ηλεκτροχημειοθεραπείας εξαρτάται από την επάρκεια του φαρμάκου και την κάλυψη όλης της περιοχής του όγκου από ικανοποιητικά υψηλό ηλεκτρικό πεδίο. Όταν ένα κύτταρο βρίσκεται μέσα σε ηλεκτρικό πεδίο, υφίσταται μία διαμεμβρανική διαφορά τάσης που προστίθεται στην ήδη υπάρχουσα. Η ένταση της προκαλούμενης τάσης εξαρτάται από τη θέση του πεδίου των παλμών σε σχέση με τη μεμβράνη.

Η προκαλούμενη διαφορά τάσης για ένα σφαιρικό κύτταρο είναι ανάλογη του τοπικού ηλεκτρικού πεδίου στο οποίο βρίσκεται το κύτταρο. Για τα μη σφαιρικά, ακανόνιστα κύτταρα, η τάση μπορεί να υπολογιστεί ή να μετρηθεί. Αν οι παράμετροι είναι επιλεγμένες σωστά, η κυτταρική μεμβράνη θα καταστεί διαπερατή και μετά θα αποκατασταθεί ώστε να διατηρηθεί η ζωτικότητα του κυττάρου. Αύτη είναι η αντιστρεπτή διαπερατότητα. Αν οι παλμοί έχουν πολύ μεγάλη ένταση, έχουν μεγάλη διάρκεια ή είναι αυξημένος ο αριθμός τους, τότε η μεμβράνη δεν επανέρχεται και το κύτταρο χάνει τη ζωτικότητά του. Αυτή είναι η μη αντιστρεπτή διαπερατότητα.

Πρακτικά, προκαλείται μια διαφορά δυναμικού μεταξύ των ηλεκτροδίων και όταν αυτά τοποθετηθούν στον ιστό, δημιουργείται ένα κλειστό κύκλωμα

και διέρχεται ρεύμα μέσα από τον ιστό. Καθώς το ηλεκτρικό ρεύμα διέρχεται, διανέμεται στα διάφορα σημεία του ιστού ανάλογα με την αγωγιμότητά τους. Γενικά, ιστοί με καλή διάχυση έχουν και υψηλότερη αγωγιμότητα (αίμα, ήπαρ και μυς). Οστά και λιπώδης ιστός έχουν χαμηλή αγωγιμότητα. Η κατανομή του ηλεκτρικού πεδίου είναι καλύτερη στην περιοχή μεταξύ των ηλεκτροδίων.

Οι συμπαγείς όγκοι έχουν υψηλότερη αγωγιμότητα από τον περιβάλλοντα ιστό, λόγω των αγγείων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το ηλεκτρικό ρεύμα να διέρχεται κυρίως μέσα από τον όγκο, παρόλο που το ηλεκτρικό πεδίο είναι σχετικά χαμηλότερο απ' ό,τι στον περιβάλλοντα ιστό. Όταν όμως ο ιστός καθίσταται διαπερατός, η αγωγιμότητά του αυξάνεται και το ηλεκτρικό πεδίο αναδιανέμεται στον όγκο και τον περιβάλλοντα ιστό. Το φαινόμενο αυτό είναι εμφανές κυρίως στους υποδόριους όγκους.

Το δέρμα έχει πολύ χαμηλή διαπερατότητα και όταν τοποθετηθούν ηλεκτρόδια, όλη η τάση εφαρμόζεται στην εξωτερική του στοιβάδα. Στην ηλεκτροχημειοθεραπεία εφαρμόζονται παλμοί υψηλής τάσης που μπορούν να διαπεράσουν το δέρμα και να το καταστήσουν αγωγιμότερο, δημιουργώντας δομές οι οποίες ονομάζονται local transport regions. Έτσι το ρεύμα μπορεί να διαπεράσει το δέρμα πιο εύκολα και η ένταση του πεδίου στην επιφάνεια να μειωθεί ενώ τα άλλα στρώματα και οι ιστοί που βρίσκονται εσωτερικά

να δεχτούν εντονότερα ηλεκτρικά πεδία.

Η σωστή τοποθέτηση του όγκου μεταξύ των ηλεκτροδίων είναι πολύ σημαντική. Τα ηλεκτρόδια πρέπει να αρμόζουν στο μέγεθος του όγκου για να υπάρχει καλή διανομή του ηλεκτρικού πεδίου. Μη επεμβατικά ηλεκτρόδια είναι καλύτερα για όγκους στην επιφάνεια του δέρματος ενώ ηλεκτρόδια-βελόνες, που εισχωρούν στον ιστό στο κατάλληλο βάθος, επιλέγονται για υποδόριους όγκους.

Επιλεκτικότητα ως προς τα πολλαπλασιαζόμενα καρκινικά κύτταρα

Μετά από ένα χρονικό διάστημα, ο υγιής ιστός που περιβάλλει τον όγκο διηθείται από τα καρκινικά κύτταρα προκαλώντας υποτροπή της νόσου. Στην περίπτωση της ενδοφλέβιας χορήγησης μπλεομυκίνης, αυξημένη συγκέντρωση ουσίας διακινείται στα διάμεσα υγρά του όγκου, εισέρχεται στα κύτταρα και προκαλεί κυτταρικό θάνατο σ' εκείνα που τελούν υπό διαίρεση (μίτωση). Η κυτταροτοξικότητα εκφράζεται κατά τη διαίρεση των κυττάρων επειδή τα χρωμοσώματά τους είναι κατακερματισμένα, ενώ τα κύτταρα που δεν τελούν υπό διαίρεση παραμένουν ζωντανά μιας και οι βλάβες του DNA δεν τα επηρεάζουν. Αυτή η διαδικασία κυτταρικού θανάτου οδηγεί στην επιλεκτική θανάτωση των πολλαπλασιαζόμενων καρκινικών κυττάρων και δεν επηρεάζει τα φυσιολογικά κύτταρα περιφερικά του όγκου. Έτσι διευκολύνεται η ασφαλής θεραπεία μεγάλων ορίων γύρω από τον όγκο.

Στην περίπτωση της έγχυσης κυτταροτοξικών φαρμάκων μέσα στον όγκο, η υψηλή συγκέντρωση τοπικά σε συνδυασμό με τη δραστηριότητα του φαρμάκου μετά την εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών, οδηγεί στη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων του ιστού που βρίσκεται εντός πεδίου. Η σισπλατίνη προκαλεί απόπτωση των κυττάρων ενώ η μπλεομυκίνη έχει ψευδοαποπτωτική δράση όταν εισέρχεται στα κύτταρα σε μεγάλες ποσότητες. Επειδή η μπλεομυκίνη παίζει το ρόλο των ενδονουκλεασών κατά την απόπτωση, παρατηρούνται όλα τα μορφολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά της τελευταίας.

Επίπτωση στο αγγειακό σύστημα

Η εφαρμογή ηλεκτρικών παλμών προκαλεί *in vivo* αλλαγές στη ροή του αίματος. Στους υγιείς ιστούς, προκαλείται μείωση της ροής όχι μόνο στην περιοχή που εφαρμόζονται τα ηλεκτρόδια αλλά και περιφερικά. Αυτή θεωρείται ως μία φυσιολογική αντίδραση, η διάρκεια της οποίας (1-2 min για τον μυϊκό ιστό) δεν εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά των ηλεκτρικών παλμών. Πιθανολογείται ότι ο μηχανισμός που προκαλεί αυτό

το φαινόμενο είναι η αντανακλαστική αγγειοσυστολή/αγγειοσυσπασση των απαγωγών αρτηριδίων, και ελέγχεται από το συμπαθητικό νευρικό σύστημα. Η αντίδραση είναι πιο έντονη όταν εφαρμόζονται παλμοί υψηλής τάσης, που προκαλούν μη αντιστρεπτή ηλεκτρο-διαπερατότητα (Πίν. 1).

Στην ηλεκτροχημειοθεραπεία, λόγω αυτού του φαινομένου, τη στιγμή που το κύτταρο καθίσταται διαπερατό, το φάρμακο κατακρατείται εντός της περιοχής που έχει δεχτεί τους παλμούς (vascular lock). Υπάρχουν ενδείξεις ότι η κατακράτηση διαρκεί περισσότερο στους όγκους, παρά στους υγιείς ιστούς. Η επαναφορά της ροής του αίματος στα φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να διαρκέσει ώρες. Αυτές οι τροποποιήσεις στην αιματική ροή ενισχύουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου μέσω ελέγχου της τοπικής συγκέντρωσής του.

Η βραχυπρόθεσμη απόδοση των ηλεκτρικών παλμών αυξάνεται κατά την ηλεκτροχημειοθεραπεία, επειδή και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων του όγκου είναι πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα και μεγάλο πλήθος αυτών οδηγείται σε θανάτωση. Επιπλέον κάποια στελέχη ενδοθηλιακών κυττάρων είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα. Οι μεσοπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της ηλεκτροχημειοθεραπείας στα αγγεία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της θανάτωσης αυτών των κυττάρων του όγκου, με αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της αγγειακής αναδιοργάνωσής του. Προκαλείται μία σχεδόν μόνιμη κατάσταση υποξίας, που επίσης μπορεί να συμβάλλει στην αποτελεσματική αντικαρκινική δράση της ηλεκτροχημειοθεραπείας.

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ ΤΗΣ ΜΕΘΟΔΟΥ

Προκλινικά και κλινικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι η ηλεκτροχημειοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί για την αντιμετώπιση ενός ή πολλαπλών όγκων διαφορετικής ιστολογικής προέλευσης, που εντοπίζονται κυρίως στον δερματικό ή υποδόριο ιστό. Έχει μελετηθεί το μελάνωμα¹⁰, όμως υπάρχουν δεδομένα αποδοτικής εφαρμογής στην αντιμετώπιση και άλλων τύπων όγκων όπως μαστού, κεφαλής και τραχήλου κ.α. Η μέθοδος εφαρμόζεται γρήγορα και εύκολα, με γενική ή τοπική αναισθησία, δεν απαιτεί παραμονή στο νοσοκομείο, και εφόσον δεν απαιτεί ειδικές τεχνικές ή/και ικανότητες μπορεί να συμπεριληφθεί στα θεραπευτικά μέσα μικρών κλινικών και νοσοκομείων.

Στις περισσότερες περιπτώσεις αρκεί μόνο μία εφαρμογή της μεθόδου. Όμως αν υπάρχει υπολειπόμενη νόσος, υποτροπή ή εμφάνιση νέων όγκων μπορεί να επαναληφθεί με την ίδια αποτελεσματικότητα. Σε ασθενείς που δεν επιδέχονται χειρουργική επέμβαση, εκεί όπου άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν αποτύχει ή εξαντληθεί, σε περιοχές

όπου έχει χρησιμοποιηθεί ακτινοθεραπεία, μπορεί η εφαρμογή της ηλεκτροχημειοθεραπείας να είναι αποδοτική και να συμβάλλει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Επειδή επιπλέον εφαρμόζεται με ελεγχόμενη χορήγηση χημειοθεραπευτικών, προκαλεί μικρές παρενέργειες, δεν προκαλεί αντίσταση σ' αυτά και άρα μπορεί να επαναλαμβάνεται κάθε 3-6 εβδομάδες.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Διεθνείς κλινικές μελέτες

- Κατά την περίοδο 1991-2005 πραγματοποιήθηκαν 25 μελέτες

Πίνακας 2. Διεθνείς κλινικές μελέτες

	Ασθενείς	Όγκοι
Μπλεομυκίνη	202	655
Σισπλατίνη	45	354
Σύνολο	247	1009

- Αποτελέσματα: 80% αντικειμενικά θετικός βαθμός ανταπόκρισης.

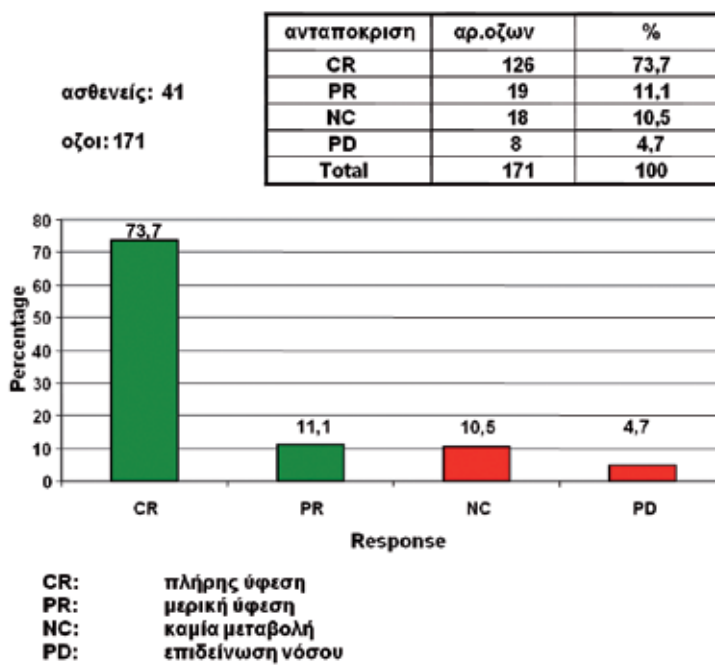
Όπως αναφέρθηκε ήδη, η χορήγηση της μπλεομυκίνης ή της σισπλατίνης στα πρωτόκολλα ηλεκτροχημειοθεραπείας γίνεται μέσω δύο οδών, της



Εικόνα 3. Μεταστάσεις μελανώματος.
M.Snoj et al. Institute of Oncology, Ljubljana, Slovenia

συστηματικής ή της τοπικής. Η ενδοφλέβια χορήγηση μπλεομυκίνης σε χαμηλή δόση σε συνδυασμό με ηλεκτρικούς παλμούς εμφανίζει 78% ανταπόκριση. Ηλεκτροχημειοθεραπεία με χορήγηση μπλεομυκίνης εντός του όγκου (πολύ χαμηλότερη δόση) είχε 87%

Πίνακας 3. Μελέτη ESOPE





Εικόνα 4. Ca μαστού. Υποτροπή θωρακικού τοιχώματος. M.C. Whelan et.al. Cork Cancer Research Center, Cork, Ireland



Εικόνα 5. Ca μαστού. Υποτροπή θωρακικού τοιχώματος. M.C. Whelan et.al. Cork Cancer Research Center, Cork, Ireland

ανταπόκριση. Πριν την τελευταία μελέτη του ESOPE (2003-05), οι περισσότερες μελέτες είχαν εστιαστεί στο μελάνωμα και συνέκριναν ηλεκτροχημειοθεραπεία με χορήγηση μπλεομυκίνης ενδοφλέβια ή εντός του όγκου. Τα επίπεδα ανταπόκρισης για το μελάνωμα ήταν παρόμοια, αλλά για όλους τους τύπους όγκων συνολικά, η ανταπόκριση ήταν υψηλότερη όταν η χορήγηση είχε γίνει τοπικά στον όγκο¹⁰.

Αναφορικά με τη σισπλατίνη, οι μελέτες δείχνουν ότι ηλεκτροχημειοθεραπεία με χορήγησή της εντός του όγκου έχει πολύ καλύτερη ανταπόκριση σε σχέση με ενδοφλέβια χορήγηση. Η έγχυση σισπλατίνης εντός του όγκου από μόνη της βοηθάει στον τοπικό έλεγχο του όγκου αλλά πολύ λιγότερο απ' ό,τι σε συνδυασμό με την ηλεκτροχημειοθεραπεία.

Αναφορικά με τη σύγκριση μπλεομυκίνης και σισπλατίνης κατά την ηλεκτροχημειοθεραπεία, δεν υπάρχει κάποια μελέτη που να τις συγκρίνει απευθείας (Πιν.2). Τα υπάρχοντα δεδομένα είναι συγκρίσιμα μόνο για ασθενείς με μελάνωμα, όπου παρόμοιες

ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν κατά την ηλεκτροχημειοθεραπεία με χορήγηση μπλεομυκίνης ή σισπλατίνης εντός του όγκου. Ενώ στην ηλεκτροχημειοθεραπεία με ενδοφλέβια χορήγηση, η μπλεομυκίνη είχε καλύτερη απόδοση από τη σισπλατίνη.

Μελέτη E S O P E

Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή, στα πλαίσια του προγράμματος "Quality of Life and Management of Living Resources" και μέσω του Fifth Framework Programme of Research (FP5), χρηματοδότησε τη μελέτη ESOPE (European Standard Operating Procedures for Electrochemotherapy and Electrogenetherapy) (QLK3-2002-2003). Στα πλαίσια της μελέτης έγινε προσπάθεια καθορισμού των αρχών της κλινικής εφαρμογής της Ηλεκτροχημειοθεραπείας⁹.

Στη μελέτη συμμετείχαν 4 Ευρωπαϊκά κέντρα:

- Institut Gustave-Roussy, Γαλλία
- Institute of Oncology, Σλοβενία



Εικόνα 6. Μελάνωμα Τριχωτού κεφαλής (άνω), Επιδερμοειδές Ca κάτω χείλους (κάτω). J. Gehl et al. University of Copenhagen, Denmark

- Herlev Hospital, Δανία
- Cork Cancer Research Centre, Ιρλανδία

Στα πλαίσια της μελέτης, 41 ασθενείς εκτιμήθηκαν για τη θεραπευτική ανταπόκριση και 61 ασθενείς για την τοξικότητα⁹.

Τα αποτελέσματα της μελέτης ESOPe επιβεβαίωσαν ότι η ηλεκτροχημειοθεραπεία είναι μία απλή, αποδοτική, ασφαλής και οικονομικά συμφέρουσα θεραπευτική επιλογή στην αντιμετώπιση ασθενών με νεοπλάσματα δέρματος.

Απεικονίζονται 3 περιπτώσεις ασθενών που συμμετείχαν στην έρευνα (Εικ. 4-6).

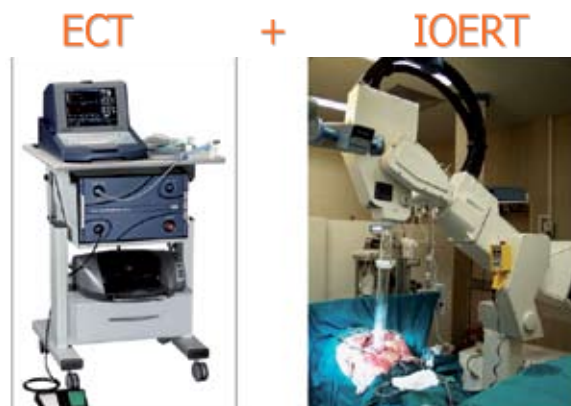
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία σήμερα εφαρμόζεται σε 45 κέντρα σε 12 ευρωπαϊκές χώρες.

Στις τρέχουσες εφαρμογές περιλαμβάνονται:

1. Παρηγορητική Ηλεκτροχημειοθεραπεία (Palliative ECT)

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία εφαρμόζεται σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο ή νόσο τελικού σταδίου (π.χ. μελάνωμα σταδίου IV) για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής, εφόσον δεν υπάρχει άλλη κατάλληλη θεραπεία με άμεσο όφελος στην επιβίωση. Ιδιαίτερα



Εικόνα 7. Μηχανήματα Ηλεκτροχημειοθεραπείας και Διεγχειρητικής Ηλεκτροχημειοθεραπείας

στις μεταστάσεις στα άκρα, η χειρουργική επέμβαση περιλαμβάνει ακρωτηριασμό, ο οποίος δυσχεραίνει την κατάσταση του ασθενούς. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι διαθέσιμες παρηγορητικές θεραπείες συνήθως περιλαμβάνουν διάχυση ή έγχυση του φαρμάκου στο πάσχον άκρο. Το άκρο πρέπει να απομονωθεί, οπότε απαιτείται έμπειρος χειρουργός καθώς και ο απαραίτητος εξοπλισμός, που δεν είναι διαθέσιμα σε όλα τα κέντρα. Συνεπώς η ηλεκτροχημειοθεραπεία



Εικόνα 8. Εφαρμογή της μεθόδου



Εικόνα 9. Μελάνωμα κάτω άκρου - Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

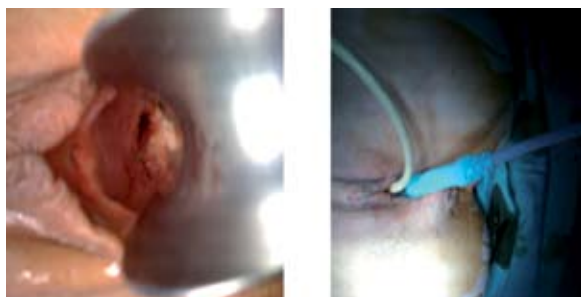
αποτελεί μία καλή εναλλακτική, λόγω της ευκολίας και του μικρού χρόνου εφαρμογής της.

2. Ηλεκτροχημειοθεραπεία αιμορραγικών και επίπινων όγκων

Η χρήση της ηλεκτροχημειοθεραπείας σε αιμορραγικούς όγκους προκαλεί άμεση και μόνιμη διακοπή της αιμορραγίας, καθιστώντας την ενδιαφέρουσα εφαρμογή σε αυτούς τους όγκους. Η ηλεκτροχημειοθεραπεία έχει εφαρμοστεί επιτυχώς για τη θεραπεία αιμορραγικών μεταστάσεων στο δέρμα. Επιπλέον η εφαρμογή της σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα της γλώσσας επέφερε σημαντική μείωση στον πόνο, καθιστώντας την αποτελεσματική και στην αντιμετώπιση επίπινων όγκων.

3. Ηλεκτροχημειοθεραπεία Διατήρησης Οργάνου (Organ Preservation ECT)

Σε ορισμένα σημεία του σώματος δεν είναι εφικτή η χειρουργική επέμβαση ή η ακτινοθεραπεία χωρίς να επηρεαστεί η φυσιολογική λειτουργία του οργάνου. Η ηλεκτροχημειοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί σε όλα τα σημεία του σώματος όπως κεφάλι, πρόσωπο, στοματική κοιλότητα και πρωκτικό σφικτήρα. Μελέτες



Εικόνα 10. Ca Τραχήλου μήτρας (υποτροπή μετά από ΑΚΘ+Χ/Θ) - Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

έδειξαν πως η ηλεκτροχημειοθεραπεία σε βασικοκυτταρικό καρκίνωμα στο δέρμα του προσώπου και κυρίως στα αυτιά, τη μύτη και τα χείλη έχει καλύτερο αποτέλεσμα από τη χειρουργική εκτομή. Παρόμοια αποτελέσματα υπάρχουν και για τη θεραπεία υποτροπής μελανώματος στο περίναιο.

Μεταξύ των μελλοντικών εφαρμογών συγκαταλέγονται:

1. Ηλεκτροχημειοθεραπεία Επαγωγής (Neo-adjvant or Induction ECT)

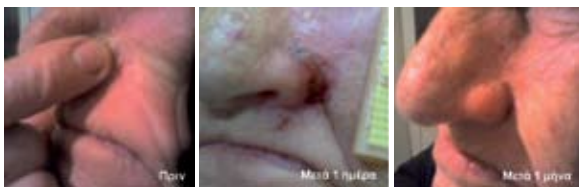
Η ηλεκτροχημειοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί πριν την κλασική θεραπεία για μείωση του όγκου. Έχει αναφερθεί περίπτωση μελανώματος στον πρωκτό όπου δύο επαναλήψεις ηλεκτροχημειοθεραπείας επέτρεψαν τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου χωρίς επίδραση στη λειτουργία του οργάνου¹¹. Επίσης έχει εφαρμοστεί και σε χονδροσάρκωμα στο δάχτυλο με επιτυχία.

2. Διεγχειρητική Ηλεκτροχημειοθεραπεία (Intraoperative ECT)

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία θα μπορούσε να εφαρμοστεί και διεγχειρητικά αμέσως μετά την εκτομή του όγκου και με ανοικτό το χειρουργικό πεδίο. Οι πρώτες εφαρμογές διεγχειρητικής ηλεκτροχημειοθεραπείας στην κοίτη του όγκου μετά την εκτομή του, σε περιπτώσεις υποτροπιάζοντων εν τω βάθει όγκων, πραγματοποιήθηκαν στο Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας».

3. Συμπληρωματική Μετεγχειρητική Ηλεκτροχημειοθεραπεία (Adjuvant ECT)

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία μπορεί να εφαρμοστεί μετεγχειρητικά για την αντιμετώπιση της μικροσκοπι-



Εικόνα 11. Επιθηλίωμα ρινός - Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

κής ή υπολειπόμενης νόσου (π.χ. σε θετικά ή πολύ κοντινά χειρουργικά όρια).

4. Συνδυασμένη Ακτινο-Ηλεκτροχημειοθεραπεία (Combined Radio-ECT)

Σε επιφανειακούς ή υποδόριους όγκους που υποβάλλονται σε ριζική ακτινοθεραπεία, η εβδομαδιαία χορήγηση χημειοθεραπείας (σισπλατίνη ή μπλεομυκίνη) θα μπορούσε να δοθεί με τη μέθοδο της ηλεκτροχημειοθεραπείας.

5. Διεγχειρητική Ακτινοθεραπεία συνδυασμένη με Διεγχειρητική Ηλεκτροχημειοθεραπεία (IORT-IOECT)

Η ηλεκτροχημειοθεραπεία θα μπορούσε να εφαρμοσθεί διεγχειρητικά ως ακτινοευαισθητοποιός παράγων της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας. (Εικ. 7)

ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Από τις αρχές του 2008, η Ηλεκτροχημειοθεραπεία εφαρμόζεται στο Α.Ο.Ν.Α. «Ο «Άγιος Σάββας» (34 ασθενείς), στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας (4 ασθενείς) και στο Ιατρικό Κέντρο Ψυχικού (2 ασθενείς). (Εικ. 8-12)

Αριθμός ασθενών: 40

Αριθμός συνεδριών: 60

Αριθμός βλαβών: 201

Πίνακας 4. Ελληνική Εμπειρία

Νόσος	Ασθενείς	Συνεδρίες
Ca ρινός	4	7
Ca παρειάς	3	6
Μελανώματα	3	5
Ca τριχωτού κεφ.	3	5
Σάρκωμα Karosi	2	3
Ca μαστού	9	12
Ca παρωτίδας	4	8
Ca πρωκτού	2	4
Ca γνάθου	1	1
Λιποσάρκωμα γλουτού	1	1
Ca οφθαλμικού όγκου	1	1
Ca βλεφάρου	1	1
Ca τραχηλικής χώρας	1	1
Ca νεφρού	1	1
Ca χείλους	1	1
Ca μετωπιαίας χώρας	1	1
Ca αιδοίου	1	1
Ca τραχήλου μήτρας	1	1

Η εμπειρία από την εφαρμογή της μεθόδου παρουσιάζεται επιγραμματικά:

- 24 ασθενείς σε 1 συνεδρία, 12 ασθενείς σε 2 συνεδρίες, 4 ασθενείς σε 3 συνεδρίες
- 38 ασθενείς με υποτροπή επιφανειακών βλαβών
- 2 ασθενείς με εν τω βάθει υποτροπιάζουσα βλάβη
- 34 ασθενείς σε θάλαμο 1 ημέρας νοσηλείας με τοπική αναισθησία
- 6 ασθενείς σε χειρουργείο:
 - 3 ασθενείς με χορήγηση μέθης
 - 3 ασθενείς με αναισθησία
- 1 ασθενής διεγχειρητικά για πρώτη φορά παγκοσμίως (Εικ. 8)
- 1 ασθενής σε ταυτόχρονη ηλεκτρο-χημειοθεραπεία-βραχυθεραπεία για πρώτη φορά παγκοσμίως (Εικ. 10)



Εικόνα 12. Ca τραχηλικής χώρας - Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας»

- 5 ασθενείς σε ταυτόχρονη ηλεκτρο-χημειοθεραπεία-ακτινοθεραπεία
 - Χρόνος νοσηλείας 1-2 ημέρες
- Κατά την παρακολούθηση των ασθενών και μετά πάροδο 6-9 μηνών από την εφαρμογή, με πλήρη ιστολογικό και κλινικό έλεγχο πριν και μετά τη θεραπεία, σημειώθηκαν τα εξής αποτελέσματα:

94%	συνολική ανταπόκριση
70%	πλήρη ανταπόκριση
24%	μερική ανταπόκριση
6%	χωρίς ανταπόκριση
0%	πρόοδο της νόσου

Επιπλέον 8 ασθενείς απεβίωσαν λόγω της πρωτοπαθούς νόσου.

ABSTRACT

I. SKARLATOS, X. PROVATOPOULOU, E. MOSA, E. KALOGERA, A. LEPOURAS, G. KYRGIAS, A. GOUNARIS, K. MPEROUKAS. **Electrochemotherapy: A new therapeutic approach for the local control of cutaneous and subcutaneous tumours.**

Electrochemotherapy (ECT) is a new anticancer therapeutic modality, suitable for the effective treatment of cutaneous and subcutaneous tumor nodules of multiple origin. It is based on the local delivery of electric pulses that facilitate the delivery of chemotherapeutic drugs into targeted cancer cells, due to their increased membrane permeability. The efficient and safe application of electrochemotherapy is continuously being explored, unraveling its potential use in the clinical practice. The ESOP EU project, with the participation of four leading European Cancer Centers, validated the standard operational procedures for ECT. Recent efforts for the application of electrochemotherapy in Greece have yielded promising results that are subsequently presented. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):113-123, 2009.**

Key words: electrochemotherapy, solid tumors

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Sersa G, Cemazar M, Rudolf Z. Electrochemotherapy: advantages and drawbacks in treatment of cancer patients. *Cancer Ther* 2003; 1:133-142.
2. Gothelf A, Mir LM, Gehl J. Electrochemotherapy: results of cancer treatment using enhanced delivery of bleomycin by electroporation. *Cancer Treat Rev* 2003; 29:371-387.
3. Sersa G, Stabuc B, Cemazar M, et al. Electrochemotherapy with Cisplatin: clinical experience in malignant melanoma patients. *Clin Cancer Res* 2000; 6:863-867.
4. Gehl J. Electroporation: theory and methods, perspectives for drug delivery, gene therapy and research. *Acta Physiol Scand* 2003; 177:437-447.
5. Cemazar M, Sersa G, Wilson J, et al. Effective gene transfer to solid tumour using different nonviral gene delivery techniques: electroporation, liposomes and integrin-targeted vector. *Cancer Gene Ther* 2002; 9: 339-406.
6. Hojman P, Zibert JR, Gissel H, et al. Gene expression profiles in skeleton muscle after gene electrotransfer. *BMC Mol Biol* 2007; 8:56.
7. André F, Mir LM. DNA Electrotransfer: its principles and an updated review of its therapeutic applications. *Gene Ther* 2004; 11:S33-S42.
8. Hojman P, Gissel H, Andre FM, et al. Physiological effects of high and low voltage pulse combinations for gene electrotransfer in muscle. *Hum Gene Ther* 2008; 2-36.
9. Marty M, Mir LM, Sersa G, et al. Electrochemotherapy. *EJC* 2006; 11(Suppl. 4): 52-59.
10. Curatolo P, Mancini M, Ruggiero A, et al. Successful treatment of penile Kaposi's sarkoma with electrochemotherapy. *Derm Surg* 2008; 34:1-5.
11. Snoj M, Rudolf Z, Cemazar M, et al. Successful sphincter-saving treatment of anorectal malignant melanoma with electrochemotherapy, local excision and adjuvant brachytherapy. *Anticancer Drugs* 2005; 16:345-348

Σύγκριση πλάνων θεραπείας ελικοειδούς τομοθεραπείας και ακτινοθεραπείας με πεδία διαμορφούμενης έντασης χρησιμοποιώντας ακτινοβιολογικούς δείκτες

Π. Μαυροειδής^{1,2}, Brigida Costa Ferreira¹, Γ. Κομισσόπουλος², Κ. Σωτηριάδου³, Γ. Σουλμιώτη³, Ε. Λαβδάς⁴, Chengyu Shi⁵, Bengt K. Lind¹, Ν. Παπανικολάου⁵

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Η ραγδαία εφαρμογή προηγμένων συστημάτων σχεδιασμού θεραπείας και νέων τεχνικών ακτινοβολήσης έφερε νέες προκλήσεις στην αξιολόγηση της αποτελεσματικότερης μορφής θεραπείας. Η τεχνική ακτινοβολήσης με χρήση πεδίων διαμορφούμενης έντασης (Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT) που χρησιμοποιεί πολύφυλλους κατευθυντήρες (Multi-Leaf Collimators, MLC) και η ελικοειδής τομοθεραπεία (Helical Tomotherapy, HT), καθίστανται δημοφιλείς τρόποι ακτινοβολήσης και η εφαρμογή και η αποτελεσματικότητά τους βρίσκονται υπό συνεχή έρευνα. Προς το παρόν, υπάρχουν διάφορα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας (Treatment Planning Systems, TPS) που μπορούν να παράγουν και να βελτιστοποιούν πλάνα IMRT, βασιζόμενα σε προκαθορισμένα αντικειμενικά κριτήρια για τον εσωτερικό όγκο στόχο (Internal Target Volume, ITV) και τα όργανα σε κίνδυνο (Organs-At-Risk, OAR). Οι ακτινοβιολογικές παράμετροι των διαφόρων νεοπλασματικών όγκων και υγιών ιστών τυπικά δεν λαμβάνονται υπόψη στον καθορισμό της δόσης και στη βελτιστοποίηση ή την αποτίμηση ενός πλάνου θεραπείας. Η καταλληλότητα ενός πλάνου θεραπείας αποφασίζεται βάσει δοσιμετρικών κριτηρίων όπως τα ιστόγραμμα δόσης-όγκου (Dose Volume Histograms, DVH), η μέγιστη, η ελάχιστη, η μέση και η τυπική απόκλιση της κατανομής της δόσης. Για μια λεπτομερέστερη αποτίμηση των πλάνων θεραπείας εφαρμόζεται η βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση (\bar{D}) καθώς και η πιθανότητα ελέγχου του όγκου χωρίς επιπλοκές (P_0). ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ: Η χρησιμότητά τους αναδεικνύεται χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικούς τύπους καρκίνου σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές: κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και προστάτη. Για κάθε τύπο καρκίνου, αναπτύχθηκε ένα πλάνο IMRT με χρήση MLC και ένα πλάνο HT. Τα πλάνα IMRT με χρήση MLC αναπτύχθηκαν στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας της Philips, χρησιμοποιώντας την έκδοση του λογισμικού Pinnacle 7.6. Για τα πλάνα HT, χρησιμοποιήθηκε ο εξειδικευμένος σταθμός σχεδιασμού θεραπείας, HiArts (έκδοση 2.1.2). Με τη χρήση της δόσης \bar{D} ως κοινής δόσης αναφοράς των πλάνων θεραπείας και

¹Τμήμα Ιατρικής Ακτινοφυσικής, Karolinska Institutet και Πανεπιστήμιο της Στοκχόλμης, Στοκχόλμη, Σουηδία, ²Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, ³Τμήμα Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, ⁴Τμήμα Ακτινολογίας και Ιατρικής Απεικόνισης, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, ⁵Τμήμα Ακτινολογικών Επιστημών, Κέντρο Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου του Τέξας, Σαν Αντόνιο, Τέξας, Η.Π.Α.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Παναγιώτης Μαυροειδής, Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, e-mail: mavroidis@ki.se

παριστάνοντας γραφικά τις πιθανότητες απόκρισης των ιστών συναρτήσει της \bar{D} για ένα εύρος καθοριζόμενων δόσεων, ένας αριθμός πλάνων θεραπείας μπορεί να συγκριθεί βάσει ακτινοβιολογικών δεικτών. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η εφαρμοζόμενη μέθοδος αποτίμησης πλάνων δείχνει ότι στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου η τεχνική ακτινοβόλησης HT δίνει καλύτερα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα από την τεχνική IMRT με χρήση MLC ($P_+ = 62.2\%$ και 46.0% , \bar{D} στο ITV (\bar{D}_{ITV}) = 72.3Gy και 70.7Gy , αντίστοιχα). Στις περιπτώσεις του καρκίνου του πνεύμονα και του καρκίνου του προστάτη, τα πλάνα IMRT με χρήση MLC είναι καλύτερα στο κλινικά χρήσιμο εύρος της περιοχής καθοριζόμενων δόσεων. Στην πρώτη περίπτωση τα πλάνα HT και IMRT με χρήση MLC δίνουν $P_+ = 66.9\%$ και 72.9% , $\bar{D}_{ITV} = 64.0\text{Gy}$ και 66.9Gy , αντίστοιχα. Ομοίως, στην περίπτωση καρκίνου του προστάτη, οι δύο τεχνικές ακτινοβόλησης δίνουν $P_+ = 68.7\%$ και 72.2% , $\bar{D}_{ITV} = 86.0\text{Gy}$ και 85.9Gy , αντίστοιχα. Εάν ήταν επιτρεπτός ένας υψηλότερος κίνδυνος επιπλοκών (υψηλότερος από 5%), ο έλεγχος του όγκου χωρίς επιπλοκή θα μπορούσε να αυξηθεί μέχρι και 40% , 2% και 30% για τις τρεις περιπτώσεις καρκίνου αντίστοιχα, σε σύγκριση με την αρχικό επίπεδο της δόσης αναφοράς. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Τόσο οι τεχνική HT όσο και η τεχνική IMRT με χρήση MLC μπορούν να καλύψουν το συχνά μεγάλο ITV ενώ ελαχιστοποιούν τον όγκο των OAR που λαμβάνουν υψηλές δόσεις. Η ακτινοβιολογική αποτίμηση των πλάνων θεραπείας μπορεί να παράσχει ένα βελτιωμένο συσχετισμό της εφαρμοζόμενης κατανομής της δόσης ακτινοβολίας με το κλινικό αποτέλεσμα, λαμβάνοντας υπόψη τα χαρακτηριστικά δόσης-απόκρισης του ακτινοβολούμενου όγκου στόχου και των υγιών ιστών. Ενδέχεται να υπάρχουν κλινικές περιπτώσεις, οι οποίες μπορεί να μοιάζουν δοσιμετρικά αλλά εξεταζόμενες με ακτινοβιολογικούς όρους να είναι αρκετά διαφορετικές. Σε τέτοιες περιπτώσεις, τα παραδοσιακά δοσιμετρικά μέτρα σύγκρισης μπορούν χρησιμοποιούνται σε συνάρτηση με τα διαγράμματα $P_+ - \bar{D}$ για πιο αποτελεσματική αποτίμηση και σύγκριση πλάνων θεραπείας. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):124-137.**

Λέξεις-κλειδιά: Ελικοειδής τομοθεραπεία, Ακτινοθεραπεία με πεδία διαμορφούμενης έντασης, Ακτινοβιολογικοί δείκτες, Σύγκριση πλάνων θεραπείας

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, οι δόσεις ανοχής που χαρακτηρίζουν τα όργανα σε κίνδυνο (OAR) έχουν σημαντική επίδραση στον καθορισμό της δόσης αναφοράς. Αυτά τα OARs συχνά βρίσκονται πολύ κοντά στον μακροσκοπικά ορατό όγκο (GTV) και τον κλινικό όγκο στόχο (CTV) με συνέπεια να περιορίζουν τη δόση που μπορεί να δοθεί στον όγκο.^{1,2} Έχει καταδειχθεί ότι η ακτινοθεραπεία με χρήση πεδίων διαμορφούμενης έντασης (IMRT) παράγει περισσότερο σύμμορφες κατανομές δόσης σε σύγκριση με τις συμβατικές και τις σύμμορφες τεχνικές ακτινοθεραπείας, μειώνοντας έτσι τη δόση και την τοξικότητα της ακτινοβολίας στα γειτονικά κρίσιμα όργανα.³ Η θεραπεία IMRT μπορεί επομένως να βελτιώσει σημαντικά την απορροφούμενη δόση σε αυτές τις περιπτώσεις καρκίνου. Σήμερα, υπάρχουν διάφορα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας (treatment planning systems, TPS) που είναι διαθέσιμα για την εφαρμογή θεραπειών IMRT. Λόγω των παραλλαγών στη μεθοδολογία βελτιστοποίησης, τα διάφορα πλάνα θεραπείας παρουσιάζουν συχνά διαφορές μεταξύ των απορροφούμενων δόσεων και των αναμενόμενων πιθανοτήτων απόκρισης. Συνεπώς, η επιλογή του καλύτερου πλάνου θεραπείας είναι ένας δύσκολος στόχος.

Σήμερα υπάρχουν αρκετά εργαλεία αποτίμησης πλάνων θεραπείας τα οποία συμπεριλαμβάνουν τις κατανομές των ισοδοσιακών καμπυλών, τα ιστογράμματα δόσης όγκου (dose volume histograms, DVH), τη μέγιστη δόση, την ελάχιστη δόση, τη μέση δόση και την τυπική απόκλιση της κατανομής της δόσης. Όμως, όλα αυτά τα εργαλεία αποτίμησης είναι βασισμένα αποκλειστικά στην απορροφούμενη δόση και δεν λαμβάνουν υπόψη τις ακτινοβιολογικές παραμέτρους των νεοπλασματικών όγκων και των υγιών ιστών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, συγκρίσιμα πλάνα μπορεί να έχουν παρόμοια μέση, μέγιστη και ελάχιστη δόση, αλλά σημαντικά διαφορετικά ακτινοβιολογικά αποτελέσματα.⁴ Η βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση (biologically effective uniform dose, \bar{D}) και η πιθανότητα ελέγχου του νεοπλασματικού όγκου χωρίς επιπλοκές (complication-free tumor control probability, P_+) μπορούν να υπολογιστούν για να παρέχουν πρόσθετους δείκτες αποτίμησης του πλάνου θεραπείας.⁵ Η έννοια της βιολογικά ενεργής ομοιόμορφης δόσης ορίζει ότι δυο οισοδήποτε κατανομές δόσης είναι ισοδύναμες μόνο εάν παράγουν την ίδια πιθανότητα για τον έλεγχο του όγκου ή την επιπλοκή υγιούς ιστού.⁴ Στην παρούσα μελέτη η έννοια \bar{D} χρησιμοποιεί το γεγονός ότι οι πιθανότητες απόκρισης που υπολογίζονται κατά

μέσο όρο από την κατανομή της δόσης και από την ακτινοευαισθησία των οργάνων έχουν μεγαλύτερη συσχέτιση με το κλινικό αποτέλεσμα.

Η ελικοειδής τομοθεραπεία (HT) είναι μια νέα τεχνολογία ακτινοθεραπείας η οποία είναι ικανή να παράγει κατανομές δόσης υψηλής συμμόρφωσης που μπορεί να είναι ανώτερη από άλλες τεχνικές IMRT.^{6,7} Κλινικά δεδομένα σχετικά με τη σύγκριση κατανομών δόσεων που απορροφώνται από τρισδιάστατες συμβατές, σύμμορφες και IMRT τεχνικές θεραπείας έχουν αναφερθεί εκτενώς στη βιβλιογραφία.^{8,9} Αντίθετα, οι συγκριτικές μελέτες μεταξύ θεραπειών HT και άλλων μορφών IMRT είναι περιορισμένες σε αριθμό. Η HT αξιοποιεί μια μοναδική μέθοδο ακτινοβόλησης όπου το πλάνο θεραπείας επιδίδεται ελικοειδώς μέσω 51 προβολών ανά περιστροφή. Αν και η ελικοειδής ακτινοβόληση μπορεί να παράγει πολύ σύμμορφες κατανομές δόσης, δεν είναι βέβαιο ότι η αποτελεσματικότητα της κατανομής της δόσης που προκύπτει διαφέρει σε σύγκριση με άλλες μορφές ακτινοθεραπείας όπως της τεχνικής IMRT με χρήση MLC.

Ο στόχος της παρούσας μελέτης είναι να συγκριθούν τα πλάνα θεραπείας IMRT με χρήση MLC και HT βάση φυσικών και ακτινοβιολογικών δεικτών. Στην εργασία αυτή αξιολογούνται αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις νεοπλασμάτων κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και προστάτη. Για κάθε περίπτωση αναπτύχθηκαν δύο πλάνα θεραπείας χρησιμοποιώντας τα συστήματα σχεδιασμού θεραπείας Pinnacle TPS της Philips (ADAC) και HT TPS. Συλλέχθηκαν τα αποτελέσματα των υπολογισμών, όπως η μέγιστη, η ελάχιστη και η μέση τιμή της δόσης και αναλύθηκαν ο δείκτης P_+ και η δόση \bar{D} . Μια παράλληλη φυσική και ακτινοβιολογική αξιολόγηση πραγματοποιήθηκε για να αναδείξει την αξία των ακτινοβιολογικών και φυσικών μεγεθών στην αποτίμηση πλάνων θεραπείας. Η εφαρμοζόμενη ακτινοβιολογική διαδικασία υπολογίζει την πιθανότητα μιας δεδομένης κατανομής δόσης να επιτύχει τον έλεγχο του καρκινικού όγκου χωρίς επιπλοκές με βάση τη γνώση των σχέσεων δόσης-απόκρισης των νεοπλασματικών όγκων και των περιβαλλόντων υγιών ιστών.¹⁰ Η διαδικασία αυτή χρησιμοποιεί δεδομένα που περιγράφουν τις σχέσεις δόσης-απόκρισης των διαφόρων ιστών για να συγκρίνει την αποτελεσματικότητα της προβόλης και της έντασης των δεσμών ακτινοβολίας.¹¹⁻¹⁴

2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη ερευνήθηκαν συνολικά τρεις τύποι καρκίνου σε διαφορετικές ανατομικές περιοχές: κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και προστάτη. Για κάθε ασθενή, αναπτύχθηκαν ένα πλάνο

IMRT με χρήση MLC και ένα πλάνο HT τα οποία συγκρίθηκαν χρησιμοποιώντας δείκτες φυσικών και ακτινοβιολογικών ποσοτήτων. Για όλους τους ασθενείς πραγματοποιήθηκε μια αξονική τομογραφία (computed tomography, CT) προσομοίωσης της θέσης θεραπείας χρησιμοποιώντας εξαρτήματα ακινητοποίησης πάνω και κάτω από την περιοχή θεραπείας. Για κάθε ασθενή, ο εσωτερικός όγκος στόχος (internal target volume, ITV) προσδιορίστηκε από την επέκταση του μακροσκοπικά ορατού όγκου (gross tumor volume, GTV) με κατάλληλο περιθώριο για την κίνηση οργάνων. Η δόση αναφοράς και η κερματισμός της δόσης ήταν τα ίδια για όλα τα πλάνα της ίδιας ανατομικής περιοχής.

2.1. Συστήματα σχεδιασμού και θεραπείας

Ο τύπος του γραμμικού επιταχυντή που χρησιμοποιήθηκε για τα πλάνα IMRT με χρήση MLC ήταν Varian linac 21EX (Varian medical systems, Palo Alto, CA). Ο εν λόγω τύπος γραμμικού επιταχυντή είναι εξοπλισμένος με έναν πολύφυλλο κατευθυντήρα MILLENIUM 120 (MLC). Όλα τα πλάνα θεραπείας χρησιμοποιούν δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV και μια μήτρα με ανάλυση $3 \times 3 \times 3$ (mm³) για τον υπολογισμό των κατανομών δόσης. Επιπρόσθετα, όλες οι δέσμες ήταν ομοεπίπεδες και σχεδόν ισοκατανεμημένες γύρω από τον ασθενή. Τα πλάνα θεραπείας IMRT με χρήση MLC αναπτύχθηκαν σε σύστημα σχεδιασμού θεραπείας της Philips, χρησιμοποιώντας την έκδοση λογισμικού Pinnacle 7.6 (ADAC Laboratories, Milpitas, CA version 7.6c). Η μέθοδος της απευθείας βελτιστοποίησης των παραμέτρων του επιταχυντή (DMPO) επιλέχθηκε για τη βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας. Μετά από τη ολοκλήρωση της διαδικασίας βελτιστοποίησης, ο ίδιος ιατρός εξέταζε τα ιστογράμματα δόσης-όγκου και τις ισοδοσιακές κατανομές για την τελική έγκριση των πλάνων θεραπείας.

Για τα πλάνα πλάνα της ελικοειδούς τομοθεραπείας, χρησιμοποιήθηκε το σύστημα θεραπείας τύπου Hi•ArtII (Tomotherapy, Inc. Madison, WI). Τα πλάνα τομοθεραπείας βασίζονται σε έναν ελικοειδή τρόπο ακτινοβόλησης. Η μονάδα HT διαθέτει ένα 64-φύλλο δυαδικό κατευθυντήρα. Στην παρούσα μελέτη, η δέση-σχισμή των 2.5×40 cm² διαμορφώθηκε από αυτόν τον δυαδικό πολύφυλλο κατευθυντήρα για να παράγει την απαιτούμενη διαμορφούμενη ένταση (sinogram) που απαιτείται για να επιτευχθούν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Για τα πλάνα τομοθεραπείας HiArt χρησιμοποιήθηκε ο εξειδικευμένος σταθμός σχεδιασμού τομοθεραπείας με την έκδοση λογισμικού 2.1.2. Για τη βελτιστοποίηση των πλάνων θεραπείας αναπτύχθηκε ένα πρωτόκολλο για την αρ-

χική ρύθμιση. Το άνοιγμα των κύριων διαφραγμάτων επιλέχθηκε να είναι 2.5 cm, η τιμή του βήματος της έλικας επιλέχθηκε να είναι 0.287 και ο παράγοντας διαμόρφωσης επιλέχθηκε να είναι 2.3 για τις περιπτώσεις κεφαλής και τραχήλου, 1.8 για προστάτη, και 2.0 για πνεύμονα. Ο συντελεστής σημαντικότητας τέθηκε στο 50 για τους νεοπλασματικούς όγκους, ενώ οι συντελεστές των ποινών για την υπέρβαση των ορίων μέγιστης και ελάχιστης δόσης τέθηκαν στο 100. Για τα όργανα σε κίνδυνο (organs at risk, OARs) η τιμή του συντελεστή σημαντικότητας τέθηκε στο 15, η ποινή μέγιστης δόσης τέθηκε στο 1 και η ποινή ελάχιστης δόσης τέθηκε στο 20. Οι τελικές τιμές για τις μέσες, τις μέγιστες και τις ελάχιστες δόσεις του κάθε πλάνου θα ρυθμιζόνταν για να ικανοποιηθούν τα κριτήρια βελτιστοποίησης.

Ο καθορισμός του όγκου-στόχου και των οργάνων σε κίνδυνο (OARs) για κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε στο σύστημα σχεδιασμού θεραπείας Pinnacle και στη συνέχεια τα δεδομένα μεταφέρθηκαν στο σταθμό σχεδιασμού τομοθεραπείας μέσω του πρωτοκόλλου DICOM-RT. Για κάθε ασθενή δημιουργήθηκε ένα πλάνο IMRT με χρήση MLC και ένα πλάνο ελικοειδούς τομοθεραπείας (HT). Οι στατιστικές τιμές των πλάνων θεραπείας όπως η μέγιστη, η ελάχιστη και η μέση δόση των νεοπλασματικών όγκων και των οργάνων σε κίνδυνο (OARs) συλλέχθηκαν για την ανάλυση. Μόλις οριστικοποιήθηκαν τα πλάνα τομοθεραπείας HT, οι αντίστοιχες μήτρες δόσεων μεταφέρθηκαν στο σταθμό εργασίας Pinnacle για τη συγκριτική ανάλυση και αξιολόγηση των πλάνων.¹⁵

2.2. Κριτήρια για το σχεδιασμό των πλάνων θεραπείας

Τα γενικά κλινικά κριτήρια που χρησιμοποιήθηκαν για την τελική έγκριση των πλάνων θεραπείας ήταν: 1) ομοιόμορφες δόσεις στο GTV και στους λεμφαδένες LN ξεχωριστά (τυπική απόκλιση μικρότερη του 5%), 2) ελάχιστη δόση στο περιβάλλοντα υγιές στρώμα ιστού, και 3) ελάχιστη δόση στα όργανα σε κίνδυνο (OARs) (μικρότερη από τις αντίστοιχες δόσεις ανοχής τους).¹ Στην παρούσα μελέτη, ο GTV αντιμετωπίζεται βιολογικά ως ξεχωριστός, ανθεκτικότερος στόχος έναντι των λεμφαδένων με συνέπεια ο GTV και οι τοπικά εμπλεκόμενες περιοχές λεμφαδένων να χαρακτηρίζονται από διαφορετικές ακτινοβιολογικές παραμέτρους. Τόσο για τα πλάνα IMRT με χρήση MLC όσο και για τα πλάνα ελικοειδούς τομοθεραπείας ο καθορισμός της δόσης έγινε χρησιμοποιώντας ως αναφορά την μέση δόση στον όγκο-στόχο.

Περίπτωση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου:

- Ένας ασθενής 48 ετών με διογκωμένη μάζα στην

αριστερή πλευρά της γλώσσας. Ο όγκος εντοπίστηκε ως καρκίνωμα από πλακώδες επιθήλιο σταδίου T1N2M0.

- Η δόση όγκου ορίστηκε στα 60 Gy σε 30 συνεδρίες, δίνοντας 200 cGy/συνεδρία στον GTV και 180 cGy/συνεδρία στους λεμφαδένες (συνολικά 54 Gy).
- Πλάνο θεραπείας IMRT με χρήση MLC: εννέα ομοεπίπεδες δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV, σε γωνίες 340°, 300°, 260°, 220°, 180°, 140°, 100°, 60°, 20°.
- Πλάνο τομοθεραπείας με βήμα της έλικας 0.3 και πλάτους διαφράγματος 2.5 cm. Περίπτωση καρκίνου του πνεύμονα:
- Ένας ασθενής 46 ετών με αδenoκαρκίνωμα του αριστερού πνεύμονα.
- Η δόση όγκου ορίστηκε στα 60 Gy σε 30 συνεδρίες, δίνοντας 200 cGy/συνεδρία.
- Πλάνο θεραπείας IMRT με χρήση MLC: έξι ομοεπίπεδες δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV, σε γωνίες 330°, 230°, 180°, 130°, 30°, 10°.
- Πλάνο τομοθεραπείας με βήμα της έλικας 0.3 και πλάτους διαφράγματος 2.5 cm. Περίπτωση καρκίνου του προστάτη:
- Ένας ασθενής 46 ετών με κλινικά εντοπισμένο αδenoκαρκίνωμα του προστάτη.
- Η δόση όγκου ορίστηκε στα 74 Gy σε 37 συνεδρίες, δίνοντας 200 cGy/συνεδρία.
- Πλάνο θεραπείας IMRT με χρήση MLC: επτά ομοεπίπεδες δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV, σε γωνίες 330°, 280°, 230°, 180°, 130°, 80°, 30°.
- Πλάνο τομοθεραπείας με βήμα της έλικας 0.3 και πλάτους διαφράγματος 2.5 cm.

2.3. Ακτινοβιολογική αποτίμηση πλάνων θεραπείας

Στην παρούσα μελέτη, το μοντέλο Poisson χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τη σχέση δόσης-απόκρισης των νεοπλασματικών όγκων και των υγιών ιστών.^{16,17} Αυτό το μοντέλο μπορεί να λάβει υπόψη τα αποτελέσματα κερματισμού της δόσης που εισάγονται από το σχήμα ακτινοβόλησης:

$$P(D) = \exp \left[-e^{e\gamma - \left(D / D_{50} \right) \cdot (e\gamma - \ln \ln 2)} \right] \quad (1)$$

όπου $P(D)$ είναι η πιθανότητα ελέγχου του όγκου ή της πρόκλησης μιας συγκεκριμένης βλάβης σε έναν υγιή ιστό που ακτινοβολείται ομοιόμορφα με δόση D , $d = D/n$ είναι η δόση ανά συνεδρία και n είναι ο αριθμός των συνεδριών. D_{50} είναι η δόση, η οποία

προκαλεί συχνότητα απόκρισης 50% και γ είναι η μέγιστη κανονικοποιημένη κλίση της καμπύλης δόσης-απόκρισης. Οι παράμετροι D_{50} και γ είναι συγκεκριμένες για κάθε όργανο και τύπο κλινικού αποτελέσματος και μπορούν να εξαχθούν απευθείας από κλινικά δεδομένα.^{13,14,18,19} Κατά την εφαρμογή της εξίσωσης (1), οι κατανομές δόσης του κάθε ασθενούς πρέπει να διορθωθούν για να ληφθούν υπόψη οι επιδράσεις κερματισμού της δόσης. Για τους υγιείς ιστούς και τους νεοπλασματικούς όγκους, η απόκριση ολόκληρου του οργάνου σε μια ανομοιομορφη κατανομή δόσης δίνεται από τις παρακάτω εξισώσεις.

Το μοντέλο σχετικής σειριακότητας είναι ένα μοντέλο που λαμβάνει υπόψη την επίδραση όγκου. Για μια ετερογενή κατανομή δόσης, η συνολική πιθανότητα πρόκλησης βλάβης P_1 (ο δείκτης 1 παραπέμπει στη λέξη βλάβη (injury)), για έναν αριθμό OARs εκφράζεται ως εξής:^{17,20}

$$P_1 = 1 - \prod_{j=1}^{N_{\text{OARs}}} (1 - P_1^j) = 1 - \prod_{j=1}^{N_{\text{OARs}}} \left(1 - \left[1 - \prod_{i=1}^{M_j} (1 - P^j(D_i)^{s_j})^{\Delta v_i} \right]^{1/s_j} \right) \quad (2)$$

όπου P_1^j είναι η πιθανότητα της βλάβης του οργάνου j και N_{OARs} είναι ο συνολικός αριθμός κρίσιμων

OARs. $P^j(D_i)$ είναι η πιθανότητα της απόκρισης του οργάνου j που έχει τον όγκο αναφοράς και ακτινοβολείται με δόση D_i όπως περιγράφεται από την εξίσωση (1). $\Delta v_i = \Delta V_i / V_{\text{ref}}$ είναι ο σχετικός όγκος των στοιχείων όγκου (voxels) ή υπο-όγκων του οργάνου που ακτινοβολείται με δόση D_i συγκριτικά με τον όγκο αναφοράς για τον οποίο υπολογίστηκαν οι

τιμές των D_{50} και γ . M_j είναι ο συνολικός αριθμός των στοιχείων όγκου ή υπο-όγκων του οργάνου, και s_j είναι η παράμετρος της σχετικής σειριακότητας που χαρακτηρίζει την εσωτερική δομή του οργάνου. Τιμή της σχετικής σειριακότητας κοντά στο μηδέν ($s \approx 0$), αντιστοιχεί σε μια απολύτως παράλληλη δομή, η οποία γίνεται μη λειτουργική όταν προκαλείται βλάβη ταυτόχρονα σε όλες οι λειτουργικές υπομονάδες της, ενώ τιμή κοντά στη μονάδα ($s \approx 1$) αντιστοιχεί σε μια απολύτως σειριακή δομή η οποία καθίσταται μη λειτουργική όταν βλάπτεται τουλάχιστον μια λειτουργική υπομονάδα της.

Οι όγκοι θεωρείται ότι έχουν μια παράλληλη δομική οργάνωση επειδή απαιτείται η καταστροφή όλων των κλωνογενετικών κυττάρων. Όταν εφαρμόζεται μια ομοιομορφη κατανομή δόσης, η απόκριση ενός νεοπλασματικού όγκου μπορεί να υπολογιστεί από

την εξίσωση (1). Επιπλέον, σε σύνθετες περιπτώσεις πολλαπλών όγκων-στόχων, η εξόντωση όλων των κλωνογενετικών κυττάρων στους όγκους σημαίνει ότι πρέπει να εξαλειφτεί κάθε μεμονωμένος όγκος-στόχος. Αυτό υποδηλώνει έναν παράλληλο τρόπο οργάνωσης για τους όγκους. Λαμβάνοντας υπόψη αυτήν την υπόθεση η συνολική πιθανότητα του ελέγχου του συνόλου των νεοπλασματικών όγκων P_B (το B δηλώνει το όφελος από τον έλεγχο των όγκων (benefit)), δίνεται από την εξίσωση:

$$P_B = \prod_{j=1}^{N_{\text{Ογκοι}}} P_B^j = \prod_{j=1}^{N_{\text{Ογκοι}}} \left(\prod_{i=1}^{M_j} P^j(D_i)^{\Delta v_i} \right) \quad (3)$$

όπου P_B^j είναι η πιθανότητα εξάλειψης του όγκου j και $N_{\text{Ογκοι}}$ είναι ο συνολικός αριθμός όγκων ή στόχων που εμπλέκονται στην υπό εξέταση περίπτωση. Πρέπει να αναφερθεί ότι άλλα μοντέλα όπως το LKB,²¹⁻²³ το παράλληλο²⁴ κλπ. θα μπορούσαν επίσης να έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με τις κατάλληλες παραμέτρους απόκρισης. Οι παράμετροι δόσης-απόκρισης των οργάνων που χρησιμοποιούνται σε αυτήν την μελέτη είναι βασισμένες σε δημοσιευμένες αναφορές και παρουσιάζονται στον Πίνακα 1 και για τις τρεις περιπτώσεις.^{11-14,18,19,25-27} Για πολλούς ιστούς, οι τιμές της σχετικής σειριακότητας έχουν προσδιορισθεί με βάση τα κλινικά δεδομένα που παρουσιάστηκαν στην εργασία των Emami και συνεργάτες, όπου το μοντέλο της σχετικής σειριακότητας προσαρμόστηκε στα διαγράμματα δόσης-απόκρισης.^{11,12} Σε ορισμένες περιπτώσεις (όπως στον οισοφάγο), έχουν υπολογιστεί τιμές σχετικής σειριακότητας μεγαλύτερες από 1, το οποίο αντιστοιχεί σε σειριακό ιστό με τόσο αραιά κατανεμημένες λειτουργικές υπομονάδες (functional subunits, FSUs) όπου υπάρχουν voxels χωρίς καμία FSU μέσα σε αυτά.¹⁷ Οι αβεβαιότητες που συνδέονται με αυτές τις παραμέτρους είναι της τάξης του 5% για το D_{50} , 30% για το γ και 90% για το s . Αυτές οι αβεβαιότητες καθορίζουν το διάστημα εμπιστοσύνης ολόκληρης της καμπύλης δόσης-απόκρισης γύρω από την καλύτερη της εκτίμηση.²⁸ Σε αυτήν την μελέτη, θεωρήθηκε ότι οι ασθενείς είναι μέσης ακτινοευαισθησίας, η οποία χαρακτηρίζεται από τις μέσες εκτιμήσεις των ακτινοβιολογικών παραμέτρων που παρουσιάζονται.

Ως δείκτες σύγκρισης και ποιότητας ενός πλάνου θεραπείας, συνήθως αναφέρονται οι μέσες δόσεις και οι τυπικές αποκλίσεις των κατανομών δόσης που απορροφούνται από τους όγκους στόχους και στα όργανα σε κίνδυνο (OARs) καθώς και οι ελάχιστες και μέγιστες δόσεις. Επιπλέον των παραπάνω παραμέτρων, για την αποτίμηση της αποτελεσματικότητας

Πίνακας 1. Συγκεντρωτικός πίνακας των τιμών των παραμέτρων δόσης-απόκρισης για τις περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και προστάτη. D_{50} είναι η δόση που προκαλεί συχνότητα απόκρισης 50%, g είναι η μέγιστη κανονικοποιημένη κλίση της καμπύλης δόσης-απόκρισης και s είναι η παράμετρος της σχετικής σειριακότητας που χαρακτηρίζει την εξάρτηση όγκου του οργάνου.

Παράμετροι	D50 (Gy)	g	s	α/β
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ				
GTV	52.8	2.3	—	10.0
Λεμφαδένες	55.0	3.0	—	10.0
Δεξιά παρωτίδα	39.0	0.87	1.0	3.0
Αριστερή παρωτίδα	39.0	0.87	1.0	3.0
Τραχηλικός οισοφάγος	68.4	6.55	0.22	3.0
Νωπιαίος μυελός	57.0	6.7	1.0	3.0
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ				
ITV	49.2	1.0	—	10.0
Νωπιαίος μυελός	57.0	6.7	1.0	3.0
Οισοφάγος	68.0	2.8	3.4	3.0
Καρδιά	70.7	0.96	1.0	10.0
Πνεύμονας	30.1	0.97	0.01	3.0
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ				
GTV	80.0	4.0	—	10.0
Λεμφαδένες	55.0	3.0	—	10.0
Ουροδόχος κύστη	80.0	3.0	0.3	3.0
Ορθό	80.0	2.2	0.7	3.0

των πλάνων θεραπείας, χρησιμοποιήθηκαν οι έννοιες P_+ και \bar{D} .

Ο δείκτης P_+ εκφράζει την πιθανότητα της επίτευξης ελέγχου του όγκου χωρίς πρόκληση σοβαρής βλάβης στους υγιείς ιστούς, ενώ η \bar{D} είναι η βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση.³⁻⁵ Η πιθανότητα οφέλους από μια θεραπεία (έλεγχος του όγκου) εκφράζεται από το P_B ενώ η πιθανότητα πρόκλησης βλάβης στους υγιείς ιστούς εκφράζεται από το P_I .^{3,20} Χρησιμοποιώντας αυτές τις ποσότητες, η P_+ μπορεί να υπολογιστεί από την ακόλουθη εξίσωση:

$$P_+ = P_B - P_{B \cap I} = P_B - P_I + \delta(1 - P_B)P_I \quad (4)$$

όπου η παράμετρος δ αντιπροσωπεύει το ποσοστό των ασθενών με στατιστικά ανεξάρτητες αποκρίσεις του όγκου και των υγιών ιστών (οι Eggen και συνεργάτες υπολόγισαν την τιμή του δ λίγο κάτω από 20%).¹⁶

Η βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση, \bar{D} ορίζεται ως η δόση η οποία προκαλεί την ίδια πιθανότητα ελέγχου του όγκου ή επιπλοκής του υγιούς ιστού με την πραγματική απορροφούμενη κατανομή δόσης στον ασθενή. Στην περίπτωση ενός όγκου η βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση δηλώνεται ως \bar{D}_B , ενώ στην περίπτωση ενός υγιούς ιστού ως \bar{D}_I . Σε αυτήν την μελέτη, όπου ο εσωτερικός όγκος στόχος (ITV) μπορεί να αποτελείται από διαφορετικούς όγκους-στόχους

όπως ο μακροσκοπικά ορατός όγκος (GTV) και οι θετικοί λεμφαδένες (LN), η \bar{D} υπολογίζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$P_B(\bar{D}) \equiv P_B(\bar{D}_B) \Rightarrow P_{GT}(\bar{D}) \cdot P_{LN}(\bar{D}) \equiv P_{GT}(\bar{D}_B) \cdot P_{LN}(\bar{D}_B) \quad (5)$$

όπου η \bar{D} αναπαριστά την τρισδιάστατη κατανομή της δόσης. Όταν υπάρχουν περισσότεροι από ένας όγκοι-στόχοι στον ITV ή ένας όγκος κυμαινόμενης ακτινοευαισθησίας, τότε η συνολική πιθανότητα απόκρισης καθορίζεται από το γινόμενο των πιθανοτήτων απόκρισης κάθε όγκου-στόχου χωριστά. Η \bar{D} μπορεί να υπολογιστεί για σύνθετους όγκους-στόχους ή όργανα σε κίνδυνο (OARs) από την τρισδιάστατη μήτρα δόσεων είτε από τα αντίστοιχα ιστογράμματα δόσης όγκου του πλάνου θεραπείας. Κανονικοποιώντας τις κατανομές δόσης των πλάνων θεραπείας σε ένα κοινό σημείο αναφοράς (\bar{D}) και σχεδιάζοντας στη συνέχεια τις καμπύλες της πιθανότητας απόκρισης του ιστού συναρτήσει του \bar{D} , είναι δυνατόν να συγκριθούν τα ακτινοβιολογικά αποτελέσματα ενός αριθμού πλάνων θεραπείας.²⁹

Στην παρούσα μελέτη τα πλάνα θεραπείας αποτιμήθηκαν ακτινοβιολογικά χρησιμοποιώντας τις ακτινοευαι-

σθής των εμπλεκόμενων ανά περίπτωση οργάνων. Επίσης, χρησιμοποιήθηκαν συμβατικά φυσικά κριτήρια όπως τα ιστογράμματα δόσης όγκου, τα διαγράμματα ισοδοσιακών καμπυλών, κλπ. Για τους υπολογισμούς των ιστογραμμάτων δόσης όγκου, των πιθανοτήτων βλάβης και οφέλους, καθώς επίσης και των δεικτών P_+ και \bar{D} , χρησιμοποιήθηκε εξειδικευμένο λογισμικό.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην παρούσα μελέτη, η αποτελεσματικότητα των δύο τεχνικών ακτινοβολήσης συγκρίνεται αξιολογώντας τα φυσικά και τα ακτινοβιολογικά χαρακτηριστικά των κατανομών δόσης που παράγουν. Στο Σχήμα 1 παρουσιάζονται συγκρίσεις καμπυλών ισοδοσιακής κατανομής για τις περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου,



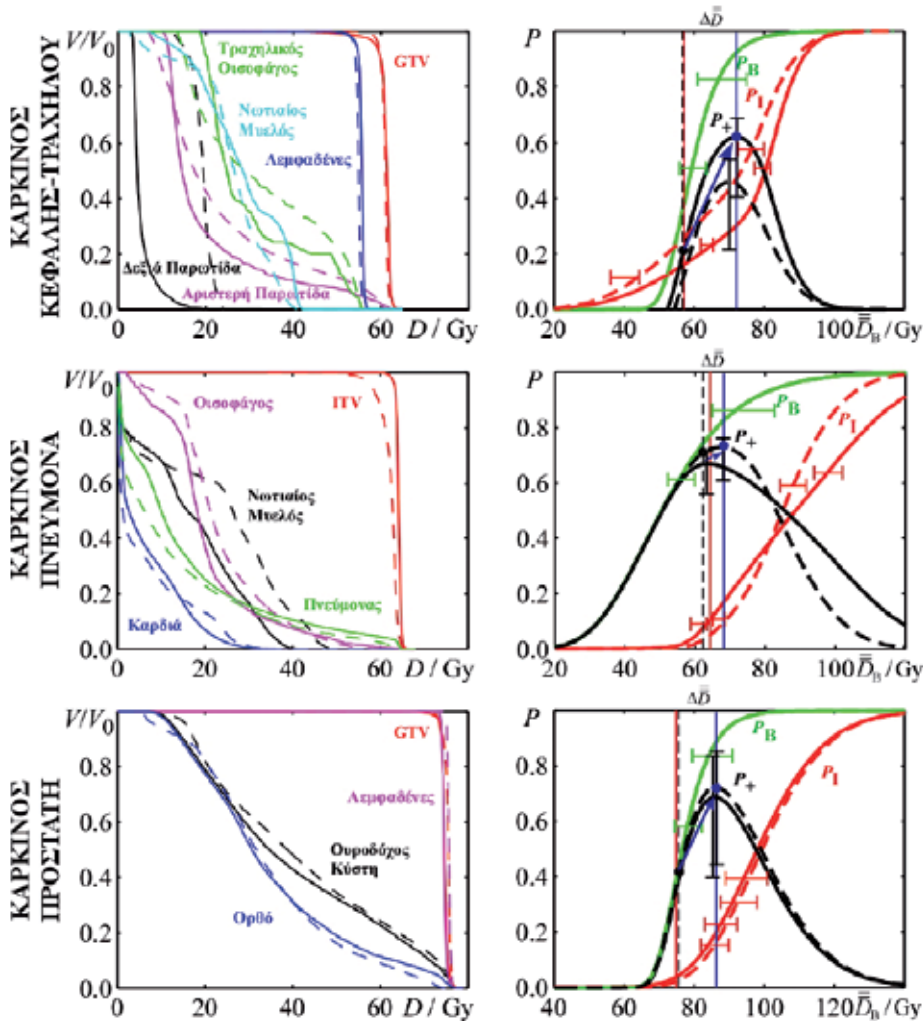
Σχήμα 1. Παρουσιάζονται οι κεντρικές τομές αναφοράς για τις περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (πάνω), πνεύμονα (μέση) και προστάτη (κάτω) για τις τεχνικές ακτινοβολήσης IMRT (αριστερά) and Helical Tomotherapy (δεξιά) σε εγκάρσιες προβολές. Επίσης, παρουσιάζονται τα όργανα και ανατομικές δομές που εμπλέκονται στις αντίστοιχες περιπτώσεις καθώς και οι κατανομές των ισοδοσιακών καμπυλών.

πνεύμονα και προστάτη. Στο Σχήμα 2, τα αντίστοιχα πλάνα θεραπείας συγκρίνονται με βάση τα DVH και τις καμπύλες δόσης-απόκρισης για τους τρεις τύπους καρκίνου, αντίστοιχα. Οι καμπύλες δόσης-απόκρισης κάθε στόχου και οργάνου σε κίνδυνο (OAR) παρουσιάζονται, μαζί με καμπύλη P_+ . Στα δεξιά διαγράμματα του Σχήματος 2, οι καμπύλες δόσης-απόκρισης έχουν κανονικοποιηθεί ως προς τη \bar{D}_B , γεγονός το οποίο υποχρεώνει τις καμπύλες απόκρισης του ITV (P_B) των δύο πλάνων θεραπείας να συμπίπτουν. Σε αυτά τα διαγράμματα, οι εκάστοτε κατανομές δόσης διατηρούνται σταθερές και οι καμπύλες δείχνουν πως οι αποκρίσεις των εμπλεκόμενων ιστών αλλάζουν σε σχέση με τη δόση αναφοράς. Η κανονικοποίηση που χρησιμοποιεί

τη \bar{D}_B επιτρέπει την σύγκριση διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης στην ίδια βάση και δίνει έμφαση στο θεραπευτικό παράθυρο, το οποίο χαρακτηρίζει κάθε πλάνο θεραπείας. Οι παράμετροι δόσης-απόκρισης των οργάνων χρησιμοποιήθηκαν για να υπολογίσουν την ανοχή των υγιών ιστών και τη βέλτιστη δόση που απαιτείται για την επιτυχή ακτινοβολήση των όγκων. Στον Πίνακα 2, παρουσιάζονται ποσοτικά οι συγκρίσεις των φυσικών και ακτινοβιολογικών δεικτών των διαφόρων πλάνων θεραπείας.

3.1. Περίπτωση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

Το Σχήμα 1 (πάνω) δείχνει τις ισοδοσιακές κα-



Σχήμα 2. Αριστερά: Παρουσιάζονται τα ιστογράμματα δόσης όγκου (DVHs) των όγκων, λεμφαδένων και εμπλεκόμενων οργάνων σε κίνδυνο για τις περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (πάνω), πνεύμονα (μέση) και προστάτη (κάτω) για τις τεχνικές ακτινοβολήσης IMRT (διακεκομμένες γραμμές) and Helical Tomotherapy (συνεχείς γραμμές). Δεξιά: Παρουσιάζονται οι καμπύλες των δεικτών συνολικού ελέγχου, P_B , επιπλοκών, P_1 και P_+ των πλάνων θεραπείας IMRT και HT χρησιμοποιώντας τη δόση, \bar{D} στον άξονα των δόσεων αναφοράς.

μπύλες των πλάνων θεραπείας που αναπτύχθηκαν για την περίπτωση καρκίνου κεφαλής και τραχήλου κατά την εγκάρσια προβολή. Με βάση τις κατανομές των ισοδοσιακών καμπυλών, είναι σαφές ότι το πλάνο HT έχει τη μικρότερη διασπορά δόσης εκτός του ITV και τη μεγαλύτερη ανομοιογένεια δόσης εντός του ITV. Για τις μορφές ακτινοβολήσης HT και IMRT, οι μέσες δόσεις στον GTV και στους λεμφαδένες είναι παρόμοιες (Πίνακας 2). Το ίδιο ισχύει για τους ιστούς του τραχηλικού οισοφάγου και του νωτιαίου μυελού. Όμως, το πλάνο IMRT δίδει σημαντικά υψηλότερη δόση στη δεξιά παρωτίδα και λίγο υψηλότερη δόση στην αριστερή παρωτίδα σε σύγκριση με το πλάνο HT. Για τη σχεδιασθείσα δόση αναφοράς η τιμή του δείκτη P_+ είναι 21.6% για το πλάνο HT με μέση δόση στον ITV, \bar{D}_{ITV} ίση με 58.6 Gy και βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση στον ITV, \bar{D}_B ίση με 57.1 Gy. Η συνολική πιθανότητα ελέγχου P_B είναι 37.8% και η συνολική πιθανότητα επιπλοκών P_I είναι 16.1%, η οποία είναι ίση με την πιθανότητα απόκρισης στην αριστερή παρωτίδα. Ομοίως, για το πλάνο IMRT η τιμή P_+ είναι ίση με 10.3% για \bar{D}_{ITV} ίση με 58.2 Gy και \bar{D}_B ίση με 56.7Gy (Πίνακας 3). Η συνολική πιθανότητα ελέγχου

P_B είναι 35.6% και η συνολική πιθανότητα επιπλοκών P_I είναι 25.3%, η οποία προέρχεται κυρίως από τις πιθανότητες απόκρισης στην αριστερή και τη δεξιά παρωτίδα (2.1% και 23.7%, αντίστοιχα). Όμως, εάν βελτιστοποιήσουμε το επίπεδο της δόσης αναφοράς στις κατανομές δόσης προκειμένου να μεγιστοποιηθεί ο έλεγχος του όγκου χωρίς επιπλοκές, τότε για το πλάνο HT, η τιμή P_+ γίνεται 62.2% για $\bar{D}_B = 72.3$ Gy έχοντας $P_B = 93.0\%$ και $P_I = 30.3\%$. Αντίστοιχα, για το πλάνο IMRT η τιμή P_+ γίνεται ίση με 46.0% για $\bar{D}_B = 70.7$ Gy έχοντας $P_B = 90.3\%$ και $P_I = 44.3\%$.

3.2. Περίπτωση καρκίνου του πνεύμονα

Το Σχήμα 1 (μέση) απεικονίζει τις κατανομές των ισοδοσιακών καμπυλών των πλάνων HT και IMRT για την περίπτωση καρκίνου του πνεύμονα κατά την εγκάρσια προβολή. Σε αυτήν την κλινική περίπτωση, τα ευαίσθητα όργανα σε κίνδυνο είναι ο νωτιαίος μυελός, ο οισοφάγος, η καρδιά και ο πνεύμονας. Με βάση τις κατανομές των ισοδοσιακών καμπυλών είναι σαφές ότι το πλάνο HT χαρακτηρίζεται από υψηλότερη δόση έξω από τον ITV αλλά μικρότερη ανομοιογένεια μέσα

Πίνακας 2. Συγκεντρωτικός πίνακας των φυσικών και ακτινοβιολογικών δεικτών σύγκρισης των πλάνων θεραπείας για τις περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και προστάτη. Οι δείκτες IM και T αναφέρονται στα πλάνα IMRT και Helical Tomotherapy. Οι πρώτες δύο στήλες παρουσιάζουν τις πιθανότητες απόκρισης των διαφορετικών ιστών για τις δύο μορφές ακτινοβολήσης.

ΟΡΓΑΝΟ/ΟΓΚΟΣ	P_T (%)	ΔP_{IM} (%)	\bar{D}_T	$\Delta \bar{D}_{IM}$	SD_T	ΔSD_{IM}	$Dmax_T$	$\Delta Dmax_{IM}$	$Dmin_T$	$\Delta Dmin_{IM}$
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ										
GTV	77.2	0.9	61.1	-0.1	2.0	-1.1	64.6	-0.7	51.9	5.8
Λεμφαδένες	48.9	-3.3	55.6	-0.6	1.0	-0.3	58.1	-0.7	52.2	0.0
Δεξιά παρωτίδα	0.1	2.0	5.5	13.8	2.7	-0.4	24.1	0.0	3.3	8.4
Αριστερή παρωτίδα	16.1	7.6	20.5	3.2	13.3	2.4	62.6	-1.0	10.1	-3.6
Τραχηλικός οισοφάγος	~0.0	0.0	30.6	2.0	14.5	3.8	56.1	-0.3	18.9	-5.5
Νωτιαίος μυελός	~0.0	0.0	28.6	-2.6	9.6	-0.7	42.7	-1.3	6.8	-4.2
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ										
ITV	77.4	-3.3	64.3	-1.9	0.6	1.5	67.6	-1.4	62.2	-8.3
Νωτιαίος μυελός	~0.0	0.0	16.6	5.7	11.9	4.1	42.3	7.2	0.7	-0.4
Οισοφάγος	8.6	-6.1	20.5	3.0	11.5	-0.8	65.5	-4.1	2.4	-0.4
Καρδιά	~0.0	0.0	6.9	-0.4	7.5	1.2	36.2	2.0	0.3	0.0
Πνεύμονας	2.2	-1.4	15.5	-2.7	16.7	-0.7	66.2	-0.3	0.3	0.0
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ										
GTV	39.3	4.8	74.9	0.7	0.9	-0.2	78.3	-0.8	71.2	1.6
Λεμφαδένες	98.0	0.4	74.8	1.1	0.5	-0.2	77.9	-0.8	73.2	1.5
Ουροδόχος κύστη	1.0	0.4	39.7	2.1	20.6	-0.4	77.9	-1.2	8.3	-0.4
Ορθό	2.9	-1.6	34.8	-0.5	17.6	-1.5	77.9	-3.2	6.7	-2.3

Πίνακας 3. Συγκεντρωτικός πίνακας των φυσικών και ακτινοβιολογικών δεικτών σύγκρισης των πλάνων θεραπείας για τις περιπτώσεις καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, πνεύμονα και προστάτη.

Δόση Αναφοράς	Ελικοειδής Τομοθεραπεία		Ακτινοθεραπεία IMRT	
	Κλινική	Βέλτιστη P_+	Κλινική	Βέλτιστη P_+
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ				
P_+ (%)	21.6	62.2 (+40.6)	10.3	46.0 (+35.7)
P_B (%)	37.8	93.0 (+55.2)	35.6	90.3 (+54.7)
P_I (%)	16.1	30.3 (+14.2)	25.3	44.3 (+19.0)
\bar{D}_B (Gy)	57.1	72.3 (+15.2)	56.7	70.7 (+14.0)
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ				
P_+ (%)	66.8	66.9 (+0.1)	70.9	72.9 (+2.0)
P_B (%)	77.4	76.7 (-0.7)	74.1	80.9 (+6.8)
P_I (%)	10.6	10.1 (-0.5)	3.3	7.9 (+4.6)
\bar{D}_B (Gy)	64.3	64.0 (-0.3)	62.3	66.9 (+4.6)
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ				
P_+ (%)	34.7	68.7 (+34.0)	40.8	72.2 (+31.4)
P_B (%)	38.5	87.8 (+49.3)	43.4	87.8 (+44.4)
P_I (%)	3.8	19.1 (+15.3)	2.6	15.5 (+12.9)
\bar{D}_B (Gy)	74.8	86.0 (+11.2)	75.6	85.9 (+10.3)

στον ITV. Για τη τεχνική ακτινοβολήσης HT, η μέση δόση στον ITV είναι λίγο υψηλότερη σε σχέση με αυτή της τεχνικής ακτινοβολήσης IMRT (Πίνακας 2). Το ίδιο συμβαίνει για τους ιστούς της καρδιάς και του πνεύμονα. Όμως, το πλάνο IMRT δίνει λίγο υψηλότερη δόση στο νωτιαίο μυελό και τον οισοφάγο σε σχέση με το πλάνο HT. Για την σχεδιασθείσα δόση αναφοράς η τιμή του δείκτη P_+ είναι ίση με 66.8% για το πλάνο HT για μέση δόση στον ITV, \bar{D}_{ITV} ίση με 64.3Gy και βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση στον ITV, \bar{D}_B ίση με 64.3Gy. Η συνολική πιθανότητα ελέγχου, P_B είναι ίση με 77.4% και η συνολική πιθανότητα επιπλοκής, P_I είναι ίση με 10.6%. Ομοίως, για το πλάνο IMRT η τιμή του P_+ είναι ίση με 70.9% για \bar{D}_{ITV} =62.4Gy και \bar{D}_B =62.3 Gy (Πίνακας 3). Η συνολική πιθανότητα ελέγχου P_B είναι ίση με 74.1% και η συνολική πιθανότητα επιπλοκής, P_I είναι ίση με 3.3%. Σε αυτήν την περίπτωση, οι καθορισμένες δόσεις αναφοράς είναι πολύ κοντά στο βέλτιστο επίπεδο δόσης, το οποίο μεγιστοποιεί τον έλεγχο του όγκου χωρίς επιπλοκές. Σε αυτό το επίπεδο δόσης για το πλάνο HT, η τιμή P_+ γίνεται ίση με 66.9% για \bar{D}_B = 64.0Gy έχοντας P_B =

76.7% και P_I = 10.1%. Αντίστοιχα, για το πλάνο IMRT η τιμή του P_+ γίνεται ίση με 72.9% για \bar{D}_B = 66.9 Gy έχοντας P_B = 80.9% και P_I = 7.9%.

3.3. Περίπτωση καρκίνου του προστάτη

Το Σχήμα 1 (κάτω) απεικονίζει τις κατανομές δόσης των πλάνων HT και IMRT υπό μορφή ισοδοσιακών καμπυλών για την περίπτωση καρκίνου του προστάτη κατά την εγκάρσια προβολή. Σε αυτήν την κλινική περίπτωση, τα ευαίσθητα όργανα είναι η ουροδόχος κύστη και το ορθό. Σύμφωνα με τις κατανομές των ισοδοσιακών καμπυλών φαίνεται ότι το πλάνο HT παράγει μια ελαφρώς υψηλότερη ανομοιογένεια μέσα στον ITV σε σύγκριση με το πλάνο IMRT. Η τεχνική ακτινοβολήσης IMRT δίνει υψηλότερες μέσες δόσεις στον GTV, στους λεμφαδένες και στην ουροδόχο κύστη σε σύγκριση με το πλάνο HT (Πίνακας 2). Όμως, η τεχνική ακτινοβολήσης IMRT δίνει μια χαμηλότερη δόση στο ορθό. Για τη σχεδιασθείσα δόση αναφοράς η τιμή του δείκτη P_+ είναι ίση με 34.7% για το πλάνο HT για μέση δόση στον ITV, \bar{D}_{ITV} ίση με 74.9Gy και

βιολογικά ενεργή ομοιόμορφη δόση στον ITV, \bar{D}_B ίση με 74.8Gy. Η συνολική πιθανότητα ελέγχου του όγκου P_B είναι ίση με 38.5% και η συνολική πιθανότητα επιπλοκής P_I είναι ίση με 3.8%. Ομοίως, για το πλάνο IMRT η τιμή του P_+ είναι ίση με 40.8% για $\bar{D}_{ITV}=75.7$ Gy και $\bar{D}_B=75.6$ Gy (Πίνακας 3). Η συνολική πιθανότητα ελέγχου, P_B είναι ίση με 43.4% και η συνολική πιθανότητα επιπλοκής, P_I είναι ίση με 2.6%. Όμως, αν βελτιστοποιήσουμε το επίπεδο της δόσης αναφοράς προκειμένου να μεγιστοποιηθεί ο έλεγχος του όγκου χωρίς επιπλοκές, τότε για το πλάνο HT η τιμή του P_+ γίνεται ίση με 68.7% για $\bar{D}_B=86.0$ Gy έχοντας $P_B=87.8\%$ και $P_I=19.1\%$. Αντίστοιχα, για το πλάνο IMRT η τιμή του P_+ γίνεται ίση με 72.2% για $\bar{D}_B=85.9$ Gy έχοντας $P_B=87.8\%$ και $P_I=15.5\%$.

4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη, τα διαφορετικά πλάνα θεραπείας αξιολογήθηκαν και ταξινομήθηκαν με βάση την ομοιογένεια της κατανομής της δόσης στον όγκο-στόχο και τη συμμόρφωσή τους με τα προκαθορισμένα όρια ώστε να ελεγχθεί εάν ο GTV και οι τοπικά εμπλεκόμενοι λεμφαδένες λαμβάνουν τουλάχιστον μια ορισμένη ελάχιστη δόση που καθορίζεται από τα κλινικά πρωτόκολλα. Η δόση στα όργανα σε κίνδυνο καθορίστηκε να είναι κάτω από τα όρια ανοχής τους. Η τεχνική ακτινοβολήσης IMRT χρησιμοποιεί ένα πολύφυλλο κατευθυντήρα (MILLENNIUM 120) και έως εννέα πεδία ακτινοβολήσης για να δημιουργήσει μια κατανομή έντασης της ακτινοβολίας που να ικανοποιεί τα κριτήρια που έχουν καθοριστεί. Αντίστοιχα, η τεχνική ακτινοβολήσης HT έχει ένα 64-φυλλο δυαδικό κατευθυντήρα για να μπορεί να ακτινοβολεί την περιοχή ενδιαφέροντος από 51 γωνίες ανά περιστροφή. Σε ορισμένες κλινικές περιπτώσεις, όπως ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, η τεχνική ακτινοβολήσης HT μπορεί να δώσει χαμηλότερη ολική δόση εκτός του ITV, επιτυγχάνοντας ταυτόχρονα καλύτερη ομοιογένεια δόσης εντός του ITV σε σύγκριση με την τεχνική ακτινοβολήσης IMRT. Η τεχνική HT μπορεί να ακτινοβολήσει χρησιμοποιώντας πολύ μικρότερες δέσμες (beamlets) (πλάτος MLC 0.625 cm, και πλάτος πεδίου 2.5 cm) και μπορεί να θεραπεύει συνεχώς μεγαλύτερες περιοχές (μέχρι 181.8 cm στην επιμήκη κατεύθυνση).

Στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, και οι δύο τεχνικές ακτινοβολήσης δίνουν υψηλή δόση σε μια μεγάλη περιοχή. Η αριστερή παρωτίδα δεν προστατεύεται καλά και συγχρόνως μικρά μέρη του ITV δεν καλύπτονται από την ελάχιστη δόση αναφοράς (Σχήμα 1, πάνω). Στο πάνω δεξιό διάγραμμα του Σχήματος 2, φαίνεται ότι ο αναμενόμενος έλεγχος του όγκου χωρίς επιπλοκές για το πλάνο HT είναι

υψηλότερος από το πλάνο IMRT σε ολόκληρο το κλινικό εύρος των δόσεων αναφοράς. Ειδικά, για δόσεις αναφοράς μεταξύ 60-90 Gy τα αποτελέσματα για το πλάνο HT είναι σημαντικά καλύτερα από εκείνα του πλάνου IMRT. Ο λόγος είναι ότι η κατανομή δόσης του πλάνου HT προστατεύει πολύ καλύτερα και τα τέσσερα OAR όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 και στα πάνω διαγράμματα του Σχήματος 1 όπου απεικονίζονται τα ξεχωριστά DVH και οι καμπύλες δόσης-απόκρισης όλων των όγκων-στόχων και των OAR. Στις κλινικές δόσεις αναφοράς, ο τραχηλικός οισοφάγος και ο νωτιαίος μυελός έχουν πολύ χαμηλές πιθανότητες επιπλοκών και για τις δύο τεχνικές ακτινοβολήσης και αυτό καθορίζει το αποτέλεσμα της σύγκρισης είναι η προστασία της αριστερής και της δεξιάς παρωτίδας. Για τον GTV και τους εμπλεκόμενους λεμφαδένες, οι αντίστοιχες διαφορές είναι σχεδόν αμελητέες.

Στην περίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα, ο ITV καλύπτεται αρκετά καλά από τις κατανομές δόσης και των δύο τεχνικών θεραπειών. Όμως, το πλάνο IMRT προστατεύει λίγο καλύτερα τον οισοφάγο και τον πνεύμονα σε σχέση με το πλάνο HT ενώ όλα τα άλλα OAR προστατεύονται εξίσου καλά (Σχήμα 2, μέση). Όπως παρουσιάζεται στο μεσαίο δεξιό διάγραμμα του Σχήματος 2, ο αναμενόμενος έλεγχος του όγκου χωρίς επιπλοκές για το πλάνο HT είναι χειρότερος από το πλάνο IMRT για τις κλινικές δόσεις αναφοράς στο εύρος των 55-80 Gy. Ο λόγος για αυτό είναι ότι αν και το πλάνο HT ακτινοβολεί λίγο αποτελεσματικότερα τον ITV, το πλάνο IMRT παρέχει καλύτερη προστασία στον οισοφάγο και τον πνεύμονα. Ο Πίνακας 2 και τα μεσαία διαγράμματα του Σχήματος 1 παρουσιάζουν τα ξεχωριστά DVH και τις καμπύλες δόσης-απόκρισης όλων των ιστών. Πρέπει να αναφερθεί ότι αν και το πλάνο HT δίδει μικρότερη μέση δόση στον οισοφάγο με λίγο μεγαλύτερη τυπική απόκλιση σε σύγκριση με το πλάνο IMRT, παρουσιάζει μια σημαντικά υψηλότερη πιθανότητα για επιπλοκές λόγω της υψηλότερης μέγιστης δόσης και της υψηλής τιμής σχετικής σειριακότητας του οισοφάγου.

Ομοίως, στην περίπτωση του καρκίνου του προστάτη, η δόση στον ITV είναι περισσότερο ομοιογενής στο πλάνο IMRT σε σύγκριση με το πλάνο HT. Και οι δύο τεχνικές ακτινοβολήσης επιτυγχάνουν όμοια προστασία των OAR (Σχήμα 1, κάτω). Όπως παρουσιάζεται στο κάτω δεξιό διάγραμμα του Σχήματος 2, ο αναμενόμενος έλεγχος του όγκου χωρίς επιπλοκές για το πλάνο HT είναι χειρότερος από το πλάνο IMRT για τις κλινικές δόσεις αναφοράς μεταξύ 80-100 Gy. Το εύρημα αυτό οφείλεται στο ότι το πλάνο IMRT ακτινοβολεί αποτελεσματικότερα τον GTV και τους λεμφαδένες προστατεύοντας συγχρόνως καλύτερα και το ορθό όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 και στα

κάτω διαγράμματα του Σχήματος 2. Αν και το πλάνο HT δίνει παρόμοια μέση δόση στο ορθό με λίγο μεγαλύτερη τυπική απόκλιση σε σύγκριση με το πλάνο IMRT, παρουσιάζει μια υψηλότερη πιθανότητα για επιπλοκές λόγω της υψηλότερης μέγιστης δόσης και της υψηλής σχετικής σειριακότητας που χαρακτηρίζει την εξάρτηση όγκου του ορθού.

Παρατηρώντας τα δεξιά διαγράμματα του Σχήματος 2, είναι προφανές ότι η κλινικά επικρατούσα δόση αναφοράς η οποία αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη ομοιόμορφη δόση στο μακροσκοπικά ορατό όγκο, συνήθως απέχει πολύ από το βέλτιστο επίπεδο δόσης το οποίο η ακτινοβιολογική αποτίμηση των πλάνων θεραπείας υποδεικνύει. Για παράδειγμα, στην περίπτωση του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, η κλινικά καθοριζόμενη δόση αναφοράς βρίσκεται κάτω από το βέλτιστο επίπεδο κατά $\Delta\bar{D} = 14-15$ Gy. Σύμφωνα με τα παραπάνω, αναμένεται ότι μια μικρή αύξηση στη δόση αναφοράς, θα αυξήσει λίγο το ρυθμό επιπλοκών αλλά παράλληλα θα συνοδεύεται από μια σημαντική αύξηση στο ρυθμό ελέγχου του καρκινικού όγκου.

Μπορεί επίσης να φανεί ότι σε ποιοτικά καλύτερα πλάνα θεραπείας, η καμπύλη P_+ γίνεται ψηλότερη και το εύρος του θεραπευτικού παράθυρου μεγαλώνει, επειδή οι καμπύλες απόκρισης των όγκων και των OAR διαχωρίζονται.³⁰ Ένα από τα βασικά σημεία αυτής της έρευνας είναι η χρησιμότητα των διαγραμμάτων $P_+ - \bar{D}$. Τα διαγράμματα αυτά, συνδυάζουν

τα δοσιμετρικά χαρακτηριστικά των απορροφούμενων κατανομών δόσης με τις ακτινοβιολογικές πληροφορίες των οργάνων που περιλαμβάνονται σε κάθε κλινική περίπτωση. Με τη χρήση της έννοιας \bar{D} στον άξονα των δόσεων αναφοράς, οι πιθανότητες ελέγχου και επιπλοκών των διαφορετικών όγκων-στόχων και OAR μπορούν να εξεταστούν ξεχωριστά. Ένα από τα πλεονεκτήματα της έννοιας \bar{D} είναι ότι οδηγεί στη σύμπτωση των καμπυλών του συνολικού ελέγχου των διάφορων πλάνων θεραπείας και έτσι η συνολική ακτινοβιολογική αποτίμηση και σύγκριση πλάνων θεραπείας γίνεται πολύ απλούστερη από ότι με τη χρήση της μέσης δόσης.

Τα συμπεράσματα της παρούσας έρευνας δείχνουν ότι οι έννοιες P_+ και \bar{D} είναι δύο χρήσιμες δείκτες για τη σύγκριση πλάνων θεραπείας IMRT και βοηθούν το χρήστη να αποφασίσει ποιο πλάνο θεραπείας είναι το καταλληλότερο. Τα διαγράμματα $(P_+ - \bar{D})$ μπορούν να θεωρηθούν ως η ακτινοβιολογική έκδοση των εκτενώς χρησιμοποιούμενων διαγραμμάτων DVH. Είναι δεδομένο ότι όσο περισσότερα κλινικά στοιχεία διατίθενται, τόσο η κλινική εφαρμογή της προτεινόμενης διαδικασίας καθίσταται περισσότερο σημαντική και αξιόπιστη. Αυτή η διαδικασία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως οδηγός για την αποτίμηση ενός πλάνου θεραπείας και της σχεδιασθείσας δόσης αναφοράς. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως βασικό εργαλείο σε μελέτες διαβάθμισης της δόσης αναφοράς και προσδιορισμού παραμέτρων δόσης-απόκρισης.

ABSTRACT

P. MAVROIDIS, BRIGIDA COSTA FERREIRA, G. KOMISOPOULOS, K. SOTIRIADOU, G. SOULIMIOTI, E. LAVDAS, CHENGYU SHI, BENGT K. LIND, N. PAPANIKOLAOU. **Comparison of Helical Tomotherapy and Intensity Modulated Radiation Therapy treatment plans using radiobiological measures.**

OBJECTIVE The rapid implementation of advanced treatment planning and delivery technologies for radiation therapy has brought new challenges in evaluating the most effective treatment modality. Intensity Modulated Radiotherapy (IMRT) using Multileaf Collimators (MLC) and Helical Tomotherapy (HT) are becoming popular modes of treatment delivery and their application and effectiveness continues to be investigated. Presently, there are several treatment planning systems (TPS) that can generate and optimize IMRT plans based on user defined objective functions for the internal target volume (ITV) and organs at risk (OAR). However, the radiobiological parameters of the different tumours and normal tissues are typically not taken into account during dose prescription and optimization of a treatment plan or during plan evaluation. The suitability of a treatment plan is typically decided based on dosimetric criteria such as dose-volume histograms (DVH), maximum, minimum, mean and standard deviation of the dose distribution. For a more comprehensive treatment plan evaluation, the biologically effective uniform dose (\bar{D}) is applied together with the complication-free tumour control probability (P_+). **METHOD** Its utilization is demonstrated using three clinical cases that were planned with two different forms of IMRT. In this study, three different cancer types at different anatomical sites were investigated: head & neck, lung and prostate cancers. For each cancer type, a linac MLC-based step-and-shoot IMRT plan and a Helical Tomotherapy plan were developed. The MLC-

based IMRT treatment plans were developed on the Philips treatment planning platform, using the Pinnacle 7.6 software release. For the Tomotherapy HiArt plans, the dedicated Tomotherapy treatment planning station was used, running version 2.1.2. By using \bar{D} as the common prescription point of the treatment plans and plotting the tissue response probabilities vs. \bar{D} for a range of prescription doses, a number of plan trials can be compared based on radiobiological measures. **RESULTS** The applied plan evaluation method shows that in the head & neck cancer case the HT treatment gives better results than MLC-based IMRT in terms of expected clinical outcome (P_+ of 62.2% and 46.0%, \bar{D} to the ITV of 72.3Gy and 70.7Gy, respectively). In the lung cancer and prostate cancer cases, the MLC-based IMRT plans are better over the clinically useful dose prescription range. For the lung cancer case, the HT and MLC-based IMRT plans give a P_+ of 66.9% and 72.9%, \bar{D} to the ITV of 64.0Gy and 66.9Gy, respectively. Similarly, for the prostate cancer case, the two radiation modalities give a P_+ of 68.7% and 72.2%, \bar{D} to the ITV of 86.0Gy and 85.9Gy, respectively. If a higher risk for complications (higher than 5%) could be allowed, the complication-free tumour control could increase by over 40%, 2% and 30% compared to the initial dose prescription for the three cancer cases, respectively. **CONCLUSIONS** Both MLC based-IMRT and HT can encompass the often large ITV required while they minimize the volume of the organs at risk receiving high dose. Radiobiological evaluation of treatment plans may provide an improved correlation of the delivered treatment with the clinical outcome by taking into account the dose-response characteristics of the irradiated targets and normal tissues. There may exist clinical cases, which may look dosimetrically similar but in radiobiological terms may be quite different. In such situations, traditional dose based evaluation tools can be complemented by the use of $P_+ - \bar{D}$ diagrams to effectively evaluate and compare treatment plans. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):124-137, 2009.**

Key words: Helical Tomotherapy, Intensity Modulated Radiation Therapy, Radiobiological measures, Radiotherapy treatment plan comparison

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aaltonen P, Brahme A, Lax I, Levernes S, Näslund I, Reitan JB, TURESSON I. Specification of dose delivery in radiation therapy. Recommendations by the Nordic Association of Clinical Physics (NACP). *Acta Oncol* 1997, 36(Suppl 10):1-32
- ICRU Report 62. Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU report 50). International Commission on Radiation Units and Measurements 1999:1-52
- Mavroidis P, Lind BK, van Dijk J, Koedooder K, de Neve W, de Wagter C, Planskoy B, Rosenwald JC, Proimos B, Kappas C, Claudia D, Benassi M, Chiarego G, Brahme A. Comparison of conformal radiation therapy techniques within the dynamic radiotherapy project 'Dyনারad'. *Phys Med Biol* 2000, 45:2459-2481
- Mavroidis P, Lind BK, Brahme A. Biologically effective uniform dose (\bar{D}) for specification, report and comparison of dose response relations and treatment plans. *Phys Med Biol* 2001, 46:2607-2630
- Källman P, Lind BK, Brahme A. An algorithm for maximizing the probability of complication free tumor control in radiation therapy. *Phys Med Biol* 1992, 37:871-890
- Mackie TR, Balog J, Ruchala KJ, Shepard D, Aldridge JS, Fitchard EE, Reckwerdt P, Olivera GH, McNutt T, Metha M. Tomotherapy. *Sem Radiat Oncol* 1999, 9:108-117
- Webb S. Intensity-Modulated Radiation Therapy. IOP Publishing, Bristol, 2000
- Scrimger RA, Tome WA, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Mehta MP, Fowler JF. Reduction in radiation dose to lung and other normal tissues using helical tomotherapy to treat lung cancer, in comparison to conventional field arrangements. *Am J Clin Oncol* 2003, 26:70-78
- Bauman G, Yartsev S, Coad T, Fisher B, Kron T. Helical Tomotherapy for craniospinal radiation. *Br J Radiol* 2005, 78:548-552
- Brahme A. Which parameters of the dose distribution are best related to the radiation response of tumours and normal tissues? Proceedings of the Interregional Seminars for Europe, the Middle East and Africa Organized by the IAEA, Leuven, 1994:37-58
- Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, Shank B, Solin LJ And Wesson A M 1991 Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 21 109-22
- Egren AK. Quantification of the response of heterogeneous tumors and organized normal tissues to fractionated radiotherapy. Ph.D. Thesis, University of Stockholm, Stockholm, 1995
- Mavroidis P, Laurell G, Kraepelien T, Fernberg JO, Lind BK, Brahme A. Determination and clinical verification of dose-response parameters for esophageal stricture from head and neck radiotherapy. *Acta*

- Oncol* 2003, 42:865-881
14. Mavroidis P, Al-Abany M, Helgason AR, Ågren Cronqvist AK, Wersäll P, Theodorou K, Kappas C, Lind H, Lind BK, Steineck G, Brahme A. Dose-response relations for anal sphincter regarding faecal leakage and blood or phlegm in stools after radiotherapy for prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 2005, 181:293-306
 15. Papanikolaou N, Shi C. A useful tool for trial comparison and developing composite plan between Tomotherapy and Pinnacle. *Med Phys* 2006, 33:2065
 16. Egren-Cronqvist AK, Brahme A, Turesson I. Optimization of uncomplicated control for head and neck tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990, 19:1077-1085
 17. Källman P, Egren Ak, Brahme A. Tumor and normal tissue responses to fractionated non uniform dose delivery. *Int J Radiat Biol* 1992, 62:249-262
 18. Jackson A, Ten Haken RK, Robertson JM, Kessler MI, Kutcher GJ, Lawrence TS. Analysis of clinical complication data for radiation hepatitis using a parallel architecture model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995, 31:883-891
 19. Gagliardi G, Bjöhle J, Lax I, et al. Radiation pneumonitis after breast cancer irradiation: Analysis of the complication probability using the relative seriality model. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46:373-381
 20. Lind BK, Mavroidis P, Hyodynmaa S, Kappas C. Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication free tumor cure. *Acta Oncol* 1999, 38:787-798
 21. Burman C, Kutcher GJ, Emami B et al. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytical function. *Int J Radiat Biol Phys* 1991, 21:123-135
 22. Kutcher GJ, Burman C, Brewster L, Goitein M, Mohan R. Histogram reduction method for calculating complication probabilities for 3-dimensional treatment planning evaluations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991, 21:137-146
 23. Kwa S, Theuws C, et al. Evaluation of two dose-volume histogram reduction models for the prediction of radiation pneumonitis. *Radiother Oncol* 1998, 48:61-69
 24. Boersma LJ, Damen EM, de Boer RW. Estimation of overall pulmonary function after irradiation using dose-effect relations for local functional injury. *Radiother Oncol* 1995, 36:15-23
 25. Eriksson F, Gagliardi G, Liendberg A, Lax I, Lee C, Levitt S, Lind B, Rutqvist LE. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin's disease: analysis with the relative seriality model. *Radiother Oncol* 2000, 55:153-162
 26. Roesink JM, Moerland MA, Battermann JJ, Hordijk GJ, Terhaard CHJ. Quantitative dose-volume response analysis of changes in parotid gland function after radiotherapy in the head-and-neck region. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001, 51:938-946
 27. Willner J, Baier K, Caragiani E, Tschammler A, Flentje M. Dose, volume, and tumor control predictions in primary radiotherapy of non-small-cell lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002, 52:382-389
 28. Deasy JO. Inter-patient and intra-tumor radiosensitivity heterogeneity. Volume and Kinetics in Tumor Control and Normal Tissue Complications. Medical Physics Publishing, Madison, WI, 1997:363-381
 29. Mavroidis P, Ferreira BC, Shi C, Lind BK, Papanikolaou N. Treatment plan comparison between helical tomotherapy and MLC-based IMRT using radiobiological measures. *Phys Med Biol* 2007, 52:3817-3836
 30. Brahme A. Development of radiation therapy optimization. *Acta Oncol* 2000, 39:579-595

Στάδια IIB (T3N0), III Καρκίνου του Μαστού: Χαρακτηριστικά, προγνωστικοί παράγοντες και θεραπευτική προσέγγιση

Π. Κουντουράκης¹, Ε. Κακουρή¹, Γ. Μάρκου¹, Α. Αρδαβάνης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ασθενείς που ανήκουν στο στάδιο IIB (T3N0) καθώς και αυτοί κλινικού και παθολογοανατομικού σταδίου III περιλαμβάνονται στην κατηγορία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού. Στο παρόν άρθρο ανασκοπούνται τα χαρακτηριστικά της ετερογενούς αυτής ομάδας ασθενών καθώς και οι θεραπευτικές επιλογές που έχει ο κλινικός ιατρός. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):138-142.**

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος του μαστού, χημειοθεραπεία, προγνωστικοί παράγοντες.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι ασθενείς που ανήκουν στο στάδιο IIB (T3N0) καθώς και αυτοί κλινικού και παθολογοανατομικού σταδίου III σύμφωνα με το AJCC (American Joint Committee on Cancer) TNM (Tumor Nodes Metastasis) σύστημα σταδιοποίησης περιγράφονται με τον όρο «Τοπικά Προχωρημένος Καρκίνος Μαστού» (Τ.Π.Κ.Μ.)¹. Στην ετερογενή αυτή κατηγορία ανήκουν ασθενείς με όγκους >5 cm ή/και διήθηση του δέρματος και του θωρακικού τοιχώματος με διηθημένους μη κινητούς μασχαλιαίους λεμφαδένες ή/και με διήθηση των ομόπλευρων υπερκλειδίων ή υποκλειδίων ή έσω μαστικών λεμφαδένων καθώς και πάσχοντες από φλεγμονώδη καρκίνο του μαστού (Φ.Κ.Μ.)².

Το 9% των γυναικών στις Η.Π.Α. στις οποίες διαγιγνώσκεται καρκίνος μαστού ανήκουν στην κατηγορία του Τ.Π.Κ.Μ., ενώ το 44 % αυτών είναι ηλικίας 40-59

ετών³. Η μέση επιβίωση ασθενών σταδίου III είναι 4,9 έτη⁴.

Ο Τ.Π.Κ.Μ. μπορεί να παρουσιάσει χαρακτηριστικά φλεγμονώδους μαστού (δευτεροπαθής φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού) ο οποίος όμως δεν έχει τη γρήγορη επιδείνωση και φτωχή πρόγνωση που έχει ο Φ.Κ.Μ.⁵. Ο Φ.Κ.Μ. χαρακτηρίζεται από προοδευτική και γρήγορη επιδείνωση με την παρουσία οιδήματος του δέρματος και εικόνα φλοιού πορτοκαλιού, θερμότητας, ερυθρότητας και χωρίς-τις περισσότερες φορές-τη δυνατότητα ψηλάφησης μορφώματος. Πολύ συχνά δεν υπάρχουν απεικονιστικά ευρήματα στη μαστογραφία ενώ η παρουσία νεοπλασματικών εμβόλων στα δερματικά λεμφαγγεία αποτελεί χαρακτηριστικό παθολογικό εύρημα⁶.

ΠΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το μέγεθος του όγκου και η διήθηση των λεμφαδένων, όπως και στην πρώιμη νόσο του καρκίνου του μαστού, αποτελούν τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς παράγοντες. Η 5-ετής επιβίωση ασθενών με μέγεθος όγκου <5 cm, 5–10 cm, >10 cm είναι αντίστοιχα 65 %, 36 % και 16 %⁷. Η πρόγνωση ασθενών χωρίς διήθηση λεμφαδένων είναι πολύ καλύτερη σε

¹Ογκολογικό κέντρο Τράπεζας Κύπρου, Λευκωσία – Κύπρος,
²Α' Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Νοσ. 'Ο Άγιος Σάββας',
Αθήνα – Ελλάδα

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Π.Κουντουράκης, Ογκολογικό
Κέντρο Τράπεζας Κύπρου – Λευκωσία, Κύπρος,
Τηλ.: 0035722841306, Fax.: 0035722511870
e-mail:pantkount@hotmail.com

σχέση με ασθενείς που παρουσιάζουν διηθημένους λεμφαδένες^{8,9}. Όσον αφορά τους ορμονικούς υποδοχείς δεν είναι αποσαφηνισμένη η προγνωστική τους αξία. Οι περισσότερες μελέτες όμως αναδεικνύουν ότι οι θετικοί οιστρογονικοί υποδοχείς αποτελούν ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα¹⁰. Ο HER-2 υποδοχέας, η p53 πρωτεΐνη, η πυρηνική διαφοροποίηση και οι δείκτες πολλαπλασιασμού δεν αποτελούν ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες¹¹.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει μακροσκοπικά ευρήματα και η διάγνωση μπορεί να επιβεβαιωθεί με τη αναρρόφηση δια λεπτής βελόνης (F.N.A.) ή τη λήψη βιοψίας (core biopsy). Η χρήση απεικονιστικών τεχνικών όπως υπέρηχογράφημα, μαστογραφία αμφοτέρων των μαστών αλλά και η μαγνητική τομογραφία μπορούν να βοηθήσουν στην καλύτερη εκτίμηση της έκτασης αλλά και στην διάγνωση της νόσου. Για τη σταδιοποίηση απαιτείται καλή φυσική εξέταση και λήψη ιστορικού, πλήρης αιματολογικός και βιοχημικός έλεγχος, ακτινογραφία θώρακος, υπέρηχογράφημα ή αξονική τομογραφία άνω-κάτω κοιλίας και σπινθηρογράφημα οστών. Σε παρουσία συμπτωμάτων από το κεντρικό νευρικό σύστημα κρίνεται αναγκαίος ο έλεγχος με αξονική τομογραφία εγκεφάλου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Στον Τ.Π.Κ.Μ. μετά την αρχική θεραπεία, παρατηρούνται υψηλά ποσοστά τοπικής υποτροπής καθώς και μεταστατικής νόσου¹². Η θεραπεία μόνο με ακτινοθεραπεία (ΑΚΘ) ή χειρουργική επέμβαση έχει φτωχά αποτελέσματα με ελεύθερο νόσου διάστημα (DFS) στα 5 έτη 29 % και 41 % αντίστοιχα¹³. Ο συνδυασμός της χειρουργικής επέμβασης και της ΑΚΘ βελτίωσε τα αποτελέσματα που σχετίζονται με τον τοπικό έλεγχο της νόσου, αλλά δεν βελτίωσε τη συνολική επιβίωση

και για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητη και αναγκαία η χορήγηση συστηματικής θεραπείας¹⁴. Η χορήγηση συνδυασμένης συστηματικής θεραπείας [συνδυασμός χημειοθεραπείας (ΧΜΘ), χειρουργικής επέμβασης, ΑΚΘ και ορμονοθεραπείας] υπερέρχει εμφανώς σε σύγκριση με την τοπική θεραπεία^{15,16}.

Η υπεροχή της προεγχειρητικής ή της μετεγχειρητικής ΧΜΘ δεν έχει αποσαφηνιστεί, ενώ όσον αφορά τη συνολική επιβίωση (OS) και το DFS φαίνεται ότι είναι ισοδύναμες¹⁷⁻¹⁹. Λόγω της έλλειψης ισχυρών δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες όσον αφορά τη ΧΜΘ του Τ.Π.Κ.Μ. χρησιμοποιούνται συνδυασμοί που το όφελός τους έχει επιβεβαιωθεί στον πρώιμο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού. Σαν θεραπευτικές επιλογές χρησιμοποιούνται:

- Οι συνδυασμοί που περιλαμβάνουν ανθρακυκλίνες, αφού φαίνεται ότι υπερέρχουν σε σχέση με τα σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνες^{20,21}.
- Οι ταξάνες, αφού φαίνεται να υπερέρχουν στην OS σε ασθενείς με διηθημένους λεμφαδένες σε σχέση με τους συνδυασμούς που περιλαμβάνουν μόνο ανθρακυκλίνες^{22,23}.
- Ο τρόπος χορήγησης του συνδυασμού ανθρακυκλινών-ταξανών δεν έχει αποσαφηνιστεί αν πρέπει να είναι σύγχρονος ή διαδοχικός. Στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού η σύγχρονη χορήγηση έχει υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ενώ τα ποσοστά επιβίωσης παραμένουν τα ίδια. Τα ευρήματα αυτά ίσως ενθαρρύνουν τη σύγχρονη χορήγηση στον Τ.Π.Κ.Μ. αφού υπάρχουν περισσότερες πιθανότητες για σμίκρυνση του όγκου ώστε να καταστεί χειρουργήσιμος²⁴.

Η επίτευξη πλήρους κλινικής (p CR) ή παθολογοανατομικής ανταπόκρισης

(p PR) (Πίνακας 1) συσχετίζεται με βελτιωμένη επιβίωση, είτε OS είτε DFS²⁵⁻²⁸. Τα ποσοστά p CR στις HER-2 θετικές ασθενείς αυξάνονται στα προγράμματα χημειοθεραπείας που περιλαμβάνουν τραστουζουμάβη και είναι της τάξης 18-65%.

Όσον αφορά τη χορήγηση προεγχειρητικής ορμο-

Πίνακας 1. Κλινική και παθολογοανατομική ανταπόκριση σε μελέτες με τη χορήγηση προεγχειρητικής θεραπείας σε ασθενείς με Τ.Π.Κ.Μ..

Μελέτη	Είδος θεραπείας	Αριθμός ασθενών	Παθολογοανατομική πλήρης ανταπόκριση p CR (%)	Κλινική πλήρης ανταπόκριση c CR (%)
van der Hage ^{et. al. 17}	CT+S±RT	350	3,7	6,6
Fisher ^{et. al. 18}	CT+S±RT	97	21	17
Ardavanis ^{et. al. 21}	CT+S+ CT +RT+HT	48	20	22,2
Smith ^{et. al. 37}	CT±S±RT	50	27	66
Pierce ^{et. al. 38}	CT+S+RT+CT	107	29	49

CT: χημειοθεραπεία, S: χειρουργείο, RT: ακτινοθεραπεία, HT: ορμονική θεραπεία

νοθεραπείας φαίνεται ότι τα αποτελέσματα δεν είναι τόσο ικανοποιητικά όσο της ΧΜΘ και τα ποσοστά p CR μικρότερα (1-8%)²⁹. Η χορήγησή της πρέπει να γίνεται σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας ή σε αυτές που δεν θα μπορούσαν να ανεχθούν ή αντενδείκνυται η ΧΜΘ.

Συμπερασματικά ασθενείς με ανεγχείρητο Τ.Π.Κ.Μ. πρέπει να λαμβάνουν προεγχειρητική ΧΜΘ ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες για να πραγματοποιηθεί ακολούθως χειρουργική επέμβαση. Ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους έπειτα από την εισαγωγική ΧΜΘ μπορούν να λάβουν εναλλακτικά άλλη θεραπεία ή να λάβουν ΑΚΘ. Όλοι οι ασθενείς μετά από τη χειρουργική επέμβαση πρέπει να λάβουν ΑΚΘ. Σε ασθενείς με εξ'αρχής χειρουργήσιμους όγκους η χειρουργική επέμβαση και ακολούθως η συμπληρωματική χημειοθεραπεία αποτελεί μία καλή επιλογή. Οι ασθενείς λαμβάνουν 6-8 κύκλους θεραπείας που περιλαμβάνει ανθρακυκλίνες ή και ταξάνες ταυτόχρονα ή διαδοχικά. Ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς πρέπει ακολούθως να λαμβάνουν ορμονοθεραπεία.

Όσον αφορά το Φ.Κ.Μ. και τη θέση της χειρουργικής επέμβασης τα αποτελέσματα από διάφορες μελέτες

είναι αντικρουόμενα. Ορισμένοι ερευνητές θεωρούν ότι η χειρουργική επέμβαση προσδίδει όφελος ενώ άλλοι υποστηρίζουν το αντίθετο³⁰⁻³³. Πιστεύεται πάντως ότι πρέπει να ακολουθείται η ίδια θεραπευτική ακολουθία με τους άλλους τύπους του Τ.Π.Κ.Μ.

Υπάρχουν εντυπωσιακά αποτελέσματα όσον αφορά τη βιολογική θεραπεία με τη χρήση της τραστοζουμάβης αλλά και της μπεβασιζουμάβης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, τόσο στην επικουρική όσο και στη μεταστατική θεραπεία³⁴⁻³⁶. Τα επόμενα έτη αναμένονται τα αποτελέσματα μελετών με το συνδυασμό αυτών των βιολογικών παραγόντων και κλασσικών κυτταροτοξικών φαρμάκων στον Τ.Π.Κ.Μ.

Τα αποτελέσματα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν στην προ της «αντι-HER2 θεραπείας εποχής» αναδεικνύουν τον κεντρικό ρόλο της ΧΜΘ στον Τ.Π.Κ.Μ. και την αξία της χρήσης των ανθρακυκλινών και ταξάνων σε μεγάλο ποσοστό ασθενών ανεξαρτήτως της έκφρασης βιολογικών δεικτών. Η ενσωμάτωση στοχευτικών βιολογικών παραγόντων σε συνδυασμό με τη χρήση κυτταροτοξικών φαρμάκων, προφανώς θα βελτιώσει τα αποτελέσματα της θεραπείας σε ασθενείς με Τ.Π.Κ.Μ.

ABSTRACT

P. KOUNTOURAKIS, E. KAKOURI, G. MARCOU, A. ARDAVANIS. **Breast Cancer Stages IIB (T3N0) and III: characteristics, prognostic factors and therapeutic approach.**

Breast cancer stage IIB (T3N0) and III patients belong to locally advanced group. In this article characteristics, prognostic variables and treatment management of this patients' group are reviewed. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):138-142, 2009.**

Key words: breast cancer, chemotherapy, prognostic factors

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Singletary SE, Allred C, Ashley P et. al. Revision of the American Joint Committee on Cancer staging system for breast cancer. *J Clin Oncol* 2002 ; 20: 3628-3636.
2. Giordano HS. Update on Locally Advanced Breast Cancer. *The Oncologist* 2003 ; 8: 521-530.
3. American College of Surgeons National Cancer Data Base. Chicago: American College of Surgeons, 2000.
4. National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program Cancer Statistics Branch. SEER Program Public Use Data Tapes 1973 – 1998. April, 2001.
5. Jaiyesimi IA, Buzdar AU, Hortobagyi NG. Inflammatory breast cancer: a review. *J Clin Oncol* 1992; 10: 1014 – 1024.
6. Hortobagyi NG, Singletary SE, Strom EA. Treatment of Locally Advanced and Inflammatory Breast Cancer. In: Harris J, ed. *Diseases of the Breast*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 645 – 660.
7. Valagussa P, Zambetti M, Bignami P et. al. T3b-T4 breast cancer: factors affecting results in combined modality treatments. *Clin Exp Metastasis* 1983 ;1: 191-202.
8. Carter CL, Allen C, Henson DE. Relation of tumor size, lymph node status and survival in 24,740 breast cancer cases. *Cancer* 1989 ; 63: 181 -187.
9. Stewart JF, King RJ, Winter PJ et. al. Oestrogen receptors, clinical features and prognosis in stage III breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1982 ; 18:1315-1320.
10. Buzdar AU, Valero V, Theriault RL et. al. Pathological complete response to chemotherapy is related to hormone receptor status. *Abstr. 302. Breast Cancer Res Treat* 2004; 85: 2.
11. Bonnefoi H, Diebold-Berger S, Therase P et. al.

- Locally advanced/inflammatory breast cancers treated with intensive epirubicin-based neoadjuvant chemotherapy: are there molecular markers in the primary tumour that predict for 5 year clinical outcome ? *Ann Oncol* 2003 ; 14: 406 – 413.
12. Shenkier T, Weir L, Levine M et. al. Clinical practice guidelines for the care and treatment of breast cancer: treatment for women with stage III or locally advanced breast cancer. *CMAJ* 2004;170: 983-994.
 13. Hortobagyi NG. Comprehensive management of locally advanced breast cancer. *Cancer* 1990 ; 66:1387-1391.
 14. Hortobagyi G, Buzdar AU. Locally advanced breast cancer: a review including the MD Anderson Experience. In: Ragaj J, Ariel I, eds. *High-Risk Breast Cancer*. Berlin: Springer-Verlag ; 1991: 382.
 15. Rubens RD, Bartelink H, Engelsman E et.al. Locally advanced breast cancer: the contribution of cytotoxic and endocrine treatment to radiotherapy. An EORTC Breast Cancer Cooperative Group Trial. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989; 25:667-678.
 16. Grohn P, Heinonen E, Klefstrom P et. al. Adjuvant postoperative radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in stage III breast cancer. *Cancer* 1984 ;54:670-674.
 17. van der Hage JA, van de Velde CJH, Julien JP et.al. Preoperative chemotherapy in primary operable breast cancer: results from the European organization for research and treatment of cancer trial 10902. *J Clin Oncol* 2001 ;19(22):4224-4237.
 18. Fisher B, Brown A, Mamounas E at. al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional-disease in women with operable breast cancer: findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. *J Clin Oncol* 1997;15(7):2479-2782.
 19. Fisher B, Bryant J, Wolmark N et. al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. *J Clin Oncol* 1998;16(8):2672-2685.
 20. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. *Lancet* 1998;352:930-942.
 21. Ardavanis A, Scorilas A, Tryfonopoulos D et. al. Multidisciplinary therapy of locally far-advanced or inflammatory breast cancer with fixed perioperative sequence of epirubicin, vinorelbine, and Fluorouracil chemotherapy, surgery, and radiotherapy: long-term results. *Oncologist*. 2006 ;11(6):563-573.
 22. Henderson IC, Berry DA, Demetri GD et.al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positivity primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:976-983.
 23. Hutcheon AW, Heys SD, Miller ID et.al. Improvements in survival in patients receiving primary chemotherapy with docetaxel for breast cancer: a randomized controlled trial. (Abstr.) *Breast Cancer Res Treat* 2001;69:300.
 24. Sledge GW, Neuberg D, Bernardo P et. al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel, and the combination of doxorubicin and paclitaxel as front line chemotherapy for metastatic breast cancer: an intergroup trial (E1193) *J Clin Oncol* 2003;21:588-592.
 25. Ardavanis A, Kountourakis P, Missitzis I et. al. Perioperative Chemotherapy (CT) with induction sequential epirubicin (EPI) and docetaxel (DOC) followed by surgery and doc or gemcitabine/vinorelbine (GEN) with radiotherapy for locally advanced breast cancer (LABC). (Abstr.) 6th European Breast Cancer Conference – Berlin-Germany, April 2008.
 26. Ardavanis A, Kountourakis P, Malliou S et.al. Sequential Epirubicin/Cyclophosphamide (EC) followed by Docetaxel/Capecitabine (DC) for Locally far-Advanced (Lf-ABC) or Inflammatory Breast Cancer (IBC): an active approach of the pre-targeted therapy era. (Abstr.) 20th ICACT –Paris-France, February 2009.
 27. Feldman LD, Hortobagyi GN, Buzdar AU et. al. Pathological assessment of response to induction chemotherapy in breast cancer. *Cancer Res* 1986;46:2578-2581.
 28. Kuerer HM, Newman LA, Smith TL et. al. Clinical course of breast cancer patients with complete pathologic primary tumor and axillary lymph node response to doxorubicin-based neoadjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 1999;17:460-469.
 29. Gazet JC. Randomised trial of chemotherapy versus endocrine therapy in patients presenting with locally advanced breast cancer (a pilot study). *Br J Cancer* 1991; 63(2):279-282.
 30. Fleming RY, Asmar L, Buzdar AU et. al. Effectiveness of mastectomy by response to induction chemotherapy for control in inflammatory breast carcinoma. *Ann Surg Oncol* 1997;4:452-461.
 31. Curcio LD, Rupp E, Williams WL et. al. Beyond palliative mastectomy in inflammatory breast cancer- a reassessment of margin status. *Ann Surg Oncol* 1999 ;6249-254.
 32. Mourali N, Tabbane F, Muenz LR et. al. Ten – year results utilizing chemotherapy as primary treatment in non metastatic, rapidly progressing breast cancer. *Cancer Invest* 1993;11:363-370.
 33. De Boer RH, Allum WH, Ebbs SR et. al. Multimodality therapy in inflammatory breast cancer ; is there a place for surgery ? *Ann Oncol* 2000;11:1147-1153.
 34. Viani GA, Afonso SL, Stefano EJ et. al. Adjuvant trastuzumab in the treatment of her-2-positive early breast cancer: a meta-analysis of published randomized trials. *BMC Cancer*. 2007 8;7:153.
 35. Ardavanis A, Tryfonopoulos D, Orfanos G et. al. Safety and efficacy of trastuzumab every 3 weeks combined with cytotoxic chemotherapy in patients with HER2-positive recurrent breast cancer: findings from a case series. *Onkologie*. 2005 ;28(11):558-564.
 36. Bando H. Vascular endothelial growth factor and

- bevacizumab in breast cancer. *Breast Cancer* 2007 ;14:163-173.
37. Smith IE, Walsh G, Jones A et. al. High complete remission rates with primary neoadjuvant infusional chemotherapy for large early breast cancer. *J Clin Oncol* 1995;13(2): 424-429.
38. Pierce LJ, Lippman M, Ben-Baruch N et. al. The effect of systemic therapy on local-regional control in locally advanced breast cancer. *Int J Radiat Biol Phys* 1992: 23(5): 949-960.

Αίματο-εγκεφαλικός φραγμός. Ο ρόλος του στη θεραπεία των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος στα παιδιά

Μ.Σ. Μπάκα¹, Α.Δ. Καγιά²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει βελτίωση στην πρόγνωση μερικών όγκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) με τη χρήση συνδυαστικών θεραπειών. Η βελτίωση στην πρόγνωση των όγκων του ΚΝΣ δεν είναι ανάλογη με την βελτίωση στην πρόγνωση άλλων παιδιατρικών όγκων, παρά τη σημειωθείσα πρόοδο στη νευροχειρουργική, στις τεχνικές της ακτινοθεραπείας (ΑΘ) και στη διαθεσιμότητα νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η δυσαναλογία που υπάρχει στη βελτίωση της πρόγνωσης των όγκων του ΚΝΣ, σε σχέση με άλλους παιδιατρικούς όγκους, οφείλεται και στα υπάρχοντα προβλήματα από την περιορισμένη κατανομή των χημειοθεραπευτικών στο ΚΝΣ, λόγω της ύπαρξης του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού (ΑΕΦ), του φραγμού αίματος-όγκου (ΦΑΟ) και του φραγμού αίματος-εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΦΑ-ΕΝΥ). Με σκοπό την αύξηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στον ιστό των όγκων του ΚΝΣ έχουν αναπτυχθεί πολλές στρατηγικές διάσπασης ή καταστρατήγησης του ΑΕΦ. Στην παρούσα μελέτη γίνεται αναφορά στο ρόλο του ΑΕΦ στην θεραπεία των όγκων του ΚΝΣ και ανασκόπηση της σύγχρονης βιβλιογραφίας που αναφέρεται σ' αυτό το αντικείμενο. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):143-149.**

Λέξεις-κλειδιά: Αίματο-Εγκεφαλικός Φραγμός, Θεραπεία, Όγκοι ΚΝΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια υπάρχει βελτίωση στην πρόγνωση μερικών όγκων του ΚΝΣ με τη χρήση συνδυαστικών θεραπειών όπως χειρουργική εξαίρεση του όγκου, όταν αυτό είναι εφικτό, και ακτινοθεραπεία (ΑΘ) με ή χωρίς χημειοθεραπεία (ΧΘ)¹. Η βελτίωση στην πρόγνωση των όγκων του ΚΝΣ δεν είναι ανάλογη με τη βελτίωση στην πρόγνωση άλλων παιδιατρικών

όγκων, παρά τη σημειωθείσα πρόοδο στη νευροχειρουργική, στις τεχνικές της ΑΘ και στη διαθεσιμότητα νέων χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Η δυσαναλογία που υπάρχει στη βελτίωση της πρόγνωσης των όγκων του ΚΝΣ σε σχέση με άλλους παιδιατρικούς όγκους οφείλεται στην ύπαρξη περιορισμών στη θεραπεία των όγκων του ΚΝΣ. Στη χειρουργική θεραπεία των όγκων του ΚΝΣ υπάρχουν περιορισμοί που έχουν σχέση με τη θέση του όγκου και την έκτασή του, στην ΑΘ περιορισμοί προκύπτουν λόγω μη αντοχής του αναπτυσσόμενου εγκεφάλου του παιδιού στην ακτινοθεραπεία και τέλος για τη χημειοθεραπεία προβλήματα υπάρχουν από την περιορισμένη κατανομή των χημειοθεραπευτικών στο ΚΝΣ λόγω της ύπαρξης του ΑΕΦ (αιματοεγκεφαλικού φραγμού), του ΦΑΟ (φραγμού αίματος-όγκου) και του ΦΑ-ΕΝΥ (φραγμού αίματος-εγκεφαλονωτιαίου υγρού)².

¹Παιδίατρος-Ογκολόγος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια Ογκολογικού Τμήματος Νοσοκομείου Παίδων «Π & Α Κυριακού»,
²Ειδικευομένη στη Χειρουργική Κλινική «Γενικού Νοσοκομείου Αμαλιάδας»

Υπεύθυνη αλληλογραφίας: Μ. Μπάκα, Κλεοβούλης 28 Ζωγράφου, Τ.Κ 15773, Τηλ οικίας: 2107784580, Τηλ εργασίας: 2132009211, e-mail margbaka@hotmail.com pedonca@aglaiakyriakou.gr

Αίματο-Εγκεφαλικός Φραγμός, χαρακτηριστικά

Το νευρικό σύστημα, για να λειτουργεί φυσιολογικά, χρειάζεται πολύ σταθερό περιβάλλον. Η σταθερότητα αυτή επιτυγχάνεται με τον ΑΕΦ και τον ΦΑ-ΕΝΥ, που απομονώνουν το ΚΝΣ από μερικές ουσίες στο κυκλοφορούν αίμα.

Η ανατομική θέση του ΑΕΦ είναι το ενδοθήλιο των τριχοειδών αγγείων του εγκεφάλου. Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του εγκεφάλου διαφέρουν από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των υπολοίπων τριχοειδών του ανθρώπινου σώματος στα εξής σημεία: 1) Τα εγκεφαλικά τριχοειδή έχουν ενωτικούς δεσμούς μεταξύ των ενδοθηλιακών τους κυττάρων και έτσι σχηματίζεται ένα συνεχές κυτταρικό στρώμα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα. 2) Τα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του εγκεφάλου έχουν ελάχιστες θυρίδες και πινοκυτταρικά κυστίδια και επομένως περιορίζεται η διακυτταρική μεταφορά. 3) Τα ενδοθηλιακά κύτταρα στα εγκεφαλικά τριχοειδή έχουν αυξημένο αριθμό μιτοχονδρίων, μεταβολικών ενζύμων και διαφόρων πρωτεϊνών μεταφορέων εξαρτημένων από το ATP, όπως η Ρ-γλυκοπρωτεΐνη (PGP), πρωτεΐνες συνδεδεμένες με αντίσταση σε πολλά φάρμακα MRP-1 (multidrug resistance associated proteins) και μεταφορείς οργανικών οξέων (Organic Acid Transporters- OATs), που ρυθμίζουν την ενεργητική διάχυση διαφόρων ουσιών από τα επιθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών τριχοειδών και των χοριοειδών πλεγμάτων προς την κυκλοφορία του αίματος².

Για να περάσει μια ουσία από τον ενδοτριχοειδικό χώρο στο διάμεσο ιστό του εγκεφάλου πρέπει να περάσει από την ενδοαυλική και εξωαυλική κυτταροπλασματική μεμβράνη και το κυτταρόπλασμα των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών. Αυτό επιτυγχάνεται ή με παθητική διάχυση, αν η σύσταση της ουσίας το επιτρέπει, ή με ενεργητική μεταφορά. Ο ΑΕΦ είναι διαπερατός από λιποφιλικές ενώσεις, που διαχέονται μέσω των λιπιδικών πλασματικών μεμβρανών των ενδοθηλιακών τριχοειδών και από διάφορες ουσίες, όπως η γλυκόζη και τα αμινοξέα, για τις οποίες υπάρχουν ειδικοί μεταφορείς που διευκολύνουν τη διέλευσή τους από τις κυτταροπλασματικές μεμβράνες.

Ο φραγμός αίματος ΕΝΥ (ΦΑ-ΕΝΥ) εντοπίζεται στο επιθήλιο που καλύπτει τις κοιλίες του εγκεφάλου, στα χοριοειδή πλέγματα και όχι στα τριχοειδή αγγεία. Η σύσταση του ΕΝΥ καθορίζεται από τα επενδυματικά κύτταρα των κοιλιών του εγκεφάλου και όχι από τα επιθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών. Φαίνεται ότι και στο επίπεδο των χοριοειδών πλεγμάτων ορισμένες ουσίες, όπως PGP, MRP-1 and OATs, ρυθμίζουν την σύσταση του ΕΝΥ όπως και στο επίπεδο του ΑΕΦ. Η συγκέντρωση διαφόρων ουσιών στο ΕΝΥ μπορεί να είναι διαφορετική από ό,τι στον εγκεφαλικό ιστό³. Παρά ταύτα, στην πράξη, η συγκέντρωση διαφόρων

φαρμάκων στο ΕΝΥ χρησιμοποιείται και για την εκτίμηση της συγκέντρωσής τους στον εγκεφαλικό ιστό λόγω της σχετικής διαθεσιμότητας του ΕΝΥ.

Ο Φραγμός του Αίματος Ογκού (ΦΑΟ) στο ΚΝΣ είναι σημαντικού ενδιαφέροντος γιατί περιορίζει την κατανομή των συστηματικά χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών στον ιστό του όγκου σε σχέση με την συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Η κατανομή των φαρμάκων στην περιοχή του όγκου φαίνεται σύνθετο θέμα καθόσον: 1) Εντός του όγκου πιθανόν υπάρχουν διαφορετικοί υποπληθυσμοί μικροαγγείων με διαφορετική διαπερατότητα ο καθένας 2) Αν και τα αγγεία εντός του όγκου έχουν αυξημένη διαπερατότητα, η διαπερατότητα των αγγείων του εγκεφαλικού ιστού του εφασπόμενου του όγκου είναι μειωμένη. Έτσι μερικά κύτταρα του όγκου, που βρίσκονται σε μικρή απόσταση (μερικά χιλιοστά) από τον κυρίως όγκο, δεν έχουν την ίδια κατανομή του φαρμάκου⁴.

Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των φαρμάκων, που επηρεάζουν τη διέλευσή τους από τον ΑΕΦ, είναι: ο βαθμός σύνδεσής τους με τις πρωτεΐνες, η ικανότητα ιονισμού τους, η λιποδιαλυτότητά τους, το μοριακό βάρος τους και η συγγένειά τους με ουσίες που διευκολύνουν την μεταφορά τους στο ΚΝΣ. Χαρακτηριστικά φαρμάκων με μειωμένη διέλευση στο ΚΝΣ είναι η φτωχή λιποδιαλυτότητα, ο αυξημένος ιονισμός και αυξημένη σύνδεση με τις πρωτεΐνες του αίματος και δάφορους ιστούς³. Τα περισσότερα αντικαρκινικά φαρμακά, που μελετήθηκαν, έχουν μειωμένη διαπερατότητα του ΑΕΦ² (Πίνακας - 1). Έχει παρατηρηθεί ότι παρά την μειωμένη διαπερατότητα του ΑΕΦ ορισμένα φάρμακα είναι δραστικά σε όγκους του ΚΝΣ⁵. Επίσης παρατηρήθηκε ότι οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων μέσα στον όγκο είναι μεγαλύτερες από ό,τι στο φυσιολογικό εγκεφαλικό ιστό. Η τελευταία παρατήρηση δημιουργεί αμφισβητήσεις στο κατά πόσον ο ΑΕΦ παίζει σημαντικό ρόλο στην αντοχή των όγκων του ΚΝΣ στη χημειοθεραπεία⁶.

ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΥΞΗΣΗ ΤΗΣ ΣΥΓΚΕΝΤΡΩΣΗΣ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΟ ΚΝΣ

Με σκοπό την αύξηση της συγκέντρωσης των φαρμάκων στον ιστό των όγκων του ΚΝΣ έχουν αναπτυχθεί πολλές τεχνικές διάσπασης ή καταστρατήγησης του ΑΕΦ^{7,8}. Οι τεχνικές αυτές περιλαμβάνουν: 1) Διάσπαση του ΑΕΦ με τη, χορήγηση μανιτόλης ή αγγειοδραστικών παραγόντων ή αναστολέων της δράσης ορισμένων πρωτεϊνών εξαρτημένων από το ATP όπως π.χ αναστολείς της PGP⁹⁻¹³. Επίσης, διάσπαση του ΑΕΦ επιτυγχάνεται και με τη χρήση και ακτινοθεραπείας¹⁴ 2) Περιοχική χορήγηση χημειοθεραπείας όπως ενδοραχιαία (ΕΡ)¹⁵, ενδερτηριακή

Πίνακας-1. Διέλευση στο ΚΝΣ των συνήθως χρησιμοποιούμενων αντινεοπλασματικών φαρμάκων

ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΥ/ΠΛΑΣΜΑ(%)	ΦΑΡΜΑΚΟ	ΕΝΥ/ΠΛΑΣΜΑ(%)
Κυκλοφωσφαμιδη	50	5-FU	50
Ιφωσφαμιδη	30	Ανθρακυκλίνες	ΟΧΙ
Thiotepa	>95	Ακτινομυκίνη	ΟΧΙ
Καρμουςτίνη	>90	Αλκαλοειδή vinca	5
Πλατίνα	40	Επιποδοφυλοτοξίνες	<5
Καρμποπλατίνα	30	Τοποτεκάνη	30
Μεθοτρεξάτη	3	Ιρινοτεκάνη	14
6-Μερκαπτοπουρίνη	25	Πρεδνιζόνη	10
Αρασιτίνη	15	Δεξαμεθαζόνη	15

και χορήγηση μέσα στον όγκο 3) Χορήγηση υψηλών δόσεων συστηματικής χημειοθεραπείας.

1. ΔΙΑΣΠΑΣΗ ΑΙΜΑΤΟ-ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΟΥ ΦΡΑΓΜΟΥ ΚΑΙ ΦΡΑΓΜΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ – ΟΓΚΟΥ

A) Ωσμωτική διάσπαση

Η ωσμωτική διάσπαση των ΑΕΦ και ΦΑΟ επιτυγχάνεται με την ενδοαρθριακή έγχυση στις εγκεφαλικές αρτηρίες ή στην αυχενική αρτηρία, ενός υπερωσμωτικού υγρού. Η έκθεση των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών σε υπερωσμωτικό υγρό οδηγεί στη συρρίκνωσή τους με αποτέλεσμα τη χαλάρωση των διασυνδέσεών τους και επομένως διάσπαση του φραγμού^{8-10,12,16,17}. Συνήθως χρησιμοποιείται υπέρτονο διάλυμα μανιτόλης(20%-30%), αν και έχει χρησιμοποιηθεί και υπέρτονο διάλυμα αραβινόζης. Μετά την χορήγηση των υπερωσμωτικών διαλυμάτων ακολουθεί η χορήγηση ΧΘ με συστηματική δράση όπως π.χ μεθοτρεξάτης ή καρμποπλατίνας. Η αποτελεσματικότητα της ωσμωτικής διάσπασης του ΑΕΦ είναι αβέβαιη.

Η ωσμωτική διάσπαση του ΑΕΦ έχει και μειονεκτήματα όπως, η χρήση γενικής αναισθησίας και ο καθετηριασμός εγκεφαλικής αρτηρίας⁹. Υπάρχει επίσης πιθανότητα μη προβλέψιμης τοξικότητας¹⁸ όπως, πνευμονική εμβολή, μείωση της οπτικής οξύτητας, απώλεια ακοής και σπασμοί. Αναφέρεται υψηλό ποσοστό μείωσης ακουστικής οξύτητας μετά τον συνδυασμό με καρμποπλατίνα (80%). Αναφέρονται επίσης νευρολογικές τοξικότητες μετά τον συνδυασμό αναισθητικών με ορισμένα αντινεοπλασματικά φάρμακα².

B) Χημική τροποποίηση ΑΕΦ

Η βραδυκινίνη και τα συνθετικά ανάλογά της όπως το labradimil, συνδέονται ειδικά με β2 υποδοχείς, που εκφράζονται στα ενδοθηλιακά κύτταρα των τριχοειδών του εγκεφάλου. Η χορήγηση αυτών των αγγειοδραστικών ουσιών οδηγεί σε παροδική χάλαση των διασυν-

δέσεων των επιθηλιακών κυττάρων στα εγκεφαλικά τριχοειδή και επομένως σε αυξημένη διαπερατότητα του ΑΕΦ^{9,12}. Τελευταίες μελέτες αναφέρουν ότι η βραδυκινίνη και το labradimil μπορούν να αυξήσουν την διαπερατότητα ΦΑΟ χορηγούμενα σε μικρότερες δόσεις από αυτές που απαιτούνται για να αυξήσουν την διαπερατότητα του ΦΑΕ.²

Τα πρώτα αποτελέσματα δείχνουν ότι ο συνδυασμός labradimil και καρμποπλατίνας γίνεται καλά ανεκτός¹⁹. Συμφωνα με μελέτη του COG (Children's Oncology Group) σε παιδιά με νεοδιαγνωσμένα γλοιώματα εγκεφάλου και υποτροπιάζοντες ή ανθεκτικούς όγκους του ΚΝΣ ο συνδυασμός labradimil και καρμποπλατίνας δεν ήταν αποτελεσματικός σε γλοιώματα στελέχους και σε υψηλής κακοήθειας γλοιώματα εγκεφάλου²⁰.

Γ) Χορήγηση αναστολέων της διάχυσης φαρμάκων.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, η είσοδος πολλών φαρμάκων στον εγκεφαλικό ιστό και το ΕΝΥ περιορίζεται από την ενεργητική επαναφορά τους από τα ενδοθηλιακά κύτταρα προς την αιματική κυκλοφορία με τη βοήθεια πρωτεϊνών μεταφορέων εξαρτωμένων από το ATP όπως η PGP, πρωτεΐνες συνδεδεμένες με αντίσταση σε πολλά φάρμακα- MRP-1 και μεταφορείς οργανικών οξέων- OATs. Οι ουσίες αυτές ευρίσκονται στα επιθηλιακά κύτταρα των εγκεφαλικών τριχοειδών και των χοριοειδών πλεγμάτων των κοιλιών του εγκεφάλου. Με σκοπό να ανασταλεί η δράση της PGP στο επίπεδο του φραγμού αίματος όγκου και ΦΑ-ΕΝΥ έχουν χορηγηθεί αναστολείς της PGP⁹. Η χορήγηση κυκλοσπορίνης Α για την αναστολή της δράσης της PGP απέτυχε να αυξήσει τα επίπεδα της δοξορουβικίνης στο ΕΝΥ^{1,21}. Αναπτύσσονται άλλοι αναστολείς της PGP που είναι ίσως πιο αποτελεσματικοί^{19,22}. Το μειονέκτημα της μεθόδου αυτής είναι ότι με τη χορήγηση των αναστολέων της PGP δεν γίνεται αναστολή της δράσης της μόνο στο επίπεδο του φραγμού αίματος-όγκου, και επομένως υπάρχει αυξημένος κίνδυνος τοξικότητας

στον εγκεφαλικό ιστό. Σύμφωνα με τελευταία δεδομένα υπάρχουν λειτουργικοί πολυμορφισμοί του γονιδίου MDR-1, που ελέγχει την έκφραση της PGP, και επομένως διαφορά μεταξύ των ασθενών στο ρόλο που παίζει η αναστολή της λειτουργικότητας της PGP στη συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών στο ΚΝΣ²³.

Δ) Ακτινοθεραπεία (ΑΘ)

Η ιονίζουσα ακτινοβολία μπορεί να επηρεάσει την ακεραιότητα του ΑΕΦ σε δόσεις 10-15 Gy. Δεν είναι γνωστός ο ακριβής μηχανισμός δράσης της ΑΘ. Πιθανόν ενεργοποιείται, με τη δράση της ΑΘ, η μεταφορά ουσιών με πινοκύτωση. Μια μελέτη έδειξε ότι ο βαθμός διάσπασης του ΑΕΦ συνδεόταν ευθέως με τη δόση της ΑΘ². Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η ΑΘ (20-30 Gy) πρέπει να προηγείται της ΧΘ με σκοπό τη διάσπαση του ΑΕΦ και τη διευκόλυνση της κατανομής των φαρμάκων στον όγκο¹⁴.

2) ΠΕΡΙΟΧΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Α) Ενδοραχιαία χορήγηση φαρμάκων

Με σκοπό την παράκαμψη του φραγμού αίματος-ΕΝΥ (ΦΑ-ΕΝΥ) και την αποτελεσματική προφύλαξη του ΚΝΣ από διήθηση από βλαστικά κύτταρα χρησιμοποιήθηκε, από νωρίς, η ΕΡ χορήγηση ΧΘ σε ασθενείς με λεμφώματα και λευχαιμίες. Το πλεονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η εξασφάλιση υψηλών συγκεντρώσεων του φαρμάκου στο ΕΝΥ, μετά από ΕΡ έγχυση μικρών δόσεων του φαρμάκου, καθόσον ο όγκος κατανομής του (ΕΝΥ) είναι πολύ μικρότερος από τον όγκο του πλάσματος, 150ml έναντι 3500ml². Η πιθανή συστηματική τοξικότητα των ΕΡ χορηγούμενων φαρμάκων είναι περιορισμένη λόγω της χαμηλής χορηγούμενης δόσης του φαρμάκου.

Υπάρχουν αρκετοί περιορισμοί στην αποτελεσματική χρήση των ΕΡ φαρμάκων για την θεραπεία των όγκων του ΚΝΣ α) Η μέθοδος δεν είναι χρήσιμη για παρεγχυματικούς όγκους εγκεφάλου ή για εκτεταμένες λεπτομηνιγγικές διηθήσεις γιατί η διείσδυση του φαρμάκου στον εγκεφαλικό ιστό περιορίζεται σε έκταση μερικών mm²⁴ και β) Η κατανομή του φαρμάκου δεν είναι ομοιόμορφη σε όλον το νευράξονα.

Μειονεκτήματα της ΕΡ έγχυσης είναι, ο πόνος και τα τεχνικά προβλήματα της έγχυσης. Έχει διαπιστωθεί ότι στο 10% περίπου των ΕΡ εγχύσεων η έγχυση του φαρμάκου δεν γίνεται στον υπαραχνοειδή χώρο αλλά στον υποσκληρίδιο και επισκληρίδιο χώρο²⁵. Μερικά από τα παραπάνω μειονεκτήματα αποφεύγονται με την χρήση συσκευών για ενδοκοιλιακή έγχυση των φαρμάκων (Ommaya) και με αυτό τον τρόπο επιτυγ-

χάνεται ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου στον νευράξονα.

Για την προφύλαξη από διήθηση του ΚΝΣ στις λευχαιμίες και τα λεμφώματα χορηγούμε ΕΡ μεθοτρεξάτη, αρασιπίνη και υδροκορτιζόνη²⁰. Οι χορηγούμενες δόσεις των φαρμάκων ΕΡ υπολογίζονται με βάση την ηλικία του ασθενούς και όχι την επιφάνεια σώματός του καθόσον, το συνολικό ποσό του ΕΝΥ αυξάνεται έως το τρίτο έτος της ηλικίας και μετά παραμένει σταθερό²⁶. Σπανίως αναφέρονται επιπλοκές από τον νωτιαίο μυελό, σπασμοί ή και εγκεφαλοπάθεια μετά την ΕΡ έγχυση μεθοτρεξάτης ή αρασιπίνης²⁷.

Ούτε η μεθοτρεξάτη ούτε η αρασιπίνη είναι αποτελεσματικά φάρμακα για τη θεραπεία των όγκων του ΚΝΣ. Η thiotepa, που είναι ένα φάρμακο με ενδιάμεση δραστηριότητα για τους όγκους του ΚΝΣ, δύναται να χορηγηθεί και ΕΡ²⁸. Δεν υπάρχει, προς το παρόν, ασφαλής και αποτελεσματική θεραπεία για την λεπτομηνιγγική διάσπαση των συμπαγών όγκων. Φάρμακα που δοκιμάζονται για ΕΡ χορήγηση στα παιδιά τελευταία είναι η τοποτεκάνη, παράγωγο της βουσουλφάνης και η μαφωσφαμίδη στα βρέφη^{29,30}.

Β) Ενδο-ογκική χημειοθεραπεία

Βιοαποδομούμενα πολυμερή, συνδεδεμένα με χημειοθεραπευτικά σε μικροκάψουλες, τοποθετούνται μέσα στον όγκο κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και δρουν τοπικά για μακρό χρονικό διάστημα³¹. Χημειοθεραπευτικά, που έχουν χορηγηθεί με αυτόν τον τρόπο, είναι το BCNU και το 5-FU. Η θεραπεία αυτή δεν έχει δοκιμασθεί σε παιδιά.

Άλλη μέθοδος για ενδο-ογκική χορήγηση χημειοθεραπείας είναι η τοποθέτηση καθετήρων μέσα στον όγκο ή στην κοιλότητα του όγκου κατά την διάρκεια του χειρουργείου. Μέσω των καθετήρων αυτών γίνεται η έγχυση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων. Σε αυτές τις περιπτώσεις μια τοποθέτηση συσκευής Ommaya υποδόρια διευκολύνει τη χορήγηση χημειοθεραπείας μέσα στον όγκο, ή άμεσα ή για μακρό χρονικό διάστημα μετά την τοποθέτηση της συσκευής. Αυτή η μέθοδος έχει χρησιμοποιηθεί σε ενήλικες όχι όμως σε παιδιά. Από τις αρχές της 10ετίας του 1990, από ερευνητές του National Institute of Health (NIH), εφαρμόζεται μέθοδος που στηρίζεται στην έγχυση φαρμάκων υπό υψηλή πίεση εντός του όγκου χρησιμοποιώντας ενδοκρανιακούς καθετήρες (convection-enhanced delivery). Η μέθοδος αυτή επιτρέπει την κατανομή υψηλών συγκεντρώσεων των θεραπευτικών παραγόντων εντός του όγκου του εγκεφάλου αλλά και στο παρέγχυμα που περιβάλλει τον όγκο, ενώ συγχρόνως περιορίζεται η συστηματική τοξικότητα³².

Η χρήση απεικονιστικών μεθόδων με σκοπό την

επίβλεψη της κατανομής των ουσιών που εγχέονται επιτρέπει την παρακολούθηση του αποτελέσματος της μεθόδου σε πραγματικό χρόνο. Η κλινική εφαρμογή της μεθόδου στη θεραπεία νευρολογικών ασθενειών στα παιδιά είναι σε εξέλιξη, και ίσως είναι μελλοντικά υποσχόμενη μέθοδος στη θεραπεία ποικίλων νευρολογικών παθήσεων στα παιδιά³³.

Γ) Ενδοαρτηριακή χορήγηση χημειοθεραπείας

Θεωρητικά η ενδοαρτηριακή χορήγηση χημειοθεραπείας στους όγκους του ΚΝΣ προσφέρει πιθανό φαρμακευτικό πλεονέκτημα, καθόσον υψηλές συγκεντρώσεις του φαρμάκου φθάνουν στον όγκο κατά την πρώτη διέλευση του αίματος από τον εγκέφαλο. Η μέθοδος αυτή έχει αξία για φάρμακα με βραχύ χρόνο κάθαρσης και για φάρμακα που μεταβολίζονται ή αδρανοποιούνται μετά τη διέλευσή τους από το ήπαρ.

Η ενδοαρτηριακή έγχυση δεν έχει αποδείξει ακόμη κλινικά πλεονεκτήματα και συνδέεται με αυξημένη νοσηρότητα όπως μη αναστρέψιμη εγκεφαλοπάθεια και απώλεια όρασης καθώς επίσης και πιθανούς κινδύνους από τον καθετηριασμό της καρωτίδος³⁴. Δεν

συνιστάται η ενδοαρτηριακή έγχυση χημειοθεραπείας σε παιδιά με όγκους εγκεφάλου.

3) ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΥΨΗΛΩΝ ΔΟΣΕΩΝ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Συστηματική χορήγηση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας συνιστάται με σκοπό να αυξηθεί η συγκέντρωση των χημειοθεραπευτικών στον εγκεφαλικό ιστό και επομένως να ξεπερασθεί το πρόβλημα του ΑΕΦ. Το θεωρητικό πλεονέκτημα της συστηματικής χορήγησης υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας (HD-ΧΘ), σε σχέση με την περιοχική χημειοθεραπεία, είναι ότι οδηγεί σε πιο ομοιόμορφη κατανομή του φαρμάκου μέσα στον όγκο και σε εξασφάλιση υψηλών συγκεντρώσεων για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ENY και στον ιστό του όγκου. Αυτή η μέθοδος έχει επιτυχώς χρησιμοποιηθεί με τη χορήγηση HD-MTX και HD-ARAC σε παιδιά με λευχαιμίες και λεμφώματα^{35,36}. Ο ρόλος της χορήγησης υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας, που ακολουθούνται από την χορήγηση περιφερικών προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων στα παιδιά με όγκους του εγκεφάλου, δεν έχει απολύτως διευκρινισθεί^{37,38}.

ABSTRACT

M. BAKA, A. KAGIA. **Blood-brain barrier. Its role in the treatment of Central Nervous System tumors in children.**

The last few years, the use of new methods has improved the prognosis of several tumors of the Central Nervous System (CNS). However, the improvement of the prognosis of the tumors of CNS is not as satisfying as the improvement of the prognosis of other paediatric tumors, in spite of the steps made in neurosurgery, the new techniques of Radiotherapy (RT) and the availability to new chemotherapeutic factors. The difference between the improvement of the prognosis of the CNS tumors and other paediatric tumors is due to the selected distribution of the chemotherapeutics in the CNS. This selected distribution is caused by the presence of blood-brain barrier (BBB), the blood-tumor barrier (BTB) and the blood-CSF barrier (BCSFB) There are many techniques developed to achieve the BBB fission or the BBB infringement aiming to increase the tissue medicine concentration. The present survey describes the BBB role in the treatment of the CNS tumors and attempts a review of the modern bibliography referring to the subject. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):143-149, 2009.**

Key words: Blood-brain barrier, treatment, CNS Tumors

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thomas W.McLean. Medulloblastomas and central nervous system primitive neuroectodermal tumors. Current Treatment Opinion in Oncology 2003,4:499-508
2. Susan M.Blaney, Stacey L.Berg and V.Body Brain and spinal tumors of childhood. Edited by David A. Walker, Giorgio Perilongo,Jonathan A.G.Punt and Roger. E.Taylor. Drug delivery. Chapter 112, pages 228-242. Edition 2004.
3. Patel M,Blaney S,Balis F.Pharmacokinetics of drug delivery to the central nervous system.: Grochow L,Ames M (eds. A clinician's guide to chemotherapy pharmacokinetics and pharmacodynamics.Baltimore: Williams and Wilkins,1998,pp 67-90
4. Burger P. The anatomy of astrocytomas.Mayo Clin Proc 1987;62:527-529
5. Stewart DJ. A critique of the role of blood- brain bar-

- rier in the chemotherapy of human brain tumors..J Neuro Oncol 1994;20:121-139
6. Vick NA, Khandekar JD, Bigner DD. Chemotherapy of brain tumors: The blood-brain barrier is not a factor.. Arch Neurol 1977;34:523-526
 7. Rautio J, Chikhale PJ. Drug delivery systems for brain tumor therapy. Curr Pharm Des 2004;10(12):1341-1353
 8. Siegal T, Zylber Katz E. Strategies for increasing drug delivery to the brain: focus on brain lymphoma.. Clin Pharmacokinet 2002;41(3):171-186
 9. Kemper EM, Boogerd W, Thuis I, et al. Modulation of the blood-brain barrier in oncology: therapeutic opportunities for the treatment of brain tumors? Cancer Treat Rev. 2004;30(5):415-423
 10. Fortin D. The blood-brain barrier should not be underestimated in neuro-oncology. Rev Neurol (Paris) 2004;160(5Pt1):523-532
 11. Rapoport SI. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. Expert Opin Investig Drugs 2001;10(10):1809-1818
 12. Emerich DF, Dean LR, Osborn C, et al. The development of the bradykinin agonist labradimil as a mean to increase the permeability of the blood-brain barrier: from practice to clinical evaluation. Clin Pharmacokinet 2001;40(2):105-123
 13. Bell S. Breaking down barriers to treat a patient with germinoma: a case study. J Neurosci Nurs 2004;36(4):195-199
 14. van Vulpen M, Kal HB, Taphoorn MJ, et al. Changes in blood-brain barrier permeability induced by radiotherapy: implication for timing of chemotherapy? (Review. Oncol Rep 2002;9(4):683-688
 15. Ruggiero A, Conter V, Milani M, et al. Intrathecal chemotherapy with antineoplastic agents in children. Paediatr Drugs 2001;3(4):237-246
 16. Hall WA, Doolittle ND, Daman M, et al. Osmotic blood-brain barrier disruption chemotherapy for diffuse pontine gliomas. J Neurooncol 2006; 77(3):279-284
 17. Kristoph Jahnke, MD, Dale F. Kraemer, PhD, Kristin R. Knight, MS, et al. Intraarterial Chemotherapy and Osmotic Blood-Brain Barrier Disruption for Patients With Embryonal and Germ Cell Tumors of the Central Nervous System. Cancer 2008;112:581-8
 - 18) Williams PC, Henner WD, Roman-Goldstein S, et al. Toxicity and efficacy of carboplatine and etoposide in conjunction with disruption of the blood-brain barrier in the treatment of intracranial neoplasms. Neurosurgery 1995;37:17-27 discussion 27-28
 19. Thomas J, Lind M, Ford J, Thomas HD, et al. Pharmacokinetics of carboplatine administered in combination with the bradykinin agonist Cereport (RMP-7) for the treatment of brain tumors. Cancer Chem Pharmacol 2000;45:284-290
 20. Warren K, Jakacki R, Widemann B, et al. Phase II trial of intravenous lobaridimil and carboplatin in childhood brain tumors: a report from the Children's Oncology Group: Cancer Chemother Pharmacol. 2006 Sep;58(3):343-7.
 21. Warren KE, Patel MC, McCully CM, et al. Effect of P-glycoprotein modulation with cyclosporine A on cerebrospinal fluid penetration of doxorubicin in non human primates. Cancer Chemother Pharmacol 2000;45: 207-212.
 22. Kemper EM, van Zandbergen AE, Cleypool C, et al. Increased penetration of paclitaxel into the brain by inhibition of P-Glycoprotein. Clin Cancer Res 2003;9(7):2849-2855.
 23. Hoffmeyer S, Burk O, von Richter O, et al. Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiply sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:3473-3478
 24. Blasberg R, Patlack C, Fernstermacher J. Intrathecal chemotherapy. Brain tissue profiles after ventriculo cisternal perfusion. J Pharmacol Exp Ther. 1975;195:73-83
 25. Larson S, Johnson G, Ommaya A, et al. The radionuclide ventriculogram. J Am Med Assoc 1973;224:853-857
 26. Bleyer W. Clinical Pharmacology of intrathecal methotrexate.. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics. Cancer Treat Rep 1977;61:1419-1425
 27. Kwong YL, Yeung DY, Chan JC. Intrathecal chemotherapy for hematologic malignancies: drugs and toxicities. Ann Hematol. 2009 Mar;88(3):193-201. Review.
 28. Fisher PG, Kadan-Lottick NS, Korones DN. Intratecal thiotepa: reappraisal of an established therapy. J Pediatric Hematol Oncol 2002;24(4):274-278
 29. Blaney SM, Balis FM, Berg S, et al. Intrathecal mafosfamide: a preclinical pharmacology and phase I trial. J Clin Oncol 2005;23(7):1555-1563
 30. Blaney SM, Boyett J, Friedman H, et al. Phase I clinical trial of mafosfamide in infants and children aged 3 years or younger with newly diagnosed embryonal tumors: a pediatric brain tumor consortium study (PBTC-001) J Clin Oncol 2005 ;23(3):525-531
 31. Menei P, Benoit JP, Boisdron-Celle M, et al. Drug targeting into the central nervous system by stereotactic implantation of biodegradable microspheres. Neurosurgery 1994;34:1058-1064
 32. Ferguson S, Lesniak MS. Convection enhanced drug delivery of novel therapeutic agents to malignant brain tumors: Curr Drug Deliv. 2007 Apr;4(2):169-80
 33. Debbie K. Song and Russell R. Lonser. Convection-Enhanced Delivery for the Treatment of Pediatric Neurologic Disorders J Child Neurol 2008; 23; 1231
 34. Saris SC, Blasberg RG, Carson RE, et al. Intravascular streaming during carotid artery infusions. Demonstration in humans and reduction using diastole-phased pulsatile administration. J Neurosurgery 1991;74:763-772
 35. Patte C, Michon J, Frappaz D, et al. Therapy of

- Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukaemia and lymphoma: experience with LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Baillieres Clin Hematol* 1994;7(2):339-348
36. Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, et al. Long term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALL-BFM study group from 1981-1995 Berlin Frankfurt Munster. *Leukemia* 2000;14(2):2205-2222
37. Strother D, Ashley D, Kellie SJ, et al. Feasibility of four consecutive high-dose chemotherapy cycles with stem cell rescue for patients with newly diagnosed medulloblastoma or supratentorial primitive neuroectodermal tumor after craniospinal radiotherapy: results of a collaborative study. *J Clin Oncol* 2001;19:2696-2704
38. Pirez Martvnez A, Quintero Calcapo V, Gonzalez Vicent M, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in children with high-risk and recurrent brain tumors. *An Pediatr (Barc)* 2004, 61(1):8-15

Η σχέση του στρες με τον καρκίνο του μαστού

Π. Λιακοπούλου¹, Α. Πασχάλη²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το άρθρο αυτό βασίζεται σε μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που εξετάζει τη σχέση του στρες με τον καρκίνο του μαστού. Εξετάζει διάφορους παράγοντες όπως επίδραση του στρες στην διάγνωση του καρκίνου του μαστού και το σύνδρομο του μετατραυματικού στρες που συχνά παρουσιάζουν οι ασθενείς μετά την διάγνωση. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):150-156.**

Λέξεις-κλειδιά: στρες, καρκίνος μαστού, μετατραυματικό στρες

ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η σχέση του στρες και του καρκίνου είναι κατά κάποιον τρόπο η συμβολή του 20^{ου} αιώνα στις κλινικές παρατηρήσεις ότι ο ψυχικός παράγοντας είναι πολύ σημαντικός και συμβάλει μαζί με άλλους στην εμφάνιση των καρκινικών όγκων. Θέση που εκφράζει σε μεγάλο βαθμό αυτό που πολλοί επιστήμονες πιστεύουν σήμερα, ότι δηλαδή, η αιτιολογία του καρκίνου είναι πολυπαραγοντική και ο ψυχολογικός παράγοντας πρέπει να ληφθεί υπόψη τόσο στην προσπάθεια να κατανοήσουμε τους λόγους εμφάνισης ενός καρκίνου όσο και στην προσπάθεια αντιμετώπισης και θεραπείας του¹.

Ομάδα γιατρών στην Ολλανδία πρόσφατα ανασκόπησε την ιατρική βιβλιογραφία από το 1966 ως το 2001 με σκοπό την εξέταση όλων των ερευνών που έχουν γίνει για το αν υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στο στρες και στον καρκίνο του μαστού². Στο παρελθόν, οι έρευνες συνέδεαν αυτά τα δύο αλλά με τρόπο αρκετά ασαφή. Στην αναδιτύπωση που δημοσιεύτηκε τον Δεκέμβριο του 2003 στο International Journal of Cancer, οι Ολλανδοί ερευνητές συμπέραναν

ότι η σχέση καρκίνου του μαστού και στρες δεν είναι σαφής αλλά μπορεί να υπάρξει κάποια συσχέτιση σε περιπτώσεις έντονων στρεσογόνων γεγονότων ζωής (π.χ θάνατος συζύγου).

Σε άλλη έρευνα, Σουηδοί ερευνητές³ υποστήριξαν ότι «Καθώς η ζωή δεν είναι τόσο στρεσογόνα, το να βιώνεις στρες, διπλασιάζει την πιθανότητα κινδύνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού». Βάσισαν τα ευρήματά τους σε μεγάλης διάρκειας έρευνα στην οποία συμμετείχαν πάνω από 1400 γυναίκες από την Σουηδία στα τέλη της δεκαετίας του '60. Οι γυναίκες αυτές αποτελούσαν αντιπροσωπευτικό δείγμα του Σουηδικού πληθυσμού και συμμετείχαν σε μια έρευνα για την υγεία, η οποία περιλάμβανε ερωτήσεις για το στρες και αν τα τελευταία πέντε χρόνια έχουν βιώσει έντονες αγχογόνες καταστάσεις (αϋπνία, φόβος, ανησυχία, προβλήματα με την εργασία τους, προβλήματα στο σπίτι) για διάστημα ενός μήνα ή περισσότερο.

Λαμβάνοντας οι ερευνητές σοβαρά υπόψη τους ότι οι σχετιζόμενες ερωτήσεις με το στρες, πιθανόν να απαντήθηκαν δεδομένης της κατάστασης στην οποία βρίσκονταν εκείνη την στιγμή (την στιγμή που συμπλήρωναν το ερωτηματολόγιο πιθανόν να βρίσκονταν σε κατάσταση στρες), στην έρευνα έλαβαν μέρος και γυναίκες οι οποίες είχαν διαγνωσθεί με καρκίνο του μαστού. Έτσι θεώρησαν ότι οι απαντήσεις τους για το στρες θα ήταν προβλεπόμενες, άρα και σχετικά αποκλειόμενες. Από τα αποτελέσματα της έρευνας, ανακάλυψαν ότι οι γυναίκες οι οποίες βρίσκονται σε

¹Κοινωνική Λειτουργός, ²Ph.D. Ψυχολόγος Υγείας, Διδάσκουσα (Π.Δ 407/80) Τμήμα Νοσηλευτικής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υπεύθυνη αλληλογραφίας: Πένυ Λιακοπούλου, Τηλ. Επικοινωνίας. 6936474185, Παπαϊωάννου 63, Ν.Ηράκλειο, 14121 e-mail: Peny_liakoroulou@hotmail.com

κατάσταση στρες, έχουν τον διπλάσιο κίνδυνο να εμφανίσουν την νόσο, σε αντίθεση με τις γυναίκες οι οποίες αντιμετωπίζουν μια δύσκολη κατάσταση ήρεμα και με ψυχραιμία και χρησιμοποιούν σωστές στρατηγικές αντιμετώπισης για την καταπολέμηση του άγχους⁴.

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το κοινωνικό και χρονικό πλαίσιο της συγκεκριμένης μελέτης, θα μπορούσαμε να παρατηρήσουμε τα εξής: οι συνθήκες ζωής της δεκαετίας του '60 και το ως γνωστόν αναπτυγμένο ήδη σύστημα πρόνοιας στις Σκανδιναβικές χώρες, πιθανότατα ανταποκρίνεται στον ορισμό του χαμηλού επιπέδου στρες της ζωής όπως ισχυρίζονται οι εν λόγω ερευνητές. Ωστόσο, πιστεύουμε ότι για ευνόητους λόγους τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης δύσκολα θα μπορούσαν να ισχύουν στις σημερινές συνθήκες. Εξάλλου, οι Ramirez A.J. και συνεργάτες⁵ σε μια έρευνα στο τμήμα Ψυχιατρικής στο Guy's Hospital στο Λονδίνο κατέγραψαν αρνητικά γεγονότα ζωής και δυσκολίες που συμβαίνουν κατά την διάρκεια της μετεγχειρητικής φάσης 50 γυναικών, οι οποίες εμφάνισαν την πρώτη υποτροπή του καρκίνου του μαστού συγκρινόμενα με γεγονότα ζωής 50 γυναικών με καρκίνο του μαστού σε κατάσταση ύφεσης. Επίσης εξετάστηκαν δημογραφικά και κοινωνικά στοιχεία που ίσως επηρέασαν την συχνότητα των γεγονότων ζωής καθώς και οι κύριοι φυσικοί και παθολογικοί παράγοντες που ελήφθησαν υπ' όψιν στην προγνωστική αξιολόγηση και στις δυο ομάδες. Συμπέραναν ότι η πρώτη επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού σχετίζεται με σοβαρά και απειλητικά γεγονότα ζωής. Διαπίστωσαν ότι γεγονότα ζωής και καταστάσεις λιγότερο σοβαρές, δεν επηρεάζουν την επανεμφάνιση της νόσου και δεν σχετίζονται άμεσα με αυτή. Ο κίνδυνος της επανεμφάνισης λόγω μη σοβαρών γεγονότων ζωής ήταν 2.0% και ο κίνδυνος από εμπειρίες δύσκολων καταστάσεων ήταν 1.13%.

Στο Institute of Physical Education στο Πανεπιστήμιο του Szczecin στην Πολωνία⁶ πραγματοποιήσαν έρευνα για να εξετάσουν κατά πόσο το ψυχολογικό στρες σε διάφορες εκφάνσεις στη ζωή της γυναίκας αποτελεί κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Στην έρευνα συμμετείχαν δυο ομάδες, μια πειραματική με 257 γυναίκες με καρκίνο του μαστού από το διάστημα μεταξύ 1993-1998 σε νοσοκομεία της Πολωνίας και μια ομάδα ελέγχου, 565 γυναίκες χωρίς διάγνωση καρκίνου. Τους δόθηκαν ερωτηματολόγια με ερωτήσεις βασισμένες σε κοινωνικό-δημογραφικά δεδομένα, ερωτήσεις για τον τρόπο ζωής τους (δραστηριότητες, φυσική κατάσταση, δίαιτα), ιστορικό ασθενειών καθώς και αν είχαν βιώματα ψυχολογικού στρες στο παρελθόν. Διαπίστωσαν ότι γυναίκες οι οποίες είχαν βιώσει σημαντικά γεγονότα ή βίωναν

στρες στις καθημερινές τους δραστηριότητες και είχαν κατάθλιψη, είχαν 3.7 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε σύγκριση με άλλες που δεν βίωναν τόσα υψηλά επίπεδα στρες. Γυναίκες που στον εργασιακό χώρο βίωναν στρες, είχαν αυξημένο κίνδυνο σε σύγκριση με γυναίκες που ήταν πιο ήρεμες. Τα ευρήματα τους δείχνουν, λοιπόν, ότι υπάρχει άμεση σχέση ανάμεσα στα κύρια γεγονότα ζωής (στρεσογόνα) και στον καρκίνο του μαστού.

Σε έρευνα που πραγματοποίησαν οι McCaul και συνεργάτες⁷ εξέτασαν την σχέση του στρες με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Μελέτησαν τη σχέση στρες- καρκίνου μαστού από άλλη οπτική γωνία, πέρα από την ψυχοκοινωνική και την επίδραση των γεγονότων ζωής που αλληλεπιδρούν και εστίασαν το θέμα στα αντικειμενικά δεδομένα. Συμπέραναν λοιπόν ότι αναμφισβήτητα το στρες επηρεάζει την εξέλιξη του καρκίνου μαστού για τον λόγο ότι πολλές γυναίκες απευθύνονται στον γιατρό, αρκετό καιρό μετά την πρώτη τους υποψία. Το μεγαλύτερο ποσοστό κάνει την πρώτη επίσκεψη στον γιατρό, 3 βδομάδες περίπου μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων και λιγότερες γυναίκες στις πρώτες βδομάδες. Αντιλαμβάνεται κανείς ότι το στρες έχει κατασταλτικό ρόλο και εμποδίζει την διάγνωση και την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Ο φόβος της υποψίας είναι από τα πιο οδυνηρά γεγονότα στη ζωή του ανθρώπου, πόσο μάλλον όταν πρέπει να κινητοποιηθεί για να επιβεβαιωθεί ή όχι η εν λόγω υποψία.

Ερευνητές σε πανεπιστήμιο του Ελσίνκι στην Φινλανδία⁸ ανακάλυψαν τη σχέση στρεσογόνων γεγονότων ζωής και κινδύνου για καρκίνο του μαστού ανάμεσα σε 10.808 γυναίκες που έλαβαν μέρος στην μελέτη από την Finnish Twin Cohort. Οι Lillberg K. και συνεργάτες σχεδίασαν ένα ερωτηματολόγιο για τα γεγονότα ζωής και στρεσογόνες καταστάσεις. Μελετήθηκαν γεγονότα ζωής καθώς και άλλοι παράγοντες σχετιζόμενοι με τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, με βάση ένα ερωτηματολόγιο του 1981 στο οποίο δόθηκε έμφαση στα γεγονότα ζωής και στην καθημερινότητα των γυναικών, εξετάζοντας εκτεταμένα τα εξατομικευμένα γεγονότα ζωής τα τελευταία πέντε χρόνια. Σε διάστημα 14 ετών που διήρκεσε η μελέτη, 180 γυναίκες εμφάνισαν καρκίνο του μαστού. Η ύπαρξη σοβαρών στρεσογόνων γεγονότων (διαζύγιο, θάνατος συζύγου/μέλους οικογένειας) συνδέονταν με μια μικρή αλλά σημαντική αύξηση της επίπτωσης καρκίνου του μαστού. Οι ερευνητές υποστηρίζουν ότι τα ευρήματά τους συνηγορούν υπέρ της συσχέτισης των στρεσογόνων γεγονότων με τον καρκίνο του μαστού μέσα από ορμονικούς και άλλους μηχανισμούς.

Σε πρόσφατη έρευνα στην ίδια χώρα, τη Φινλανδία, οι ερευνητές εξέτασαν αν υπάρχει σχέση μεταξύ

του στρες των καθημερινών γεγονότων (stress daily activities) και του καρκίνου του μαστού και αν το στρες επιταχύνει την εμφάνιση της νόσου και τα αποτελέσματά τους ήταν αρνητικά. Το δείγμα αποτέλεσαν 10.519 Φιλανδές ηλικίας 18 ετών και άνω. Η έρευνα διήρκεσε 6 χρόνια (1975-1981) και ακολούθησε παρακολούθηση για το διάστημα 1976-1996. Τα ερωτήματα χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες, καθόλου στρες, μέτριο στρες και υψηλό στρες. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της έρευνας, αποκάλυψε 205 ασθενείς με καρκίνο του μαστού οι οποίες βίωναν υψηλό στρες. Παρόλα αυτά οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το στρες μεμονωμένα δεν προκαλεί καρκίνο του μαστού, αλλά επιβαρύνει την διάγνωση και θεραπεία της νόσου αλλά και την ασθενή που νοσεί⁹.

ΣΧΕΣΗ ΣΤΡΕΣ ΜΕ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η διαγνωστική και θεραπευτική περίοδος μετά την ανακάλυψη του καρκίνου του μαστού, αποτελεί για την ασθενή μια εξαιρετικά στρεσογόνα περίοδος, η οποία επιδεινώνεται με τη συλλογή νέων πληροφοριών. Η στρεσογόνα αυτή κατάσταση σχετίζεται με θέματα επιβίωσης ή υποτροπής της νόσου, φόβους για την ποιότητα ζωής, ανησυχίες σχετικές με την λειτουργικότητα και προσαρμοστικότητα του ατόμου, φόβους για απώλεια εργασίας, απώλεια κοινωνικού περιβάλλοντος ακόμη και του συντρόφου. Κάποιοι από τους στρεσογόνους αυτούς παράγοντες συνδέονται με την θεραπευτική διαδικασία και τις αλλαγές σε κοινωνικό οικονομικό και ψυχοκοινωνικό επίπεδο¹⁰.

Η διάγνωση της επανεμφάνισης της νόσου, υποστηρίζουν οι ειδικοί, αποτελεί μια από τις πιο αγχογόνες εμπειρίες που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Αντιπροσωπευτικές μελέτες, δείχνουν ότι η περίοδος που ακολουθεί την επανεμφάνιση της νόσου, μπορεί να θεωρηθεί το ίδιο ή ακόμα πιο στρεσογόνα από την αρχική διάγνωση της νόσου¹¹. Ελάχιστες έρευνες που έχουν δημοσιευθεί επί του θέματος, δίνοντας μια ασαφή εικόνα. Παρόλα αυτά, υποδεικνύουν, υποβάθμιση της ποιότητας ζωής, σε γυναίκες που έχει διαγνωσθεί υποτροπή της νόσου.

Μπορεί το στρες ή η ελάττωσή του να επηρεάσουν την πορεία της νόσου ή ακόμα και την διάγνωσή της; Μια μελέτη έθεσε το παραπάνω ερώτημα και κατέληξε σε ενθουσιώδη, για τους ερευνητές της, αποτελέσματα. Οι Spiegel και συνεργάτες¹² ερευνήσαν την σχέση στρες και καρκίνου του μαστού ζητώντας από γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο του μαστού να επιλέξουν και να λάβουν μέρος είτε σε μια υποστηρικτική ομάδα, όπου ενθαρρύνονταν στην έκφραση των συναισθημάτων τους και των φόβων τους γύρω από την νόσο καθώς

και στην αντιμετώπιση των αρνητικών συναισθημάτων που απορρέουν από αυτήν, διαδικασίες μέσα από τις οποίες καταπράυναν αισθητά τα επίπεδα του στρες, ή να επιλέξουν αν θα μείνουν στην ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς της πειραματικής ομάδας επιβίωσαν περίπου 18 μήνες περισσότερο από ότι η ομάδα ελέγχου.

Γεγονότα ζωής, σημαντικές συναισθηματικές απώλειες, δύσκολες καταστάσεις και ψυχολογικά χαρακτηριστικά εξετάστηκαν σε μια έρευνα στην οποία έλαβαν μέρος 87 ασθενείς με καρκίνο του μαστού και γυναίκες απόλυτα υγιείς. Επίσης, η επίδραση των στρεσογόνων γεγονότων της ζωής στην διάγνωση του καρκίνου του μαστού, μελετήθηκε σε μια έρευνα που διήρκεσε 8 χρόνια με την συμμετοχή ομάδας καρκινοπαθών. Η ομάδα ελέγχου επιλέχθηκε από το γενικό γυναικείο πληθυσμό και ταίριαζε απόλυτα στο φύλο, την ηλικία, αριθμό παιδιών και εθνικότητα. Τα ευρήματα έδειξαν ότι η ομάδα των καρκινοπαθών είχε υποστεί σημαντικότερες απώλειες, είχε βιώσει περισσότερα γεγονότα ζωής και δύσκολες καταστάσεις πριν την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, από ότι η ομάδα ελέγχου. Οι αναλύσεις των αποτελεσμάτων έδειξαν ότι σημαντικές απώλειες σε διάστημα 6 μηνών και γεγονότα ζωής πριν την εξέταση σχετίζονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Επίσης, τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τα γεγονότα ζωής που προηγούνται της εμφάνισης του καρκίνου του μαστού καθώς και η χαμηλή κοινωνική τάξη, σχετίζονται με ολική επιβίωση και ανάκαμψη μετά από έλεγχο των κλινικών παραγόντων¹³.

Οι Sindy Oh και συνεργάτες¹⁴ πραγματοποίησαν μια έρευνα στο Λος Άντζελες και στην Ουάσιγκτον στην οποία έλαβαν μέρος 817 γυναίκες, από τις οποίες, οι 54 γυναίκες με επανεμφάνιση καρκίνου του μαστού, εξετάστηκαν σε δυο χρονικά σημεία, σε διάστημα από 1-5 χρόνια μετά την αρχική διάγνωση και κατά την διάγνωση της υποτροπής και συγκρίθηκαν με 54 γυναίκες απόλυτα υγιείς. Το όργανο μέτρησης της έρευνας αποτέλεσαν ερωτηματολόγια, με ερωτήσεις για την ποιότητα ζωής, το στρες, την γενικότερη διάθεση, την κοινωνική στήριξη και τις υπάρχουσες πηγές και υπηρεσίες στήριξης. Στόχος της έρευνας ήταν να εξετασθούν οι ψυχολογικοί παράμετροι και ο ρόλος τους στην επανεμφάνιση του καρκίνου του μαστού σε διάστημα 1-5 χρόνια από την αρχική διάγνωση. Δεύτερος στόχος, η σύγκριση στην ποιότητα και πορεία ζωής ανάμεσα σε γυναίκες με καρκίνο μαστού και γυναίκες υγιείς και τρίτος στόχος, να ερευνηθούν διαφορές σε θέματα ποιότητας ζωής, σε γυναίκες με υποτροπή της νόσου, με μεταστατικές εστίες.

Τα ευρήματα της έρευνας, παρουσίασαν ίδια προσαρμογή και επίπεδα ποιότητας ζωής στις γυναίκες

με υποτροπή του καρκίνου του μαστού και στις γυναίκες που ήταν απόλυτα υγιείς. Βρέθηκαν διαφορές και μεγάλες διαφοροποιήσεις ανάμεσα στις ομάδες που αφορούσαν τις ψυχολογικές ρυθμίσεις και ιδίως τις παραμέτρους, που προκύπτουν από τη νόσο, δηλαδή το στρες καθώς και μεγαλύτερη επιρρόπεια σε συγκινησιακές καταστάσεις. Οι γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο εμφάνισαν μεγαλύτερη επιρρόπεια και υψηλότερο δείκτη στα στάδια του στρες, της διάθεσης και της ποιότητας ζωής¹⁵.

Στην έρευνα της Graham Jill και συνεργατών, διερευνήθηκε κατά πόσο οι στρεσογόνες καταστάσεις οδηγούν σε επανεμφάνιση ή υποτροπή του καρκίνου του μαστού. Στην πενταετή διάρκεια έρευνα, συμμετείχαν 222 γυναίκες, οι οποίες σε διάστημα 4 ετών, διεγνώσθησαν στο νοσοκομείο Guys Hospital με όγκο στο μαστό. Από το πείραμα εξαιρέθηκαν γυναίκες με χαμηλό κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου (όγκος < 1cm) και γυναίκες μεγαλύτερες των 60 ετών καθώς, όπως υποστήριξαν οι ερευνητές, βιώνουν λιγότερες στρεσογόνες εμπειρίες από ότι οι μικρότερες, σε ηλικία, γυναίκες¹⁶. Στην πορεία, συλλέξανε στρεσογόνες εμπειρίες και καταθλιπτικές καταστάσεις που βίωσαν οι ασθενείς. Πραγματοποίησαν συνεντεύξεις κάθε 18 μήνες, δηλαδή 12 μήνες πριν από την διάγνωση της νόσου και 5 χρόνια μετά την διάγνωση. Βρήκαν ακριβείς πληροφορίες για την στιγμή και τη φύση της υποτροπής, με εβδομαδιαίους κλινικούς ελέγχους. Καθώς επίσης, εξέτασαν την επανεμφάνιση, ιατρικά και κληρονομικά¹⁷. Η τελευταία συνέντευξη με τις ασθενείς έλαβε χώρα, περίπου 8 βδομάδες μετά της διάγνωση της υποτροπής¹⁸.

Για την συλλογή των στρεσογόνων εμπειριών, οι ερευνητές χρησιμοποίησαν το όργανο μέτρησης «Bedford College Life Events and difficulties schedule»¹⁶. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν: από τις 202 γυναίκες που ολοκλήρωσαν τις συνεντεύξεις, οι 171 έλαβαν μέρος σε συνεντεύξεις είτε 5 χρόνια μετά την διάγνωση ή κατά την περίοδο της υποτροπής. Κάποιες ασθενείς, απεβίωσαν λίγο καιρό μετά τη διάγνωση της υποτροπής της νόσου. Υποτροπή της νόσου επιβεβαιώθηκε σε 54 γυναίκες, εκ των οποίων οι παράγοντες κινδύνου συνδυαζόμενοι με την νόσο, τις κατέταξε σε κατάσταση ή κατηγορία υψηλού κινδύνου.

Συμπέραναν λοιπόν ότι κάποιο επεισόδιο κατάθλιψης, δεν οδηγεί σε υποτροπή της νόσου. Παρόλα αυτά έδειξαν ότι ο κίνδυνος για υποτροπή είναι υψηλός, εάν οι γυναίκες βιώνουν έντονες στρεσογόνες καταστάσεις. Τόνισαν, ότι ο καρκίνος του μαστού δεν σχετίζεται με το στρες και ότι οι στρεσογόνες καταστάσεις δεν οδηγούν στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Διευκρίνησαν όμως ότι υπάρχει σχέση ανάμεσα στις στρεσογόνες καταστάσεις και στην υποτροπή του καρκίνου του μαστού υποστηρίζοντας ότι η ασθενής

που βιώνει αγχογόνα γεγονότα και δυσάρεστες καταστάσεις ζωής, τότε ο κίνδυνος της υποτροπής είναι μεγάλος, εξαιτίας αυτού του παράγοντα.

Επίσης, σε άλλη έρευνα των Koorman C. και συνεργατών που δημοσιεύτηκε στην Καλιφόρνια, συμμετείχαν 117 γυναίκες με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου του μαστού. Στην εν λόγω έρευνα εξετάστηκε η σχέση ανάμεσα στο τραυματικό στρες και τον καρκίνο μαστού, μελετώντας τα συμπτώματα καθώς και τα δημογραφικά, ιατρικά και ψυχοκοινωνικά στοιχεία της κάθε γυναίκας πρόσφατα διαγνωσμένης με καρκίνο του μαστού. Χρησιμοποίησαν την κλίμακα Impact of Event Scale (IES) όπου το ολοκληρωτικό αποτέλεσμα σχετιζόταν με την ένταση της χειρουργικής θεραπείας και χαμηλή αυτοεκτίμηση. Μετά από εξάμηνο παρακολούθησης τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι βρίσκονται σε κίνδυνο για στρες οι γυναίκες νέας ηλικίας, οι οποίες υποβλήθηκαν σε χειρουργική επέμβαση, οι οποίες έχουν χαμηλή αυτοεκτίμηση και των οποίων η ζωή έχει ολοκληρωτικά καλυφθεί από το γεγονός της νόσου και την κατάσταση του καρκίνου στην οποία βρίσκονται¹⁹.

Έρευνες στον χώρο της Ψυχολογίας της Υγείας έχουν προτείνει ότι η διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου προκαλούν τις προϋπάρχουσες γνωστικές αναπαραστάσεις των ασθενών σχετικά με τον εαυτό τους και τον κόσμο, δυσχεραίνοντας την προσαρμογή τους στην νόσο. Όλη αυτή η κατάσταση αποτελεί πηγή άγχους για τους ασθενείς και για αυτό τον λόγο πραγματοποιήθηκε έρευνα από το Πάντειο Πανεπιστήμιο σε συνεργασία με το Α.Ο.Ν.Α «Ο Άγιος Σάββας». Στόχος της έρευνας ήταν να διευκρινιστεί ο ρόλος των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην ψυχική υγεία ασθενών με καρκίνο του μαστού. Το δείγμα αποτέλεσαν 150 γυναίκες οι οποίες επισκέφθηκαν το Νοσοκομείο για επανέλεγχο. Η μέση ηλικία ήταν 58,69%. Χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα Επίδρασης Γεγονότων²⁰, η Κλίμακα Συναισθηματικής Εκφρασιμότητας²¹, η Κλίμακα Αντιμέτωπισης ασθένειας²², και η Κλίμακα Αντίληψη Ζωής²³ για να μετρήσουν το υπαρξιακό νόημα καθώς και η κλίμακα SF-36²⁴ για να μετρήσουν την ψυχική υγεία. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες με υψηλό επίπεδο στρες, φάνηκε να έχουν χαμηλότερο επίπεδο ψυχικής υγείας. Αναμφισβήτητα φάνηκε από την έρευνα ότι τα επίπεδα του στρες ήταν πολύ υψηλά και για αυτό τον λόγο πρότειναν την αντιμετώπισή του μέσω ψυχοθεραπευτικών μεθόδων²⁵.

ΜΕΤΑΤΡΑΥΜΑΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η Αμερικανική Ψυχιατρική Εταιρεία, το έτος 1994, έδωσε την εξήγηση ότι βασικό κριτήριο για την διάγνωση μετατραυματικού στρες, ήταν η διάγνωση μιας

θανατηφόρου ασθένειας, δηλαδή η έκθεση σε ένα εξαιρετικά τραυματικό στρεσογόνο γεγονός. Υποστήριξαν ότι καθετί έξω από την φυσιολογική ανθρώπινη εμπειρία, μπορεί να μετατραπεί σε μετατραυματικό γεγονός. Η εξήγηση δίνεται με τρόπο σαφή, ότι όταν ο άνθρωπος βιώνει γεγονότα στα οποία δεν μπορεί να αντεπεξέλθει και βρίσκονται έξω από την νοητή σφαίρα του ανθρώπινου νου, τότε αισθάνεται εκτεθειμένος στο γεγονός και βιώνει υψηλά επίπεδα στρες.

Υπάρχει μια σχετικά μικρή αλλά συνεχώς αναπτυσσόμενη έρευνα πάνω στην συμπτωματολογία του μετατραυματικού στρες (Posttraumatic Stress Disorder - PTSD) σχετιζόμενο με τον καρκίνο του μαστού. Οι Talbert και συνεργάτες²⁶ αναφέρουν ότι ο καρκίνος βιώνεται ως τραυματικό γεγονός από τον ασθενή και τους συγγενείς για τον λόγο ότι απειλεί την σωματική ακεραιότητα του ασθενή και βιώνονται αισθήματα φόβου, τρόμου αλλά και το αίσθημα του αβοήθητου, μια στρεσογόνα κατάσταση την οποία αδυνατεί να αντιμετωπίσει.

Παλαιότερες έρευνες που συσχετίζουν τον καρκίνο με ψυχολογικές παραμέτρους εστιάζονται σχεδόν αποκλειστικά σε παράγοντες που επηρεάζουν την ψυχολογία όπως τον θυμό, την ανησυχία ή την κατάθλιψη και στην οξύτητα ή διάρκεια αυτών των συμπτωμάτων²⁷. Πιο πρόσφατες έρευνες αναφέρουν τους πιθανούς παράγοντες ενοχοποίησης για την εμφάνιση του μετατραυματικού στρες, παράγοντες εξαιρετικά στρεσογόνοι οι οποίοι σχετίζονται με την διάγνωση καθώς και με την θεραπεία του καρκίνου. Επισημαίνουν, λοιπόν, ότι οι κυριότεροι παράγοντες που κάνουν έναν άνθρωπο ευάλωτο στο PTSD είναι οι εξής: Έλλειψη κοινωνικής στήριξης, βίωμα διαδοχικών τραυματικών γεγονότων, τόσο σημαντικών όσο ο θρήνος ή το πένθος, βίωμα σοβαρών συμπτωμάτων, δυσκολίες στην θεραπεία ή συνέπειες σοβαρές από την θεραπεία, υποτροπή της νόσου, νοσηλεία για μεγάλο διάστημα, ύπαρξη προηγούμενων βιωμάτων ή ιστορικό PTSD στην οικογένεια του ασθενή, αντιμετώπιση βασικών δυσκολιών στη ζωή τους εκτός της ασθένειας, νεαροί ασθενείς-ασθένεια σε εφηβική ηλικία, ανήσυχη προσωπικότητα, η ζωή γίνεται αντιληπτή ως δύσκολη και καθόλου ικανοποιητική.

Επίσης αναφέρονται συγκεκριμένα στον καρκίνο του μαστού και στους παράγοντες που σχετίζονται θετικά με την εμφάνιση του μετατραυματικού στρες. Οι Alter και συνεργάτες²⁸ αναφέρουν ως ενοχοποιητικούς παράγοντες για την εμφάνιση του PTSD, την προηγούμενη εμπειρία μετατραυματικού στρες, καθώς και πλήθος στρεσογόνων γεγονότων. Οι Cordova και συνεργάτες²⁹ υποστηρίζουν ότι το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται κυρίως σε νεαρές γυναίκες με καρκίνο μαστού. Οι Jacobsen και συνεργάτες³⁰ αναφέρουν ως

πιθανούς παράγοντες το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, το μεγάλο διάστημα παραμονής τους στο νοσοκομείο, την ύπαρξη μεταστάσεων ή υποτροπής της νόσου και την αϋπνία ενώ οι Tjemsland και συνεργάτες³¹ εστιάζουν στις νεαρές ηλικίες, γυναίκες έγγαμες, την ύπαρξη κάποια σοβαρής ασθένειας, ατύχημα στο παρελθόν, άλλοι κοινωνικό-δημογραφικοί παράγοντες και αρνητικά γεγονότα ζωής³².

Είναι ευνόητο ότι απαιτείται άμεση παρέμβαση στους ογκολογικούς ασθενείς για αντιμετώπιση του μετατραυματικού στρες. Δυστυχώς όμως, όπως αναφέρουν οι Shalev και συνεργάτες³³ η ύπαρξη μετατραυματικού στρες σχετίζεται άμεσα με την ανεπάρκεια των υποστηρικτικών συστημάτων στη κάθε κοινωνία και την χαμηλή ποιότητα των παροχών, των ελάχιστων που υπάρχουν. Επιπροσθέτως, οι ίδιοι οι ασθενείς, συχνά αποφεύγουν να απευθυνθούν σε ανάλογες υπηρεσίες, λόγω της αδυναμίας τους να συνειδητοποιήσουν και στην πορεία να αποδεχθούν το τραύμα. Προτείνουν την ανακάλυψη νέων μεθόδων και στρατηγικών προσέγγισης τόσο των ασθενών όσο και των συνοδών για την αποτελεσματικότερη προσαρμογή τους, αφενός στην κατάσταση του Μετατραυματικού Στρες και αφετέρου στο γεγονός του καρκίνου. Οι Kazak και συνεργάτες³⁴ προτείνουν ψυχολογική υποστήριξη στους ασθενείς από την στιγμή της διάγνωσης της νόσου έως και μετά την θεραπεία αυτής κι αυτό γιατί συνήθως η συμπτωματολογία δεν εμφανίζεται την στιγμή της κρίσης αλλά αφυπνίζεται μετά από καιρό μέσω κάποιου εκλυτικού παράγοντα.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Προσπαθήσαμε επισκοπικά, μέσα από βιβλιογραφικές μελέτες να προσεγγίσουμε το στρες σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Συμπερασματικά, παρατηρούμε ότι ποσοτικά υπερτερούν οι έρευνες που υποστηρίζουν ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του στρες και της νόσου σε σύγκριση με αυτές που υποστηρίζουν ότι δεν συσχετίζονται. Παρά τις αντικρουόμενες απόψεις που υπάρχουν στη βιβλιογραφία, ενστερνιζόμαστε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ στρες και καρκίνου του μαστού. Είναι σαφές μέσα από τις μελέτες που αναφέραμε ότι το στρες δεν προκαλεί καρκινογένεση αλλά σε συνδυασμό με δύσκολες εμπειρίες ζωής, τοποθετεί τα άτομα σε ομάδα υψηλού κινδύνου.

Το στρες, ως μεμονωμένος παράγοντας δεν ενοχοποιείται για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ενώ ως συμπληρωματικός παράγοντας, επιβαρύνει σημαντικά την νόσο σε όλα τα στάδια και ιδίως στην διάγνωση καθώς η ασθενής αμύνεται, απομονώνει την υποψία του καρκίνου και αρνείται πεισματικά να επισκεφθεί τον

ιατρό για την εξέταση. Επίσης, στο στάδιο της θεραπείας, επιδρά ενοχοποιητικά ως προς την επιδείνωση των συμπτωμάτων (λ.χ έμετος) και στην μείωση της ποιότητας ζωής. Αναμφισβήτητα, το στρες επηρεάζει την υποτροπή της νόσου καθώς μέσα από σειρά ερευνών διαπιστώνουμε ότι γεγονότα ζωής (life events) και μετατραυματικές εμπειρίες, κρίνονται ως εξόχως

επιβαρυντικά για την αναζωπύρωση της νόσου.

Ο καρκίνος, αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο και πρέπει να αντιμετωπίζεται ανάλογα προκειμένου να έχουμε τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα με λιγότερο οδυνηρές συνέπειες. Οι διαστάσεις, ψυχοκοινωνικές και μη του καρκίνου του μαστού είναι εξαιρετικά οδυνηρές και το βίωμα της νόσου μια επώδυνη εμπειρία.

ABSTRACT

P. LIAKOPOULOU, A. PASCALI. **How stress is related to breast cancer.**

This article is based in a bibliographical review on how stress is related to breast cancer. It goes through several factors on how stress reacts on breast cancer diagnose as well as the post traumatic stress (PTSD) that often patients show after the diagnose. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):150-156, 2009.**

Key words: Stress, breast cancer, post traumatic stress.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Δ. Δαμίγος. Η έννοια της ψυχολογικής κρίσης στην καρκινική διεργασία. Ελληνική Ογκολογία, Αθήνα, 1991, 27: 205 – 214.
2. Saskia F.A. Duijts Maurice P.A. Zeegers Bart Vd Borne. The association between stressful life events and breast cancer risk: A meta-analysis, International Journal of Cancer, The Netherlands, 2003, Int. J. Cancer: 107, 1023–1029.
3. Helgesson, Φ; Cabrera, C; Lapidus, L; et al. Self-reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. Eur J Cancer Prev. 2003 Oct;12(5):377-81.
4. Smith M. Does stress cause breast cancer? Medical News. Copenhagen, Denmark, 2003.
5. Ramirez A.J. et al. Stress and relapse of breast cancer. MJ, 1989,4;298(6669):291-3
6. Kruk J., Psychological stress and the risk of breast cancer: a case- control study. Institute of Physical Education, Faculty of Natural Sciences, University of Szczecin. Cancer Detect Prev.; 2004, 28(6): 399-408.
7. McCaul, K. What is the relationship between breast cancer risk and mammography screening? A meta-analytic review. Health Psych., 1996,15, 423- 429.
8. Lillberg K. Verkasalo P., Kaprio J., et al. Stressful life events and risk of breast cancer in 10.808 women: a cohort study. Am J Epidemiol. 2003, 1;157(5):415-423
9. Lillberg. K., Verkasalo P., Kaprio J., et al. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. Department of Public Health., 2006, 6;168(6): 587-9
10. Moyer A. Breast Cancer. Encyclopedia of Stress. Stanford: Academic Press., 2000, 353-357
11. Mahon SM, Cella DF, Donovan MI. Psychosocial adjustment to recurrent cancer. Oncol Nurs Forum, 1990, 17: 47-52
12. Spiegel, D. et al. Psychosocial influences on cancer incidence and progression. Harvard Rev. Psychiat., 1989, 4, 10 – 26.
13. Forsen A., Stress as a risk for breast cancer. Psychother Psychosom; 1991, 55(2-4): 176-85.
14. Oh S, Heflin L., Beth E. Meyerowitz. et al. Quality of Life of Breast Cancer Survivors After a Recurrence: A Follow-Up Study. Breast Cancer Research and Treatment., 2004, 87 (1), 45-57(13).
15. Ganz PA, Desmond KA, Leedham B, et al. Quality of life in long-term disease-free survivors of breast cancer: a follow-up study. J Natl Cancer Inst., 1994, 1:39-49
16. Brown G, Harris T. Social origins of depression: a study of psychiatric disorder in women. London: Tavistock; 1978.
17. Hayward J, Meakin W, Stewart H. Assessment of response and recurrence in breast cancer. Semin Oncol. 1978;5:445–449.
18. Graham J., Ramirez A., Love S., et al. Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study. London. BMJ., 2002, 15;324(7351): 1420
19. Koopman C., Butler LD., Classen C., et al. Traumatic stress symptoms among women with recently diagnosed primary breast cancer. J Trauma Stress. Stanford California, 2002, 15(4): 277-287.
20. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. Psychosom Med. 1979 May;41(3):209-18.
21. Kring M Ann, Sloan D. The Facial Expression Coding System (FACES): development, validation, and utility. Psychological assessment, 2007, 19 (2): 210-24.
22. Kathryn R. Rexrode, Suni Petersen, Siobhan O'Toole.

- The Ways of Coping Scale, A Reliability Generalization Study. *Educational and Psychological Measurement*, 2008, 68 (2):62-280
23. Reker, G. T. *Manual: Life Attitude Profile—Revised*. Petersborough, Ontario, Canada: Student Psychologists Press, 1992.
 24. John E. Ware, Jr. and Cathy Donald Sherbourne. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Medical Care*, Vol. 30, No. 6, 1992, 473-483
 25. Κολοκοτρώνη Φ., Αναγνωστόπουλος Φ., Χρυσοχόου Μ. και συν. Ο ρόλος των ψυχοκοινωνικών παραγόντων στην ψυχική υγεία ασθενών με καρκίνο του μαστού, 7^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ψυχοκοινωνικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2003.
 26. Talbert, F., Wagner P., Braswell L., et al. Analysis of Long-term Stress Reactions in Emergency Room Patients, an initial study, *Journal of Clinical Psychology in Medical Settings*, 1995, 2(20), 133-148.
 27. Tjemsland, L., Soreide J., Malt U. Traumatic distress symptoms in early breast cancer, outcome six weeks post surgery, *Psycho-Oncology*, 1996, 5, 295-303.
 28. Alter CL, Pelcovitz D, Axelrod A. et al. Identification of PTSD in cancer survivors. *Psychosomatics*, 1996; 37:137–143.
 29. Cordova MJ, Andrykowski MA, Kenady DE. et al. Frequency and correlates of posttraumatic-stress-disorder-like symptoms after treatment for breast cancer. *J Consult Clin Psychol*, 1995; 63: 981–6.
 30. Jacobsen PB, Widows MR, Hann DM. et al. Posttraumatic stress disorder symptoms after bone marrow transplantation for breast cancer. *Psychosom Med*, 1998; 60: 366–71.
 31. Tjemsland L, Søreide JA, Malt UF. Traumatic distress symptoms in early breast cancer I: acute response to diagnosis. *Psychooncology*. 1996; 5:1–8
 32. Pam McGrath. Posttraumatic Stress and the experience of cancer: a literature review. *Journal of Rehabilitation*; 1999 July/aug/Sep; 65, 3; PA Research 2 Periodicals pg17-21
 33. Shalev, A., Schreiber S., Galai T., et al. Posttraumatic Stress Disorder Following Medical Events, *British Journal of Clinical Psychology*, 1993, 32 (2), 247-253
 34. Kazak A., Stuber M., Barakat L. Posttraumatic Stress Family Functioning and social support in survivors of childhood Leukemia and their mothers and fathers, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 1997, 65 (1), 120-129

Γηριατρική Ογκολογία: Ιδιαιτερότητες και προκλήσεις

Α.Γ. Πάλλης¹, Λ. Βαμβακάς², Β. Γεωργούλιας²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ως συνέπεια της γήρανσης του πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αυξάνεται. Η εμφάνιση καρκίνου είναι περίπου 11 φορές υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, συγκριτικά με νεότερους ασθενείς και περίπου 60% όλων των περιπτώσεων καρκίνου και 70% της θνησιμότητας από καρκίνο εμφανίζονται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας αποτελεί πρόκληση στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο, δεδομένου ότι σε αυτούς τους ασθενείς παρατηρείται μια προοδευτική έκπτωση στην λειτουργία διαφόρων οργάνων, η οποία μπορεί να επηρεάσει την ανοχή τους στην αντινεοπλασματική θεραπεία. Η «γήρανση» ωστόσο είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και όλες οι αλλαγές που περιλαμβάνονται σε αυτή την διαδικασία δεν μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια με βάση την χρονολογική ηλικία. Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί η ανασκόπηση των δεδομένων σχετικά με την επιλογή των ηλικιωμένων ασθενών που είναι κατάλληλοι για θεραπεία καθώς και με τις δυνατότητες τους να ανεχτούν την αντινεοπλασματική θεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):157-165.**

Λέξεις-κλειδιά: γηριατρική ογκολογία, ηλικιωμένοι ασθενείς

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως αποτέλεσμα της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης, τα άτομα ηλικίας ≥ 65 ετών, αποτελούν το ταχύτερα αυξανόμενο τμήμα του πληθυσμού και υπολογίζεται ότι θα αποτελούν το 25% περίπου του Ευρωπαϊκού πληθυσμού μέχρι το έτος 2030. Ως συνέπεια αυτής της γήρανσης του πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αυξάνεται. Πράγματι, η εμφάνιση καρκίνου είναι περίπου 11 φορές υψηλότερη σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών, συγκριτικά με νεότερους ασθενείς¹. Περίπου 60% όλων των περιπτώσεων καρκίνου και

70% της θνησιμότητας από καρκίνο εμφανίζονται σε ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών.

Παρά την μεγάλη επίπτωση του καρκίνου στον γηράσκοντα πληθυσμό, οι ηλικιωμένοι ασθενείς υποαντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες οι οποίες δοκιμάζουν νέες αντινεοπλασματικές θεραπείες², με αποτέλεσμα συχνά να υποθεραπεύονται, ή να λαμβάνουν θεραπείες οι οποίες δεν έχουν δοκιμαστεί στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Είναι προφανές ωστόσο ότι αφενός μεν η μεγάλη επίπτωση του καρκίνου στον πληθυσμό αυτό και αφετέρου οι ιδιαιτερότητες που παρουσιάζουν οι ασθενείς αυτοί καθιστούν αναγκαία την ύπαρξη τεκμηριωμένων «κατευθυντήριων οδηγιών» (guidelines) για την θεραπεία τους.

Σκοπός της συγκεκριμένης μελέτης είναι να εστιάσει στις ιδιαιτερότητες και τις προκλήσεις που σχετίζονται με την αντιμετώπιση του καρκίνου στους ηλικιωμένους ασθενείς.

¹Elderly Task Force, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), ²Παθολογική Ογκολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αθανάσιος Πάλλης, Πανεπιστημιακή Παθολογική-Ογκολογική Κλινική, Παν/κό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Βούτες 71110, Ηράκλειο, Κρήτη. Τηλ.: 2810-392783, Fax: 2810-392857, E-mail: georgsec@med.uoc.gr

ΚΑΘΟΡΙΣΜΟΣ ΤΟΥ «ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥ»

Το «χρονικό» σημείο μετά το οποίο κάποιος ασθενής χαρακτηρίζεται «ηλικιωμένος» δεν είναι καθορισμένο με σαφήνεια. Η γήρανση είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και όλες οι αλλαγές που περιλαμβάνονται σε αυτήν την διαδικασία δεν μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια με βάση την χρονολογική ηλικία. Κατά συνέπεια, είναι σαφές ότι υπάρχει ανάγκη για την ανάπτυξη «εργαλείων» τα οποία θα αξιολογούν έναν ασθενή περισσότερο με βάση τη «λειτουργική ηλικία» (functional age) παρά τη χρονολογική του ηλικία.

Από πρακτική άποψη, ένα χρονολογικό ορόσημο είναι η ηλικία των 70 ετών. Υπάρχουν στοιχεία τα οποία υποστηρίζουν ότι παρατηρείται μια αυξανόμενη επίπτωση βιολογικών αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία μετά τα 70 έτη, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης τοξικότητας από την αντινεοπλασματική θεραπεία και, ως εκ τούτου, η ηλικία των 70 θεωρείται σημείο αναφοράς που χρησιμοποιείται συνήθως στις ογκολογικές κλινικές μελέτες³.

2.1. Βιολογικοί δείκτες γήρανσης

Μια πιθανή προσέγγιση, για την εκτίμηση της «λειτουργικής ηλικίας» βασίζεται στην χρήση βιοχημικών βιοδεικτών (biomarkers)⁴. Οι δείκτες φλεγμονής αποτελούν ένα εργαλείο που μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της «ευθραυστότητας» (frailty) στους ηλικιωμένους⁵. Μερικές μελέτες διαπίστωσαν ότι η «ευθραυστότητα» στα ηλικιωμένα άτομα συνδέεται με παθολογικούς εργαστηριακούς δείκτες, όπως υψηλά επίπεδα ιντερλευκίνης-6 (IL6)⁶. Ωστόσο, η IL-6 είναι αυξημένη σε διάφορες φλεγμονώδεις καταστάσεις και είναι ένας μη-ειδικός δείκτης. Επιπλέον, άλλες μελέτες έχουν δείξει ότι όσο αυξάνει η «ευθραυστότητα» και η «γήρανση» ενός ατόμου, τα επίπεδα λευκωματίνης μειώνονται ενώ τα επίπεδα της c-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) αυξάνονται σημαντικά. Μια μελέτη σε υγιείς, ηλικιωμένους μεγαλύτερους των 70 ετών συνδύασε όλες τις εργαστηριακές αυτές παραμέτρους (λευκωματίνη, CRP και IL-6)⁷ και κατέληξε ότι ένας συνδυασμός αυτών των δεικτών πρόβλεψε με ακρίβεια την θνησιμότητα στα τρία και επτά έτη.

Πολλά στοιχεία επίσης υποστηρίζουν τον κρίσιμο ρόλο των τελομερών στην κυτταρική γήρανση⁸⁻¹⁰. Το τελομερικό είναι DNA-πρωτεϊνικό σύμπλοκο τα οποία βρίσκονται στην άκρη του χρωμοσώματος και έχουν σημαντικό ρόλο στην διατήρηση της χρωμοσωμικής σταθερότητας. Όταν τα κύτταρα διαιρούνται, το τελομερές δεν αντιγράφεται πλήρως, γεγονός που οδηγεί στον περιορισμό του μήκους του σε κάθε κυτταρική διαίρεση. In vitro, όταν το μήκος του τελομερούς έχει ελαττωθεί

σημαντικά, τότε το κύτταρο μπαίνει σε διαδικασία «γήρανσης»¹⁰. In vivo, έχει παρατηρηθεί ότι το μήκος του τελομερούς ελαττώνεται κατά την διάρκεια των διαδοχικών διαιρέσεων όλων των σωματικών κυττάρων που έχουν μέχρι σήμερα εξεταστεί, συμπεριλαμβανομένων των ινοβλαστών και των λευκοκυττάρων. Ως εκ τούτου, το μήκος του τελομερούς θα μπορούσε να χρησιμεύσει ως ένας βιοδείκτης της βιολογικής, αλλά και της «χρονολογικής» ηλικίας. Υπάρχει επίσης εκτεταμένη βιβλιογραφία που υποδηλώνει ότι το περιορισμένο μήκος του τελομερούς αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για ασθένειες που συνδέονται με τη γήρανση, και ειδικότερα υπέρταση, αντίσταση στην ινσουλίνη, αθηροσκληρωση, έμφραγμα του μυοκαρδίου, εγκεφαλικά επεισόδια και άνοια^{11,12}. Επιπρόσθετα, η βράχυνση του μήκους του τελομερούς έχει εμπλακεί και στην καρκινογένεση. Η δυσλειτουργία του τελομερούς θεωρείται ως μια πρόωρη εκδήλωση που συνδέεται με γενετική αστάθεια η οποία οδηγεί τελικά σε καρκινογένεση. Τέλος, έχει υποστηριχθεί ότι η χημειοθεραπεία επιταχύνει τη γήρανση μέσω βράχυνσης του τελομερούς¹³.

Η ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΙΝΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΤΙΚΗ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ;

Η φυσική ιστορία και η πρόγνωση ορισμένων νεοπλασμάτων μπορεί να αλλάξει με την ηλικία του ασθενούς. Η οξεία μυελογενής λευχαιμία¹⁴ και το non-Hodgkin's λέμφωμα¹⁵ συνδέονται με κακή πρόγνωση σε ηλικιωμένους ασθενείς. Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, η αύξηση της ηλικίας συνδέεται με πιο ευνοϊκά βιολογικά χαρακτηριστικά του όγκου (υψηλότερη συχνότητα καλά διαφοροποιημένων όγκων με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και σπανιότερη έκφραση του HER-2 υποδοχέα)¹⁶. Από την άλλη πλευρά, διηθημένοι μασχαλιαίοι λεμφαδένες βρίσκονται συχνότερα σε ηλικιωμένες ασθενείς με καρκίνο του μαστού¹⁷ ενώ δεν παρατηρείται σημαντική διαφορά στην επιβίωση σε σύγκριση με νεώτερες σε ηλικία ασθενείς¹⁶. Επιπλέον, διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει ότι η ηλικία δεν αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα για την επιβίωση στο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ)¹⁸⁻²⁰. Η μεγαλύτερη μελέτη, η οποία περιελάμβανε 5.000 ασθενείς και αξιολογούσε την επίπτωση που είχαν στην πρόγνωση του ΜΜΚΠ 77 μεταβλητές, παρατήρησε ότι η ηλικία δεν είχε καμία επίπτωση στην επιβίωση²⁰. Κατά τον ίδιο τρόπο δεν έχει παρατηρηθεί σημαντική διαφορά στην επιβίωση μεταξύ νέων και ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου²¹. Με βάση αυτά τα δεδομένα είναι σαφές ότι η χρονολογική ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί αρνητικό προγνωστικό παράγοντα σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους και ότι η πρόγνωση

δεν είναι διαφορετική σε ηλικιωμένους συγκριτικά με νεότερους ασθενείς.

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΕΙΝΑΙ ΚΑΤΑΛΛΗΛΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΕΠΙΛΟΓΗ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΠΟΛΥΔΥΝΑΜΗ ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ

Στην καθημερινή κλινική πρακτική, το κύριο χαρακτηριστικό των ηλικιωμένων ασθενών είναι η ανομοιογένεια. Μερικοί ασθενείς θα ανεχθούν την χημειοθεραπεία όπως και οι νεότεροι ασθενείς, ενώ άλλοι θα αντιμετωπίσουν σοβαρές παρενέργειες οι οποίες θα απαιτήσουν μείωση δόσης, καθυστέρηση της θεραπείας, ή ακόμη και οριστική διακοπή. Έτσι, ένα σημαντικό θέμα που αντιμετωπίζει ο ογκολόγος στη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο, είναι ο τρόπος για την αποτελεσματική επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία. Η πρόβλεψη της τοξικότητας της θεραπείας είναι ιδιαίτερα κρίσιμη στη θεραπεία ασθενών με προχωρημένη νόσο, όπου ο κύριος στόχος είναι η παρηγορητική θεραπεία. Ο αποτελεσματικός προσδιορισμός των ασθενών που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν σοβαρές τοξικότητες, θα επιτρέψει στον θεράποντα ιατρό να προτείνει τροποποιήσεις της θεραπείας, την ορθολογική μείωση της δόσης, την εφαρμογή υποστηρικτικών μέτρων και την ανάπτυξη παρεμβάσεων για τη μείωση του κινδύνου της τοξικότητας και γενικά την καλύτερη προσαρμογή της θεραπείας με βάση ένα εξατομικευμένο σχεδιασμό. Η χρήση αυτής της πρακτικής θα βοηθήσει την αποφυγή υποκειμενικών αποφάσεων για την επιλογή των ασθενών και θα επιτρέψει την καλύτερη σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ κλινικών μελετών.

Συστατικά της Πολυδύναμης Γηριατρικής Αξιολόγησης

Η Πολυδύναμη Γηριατρική Αξιολόγηση (ΠΓΑ) (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) είναι μια διαδικασία που αναπτύχθηκε για την αξιολόγηση της λειτουργικής κατάστασης των ηλικιωμένων ασθενών, προκειμένου να βελτιωθούν τα αποτελέσματα της θεραπείας. Η ΠΓΑ αξιολογεί τη λειτουργική κατάσταση ενός ασθενή, την ύπαρξη σοβαρών συνοδών νοσημάτων, τη διανοητική κατάσταση και τις συναισθηματικές λειτουργίες του ασθενούς, την κοινωνική υποστήριξη, τη θρεπτική κατάσταση του ηλικιωμένου ασθενή, την πολυφαρμακία και την παρουσία ή την απουσία γηριατρικών συνδρόμων^{22,23}. Τα εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται στην ΠΓΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Η εκτίμηση της «λειτουργικής κατάστασης» γίνεται κυρίως με την χρήση δύο ερωτηματολογίων τα οποία

Πίνακας 1. Ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται στα πλαίσια της Πολυδύναμης Γηριατρικής Αξιολόγησης

Εκτίμηση	Εργαλείο
Λειτουργική εξάρτηση	Activities of Daily Living (ADL) Instrumental Activities of Daily Living (IADL)
Κατάθλιψη	Geriatric Depression Scale (GDS)
Γνωσιακές διαταραχές	Mini-Mental State Examination (MMSE)
Συνοδά νοσήματα	Charlson Comorbidity Index (CCI) Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)
Θρέψη	Mini Nutritional Assessment (MNA) Body Mass Index (BMI)
Πολυφαρμακία	
Γηριατρικά σύνδρομα	

εκτιμούν τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής (Activities of Daily Life, ADL), όπως π.χ. ικανότητα του ασθενούς να τρώει μόνος του, να κάνει μπάνιο, να χρησιμοποιεί την τουαλέτα ή να μετακινείται εντός του σπιτιού²⁴. Το δεύτερο ερωτηματολόγιο αφορά την εκτίμηση δραστηριοτήτων που επιτρέπουν στον ασθενή να έχει κοινωνική ζωή (Instrumental Activities of Daily Life, IADL) όπως π.χ. η ικανότητα να χρησιμοποιεί τηλέφωνο, τα μέσα μαζικής μεταφοράς, να διαχειρίζεται τα οικονομικά του και να λαμβάνει με ακρίβεια την φαρμακευτική αγωγή του²⁵. Στους ασθενείς με νεοπλασμάτα, η ύπαρξη «λειτουργικών εξαρτήσεων» έχει συσχετισθεί είτε με μειωμένη επιβίωση^{26,27}, είτε με αυξημένη τοξικότητα²⁷.

Η κατάθλιψη συχνά διαφεύγει της διάγνωσης ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους ογκολογικούς ασθενείς²⁸, μολονότι είναι σαφές ότι οι ασθενείς αυτοί συχνά υποθεραπεύονται²⁹, έχουν αυξημένες επιπλοκές μετά από επεμβάσεις³⁰ και έχουν μικρότερη επιβίωση^{27,29}. Είναι προφανής λοιπόν η ανάγκη για επαρκή αξιολόγηση της συναισθηματικής κατάστασης των ασθενών αυτών. Το συνηθέστερο εργαλείο που χρησιμοποιείται στα πλαίσια της ΠΓΑ για την εκτίμηση της κατάθλιψης είναι η Geriatric Depression Scale (GDS)³¹.

Η άνοια χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική απώλεια των γνωσιακών λειτουργιών, όπως απώλεια μνήμης, η ικανότητα για ανάκληση και αναγνώριση λεκτικών και οπτικών πληροφοριών, η ευχέρεια στην ομιλία, και η ικανότητα για επεξεργασία και επίλυση προβλημάτων³². Περίπου το 6% έως 10% των ατόμων 65 ετών και μεγαλύτερης ηλικίας υποφέρουν

από κάποια μορφή άνοιας, ενώ το ποσοστό αυτό αυξάνεται σε 25% έως 48% σε άτομα ηλικίας άνω των 80 ετών³³. Δύο μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες απέδειξαν ότι οι γνωσιακές διαταραχές επηρεάζουν τον τρόπο διάγνωσης και την θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο^{34,35}. Ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου και άνοια είχαν λιγότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε διαγνωστική βιοψία, θεραπευτική χειρουργική επέμβαση και να λάβουν συμπληρωματική θεραπεία³⁴. Με παρόμοιο τρόπο ηλικιωμένοι ασθενείς με καρκίνο μαστού και νόσο Alzheimer's είχαν λιγότερες πιθανότητες να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση και να λάβουν χημειοθεραπεία και ακτινοβολία³⁵, ενώ επιπλέον η επιβίωση τους ήταν σημαντικά μικρότερη³⁶. Επιπρόσθετα, η αντινεοπλασματική θεραπεία σε ορισμένες περιπτώσεις έχει συσχετισθεί με αρνητική επίδραση στις γνωσιακές λειτουργίες, γεγονός το οποίο μπορεί να επηρεάσει την αποδοχή της θεραπείας από τον ασθενή ή το περιβάλλον του³⁷. Η παρατήρηση αυτή ωστόσο δεν έχει επιβεβαιωθεί από όλες τις μελέτες³⁸. Έτσι η εκτίμηση των γνωσιακών λειτουργιών στα πλαίσια της ΠΓΑ είναι απαραίτητη, αφ' ενός για τον καθορισμό της πρόγνωσης του ασθενούς και αφ' ετέρου για την μακροπρόθεσμη παρακολούθηση της επίδρασης της αντινεοπλασματικής θεραπείας στις λειτουργίες αυτές.

Πολλαπλά συνοδά νοσήματα συνυπάρχουν συχνά στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο. Μια πλήρης αξιολόγηση των νοσημάτων αυτών είναι απαραίτητη γιατί θα καθορίσει το προσδόκιμο επιβιώσεως. Τα συνοδά νοσήματα συχνά έχουν αρνητική επίδραση στην επιβίωση του ασθενούς^{39,40} αλλά και στην ανοχή στην θεραπεία, ενώ μπορεί να αποτελούν και αντένδειξη για τη θεραπεία του καρκίνου (π.χ., trastuzumab σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια). Ο αριθμός και η σοβαρότητα των συνοδών νοσημάτων στα πλαίσια της ΠΓΑ, αξιολογείται με ερωτηματολόγια όπως το Charlson Comorbidity Index (CCI)⁴¹ και η κλίμακα Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)⁴².

Επιπρόσθετα τα συνυπάρχοντα ιατρικά προβλήματα μπορεί να οδηγήσουν σε σημαντική χρήση φαρμάκων και η πολυφαρμακία έχει αναφερθεί ως ένας σημαντικός παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση της τοξικότητας της χημειοθεραπείας και ο οποίος επίσης πρέπει να αξιολογείται στα πλαίσια της ΠΓΑ^{43,44}.

Διαταραχές θρέψης παρατηρούνται μέχρι και στο 60% των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο⁴⁵, και έχουν συσχετισθεί με αρνητική πρόγνωση σε ασθενείς με νεοπλασμάτα του πεπτικού συστήματος⁴⁶ και μη-μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα⁴⁷.

Πρόσθετα σημαντικά θέματα που αφορούν τη

θεραπεία των ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο είναι η παρουσία των «γηριατρικών συνδρόμων» (παραλήρημα, πτώσεις, παραμέληση και κακοποίηση, αυτόματα κατάγματα οστών), καθώς και το επίπεδο στήριξης που τους παρέχεται από το κοινωνικό τους περιβάλλον⁴⁸. Η έλλειψη επαρκούς κοινωνικής στήριξης έχει αναφερθεί ως αρνητικός προγνωστικός παράγοντας στους ηλικιωμένους ασθενείς ενώ επηρεάζει την συμμόρφωση τους με την θεραπεία, καθώς, επίσης, και τα αποτελέσματα της⁴⁹.

Κλινική σημασία της ΠΓΑ

Ο ρόλος της ΠΓΑ στην αντιμετώπιση των ηλικιωμένων ασθενών αξιολογήθηκε σε μια μετα-ανάλυση 28 ελεγχόμενων δοκιμών που κατέδειξαν ότι αν η ΠΓΑ συνοδεύεται με τις κατάλληλες παρεμβάσεις οδηγεί στη μείωση των επανεισαγωγών σε νοσοκομείο, και μείωση της θνησιμότητας στους ηλικιωμένους ασθενείς μέσω του πρόωρου προσδιορισμού και της αντιμετώπισης των προβλημάτων⁵⁰. Τα στοιχεία σχετικά με την ΠΓΑ και τη δυνατότητά της να ανιχνεύει λανθάνοντα προβλήματα υγείας στον ηλικιωμένο πληθυσμό ασθενών με καρκίνο είναι σαφή και υποστηρίζουν τη χρήση της στην καθημερινή κλινική πρακτική. Επιπλέον, η ΠΓΑ συνεισφέρει σημαντικά στην εκτίμηση παραμέτρων που σχετίζονται με την εμφάνιση σημαντικής τοξικότητας από την χρήση αντινεοπλασματικής θεραπείας σε ογκολογικούς ασθενείς⁵¹, ενώ επιπρόσθετα προσφέρει επιπλέον πληροφορίες συγκριτικά με την εκτίμηση απλώς της χρονολογικής ηλικίας και της φυσικής κατάστασης (Performance Status, PS)⁵². Σε σχέση με την επιβίωση, η ΠΓΑ αποκαλύπτει επίσης παραμέτρους που έχουν επίπτωση στην επιβίωση. Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες αξιολόγησαν τα αποτελέσματα παρεμβάσεων στη φροντίδα ηλικιωμένων ασθενών με καρκίνο, που σχεδιάστηκαν με βάση τα αποτελέσματα της ΠΓΑ, και παρατήρησαν στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση⁵³ και τη λειτουργική κατάσταση⁵⁴.

Στην αντιμετώπιση του ηλικιωμένου ασθενούς με νεοπλασματική νόσο η χρήση της ΠΓΑ επιτρέπει:

- Κατ' αρχήν μια πρώτη εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης σε κάποιον ηλικιωμένο ασθενή, με βάση την καταγραφή των συνοδών νοσημάτων, της λειτουργικής του κατάστασης και της ύπαρξης ή όχι γηριατρικών συνδρόμων. Μια τέτοια εκτίμηση του προσδόκιμου επιβίωσης είναι απαραίτητη, πριν από την χορήγηση θεραπειών οι οποίες δυνητικά συνοδεύονται από σημαντική τοξικότητα και των οποίων τα οφέλη μπορεί να εκμηθεθούν μετά από πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα (π.χ. συμπληρωματική θεραπεία στον καρκίνο του μαστού ή του παχέος εντέρου).

- Την εκτίμηση της ύπαρξης σοβαρών συνοδών νοσημάτων τα οποία μπορεί να επηρεάσουν την ανοχή της θεραπείας, να αποτελούν αντένδειξη για θεραπεία ή να απαιτούν τροποποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης.
 - Την αξιολόγηση «λειτουργικών εξαρτήσεων» (ADL, IADL dependence) οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την ανοχή και αντιμετώπιση των παρενεργειών της θεραπείας και να απαιτήσουν παρεμβάσεις πριν την έναρξη της θεραπείας, προκειμένου να βελτιστοποιηθούν τα αποτελέσματα.
 - Την αναγνώριση της ύπαρξης γνωσιακών (π.χ. άνοια) ή συναισθηματικών διαταραχών (π.χ. κατάθλιψη) που μπορεί να επηρεάσουν την ικανότητα του ασθενούς να ακολουθήσει τις οδηγίες της θεραπείας του.
 - Με παρόμοιο τρόπο η ΠΓΑ αναγνωρίζει την ύπαρξη κοινωνικο-οικονομικών συνθηκών, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν την συμμόρφωση του ασθενούς με την θεραπεία η και τα αποτελέσματα της θεραπείας (π.χ. απουσία οικογενειακού περιβάλλοντος για να μεταφέρει τον ασθενή στο νοσοκομείο σε περίπτωση σοβαρής τοξικότητας).
 - Εκτίμηση της «ευθραυστότητας» του ασθενούς (frailty) που αποτελεί ένδειξη για παρηγορητική μόνο θεραπεία.
 - Ωστόσο, αν και η ΠΓΑ σαφώς αποκαλύπτει επιπλέον πληροφορίες και η Διεθνής Εταιρεία Γηριατρικής Ογκολογίας (International Society for Geriatric Oncology, SIOG) συνιστά μια προσέγγιση που βασίζεται στην χρήση της ΠΓΑ στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο, η καλύτερη μέθοδος ΠΓΑ δεν έχει ακόμη με σαφήνεια καθοριστεί⁵⁵. Ένα άλλο σημαντικό θέμα σχετικά με την ΠΓΑ είναι η δυνατότητα εφαρμογής της στην καθημερινή κλινική πρακτική. Η χρήση όλων των ερωτηματολογίων που περιλαμβάνονται στο ΠΓΑ (Πίνακας 1) σε όλους τους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο είναι μια διαδικασία η οποία απαιτεί πολύ χρόνο και διαθέσιμο προσωπικό, γεγονός το οποίο εξηγεί γιατί συχνά δεν εφαρμόζεται στην καθημερινή κλινική πρακτική. Επιπρόσθετα, θα πρέπει να τονισθεί ότι δεν υπάρχει προοπτική μελέτη στάθμισης της ΠΓΑ σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο.
- Εξαιτίας αυτών των δυσκολιών, έχουν αναπτυχθεί περισσότερο εύχρηστα εργαλεία «ανίχνευσης» (screening) γηριατρικών προβλημάτων, όπως το Vulnerable Elders Survey (VES-13)^{56,57}, το Gronigen Frailty Indicator⁵⁸ και το G8 ερωτηματολόγιο⁵⁹. Αυτά τα εργαλεία χρησιμοποιούνται για την «ανίχνευση» ασθενών με προβλήματα που χρειάζονται περαιτέρω αξιολόγηση. Ωστόσο, κανένα από αυτά δεν έχει σταθμιστεί προοπτικά σε ογκολογικούς ασθενείς. Το

VES-13 είναι ένα ερωτηματολόγιο η που αποτελείται από 12 σημεία για τη λειτουργική ικανότητα, τη φυσική κατάσταση του ασθενούς και την αντίληψη της υγείας του καθώς και μία ερώτηση για την ηλικία⁵⁶. Το ερωτηματολόγιο G8 είναι ένα πολύ απλό εργαλείο επιλογής, το οποίο περιλαμβάνει επτά ερωτήσεις που αφορούν την διατροφή (με βάση το ερωτηματολόγιο Mini Nutritional Assessment) και μία ερώτηση η οποία αξιολογεί την ηλικία (<80, 80-85, >85 ετών), με την συνολική βαθμολογία να κυμαίνεται από 0 (κακή κατάσταση) έως 17 (καλή κατάσταση)⁵⁹.

ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΟΥΣ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Η γήρανση συνδέεται με πολλές φυσιολογικές αλλαγές στη λειτουργία διαφόρων οργάνων, οι οποίες μεταβάλλουν την φαρμακοκινητική και έχουν επίδραση στην ανοχή της κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας από την πλευρά του ηλικιωμένου ασθενούς.

Η νεφρική λειτουργία, όπως εκτιμάται με βάση τον ρυθμό σπειραματικής διήθησης (Glomerular Filtration Rate, GFR) μειώνεται με την πάροδο της ηλικίας⁶⁰ και μπορεί να επηρεάσει την φαρμακοκινητική και τη φαρμακοδυναμική διαφόρων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως π.χ. σισπλατίνη ή remetrexed^{60,61}. Η κρεατινίνη ορού είναι ανεπαρκής παράμετρος από μόνη της ως μέθοδος αξιολόγησης της νεφρικής λειτουργίας και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης θα πρέπει να εκτιμάτε σε κάθε ηλικιωμένο ασθενή⁶⁰. Μετά την αξιολόγηση της σπειραματικής διήθησης είναι απαραίτητη η προσαρμογή της δόσης του χημειοθεραπευτικού παράγοντα προκειμένου να μειωθεί η πιθανότητα εμφάνισης τοξικότητας. Κατευθυντήριες γραμμές για την προσαρμογή της δόσης των διαφορών παραγόντων σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο με βάση τη νεφρική λειτουργία έχουν προταθεί από την SIOG⁶².

Η λειτουργία του μυελού των οστών μειώνεται επίσης με την αύξηση της ηλικίας και η μυελοτοξικότητα από την χημειοθεραπεία μπορεί να αυξηθεί σημαντικά⁶³. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση ουδετεροπενίας αυξάνεται με την ηλικία. Η χορήγηση συμπληρωματικής χημειοθεραπείας για τον καρκίνο του μαστού συνδέεται με την εμφάνιση χαμηλότερου ναδύ ουδετερόφιλων σε ηλικιωμένους ασθενείς^{64,65}. Ομοίως, σημαντικότερη αιματολογική τοξικότητα έχει αναφερθεί μετά από χημειοθεραπεία για καρκίνο του πνεύμονα σε ηλικιωμένους ασθενείς^{66,67}. Επιπλέον, διάφορες προοπτικές μελέτες σε ηλικιωμένους ασθενείς με λέμφωμα έχουν επιδείξει ότι η ηλικία συνδέεται με αύξηση εμφάνισης ουδετεροπενικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό θεραπεία με σχήματα παρόμοια με το CHOP⁶⁸⁻⁷⁰. Μια πρόσφατη

μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χρήση αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων οδηγεί σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας, λοίμωξης, καθώς και της θνησιμότητας που οφείλεται σε λοιμώξεις⁷¹. Λόγω του υψηλότερου κινδύνου εμφάνισης ουδετεροπενικών λοιμώξεων σε ηλικιωμένους ασθενείς, η Ευρωπαϊκή Οργάνωση για την Έρευνα και Θεραπεία του Καρκίνου (European Organization for Research and Treatment of Cancer, EORTC)⁷² και η SIOG⁷³ συνιστούν την προφυλακτική χρήση αυξητικών παραγόντων κοκκιοκυττάρων σε ηλικιωμένους καρκινοπαθείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με προγράμματα έντασης ανάλογη με το CHOP. Παρόμοιες συστάσεις που έχουν εκδοθεί από το National Comprehensive Cancer Network (NCCN)⁷⁴ και την American Society of Clinical Oncology (ASCO)⁷⁵.

Ένα άλλο σημαντικό ζήτημα στους ηλικιωμένους ασθενείς με καρκίνο είναι η αναιμία. Η εμφάνιση αναιμίας αυξάνεται με την ηλικία και σε συνδυασμό με την μείωση του συνολικού ενδοκυττάρου και ενδαγγειακού όγκου που συχνά παρατηρείται στους ηλικιωμένους μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένο όγκο διανομής και υψηλότερη μέγιστη συγκέντρωση των υδρόφιλων φαρμάκων^{76,77}. Επιπλέον, επίσης η αναιμία συνδέεται με καρδιαγγειακές παθήσεις, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και στεφανιαία νόσο⁷⁸. Η εμφάνιση αναιμίας είναι δυνατόν να προληφθεί με τη διατήρηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα άνω των 12 g/dl με τη χρήση ερυθροποιητίνης. Η προσέγγιση αυτή συνιστάται από οργανισμούς όπως το NCCN⁷⁴ και το ASCO⁷⁹.

Επίσης, μειωμένος ηπατικός μεταβολισμός και υπολευκωματιναιμία παρατηρούνται συχνά σε ηλικιωμένους ασθενείς⁶³ και αυτό θα μπορούσε να έχει αντίκτυπο στην φαρμακοκινητική και των μεταβολισμό διαφόρων φαρμάκων όπως η βινoreλμπίνη και οι ταξάνες⁶¹.

Με παρόμοιο τρόπο, η γήρανση συσχετίζεται με

αλλαγές και στο γαστρεντερικό σύστημα οι οποίες οδηγούν σε μειωμένη γαστρεντερική κινητικότητα, σπλαχνική αιμάτωση, έκκριση πεπτικών ένζυμων και ατροφία του πεπτικού βλεννογόνου, με αποτέλεσμα να αυξάνεται και η συχνότητα εμφάνισης βλεννογονίτιδας⁸⁰. Επιπλέον, οι ηλικιωμένοι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βάση τις ταξάνες έχουν μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης περιφερικής νευροπάθειας⁸¹. Όλοι αυτοί οι παράγοντες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη για την χορήγηση ή μη χημειοθεραπείας σε έναν ηλικιωμένο ασθενή με καρκίνο και ιδιαίτερα κατά την επιλογή του κατάλληλου προγράμματος.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Είναι προφανές ότι η γήρανση του πληθυσμού δημιουργεί ανάγκη για την ύπαρξη τεκμηριωμένων οδηγιών για την θεραπεία του καρκίνου στην ιδιαίτερη αυτή ομάδα του πληθυσμού. Είναι σαφής η ανάγκη για τον σχεδιασμό και την εκτέλεση κλινικών μελετών ειδικά για ηλικιωμένους ασθενείς. Όσο δεν υπάρχουν τέτοιες μελέτες, θα εξακολουθεί να υπάρχει η νοοτροπία ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς δεν έχουν σημαντικό όφελος από την θεραπεία ή έχουν αυξημένο κίνδυνο τοξικότητας. Έτσι συχνά θα υποθεραπεύονται με αποτέλεσμα και χειρότερα αποτελέσματα σε ότι αφορά την επιβίωση. Είναι απαραίτητες περισσότερο απλές και αξιόπιστες μέθοδοι για την καλύτερη επιλογή των ασθενών που είναι κατάλληλοι για θεραπεία οι οποίες επιπρόσθετα θα επιτρέπουν την σύγκριση των αποτελεσμάτων μεταξύ μελετών. Ο στόχος πρέπει να είναι η ανάπτυξη συστάσεων για την θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών, που θα οδηγήσει στην αντιμετώπιση τους όχι με βάση την χρονολογική ηλικία, αλλά με βάση την λειτουργικότητα τους και με θεραπείες που θα σέβονται την ποιότητα ζωής των ασθενών.

ABSTRACT

A.G. PALLIS, L. VAMVAKAS, V. GEORGOULIAS. **Geriatric oncology: particularities and challenges.**

As a result of population aging, the incidence of cancer cases diagnosed in the elderly population is rising. Cancer incidence is 11-fold higher in persons over the age of 65, than in younger ones and approximately 60% of all cancers and 70% of cancer mortality are occurring in people older than 65 years. The selection of the appropriate therapy for the elderly is challenging since a reduction in several organs function is observed, which can influence the tolerance of anticancer treatment. Aging is a highly individualized process and all the changes involved in this process can not be predicted just on the basis of chronological age. The purpose of the current study is to review the current data concerning the selection of elderly patients who are suitable for chemotherapy treatment and all issues concerning chemotherapy tolerance in elderly cancer patients. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):157-165, 2009.**

Key words: geriatric oncology, elderly population.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Yancik R. Cancer burden in the aged: an epidemiologic and demographic overview. *Cancer* 1997 October 1;80(7):1273-83.
2. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, Coltman CA, Jr., Albain KS. Underrepresentation of patients 65 years of age or older in cancer-treatment trials. *N Engl J Med* 1999 December 30;341(27):2061-7.
3. Balducci L. Geriatric oncology: challenges for the new century. *Eur J Cancer* 2000 September;36(14):1741-54.
4. Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E et al. Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer* 2002 July;38(11):1466-73.
5. De MM, Franceschi C, Monti D, Ginaldi L. Inflammation markers predicting frailty and mortality in the elderly. *Exp Mol Pathol* 2006 June;80(3):219-27.
6. Ershler WB. Interleukin-6: a cytokine for gerontologists. *J Am Geriatr Soc* 1993 February;41(2):176-81.
7. Reuben DB, Cheh AI, Harris TB, Ferrucci L, Rowe JW, Tracy RP et al. Peripheral blood markers of inflammation predict mortality and functional decline in high-functioning community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc* 2002 April;50(4):638-44.
8. Simm A, Nass N, Bartling B, Hofmann B, Silber RE, Navarrete SA. Potential biomarkers of ageing. *Biol Chem* 2008 March;389(3):257-65.
9. Shawi M, Autexier C. Telomerase, senescence and ageing. *Mech Ageing Dev* 2008 January;129(1-2):3-10.
10. Aubert G, Lansdorp PM. Telomeres and aging. *Physiol Rev* 2008 April;88(2):557-79.
11. Minamino T, Komuro I. Role of telomeres in vascular senescence. *Front Biosci* 2008;13:2971-9.
12. De MT, Rietzschel ER, De Buyzere ML, Van CW, Bekaert S. Studying telomeres in a longitudinal population based study. *Front Biosci* 2008;13:2960-70.
13. McCormick RE. Possible acceleration of aging by adjuvant chemotherapy: a cause of early onset frailty? *Med Hypotheses* 2006;67(2):212-5.
14. Lancet JE, Willman CL, Bennett JM. Acute myelogenous leukemia and aging. *Clinical interactions. Hematol Oncol Clin North Am* 2000 February;14(1):251-67.
15. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993 September 30;329(14):987-94.
16. Diab SG, Elledge RM, Clark GM. Tumor characteristics and clinical outcome of elderly women with breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000 April 5;92(7):550-6.
17. Gennari R, Curigliano G, Rotmensz N, Robertson C, Colleoni M, Zurrida S et al. Breast carcinoma in elderly women: features of disease presentation, choice of local and systemic treatments compared with younger postmenopausal patients. *Cancer* 2004 September 15;101(6):1302-10.
18. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell lung cancer: the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 1991 September;9(9):1618-26.
19. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long-term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1986 May;4(5):702-9.
20. Stanley KE. Prognostic factors for survival in patients with inoperable lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1980 July;65(1):25-32.
21. Kohne CH, Folprecht G, Goldberg RM, Mitry E, Rougier P. Chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer. *Oncologist* 2008 April;13(4):390-402.
22. Extermann M, Hurria A. Comprehensive geriatric assessment for older patients with cancer. *J Clin Oncol* 2007 May 10;25(14):1824-31.
23. Carreca I, Balducci L, Extermann M. Cancer in the older person. *Cancer Treat Rev* 2005 August;31(5):380-402.
24. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged the index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963 September 21;185:914-9.
25. Lawton MP. Scales to measure competence in everyday activities. *Psychopharmacol Bull* 1988;24(4):609-14.
26. Maione P, Perrone F, Gallo C, Manzione L, Piantedosi F, Barbera S et al. Pretreatment quality of life and functional status assessment significantly predict survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving chemotherapy: a prognostic analysis of the multicenter Italian lung cancer in the elderly study. *J Clin Oncol* 2005 October 1;23(28):6865-72.
27. Freyer G, Geay JF, Touzet S, Provencal J, Weber B, Jacquin JP et al. Comprehensive geriatric assessment predicts tolerance to chemotherapy and survival in elderly patients with advanced ovarian carcinoma: a GINECO study. *Ann Oncol* 2005 November;16(11):1795-800.
28. Passik SD, Dugan W, McDonald MV, Rosenfeld B, Theobald DE, Edgerton S. Oncologists' recognition of depression in their patients with cancer. *J Clin Oncol* 1998 April;16(4):1594-600.
29. Goodwin JS, Zhang DD, Ostir GV. Effect of depression on diagnosis, treatment, and survival of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2004 January;52(1):106-11.
30. Audisio RA, Ramesh H, Longo WE, Zbar AP, Pope D. Preoperative assessment of surgical risk in oncogeriatric patients. *Oncologist* 2005 April;10(4):262-8.

31. Yesavage JA. Geriatric Depression Scale. *Psychopharmacol Bull* 1988;24(4):709-11.
32. Extermann M. Older patients, cognitive impairment, and cancer: an increasingly frequent triad. *J Natl Compr Canc Netw* 2005 July;3(4):593-6.
33. Brookmeyer R, Gray S, Kawas C. Projections of Alzheimer's disease in the United States and the public health impact of delaying disease onset. *Am J Public Health* 1998 September;88(9):1337-42.
34. Gupta SK, Lamont EB. Patterns of presentation, diagnosis, and treatment in older patients with colon cancer and comorbid dementia. *J Am Geriatr Soc* 2004 October;52(10):1681-7.
35. Gorin SS, Heck JE, Albert S, Hershman D. Treatment for breast cancer in patients with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2005 November;53(11):1897-904.
36. Raji MA, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Effect of a dementia diagnosis on survival of older patients after a diagnosis of breast, colon, or prostate cancer: implications for cancer care. *Arch Intern Med* 2008 October 13;168(18):2033-40.
37. Jim HS, Small BJ, Patterson S, Salup R, Jacobsen PB. Cognitive impairment in men treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists for prostate cancer: a controlled comparison. *Support Care Cancer* 2009 April 3.
38. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P, Jacobsen PB. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2005 December 1;104(11):2499-507.
39. Piccirillo JF, Tierney RM, Costas I, Grove L, Spitznagel EL, Jr. Prognostic importance of comorbidity in a hospital-based cancer registry. *JAMA* 2004 May 26;291(20):2441-7.
40. Extermann M, Balducci L, Lyman GH. What threshold for adjuvant therapy in older breast cancer patients? *J Clin Oncol* 2000 April;18(8):1709-17.
41. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-83.
42. Miller MD, Paradis CF, Houck PR, Mazumdar S, Stack JA, Rifai AH et al. Rating chronic medical illness burden in geropsychiatric practice and research: application of the Cumulative Illness Rating Scale. *Psychiatry Res* 1992 March;41(3):237-48.
43. Blower P, de WR, Goodin S, Aapro M. Drug-drug interactions in oncology: why are they important and can they be minimized? *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 August;55(2):117-42.
44. Sokol KC, Knudsen JF, Li MM. Polypharmacy in older oncology patients and the need for an interdisciplinary approach to side-effect management. *J Clin Pharm Ther* 2007 April;32(2):169-75.
45. Blanc-Bisson C, Fonck M, Rainfray M, Soubeyran P, Bourdel-Marchasson I. Undernutrition in elderly patients with cancer: target for diagnosis and intervention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2008 September;67(3):243-54.
46. Andreyev HJ, Norman AR, Oates J, Cunningham D. Why do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for gastrointestinal malignancies? *Eur J Cancer* 1998 March;34(4):503-9.
47. Buccheri G, Ferrigno D. Importance of weight loss definition in the prognostic evaluation of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2001 December;34(3):433-40.
48. Balducci L, Extermann M. Management of cancer in the older person: a practical approach. *Oncologist* 2000;5(3):224-37.
49. Seeman TE, Berkman LF, Kohout F, Lacroix A, Glynn R, Blazer D. Intercommunity variations in the association between social ties and mortality in the elderly. A comparative analysis of three communities. *Ann Epidemiol* 1993 July;3(4):325-35.
50. Stuck AE, Siu AL, Wieland GD, Adams J, Rubenstein LZ. Comprehensive geriatric assessment: a meta-analysis of controlled trials. *Lancet* 1993 October 23;342(8878):1032-6.
51. Maas HA, Janssen-Heijnen ML, Olde Rikkert MG, hteld Wymenga AN. Comprehensive geriatric assessment and its clinical impact in oncology. *Eur J Cancer* 2007 October;43(15):2161-9.
52. Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002 January 15;20(2):494-502.
53. McCorkle R, Strumpf NE, Nuamah IF, Adler DC, Cooley ME, Jepsen C et al. A specialized home care intervention improves survival among older post-surgical cancer patients. *J Am Geriatr Soc* 2000 December;48(12):1707-13.
54. Goodwin JS, Satish S, Anderson ET, Nattinger AB, Freeman JL. Effect of nurse case management on the treatment of older women with breast cancer. *J Am Geriatr Soc* 2003 September;51(9):1252-9.
55. Extermann M, Aapro M, Bernabei R, Cohen HJ, Droz JP, Lichtman S et al. Use of comprehensive geriatric assessment in older cancer patients: recommendations from the task force on CGA of the International Society of Geriatric Oncology (SIOG). *Crit Rev Oncol Hematol* 2005 September;55(3):241-52.
56. Saliba D, Elliott M, Rubenstein LZ, Solomon DH, Young RT, Kamberg CJ et al. The Vulnerable Elders Survey: a tool for identifying vulnerable older people in the community. *J Am Geriatr Soc* 2001 December;49(12):1691-9.
57. Mohile SG, Bylow K, Dale W, Dignam J, Martin K, Petrylak DP et al. A pilot study of the vulnerable elders survey-13 compared with the comprehensive geriatric assessment for identifying disability in older patients with prostate cancer who receive androgen ablation. *Cancer* 2007 February 15;109(4):802-10.
- (58. Slaets JP. Vulnerability in the elderly: frailty. *Med*

- Clin North Am 2006 July;90(4):593-601.
59. Soubeyran P, Bellera CA, Gregoire F, Blanc J, Ceccaldi J, Blanc-Bisson C et al. Validation of a screening test for elderly patients in oncology. *J Clin Oncol* 2008;26((suppl 20)):abstr 20568.
 60. Launay-Vacher V, Chatelut E, Lichtman SM, Wildiers H, Steer C, Aapro M. Renal insufficiency in elderly cancer patients: International Society of Geriatric Oncology clinical practice recommendations. *Ann Oncol* 2007 August;18(8):1314-21.
 61. Lichtman SM, Wildiers H, Chatelut E, Steer C, Budman D, Morrison VA et al. International Society of Geriatric Oncology Chemotherapy Taskforce: evaluation of chemotherapy in older patients--an analysis of the medical literature. *J Clin Oncol* 2007 May 10;25(14):1832-43.
 62. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher V, Steer C, Chatelut E, Aapro M. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007 January;43(1):14-34.
 63. Deppermann KM. Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001 September;33 Suppl 1: S115-S120.
 64. Crivellari D. Results of adjuvant treatments in breast cancer patients over 70 years old: the IBCSG experience. *International Breast Cancer Study Group. Tumori* 2002 January;88(1 Suppl 1):S81-S82.
 65. Dees EC, O'Reilly S, Goodman SN, Sartorius S, Levine MA, Jones RJ et al. A prospective pharmacologic evaluation of age-related toxicity of adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer Invest* 2000;18(6):521-9.
 66. Langer CJ, Manola J, Bernardo P, Kugler JW, Bonomi P, Cella D et al. Cisplatin-based therapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: implications of Eastern Cooperative Oncology Group 5592, a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2002 February 6;94(3):173-81.
 67. Rocha Lima CM, Herndon JE, Kosty M, Clamon G, Green MR. Therapy choices among older patients with lung carcinoma: an evaluation of two trials of the Cancer and Leukemia Group B. *Cancer* 2002 January 1;94(1):181-7.
 68. Sonneveld P, de RM, van der LH, Nieuwenhuis K, Schouten H, Mulder A et al. Comparison of doxorubicin and mitoxantrone in the treatment of elderly patients with advanced diffuse non-Hodgkin's lymphoma using CHOP versus CNOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995 October;13(10):2530-9.
 69. Gomez H, Mas L, Casanova L, Pen DL, Santillana S, Valdivia S et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma treated with CHOP chemotherapy plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor: identification of two age subgroups with differing hematologic toxicity. *J Clin Oncol* 1998 July;16(7):2352-8.
 70. Bastion Y, Blay JY, Divine M, Brice P, Bordessoule D, Sebban C et al. Elderly patients with aggressive non-Hodgkin's lymphoma: disease presentation, response to treatment, and survival--a Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte study on 453 patients older than 69 years. *J Clin Oncol* 1997 August;15(8):2945-53.
 71. Lyman GH, Kuderer NM, Djulbegovic B. Prophylactic granulocyte colony-stimulating factor in patients receiving dose-intensive cancer chemotherapy: a meta-analysis. *Am J Med* 2002 April 1;112(5):406-11.
 72. Repetto L, Biganzoli L, Koehne CH, Luebbe AS, Soubeyran P, Tjan-Heijnen VC et al. EORTC Cancer in the Elderly Task Force guidelines for the use of colony-stimulating factors in elderly patients with cancer. *Eur J Cancer* 2003 November;39(16):2264-72.
 73. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, Aapro M, Calabresi P, Balducci L. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003 February;45(2):123-8.
 74. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Senior Adult Oncology. V.1.2009. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/senior.pdf 2009.
 75. Balducci L, Lyman GH. Patients aged > or = 70 are at high risk for neutropenic infection and should receive hemopoietic growth factors when treated with moderately toxic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2001 March 1;19(5):1583-5.
 76. Balducci L, Hardy CL, Lyman GH. Hematopoietic growth factors in the older cancer patient. *Curr Opin Hematol* 2001 May;8(3):170-87.
 77. Tumer N, Scarpace PJ, Lowenthal DT. Geriatric pharmacology: basic and clinical considerations. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1992;32:271-302.
 78. Wu WC, Rathore SS, Wang Y, Radford MJ, Krumholz HM. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2001 October 25;345(17):1230-6.
 79. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH, Seidenfeld J, Bennett CL, Cella D et al. Use of epoetin in patients with cancer: evidence-based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002 October 1;20(19):4083-107.
 80. Baker SD, Grochow LB. Pharmacology of cancer chemotherapy in the older person. *Clin Geriatr Med* 1997;13:169-83.
 81. Nurgalieva Z, Xia R, Liu CC, Burau K, Hardy D, Du XL. Risk of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy in Large Population-Based Cohorts of Elderly Patients With Breast, Ovarian, and Lung Cancer. *Am J Ther* 2009 May 15.

Μεταστατικός καρκίνος στομάχου: Νεότερες θεραπευτικές εξελίξεις

Γ. Λαμπροδήμου¹, Α. Αθανασιάδης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο προχωρημένος καρκίνος του στομάχου είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας με πτωχή πρόγνωση και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Ένα ποσοστό περίπου 50% των ασθενών έχει χειρουργήσιμη νόσο κατά τη διάγνωση, αλλά ακόμα και μετά από ριζική εκτομή, το 60% από αυτούς θα υποτροπιάσει είτε τοπικά είτε με απομακρυσμένες μεταστάσεις. Αρκετά νεότερα κυτταροτοξικά φάρμακα και χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν δείξει σημαντική δραστηριότητα στον μεταστατικό καρκίνο του στομάχου τα τελευταία χρόνια, όμως η πρόοδος είναι αργή και κανένας συνδυασμός φαρμάκων δεν έχει επιτύχει διάμεση επιβίωση μεγαλύτερη του έτους. Ελπίδα για βελτίωση της επιβίωσης σε αυτή τη ομάδα των αρρώστων, φαίνεται ότι θα προσφέρουν οι νέες βιολογικές θεραπείες σε συνδυασμό με τα χημειοθεραπευτικά προγράμματα πρώτης γραμμής. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):166-174.**

Λέξεις-κλειδιά: καρκίνος στομάχου, χημειοθεραπεία, βιολογικές θεραπείες

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί ένα μείζων πρόβλημα υγείας με συχνότητα που παρουσιάζει ποικίλη γεωγραφική κατανομή. Παρά το γεγονός ότι η επίπτωση της νόσου έχει μειωθεί αισθητά τις τελευταίες δεκαετίες, είναι ο τέταρτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως και παραμένει η δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου από κακοήθειες με περίπου 700.000 επιβεβαιωμένους θανάτους ετησίως¹. Η επίπτωση της νόσου είναι μεγαλύτερη στην Ανατολική Ασία (Ιαπωνία και Κίνα), στην Ανατολική Ευρώπη και στην Κεντρική και Νότια Αμερική².

Επιπλέον ο καρκίνος του στομάχου, στις Δυτικές κυρίως χώρες, διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο

με αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών να εμφανίζεται, κατά τη διάγνωση, με ανεγχείρητη ή μεταστατική νόσο. Και ενώ η βελτίωση της επιβίωσης στην περίπτωση της εντοπισμένης νόσου εξαρτάται από την ποιότητα και το είδος της χειρουργικής επέμβασης και από τη συμπληρωματική συνδυασμένη θεραπεία, στην περίπτωση της προχωρημένης/μεταστατικής νόσου, που αφορά περίπου τα 2/3 των ασθενών, η έκβαση με τις διαθέσιμες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι απογοητευτική. Δεδομένου ότι ο προχωρημένος καρκίνος του στομάχου είναι ανίατη νόσος, η θεραπεία εκλογής για αυτούς τους ασθενείς είναι η συστηματική χημειοθεραπεία με κύριο στόχο την παράταση της επιβίωσης και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Μέχρι πρόσφατα υπήρχαν πολλές αμφιβολίες σχετικά με το όφελος που προσφέρει η χημειοθεραπεία στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου. Μία μετα-ανάλυση όμως που δημοσιεύθηκε το 2006 έδειξε ότι: Η χημειοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση συγκρινόμενη με τη συμπτωματική θεραπεία (HR 0.39 95% CI: 0.28–0.52) με 6 μήνες όφελος στην επιβίωση.

¹Ογκολόγος – Παθολόγος, Επιμελήτρια Β', Γ.Ν.Λάρισας,

²Ογκολόγος – Παθολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Μονάδας, Γ.Ν.Λάρισας, Ογκολογική Μονάδα Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, τηλ.: 2410560235, 2410560219, e-mail glambr@yahoo.gr, fax: 2410525150, Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αθανάσιος Αθανασιάδης, Διεύθυνση: Γ.Ν.Λάρισας, Ογκολογική Μονάδα, Τσακάλωφ 1, Λάρισα, ΤΚ 41222

Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία είναι ανώτερη της μονοθεραπείας (HR 0.83 95% CI: 0.74–0.93) με 1 μήνα όφελος στην επιβίωση.

Ο τριπλός συνδυασμός (5-FU, σισπλατίνη, ανθρακυκλίνη) είναι καλύτερος από τον συνδυασμό δύο φαρμάκων (5-FU/σισπλατίνη) (HR 0.83 95% CI: 0.76 – 0.91) με 1 μήνα όφελος στην επιβίωση³.

Για αρκετά χρόνια μικρή πρόοδος σημειώθηκε στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου, με τη διάμεση επιβίωση να κυμαίνεται ανάμεσα στους 6 και 9 μήνες. Σήμερα, στηριζόμενοι στην πρόοδο που έχει γίνει στην περίπτωση του κολορθικού καρκίνου, δοκιμάζονται νέα δραστικά κυτταροτοξικά φάρμακα με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης καθώς και ο συνδυασμός τους με βιολογικούς παράγοντες.

Η επιλογή του κατάλληλου χημειοθεραπευτικού σχήματος πάντως, πρέπει να βασίζεται στην προσεκτική αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ του σχετικά μικρού οφέλους που προσφέρουμε στους ασθενείς και της τοξικότητας που εμφανίζουν τα περισσότερα σχήματα που χρησιμοποιούνται σήμερα.

Ο συνδυασμός epirubicin, cisplatin και 5-fluorouracil (ECF) είναι το χημειοθεραπευτικό σχήμα που χρησιμοποιείται ευρέως στην Ευρώπη για τη θεραπεία του προχωρημένου γαστροοισοφαγικού καρκίνου και σχετίζεται με ανταποκρίσεις της τάξης του 40%, διάμεση επιβίωση 9 μηνών και ετήσια επιβίωση 35%^{4,5}.

Εξελίξεις στη χημειοθεραπεία του καρκίνου του στομάχου

Τα νεώτερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, που έχουν δείξει δραστηριότητα στον καρκίνο του στομάχου, είναι οι ταξάνες, η οξαλιπτατίνη, η ιρινοτεκάνη και οι φθοριοπυριμιδίνες από του στόματος.

ΤΑΞΑΝΕΣ

Η δοσιταξέλη έχει δείξει δραστηριότητα στον καρκίνο του στομάχου τόσο ως θεραπεία πρώτης όσο και ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε συνδυασμό με σισπλατίνη και 5-FU.

Η V325 ήταν μία διεθνής πολυκεντρική μελέτη, που τυχαίοποίησε 457 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου ανάμεσα σε πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία με δοσιταξέλη, σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη (DCF) ή στο σκέλος με σισπλατίνη και 5-φθοριουρακίλη⁶(CF).

Όσον αφορά στον πρωταρχικό στόχο της μελέτης, το χρόνο ως την επιδείνωση (TTP), το DCF ήταν καλύτερο του CF (5.6 έναντι 3.7 μηνών $p=0.004$, HR 1.473; 95% CI 1.189-1.825). Η επιβίωση ήταν σημαντικά βελτιωμένη (9.2 έναντι 8.6 μηνών $p=0.02$) καθώς και

οι ανταποκρίσεις (37% έναντι 25% $p=0.01$).

Το ποσοστό ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 (82.3% έναντι 56%) και εμπύρετης ουδετεροπενίας (30% έναντι 13.5%) ήταν σημαντικά υψηλότερο στο σκέλος του DCF συγκρινόμενο με το CF. Επίσης πρέπει να ληφθεί υπόψη το ότι η διάμεση ηλικία των ασθενών που εντάχθηκαν στη μελέτη ήταν 55 έτη, που δεν συμπίπτει με την διάμεση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου του στομάχου στην Ευρώπη, που είναι τα 62 έτη. Αυτό το γεγονός αυξάνει τον προβληματισμό όσον αφορά στην ασφάλεια χορήγησης του DCF στους ηλικιωμένους ασθενείς. Γι' αυτό το λόγο δοκιμάζονται σχήματα καλύτερα ανεκτά και με μικρότερη τοξικότητα που να περιλαμβάνουν τη δοσιταξέλη, ένα αποδεδειγμένα δραστικό φάρμακο στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου ή το DCF με προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων.

Ένα άλλο σημείο αντιπαράθεσης στην V-325 είναι για το αν το CF, δηλαδή ο συνδυασμός δύο φαρμάκων, που χρησιμοποιήθηκε στο σκέλος ελέγχου είναι σωστό να συγκρίνεται με το DCF που περιέχει τρία φάρμακα. Η μετά-ανάλυση της Wagner και συν. επισήμανε την σημασία της προσθήκης της επιρουβικίνης στο CF, άρα είναι λογικό να υποθέσουμε ότι το ECF θα αποτελούσε ένα ορθότερο σχήμα για το σκέλος ελέγχου. Επίσης πρέπει να αναφερθεί ότι η αποτελεσματικότητα του ECF έναντι του CF δεν έχει συγκριθεί άμεσα σε μελέτη φάσεως III. Ο Roth και συν. δημοσίευσαν τα αποτελέσματα μίας τυχαίοποιημένης μελέτης φάσεως II που συγκρίνει το κλασσικό ECF με τον συνδυασμό δοσιταξέλης-πλατίνης, μόνο ή με την προσθήκη 5-FU (ECF έναντι TC έναντι TCF).⁷ Οι ανταποκρίσεις ήταν καλύτερες με το TCF (37%), αλλά η διάμεση επιβίωση ήταν παρόμοια αφήνοντας ανοικτό το ερώτημα για το αν το ECF θα αποτελούσε καλύτερο σκέλος ελέγχου για την V-325.

Συμπερασματικά η V-325 επιβεβαιώνει καθαρά την ανωτερότητα του τριπλού συνδυασμού (DCF) και την δραστηριότητα της δοσιταξέλης συγκρινόμενης με τον διπλό συνδυασμό (CF) σε σημεία όπως οι ανταποκρίσεις, ο TTP, η επιβίωση και η ποιότητα ζωής καθιερώνοντας αυτό το σχήμα σαν μία λογική θεραπευτική επιλογή σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς.

IPINOTEKANH

Ο ρόλος της ιρινοτεκάνης, ενός αναστολέα της τοποϊσομεράσης II, έναντι του CF εξετάστηκε σε μία μελέτη φάσης III με 337 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου, που παρουσιάστηκε στο ετήσιο συνέδριο της ASCO το 2005. Σε αυτή τη μελέτη η ιρινοτεκάνη χορηγήθηκε σε δόση 80 mg/m² μαζί με

λευκοβορίνη και 5-φθοριουρακίλη (IF) σε κύκλους 6 εβδομάδων και το CF (σισπλατίνη 100 mg/m² και 5-FU 1000mg/m² σε συνεχόμενη έγχυση για 5 ημέρες) κάθε 4 εβδομάδες⁸.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ενώ υπήρξε μία τάση βελτίωσης του TTP, που ήταν και ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης, (5.0 μήνες έναντι 4.2 μηνών, $p=0.88$), της επιβίωσης (9.0 μήνες έναντι 8.7 μηνών) και των ανταποκρίσεων (31.8% έναντι 25.8%) αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Αντίθετα η τοξικότητα ήταν μικρότερη στο σκέλος της ιρινοτεκάνης με μόνη εξαίρεση τη διάρροια βαθμού 3 και 4 (21.6% έναντι 16.9%) (πίνακας 1).

Το σημαντικό συμπέρασμα που προέκυψε από αυτή τη μελέτη είναι το ότι ένας μη πλατινούχος συνδυασμός μπορεί να έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τους πλατινούχους συνδυασμούς, με ευνοϊκότερο προφίλ ασφάλειας και λιγότερες παρενέργειες, καθιστώντας την ιρινοτεκάνη εναλλακτική λύση για ασθενείς, που δεν μπορούν να λάβουν σχήματα με βάση την πλατίνα.

ΟΞΑΛΙΠΛΑΤΙΝΗ

Αρκετές μελέτες φάσης II έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα της οξαλιπλατίνης στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου^{9,10,11,12} (πίνακας 2).

Μία βάση τα δεδομένα αυτών των μελετών σχεδιάστηκε μία μελέτη φάσης III με 220 ασθενείς με μεταστατικό γαστροοισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα που σύγκρινε τον συνδυασμό 5-FU, λευκοβορίνης και σισπλατίνης (FLP) με τον συνδυασμό 5-FU, λευκοβορίνη

και οξαλιπλατίνη (FLO). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τοξικότητα ήταν μικρότερη στο σκέλος του FLO και επιπλέον υπήρξε τάση καλύτερης ελεύθερης επιβίωσης επιβίωσης (PFS) ($p=0.08$). Το σημαντικότερο στοιχείο που προέκυψε, από την ανάλυση 94 ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών, ήταν το ότι η θεραπεία με το FLO σχετίστηκε με υψηλότερο ποσοστό ανταποκρίσεων (41% έναντι 17%; $p=0.012$), στατιστικά καλύτερο χρόνο ως την αποτυχία της θεραπείας (TTF) (5.4 μήνες έναντι 2.3 μηνών, $p=0.001$) και μεγαλύτερη PFS (6.0 μήνες έναντι 3,1 μηνών, $p=0.029$). Το πιθανό όφελος στους ηλικιωμένους ασθενείς, πρέπει να επιβεβαιωθεί σε προοπτική μελέτη.

Μία από τις πιο ενδιαφέρουσες μελέτες είναι η REAL-2. Ο σχεδιασμός της είχε ως κύριο στόχο να αποδείξει τη μη κατωτερότητα της οξαλιπλατίνης συγκρινόμενη με την σισπλατίνη και τη μη κατωτερότητα της καπεσιταβίνης συγκρινόμενη με την 5-φθοριουρακίλη (πίνακας 3)¹³.

Η προσδοκία από τη χρήση αυτών των νεότερων παραγόντων σε χημειοθεραπευτικούς συνδυασμούς τριών φαρμάκων ήταν να μειωθεί η τοξικότητα και επιπλέον να προκύψουν εναλλακτικά σχήματα σε σχέση με το κλασικό ECF, πιο εύκολα στη χορήγηση τόσο από την αντικατάσταση της σισπλατίνης από την οξαλιπλατίνη, όσο και της ενδοφλέβιας έγχυσης 5-φθοριουρακίλης από την καπεσιταβίνη από του στόματος ή από την αντικατάσταση και των δύο.

Τα αποτελέσματα παρουσιάστηκαν μετά από διήμερο διάστημα παρακολούθησης 17 μηνών. Η μη κατωτερότητα της οξαλιπλατίνης έναντι της σισπλατίνης (HR=0.92; 95% CI: 0.80-1.10) και της καπεσιταβίνης

Πίνακας 1. Τοξικότητα χημειοθεραπείας με IF vs CF

	CPT-11/5FU/FA (n=167)%		CDDP/5FU (n=166)%	
	ΣΥΝΟΛΙΚΑ	ΒΑΘΜΟΥ 3/4	ΣΥΝΟΛΙΚΑ	ΒΑΘΜΟΥ 3/4
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ				
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	66,1	24,8	79,0	51,6
ΕΜΠΥΡΕΤΗ				
ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ	4,8	4,8	10,2	10,2
ΛΕΥΚΟΠΕΝΙΑ	64,5	16,3	76,1	24,5
ΑΝΑΙΜΙΑ	88,0	11,4	93,3	17,2
ΘΡΟΜΒΟΠΕΝΙΑ	9,0	1,8	34,4	11,7
≥1ΑΕ σχετιζόμενη με τη θεραπεία	87,4			
		40,1	86,1	44,0
ΔΙΑΡΡΟΙΑ	63,5	21,6	32,5	7,2
ΝΑΥΤΙΑ	50,9	4,8	59,0	9,0
ΕΜΕΤΟΣ	39,5	6,6	44,6	8,4
ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΣ	15,6	2,4	41,6	16,9
ΚΑΤΑΒΟΛΗ	38,3	7,2	38,6	6,6

Πίνακας 2. χημειοθεραπευτικά σχήματα με βάση την οξαλιπλατίνη: επιλεγμένες μελέτες φάσεως II – τοξικότητα.

ΣΧΗΜΑ	FLO AI Batran ⁹ (JCO 2004)	FUFOX Lordick ¹⁰ (BJC 2005)	FOLFOX-6 Louvret ¹¹ (JCO 2002)	FOLFOX-4 De Vita ¹² (BJC 2005)
n	41	48	54	61
RR	43%	54%	41%	38%
OS [μ]	9.6	11.4	8.6	11.2
ουδετεροπενία (Gr. 3-4)	5%	8%	38%	36%
Εμπύρετη ουδετεροπενία	2%	4%	11%	3%
νευροπάθεια	0%	0%	21%	5%
διάρροια	7%	17%	4%	5%

n: αριθμός ασθενών, RR: ανταποκρίσεις, OS: Ολική επιβίωση

έναντι της 5-φθοριουρακίλης (HR:0.86; 95% CI: 0.80-0.99) αποδείχθηκε σε σχέση με την επιβίωση και επιπλέον το ΕΟΧ φάνηκε πιο δραστικό από το ECF με διάμεση επιβίωση 11.2 μηνών έναντι 9.9 μηνών και καλύτερο ποσοστό ετήσιας επιβίωσης 47 έναντι 38% (πίνακας 4).

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω αποτελέσματα πρέπει να αναφερθεί ότι στη μελέτη REAL-2 υπήρχαν οριακές δυσαναλογίες στα χαρακτηριστικά των ασθενών ανάμεσα στο σκέλος του ΕΟΧ και στο σκέλος του ECF με περισσότερους ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο και λιγότερους ασθενείς με καρκίνο της γαστροοισοφαγικής συμβολής στο σκέλος του ΕΟΧ, πράγμα που πιθανά ευθύνεται σε κάποιο βαθμό για τις διαφορές στην κλινική έκβαση ανάμεσα στα δύο σκέλη.

Όσον αφορά στη τοξικότητα το ΕΟΧ είχε σημαντικά μικρότερη συχνότητα ουδετεροπενίας βαθμού 3 ή 4 και αλωπεκία βαθμού 2, αλλά σημαντικά υψηλότερη συχνότητα διάρροιας και περιφερικής νευροπάθειας βαθμού 3 ή 4. Το ΕΟΧ ως εκ τούτου είναι καλά ανεκτό και τουλάχιστον τόσο αποτελεσματικό όσο το ECF και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως η νέα κλασσική θεραπεία στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου, παρόλο που δεν αποτελεί επαναστατική αλλαγή σε σχέση με τις προηγούμενες θεραπείες, αφού περιλαμβάνει μια ανθρακυκλίνη, ένα σύμπλοκο πλατίνης και μία φθοριοπυριμιδίνη.

ΦΘΟΡΙΟΠΥΡΙΜΙΔΙΝΕΣ ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Λαμβάνοντας υπόψη ότι η θεραπεία των ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του στομάχου επικεντρώνεται όχι μόνο στην αποτελεσματικότητα αλλά και στην ποιότητα ζωής και στην τοξικότητα, σχεδιάστηκαν μελέτες που αντικαθιστούν την ενδοφλέβια χορήγηση της 5-FU με φθοριοπυριμιδίνες χορηγούμενες από το στόματος.

Στη μελέτη REAL-2, ένα από τα κύρια ερωτήματα ήταν εάν η καπεσιταβίνη, ένα προφάρμακο της 5-FU, μπορεί να αντικαταστήσει την ενδοφλέβια χορήγηση της 5-FU. Τα κύρια πλεονεκτήματα από τη χρήση της καπεσιταβίνης είναι το ότι δεν απαιτείται τοποθέτηση κεντρικής φλεβικής γραμμής, αποφεύγοντας έτσι τις επιπλοκές της θρόμβωσης και της λοίμωξης, καθώς και η πολυήμερη νοσηλεία των ασθενών. Οι 1.002 ασθενείς με γαστροοισοφαγικό καρκίνο τυχαίοποιήθηκαν (2X2 τυχαίοποίηση) σε ένα από τα 4 σκέλη της μελέτης με το ECF να αποτελεί το σκέλος αναφοράς. Περίπου το 40% των ασθενών είχαν αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και το 30% πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου.

Η καπεσιταβίνη έδειξε ότι δεν είναι κατώτερη από την 5-FU (HR=0.86, 95% CI: 0.8-0.99) με καλύτερη επιβίωση, μεγαλύτερες ανταποκρίσεις και μικρότερη τοξικότητα, χωρίς όμως σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ζωής.

Πίνακας 3. Μελέτη REAL2:2x2 τυχαίοποίηση διάρκεια χημειοθεραπείας 24 εβδομάδες (8 κύκλοι) - κύκλος 21ημερών

E	Epirubicin 50 mg/m ² iv	E	Epirubicin 50 mg/m ² iv
C	Cisplatin 60 mg/m ² iv	C	Cisplatin 60 mg/m ² iv
F	PVI 5-FU 200 mg/m ² /d iv	X	Capecitabine 625mg/m ² /bd
E	Epirubicin 50 mg/m ² iv	E	Epirubicin 50 mg/m ² iv
O	Oxaliplatin 130mg/m ² iv	O	Oxaliplatin 130mg/m ² iv
F	PVI 5-FU 200 mg/m ² /d iv	X	Capecitabine 625mg/m ² /bd

Πίνακας 4. Μελέτη REAL-2 διάμεση επιβίωση

Θεραπεία	Ολική επιβίωση (μ)	1 έτους επιβίωση (95% CI)	p-value	HR (95% CI)
ECF	9.9	37.7 (31.8-43.6)		1
EOF	9.3	40.4 (34.2-46.5)	0.612	0.96 (0.79-1.15)
ECX	9.9	40.8 (34.7-46.9)	0.389	0.92 (0.76-1.11)
EOX	11.2	46.8 (40.4-52.9)	0.020	0.80 (0.66-0.97)

Το 2006 παρουσιάστηκε επίσης και μία άλλη Κορεατική μελέτη (ML 17032) που σύγκρινε την καπεσιταβίνη με την 5-FU συν σισπλατίνη (FP vs XP) με πρωταρχικό στόχο την PFS¹⁴.

Η PFS ήταν 5.6 μήνες για το XP έναντι 5 μηνών για το FP και η επιβίωση ήταν 10.5 έναντι 9.3 μηνών αντίστοιχα. Οι ανταποκρίσεις ήταν σημαντικά υψηλότερες στο σκέλος του XP (41 έναντι 29% $p=0.03$), χωρίς σημαντικές διαφορές στην τοξικότητα βαθμού 3 ή 4 ανάμεσα στα δύο σκέλη.

Σε νεκτιμώντας τα παραπάνω αποτελέσματα μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η καπεσιταβίνη μπορεί με ασφάλεια να αντικαταστήσει την ενδοφλέβια χορήγηση της 5-FU.

Το επόμενο βήμα σε αυτόν τον τομέα αφορά το S-1, μία τέταρτης γενιάς φθοριοπυριμιδίνη από του στόματος, που αποτελείται από τρεις δραστικές ουσίες: την τεγκαφούρη (FT) που είναι προφάρμακο της 5-FU, την 5-χλωρο-2.4 διϋδροπυριδίνη (CDHP) έναν ισχυρό αναστολέα της διϋδροπυριμιδικής αφυδρογονάσης, του ενζύμου που αδρανοποιεί την 5-FU, και το oteracil-K (OXO) που προφυλάσσει από τη διάρροια, σε αναλογία 1: 0.4: 1.

Το S-1 είναι ένα δραστικό φάρμακο για τη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου, με αντικειμενικές ανταποκρίσεις ως μονοθεραπεία σε μελέτες φάσης II, που κυμαίνονται από 32% έως 49%. Επίσης δύο Ιαπωνικές μελέτες φάσης III η JCOG 9912 (5-FU έναντι Irinotecan +Cisplatin έναντι S-1) με 704 ασθενείς και η SPIRITS (S-1 + Cisplatin έναντι S-1) με 305 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα^{15,16}.

Μετά από διάμεση παρακολούθηση 35 μηνών, η SPIRITS έδειξε ότι ο συνδυασμός πετυχαίνει καλύτερη επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία (13.0 μήνες έναντι 11.0 μήνες; HR=0.77: $p=0,04$) καλύτερο PFS (6 έναντι 4 μηνών, $p<0.0001$) ενώ η JCOG 9912 έδειξε ότι η ετήσια επιβίωση για το S-1 δεν είναι κατώτερη από την 5-FU (47.9% έναντι 44%, $p = 0,034$).

Η πιο συχνή παρενέργεια βαθμού 3 ή 4 στο σκέλος της μονοθεραπείας ήταν η ουδετεροπενία (11%) και δευτερευόντως η ανορεξία (6%), η αναιμία (4%) και η διάρροια (3%). Στο συνδυασμό οι συχνότερες παρενέργειες βαθμού 3 ή 4 ήταν η ουδετεροπενία (40%), η

ανορεξία (30%), η αναιμία (26%) και η ναυτία (11%).

Με βάση αυτά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που αναφέρθηκαν στους Ιάπωνες ασθενείς σχεδιάστηκε μία μελέτη φάσης III (FLAGS) που είχε ως σκοπό να διερευνήσει την αποτελεσματικότητα του S-1 σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε δυτικούς πληθυσμούς ασθενών.¹⁷ Όπως είναι ήδη γνωστό υπάρχει διαφορετική ανοχή ανάμεσα στη λευκή και την κίτρινη φυλή, όσον αφορά το S-1. Αυτή η διαφορετική ανοχή ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς πιθανώς οφείλεται σε παραλλαγές που παρατηρούνται στη συχνότητα των πολυμορφισμών των γονιδίων του κυττοχρώματος P-450, της ενζυματικής οδού που μετατρέπει το προφάρμακο σε δραστική ουσία. Εξαιτίας αυτού του παράγοντα η μεγαλύτερη ανεκτή ημερήσια δόση σε συνδυασμό με σισπλατίνη είναι 80 mg/m² για τους Ιάπωνες και μόνο 50 mg/m² για τους λευκούς.

Ο πρωταρχικός στόχος της FLAGS ήταν η βελτίωση της επιβίωσης στο σκέλος του S-1 γεγονός που δεν αποδείχθηκε από αυτή τη μελέτη, όμως υπήρξαν σημαντικές διαφορές όσον αφορά την τοξικότητα. Οι ασθενείς που έλαβαν 5-FU είχαν μεγαλύτερη συχνότητα αιματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και τοξικούς θανάτους (2.5% (S-1/C) έναντι 4.9% (5-FU/C) ($p < 0.05$) καθώς και θανάτους σχετιζόμενους με μυελοκαταστολή (0.8% (S-1/c) έναντι 2.8% (5-FU/C): $p < 0.05$) (πίνακας 5)¹⁷.

Πρέπει να αναφερθεί επίσης ότι στο σκέλος του S-1 η δόση της πλατίνας ήταν μικρότερη και πιθανώς να είναι και αυτός ένας λόγος των λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών.

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Τη μεγαλύτερη ελπίδα για σημαντικό όφελος στο εγγύς μέλλον, δίνουν οι συνδυασμοί των νέων βιολογικών θεραπειών με τα υπάρχοντα σχήματα πρώτης γραμμής. Ικανός αριθμός βιολογικών παραγόντων, όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR και του HER-2, οι αντιαγγειογενετικοί παράγοντες έναντι του VEGF και μικρά μόρια (TKIs) με αντιαγγειογενετική δράση έχουν δείξει σημαντική δραστηριότητα στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου. Ειδικότερα, πρώιμα δεδομένα από μελέτες φάσης II

Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες από θεραπεία 1ης γραμμής με S-1/c έναντι SFU/C

Βαθμού 3/4 ΑΕ, %	S-1/c (n = 521)	5-FU/C (n = 508)	P Value
Ουδετεροπενία	32.3	63.6	<.01
Με πυρετό ή λοίμωξη	5.0	14.4	<.01
Λευκοπενία	13.7	33.2	<.01
Θρομβοπενία	8.3	13.5	<.01
Αναιμία	20.7	20.9	NS
Καταβολή	12.3	13.2	
Στοματίτις	1.3	13.6	

έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, όσον αφορά στις ανταποκρίσεις και την επιβίωση σε πρώτης ή δεύτερης γραμμής θεραπεία, που συνδυάζει κυτταροτοξικούς παράγοντες με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του EGFR (cetuximab) και του VEGF (bevacizumab)^{18,19,20,21,22,23,24}.

Στηριζόμενοι σε αυτά τα αποτελέσματα, σχεδιάστηκαν τυχαίοποιημένες μελέτες φάσης III που σκοπό έχουν να εξετάσουν την αποτελεσματικότητα των στοχευμένων θεραπειών σε συνδυασμό με τα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα σε πρώτης γραμμής θεραπείες. (πίνακας 6)

Στη μελέτη ToGA (Trastuzumab with Chemotherapy in HER-2 Positive Advanced Gastric Cancer) ελέγχθηκαν 3.807 ασθενείς από 24 χώρες και οι 810 από αυτούς βρέθηκαν θετικοί στο HER-2 (22%) είτε με 3+ στην ανοσοϊστοχημεία είτε με FISH θετική. Η θετικότητα του HER-2 διέφερε ανάλογα με την εντόπιση και τον ιστολογικό υπότυπο του όγκου. Το 33% αφορούσε σε όγκους της γαστροοισοφαγικής συμβολής έναντι 21% αδenoκαρκινωμάτων του στομάχου ($p < 0.001$) και το 32% σε εντερικού τύπου έναντι 6% διαχύτου τύπου και 20% μικτού τύπου καρκινώματα ($p < 0.001$).

Από τους 584 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη οι 290 τυχαίοποιήθηκαν να λάβουν μόνο χημειοθεραπεία για 6 κύκλους καπεσιταβίνη και σισπλατίνη (XP) ή 5-FU και σισπλατίνη (FP) και οι 294 χημειοθεραπεία με προσθήκη του trastuzumab. Το trastuzumab δόθηκε ως την πρόοδο της νόσου. Ο πρωταρχικός στόχος

ήταν η επιβίωση (OS) και δευτερεύοντες στόχοι οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις (ORR), η διάρκεια της ανταπόκρισης, ο χρόνος ως την επιδείνωση και η ασφάλεια.

Τα αποτελέσματα της ToGA έδειξαν ότι η διάμεση επιβίωση στο σκέλος της χημειοθεραπείας με trastuzumab ήταν σαφώς βελτιωμένη συγκρινόμενη με το σκέλος που έλαβε μόνο χημειοθεραπεία: 13,5 ;έναντι 11,1 μηνών ($p=0.0048$; HR 0.74; 95% CI 0.60, 0.91). Οι ανταποκρίσεις (ORR) ήταν 47.3% στο σκέλος H+CT και 34.5% στο σκέλος της χημειοθεραπείας (CT) ($p=0,0017$). Το προφίλ ασφαλείας ήταν παρόμοιο και για τα δύο σκέλη χωρίς να αναφερθούν μη αναμενόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος trastuzumab με χημειοθεραπεία (H+CT). (πίνακας 7) Ασυμπτωματική μείωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας αναφέρθηκε στο 4,6% των ασθενών, που έλαβαν trastuzumab και σε 1,1% στο σκέλος της χημειοθεραπείας, χωρίς όμως διαφορά στο ποσοστό της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας.

Η πρώτη τυχαίοποιημένη μελέτη με αντι-HER2 θεραπεία σε προχωρημένο καρκίνο του στομάχου έδειξε ότι ο συνδυασμός είναι καλύτερος από τη χημειοθεραπεία μόνο και το όφελος στην επιβίωση από την προσθήκη του trastuzumab αποδεικνύει ότι είναι μία νέα, αποτελεσματική και καλά ανεκτή θεραπεία για τους HER2 θετικούς καρκίνους του στομάχου²⁵.

Η στόχευση του μονοπατιού του EGFR με μονοκλωνικά αντισώματα, όπως το cetuximab, έχει αποδειχθεί επιτυχημένη στρατηγική σε όγκους όπως ο κολορθικός καρκίνος και ο καρκίνος κεφαλής – τραχήλου. Στην περίπτωση του γαστρικού καρκίνου η πρόοδος είναι αργή. Το 2005 παρουσιάστηκαν τα πρώτα δεδομένα συνδυασμού χημειοθεραπείας και ενός εξανθρωπισμένου μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του EGFR, του matuzumab. Δύο δόσεις του matuzumab χορηγήθηκαν σε συνδυασμό με ECX και η εβδομαδιαία δόση των 800 mg έδειξε ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική²⁶.

Αργότερα, μία μελέτη φάσης II (FOLCETUX),

Πίνακας 6. Τυχαίοποιημένες μελέτες φάσεως III βιολογικών θεραπειών και χημειοθεραπευτικών σχημάτων στον καρκίνο του στομάχου

TOGA	FP/XP +/- Trastuzumab
EXPAND	XP +/- Cetuximab
REAL 3	EOX +/- Panitumumab
AVAGAST	XP +/- Bevacizumab
LOGIC	CapeOX +/- Lapatinib

Πίνακας 7. ΤοGA: Αιματολογική και μη αιματολογική τοξικότητα

	XP/FP (n=290)		XP/FP+H (n=294)	
	ΣΥΝΟΛΙΚΑ	ΒΑΘΜΟΥ3/4	ΣΥΝΟΛΙΚΑ	ΒΑΘΜΟΥ3/4
ΜΗ-ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΕ				
Ναυτία	63	7	67	7
Έμετος	46	8	50	6
Καταβολή	28	2	35	4
Διάρροια	28	4	37	9
Δυσκοιλιότητα	32	2	26	<1
Αδυναμία	18	3	19	4
Στοματίτις	15	2	24	<1
Απώλεια βάρους	14	2	23	2
Κοιλιακό άλγος	14	1	16	1
ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΕ				
Ουδετεροπενία	57	30	53	27
Εμπ. Ουδετεροπενία	3	3	5	5
Αναιμία	21	10	28	12
Θρομβοπενία	11	3	16	5

χρησιμοποίησε τον συνδυασμό FOLFIRI – cetuximab ως πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο, δίνοντας ανταποκρίσεις της τάξης του 56%, ενώ η τοξικότητα αφορούσε σε βαθμού 3 ή 4 ουδετεροπενία (53.6%) και βαθμού 3 δερματολογική τοξικότητα (17.8%) όπως ήταν αναμενόμενο λόγω της χορήγησης του αντι-EGFR αντισώματος²⁷.

Στην παρούσα φάση βρίσκονται σε εξέλιξη δύο μελέτες φάσης III, η EXPAND (XP +/- Cetuximab) και η REAL 3 (EOX +/- Panitumumab) που διερευνούν το όφελος από την προσθήκη των αντι-EGFR αντισωμάτων στη χημειοθεραπεία του προχωρημένου/μεταστατικού καρκίνου του στομάχου.

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις είναι η χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης όπως το gefitinib, το erlotinib -κυρίως σε φάσης I-II μελέτες- και το lapatinib το οποίο δοκιμάζεται στη μελέτη LOGiC (CapeOx plus lapatinib vs CapeOx plus placebo) σε ασθενείς με HER2 θετικούς όγκους του στομάχου^{28,29}.

Η υπερέκφραση του VEGF είναι γνωστό ότι σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση, αυξημένο ποσοστό υποτροπής και εμφάνισης ηπατικών μεταστάσεων^{30,31}.

Ο ρόλος του bevacizumab, δηλαδή του μονοκλωνικού αντισώματος έναντι του VEGF, ερευνάται από μία μελέτη φάσεως III την AVAGAST που τυχαίοποιεί τους ασθενείς να λάβουν χημειοθεραπεία (Capecitabine + cisplatin + placebo) ή χημειοθεραπεία και bevacizumab (Capecitabine + cisplatin + bevacizumab). Η μελέτη ολοκληρώθηκε τον Δεκέμβριο του 2008 και τα πρώ-

τα αποτελέσματα αναμένονται να ανακοινωθούν το 2010.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία παραμένει ο ακρογωνιαίος λίθος στη θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του στομάχου. Πρόσφατα, αρκετοί νέοι κυτταροτοξικοί παράγοντες, όπως οι ταξάνες, η ιρινοτεκάνη, η οξαλιπλατίνη και η καπσεϊταβίνη, αποδείχθηκαν δραστικοί, επιτρέποντας μας να χορηγούμε πιο αποτελεσματικά σχήματα και καλύτερα προσαρμοσμένα στον κάθε ασθενή. Όμως η επιβίωση μόνο με τη χημειοθεραπεία δεν ξεπερνά τους 12 μήνες, οι πλήρεις ανταποκρίσεις είναι σπάνιες, η διάρκεια των ανταποκρίσεων είναι μικρή και η τοξικότητα συχνά είναι σημαντική.

Η πρόοδος που φαίνεται ότι προκύπτει από τους συνδυασμούς βιολογικών θεραπειών με τα κλασσικά χημειοθεραπευτικά σχήματα είναι σημαντική αν και πολλά ερωτήματα είναι ακόμα αναπάντητα ως προς αυτήν την κατεύθυνση.

Το trastuzumab είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που έδειξε όφελος στην επιβίωση στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου και συνεπώς όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται κατά τη διάγνωση για το HER2.

Τέλος, η δραστηριότητα των αναστολέων του EGFR και των αντιαγγειογενετικών παραγόντων βρίσκεται στην πρώτη γραμμή της κλινικής έρευνας με την ελπίδα να βρεθούν πιο αποτελεσματικές θεραπείες.

ABSTRACT

G. LAMPRODIMOU, A. ATHANASIADIS. Metastatic gastric cancer: new therapeutic perspectives.

Advanced gastric cancer is a major health problem worldwide, with poor prognosis and confined treatment options. About 50% of patients undergo surgery, but even after a curative resection, 60% of patients relapse locally or with distant metastasis. Recently, several new cytotoxic agents have demonstrate activity in metastatic gastric cancer, but progress has been slow and today no combination has pushed overall survival beyond 12 months. The main hope for significant improve in survival, in the near future, to this group of patients offers the combination of new targeted biological agents with existing chemotherapy first line regimens. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):166-174, 2009.**

Key words: gastric cancer, chemotherapy, biological agents

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Muñoz N, Franceschi S. Epidemiology of gastric cancer and perspectives for prevention. *Salud publica Mex* 1997; 39:318-330
2. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF, Patterns of cancer incidence, mortality and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. *J Clin Oncol* 2006; 24:2139-2150
3. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al., Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006;24:2903-2909
4. Webb A, Cunningham D, Scarffe J H, et al., Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* (1997);15(1):pp.261-267.
5. Ross P, Nicolson M, Cunningham D., et al., Prospective randomized trial of comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* (2002);20(8):pp1,996-2,004.
6. Roth AD, Mailbach R, Falk S, et al. Docetaxel-cisplatin-5-FU (TCF) versus docetaxel-cisplatin (TC) versus epirubicin-cisplatin-5-FU (ECF) as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *J Clin Oncol* 2004;22:318s
7. Moiseyenko V M, Aiani J A, Tjulandin S A, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin (C) and 5-fluorouracil (F) to CF in patients with metastatic gastric adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings (2005);23: Abstract 4002.
8. Dank M, Zaluski J, Barone C, et al., Randomized phase III trial of irinotecan (CPT-11) + 5-FU/folinic acid (FA) vs CDDP + 5-FU in first-line advanced gastric cancer patients, *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings (2005);23: Abstract 4003.
9. Louvet C, Andre T, Tigaud JM, et al. Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20:54543-4548
10. Lordick F, Lorenzen S, Stollfuss J, et al. Phase II study of weekly oxaliplatin plus infusional fluorouracil and folinic acid (FUFOX) as first-line treatment in metastatic gastric cancer. *Br J Cancer* 2005;93:190-194.
11. Al Batran S, Hartmann J, Probst S, et al., Fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) as first-line therapy for patients with advanced gastric cancer. *J. Clin. Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (2006);24: Abstract LBA4016
12. De Vita F, Orditura M, Matano E et al. A phase II study of biweekly oxaliplatin plus infusional 5-FU and folinic acid (FOLFOX-4) as first-line treatment of advanced gastric cancer patients. *Br J Cancer* 2005;92:1644-1649.
13. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al., Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46
14. Kang Y, Kang WK, Shin DB, et al., Randomized phase III trial of capecitabine / cisplatin (XP) vs. continuous infusion of 5-FU/ cisplatin (FP) as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: efficacy and safety results. Proceedings of the 42nd Annual Meeting of American Society of Clinical Oncology; 2006 June 1-5; Chicago, USA. Alexandria: American Society of Clinical Oncology, 2006:18s
15. Koizumi W, Narahara H, Hara T, et al., S-1 plus cisplatin versus S-1 alone for first-line treatment of advanced gastric cancer (SPIRITS trial): a phase III trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:215-221
16. Boku N, Yamamoto S, Shirao K et al. Randomized phase III study of 5-fluorouracil alone versus combination of irinotecan and cisplatin versus S-1 alone in advanced gastric cancer (JCOG9912). *J Clin Oncol* 2007;25:965S. Abstract LBA4513a.
17. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, et al., Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 (CS) with cisplatin/5-FU (CF) as first-line therapy in patients

- with advanced gastric cancer (FLAGS). Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium; 2009 January 15-17; San Francisco, USA
18. Lordick F, Lorenzen S, Hegewisch-Becker S et al. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5FU/FA (FUFOX) in 1st line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *J Clin Oncol* 2007;25:4526a.
 19. Moehler MH, Trarbach T, Seufferrlein T et al. Cetuximab with irinotecan/FA/5FU as first-line treatment in advanced gastric cancer: Preliminary results of a non-randomized multicenter AIO phase II study. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-28, 2007.
 20. Taberero J, Macarulla T, Ramos FJ, Baselga J. Novel Targeted Therapies in the Treatment of Gastric and Esophageal Cancer. *Ann Oncol* 2005; 16 (11):1740-1748.
 21. Stein A, Al Batran SE, Arnold D et al. Cetuximab with irinotecan as salvage therapy in heavily pretreated patients with metastatic gastric cancer. Presented at the American Society of Clinical Oncology Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, FL, January 25-28, 2007.
 22. Iqbal S, Goldman B, Lenz HJ et al. S0413: A phase II SWOG study of GW572016 (lapatinib) as first-line therapy in patients with advanced or metastatic gastric cancer. *J Clin Oncol* 2007;25:4621a-23. Cortes-Funes H, Rivera F, Ales I et al. Phase II of trastuzumab and cisplatin in patients with advanced gastric cancer with HER2/neu overexpression/amplification. *J Clin Oncol* 2007;4613a.
 23. Enzinger PC, Fidias P, Stuart K et al. Phase II study of bevacizumab and docetaxel (AVATAX) in metastatic esophageal and gastric cancer. *Ann Oncol* 2006;17ix310:1078PDa.
 24. Shah MA, Ramanathan RK, Ilson DH et al. Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:5201-5206
 25. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung et al. Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC) *J Clin Oncol* 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 18S (June 20 Supplement), 2009: LBA4509
 26. Rao S, Starling N, Benson M, et al. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings (2005);23: Abstract 4028
 27. Pinto C, Fabio F, Siena S, et al., Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18:510-517
 28. Doi T, Koizumi W, Siena S, et al. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (2006);24: Abstract 1036.
 29. Dragovich T, McCoy S, Cecilia M. et al. *Journal of Clinical Oncology*, Vol 24, No 30 (October 20), 2006: pp. 4922-4927
 30. Takahashi Y, Cleary KR, Mai M et al. Significance of Vessel Count and Vascular Endothelial Growth Factor and Its Receptor (KDR) in Intestinal-Type Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 1996; 2 (10): 1679-1684.
 31. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T. Correlation Between Expression of Vascular Endothelial Growth Factor and Tumor Vascularity, and Patient Outcome in Human Gastric Carcinoma. *J Clin Oncol* 1997; 15 (2):826-832.

Αυξητικοί παράγοντες των κοκκιοκυττάρων και ακτινοθεραπεία

Δ. Βόμβας¹, Π. Μπουντούρης², Χ. Θεοδωροπούλου², Ε. Δερμιτζιώτη², Α. Βήχα^{2,3}, Ε. Παπαδημητρίου², Δ. Καρδαμάκης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η εμφάνιση ουδετεροπενίας αποτελεί μία από τις παρενέργειες που παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ριζική ή ανακουφιστική ακτινοθεραπεία. Η σπουδαιότητά της έγκειται στο ότι εκτός από τον κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων, πιθανόν να προκαλέσει τη μη προγραμματισμένη διακοπή της ακτινοθεραπείας, γεγονός που συνδέεται με μείωση της πιθανότητας τοπικού ελέγχου της νόσου. Ο βαθμός της ουδετεροπενίας επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως η ανατομική περιοχή που ακτινοβολείται, το μέγεθος των ακτινοθεραπευτικών πεδίων, η ακτινοθεραπευτική τεχνική που εφαρμόζεται, η συνολική δόση ακτινοβολίας στην οποία εκτίθεται ο μυελός των οστών, η προηγηθείσα χημειοθεραπεία και η χορήγηση ταυτόχρονης ακτινο-χημειοθεραπείας. Η ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας αντιμετωπίζεται είτε με την προσωρινή διακοπή της ακτινοθεραπείας ή με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων. Από τις διαθέσιμες δημοσιευμένες μελέτες προκύπτει ότι η χορήγηση αυτών των παραγόντων παράλληλα με την ακτινοθεραπεία αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία της ουδετεροπενίας, μειώνοντας σε μεγάλο βαθμό τις μη προγραμματισμένες διακοπές του ακτινοθεραπευτικού σχήματος. Το άρθρο αυτό επιχειρεί ανασκόπηση των δεδομένων που αναφέρονται στη χρήση των αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας που προκαλείται από την ακτινοθεραπεία, όταν χορηγείται μόνη της ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):175-183.**

Λέξεις-κλειδιά: ακτινοθεραπεία, ουδετεροπενία, αυξητικοί παράγοντες κοκκιοκυττάρων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ουδετεροπενία αποτελεί σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή της ακτινοθεραπείας που μπορεί να οδηγήσει σε εμπύρετη ουδετεροπενία (ΕΟ), νοσηλεία και καθυστέρηση στην ολοκλήρωση της θεραπείας. Η εμφάνισή της παρατηρείται κυρίως όταν εφαρμόζουμε

εκτεταμένα πεδία ακτινοθεραπείας, όταν στο πεδίο της θεραπείας συμπεριλαμβάνεται σημαντικό ποσοστό ενεργού μυελού των οστών ή όταν συνδυάζεται με χημειοθεραπεία^{1,2}. Σαν ΕΟ ορίζουμε την κατάσταση όπου η θερμοκρασία στη μασχάλη υπερβαίνει τους 38°C για διάρκεια μεγαλύτερη της μιας ώρας, με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων μικρότερο των 500/μλ. Η ΕΟ αποτελεί επείγουσα ογκολογική κατάσταση και χρήζει στενής παρακολούθησης, χορήγησης αντιβιοτικών και πιθανόν νοσηλείας. Σε ποσοστό 50-70% των ασθενών που θα εμφανίσουν αυτήν την επιπλοκή δεν υπάρχει κλινική ή εργαστηριακή επιβεβαίωση λοίμωξης, σε ποσοστό 20-30% υπάρχει μόνο κλινική διάγνωση και μόνο σε ποσοστό 10-20% υπάρχει εργαστηριακή επιβεβαίωση, κυρίως βακτηριαμίας. Η προσέγγιση περιλαμβάνει ιστορικό και κλινική εξέταση, πλήρη

¹Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής-Ογκολογίας & ³Ογκολογικό Τμήμα ²Ιατρικού Τμήματος Πανεπιστημίου Πατρών Τμήμα Φαρμακευτικής, ²Σχολή Επιστημών Υγείας Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιούπολις 26500 Ρίον
Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αν. Καθηγητής Δημήτριος Καρδαμάκης, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής-Ογκολογίας, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών, Πανεπιστημιούπολη 26500 Ρίον, Τηλ.: 2610 999 540, Fax: 2610 994 475
e-mail: d.kardamakis@yahoo.gr
kardim@med.upatras.gr

αιματολογικό έλεγχο, γενική ούρων, καλλιέργειες αίματος και ούρων και απλή ακτινογραφία θώρακος. Αμέσως μετά τη λήψη των υλικών για καλλιέργεια, γίνεται χορήγηση αντιβιοτικών εμπειρικά³.

Η ανατομική περιοχή που ακτινοβολείται και κατ' επέκταση το ποσοστό του συνολικού όγκου του μυελού των οστών που εκτίθεται στην ακτινοβολία, η ακτινοθεραπευτική τεχνική που χρησιμοποιείται (τεχνική μανδύα, νευράξονα, κυτίου), καθώς και η συνδυασμένη ακτινο-χημειοθεραπεία φαίνεται να αποτελούν παράγοντες, οι οποίοι σχετίζονται σε κάποιο βαθμό με την εμφάνιση της ουδετεροπενίας. Ο επαναποικισμός της μυελικής κοιλότητας και η αποκατάσταση της ενεργού αιματοποίησης της συγκεκριμένης περιοχής μπορεί να χρειαστεί αρκετά χρόνια όταν αυτή εκτίθεται σε μέση δόση ακτινοβολίας. Για υψηλές δόσεις ακτινοβολίας, το μυελικό στρώμα θα εμφανίσει μόνιμη απλασία, σε αντίθεση με τη βλάβη που προκαλούν τα μυελοτοξικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, η οποία αφορά μεν σε όλη την έκταση του μυελού των οστών, αλλά συνήθως αποκαθίσταται σε μερικές εβδομάδες⁴. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που προσπαθούν να προβλέψουν την αναγέννηση του αιματοποιητικού ιστού σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία. Για παράδειγμα, αυτό μπορεί να γίνει με τον προσδιορισμό και την ανάλυση του επιπέδου των κυττάρων CD34+ στο περιφερικό αίμα και ανάλογα να οριστεί το θεραπευτικό πλάνο. Προκύπτει ότι ο προσδιορισμός των κυττάρων CD34+ μετά από τη χορήγηση ακτινοθεραπείας αποτελεί χρήσιμο προγνωστικό δείκτη⁵.

Η ΕΟ συνήθως παρατηρείται σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυασμένη ακτινο-χημειοθεραπεία, με φάρμακα που προκαλούν μεγάλου βαθμού μυελοκαταστολή, όπως η δοξορουμπικίνη. Σε ανασκόπηση της EORTC που δημοσιεύθηκε το 2008 προσδιορίζεται η πιθανότητα που έχουν γυναίκες με καρκίνο του μαστού που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία να εμφανίσουν ΕΟ, και προτείνεται η προφυλακτική χορήγηση αυξητικού παράγοντα των κοκκιοκυττάρων (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) σε ασθενείς που ενέχουν κίνδυνο εμφάνισης ΕΟ μεγαλύτερο του 20%⁶. Ανάλογη μελέτη με τη μορφή της ανασκόπησης, της μετα-ανάλυσης ή των κατευθυντήριων οδηγιών για το πότε πρέπει να χορηγείται G-CSF σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία δεν υπάρχει. Εξαιρέση αποτελεί η ανανεωμένη έκδοση των κατευθυντήριων οδηγιών της ASCO του 2006, όπου αναφέρεται η προφυλακτική χορήγηση G-CSF για την αποτροπή της ΕΟ που εκτείνονται σε υψηλές δόσεις ολοσωματικής ακτινοθεραπείας⁷.

Η ουδετεροπενία αποτελεί μια από τις αιτίες των διακοπών της ακτινοθεραπείας. Από αρκετά ακτινοβιο-

λογικά και κλινικά δεδομένα έχει φανεί η σπουδαιότητα της αποφυγής των μη προγραμματισμένων διακοπών της ακτινοθεραπείας για τη μεγιστοποίηση της αποτελεσματικότητάς της. Για το λόγο αυτό, καταβάλλεται προσπάθεια να μειωθεί όσο το δυνατόν περισσότερο ο βαθμός της συγκεκριμένης παρενέργειας, κυρίως με εφαρμογή κατάλληλης ακτινοθεραπευτικής τεχνικής και με χορήγηση των αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων, όπως αναφέρεται παρακάτω.

ΑΚΤΙΝΟΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΗ ΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΙΟΝΤΙΖΟΥΣΑΣ ΑΚΤΙΝΟΒΟΛΙΑΣ ΣΤΟΝ ΑΙΜΑΤΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟ

Η βιολογική δράση της ιοντίζουσας ακτινοβολίας που χρησιμοποιούμε στην ακτινοθεραπεία είναι αποτέλεσμα του φαινομένου του ιοντισμού, το οποίο αποτελεί το έναυσμα για σειρά φυσικοχημικών αντιδράσεων και βιολογικών φαινομένων στο κύτταρο. Η δράση αυτή στις ανόργανες και οργανικές ενώσεις μπορεί να είναι άμεση, δηλαδή απευθείας πάνω στο μοριακό σχηματισμό του κυττάρου, ή έμμεση, με το σχηματισμό εξαιρετικά δραστηρίων βραχύβιων οξειδωτικών ενώσεων, των ελευθέρων ριζών. Η έκταση των βιολογικών φαινομένων της ακτινοβολίας στους ιστούς έχει άμεση σχέση με το χρόνο έκθεσης, τη φύση, την 'ποιότητα' και την 'ποσότητα' της ακτινοβολίας⁸. Βέβαια δεν παρουσιάζουν όλοι οι ιστοί την ίδια ανταπόκριση στην ακτινοβολία. Υπάρχουν ιστοί που είναι ανθεκτικοί και ιστοί που είναι ευαίσθητοι στην ακτινοβολία. Ιδιαίτερα ευαίσθητοι είναι οι ιστοί που χαρακτηρίζονται από έντονη μιτωτική δραστηριότητα, με κύριο εκπρόσωπο τον αιματοποιητικό ιστό.

Ο αιματοποιητικός ιστός εντοπίζεται κυρίως στο μυελό των οστών, με ποσοστό περίπου 60% να βρίσκεται στα οστά της πυέλου και των σπονδύλων, και το υπόλοιπο στις πλευρές, στα οστά του κρανίου, στο στέρνο, στα μηριαία και στα βραχιόνια οστά^{9,10}. Στον πίνακα 1 φαίνεται η ποσοστιαία κατανομή του μυελού των οστών στους ενήλικες. Τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από τα αρχέγονα αιματοποιητικά κύτταρα που πολλαπλασιάζονται, ωριμάζουν και διαφοροποιούνται. Τα αρχέγονα αυτά κύτταρα είναι εξαιρετικά ακτινοευαίσθητα. Όταν σημαντικό ποσοστό της συνολικής επιφάνειας του σώματος εκτίθεται σε ακτινοβολία (ακτινοβόληση νευράξονα, ολοσωματική ή ημισωματική ακτινοβολία) ή στο πεδίο ακτινοθεραπείας περιλαμβάνονται οστά πλούσια σε μυελό των οστών, όπως τα λαγόνια, έχουμε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση μυελοτοξικότητας. Όταν ακτινοβολείται λιγότερο από το 10-15% του συνολικού όγκου του μυελού των οστών, προκαλείται μόνιμη απλασία του τμήματος αυτού εάν η δόση της ακτινοβολίας είναι μεγαλύτερη των 30 Gy

Πίνακας 1. Ποσοστιαία κατανομή του μυελού των οστών στον ενήλικα.

ΑΝΩ ΤΟΥ 10%	ΚΑΤΩ ΤΟΥ 10%
Λαγόνια οστά 22%	Πλευρές 8%
Ιερό οστού 14%	Ωμοπλάτη 5%
ΘΜΣΣ 14%	Μηριαίο οστού 4%
Οστά κρανίου 12%	ΑΜΣΣ 3%
ΟΜΣΣ 11%	Στέρνο 2%
	Βραχιόνιο οστού 1%
	Κλείδα 1%
	Κάτω γνάθος 1%

ΑΜΣΣ αυχενική μοίρα σπονδυλικής στήλης
 ΘΜΣΣ θωρακική μοίρα σπονδυλικής στήλης
 ΟΜΣΣ οσφυϊκή μοίρα σπονδυλικής στήλης

με κλασσική κλασματοποίηση, ή εάν είναι μεγαλύτερη των 20 Gy με εφ' άπαξ δόση¹¹. Εάν ανασταλεί μετά από ακτινοβολία η λειτουργία του 10-25% του συνολικού όγκου του μυελού των οστών, το υπόλοιπο τμήμα που δεν εκτέθηκε σε ακτινοβολία απαντά με αύξηση του πληθυσμού των αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων. Στην περίπτωση αυτή, ο μυελός των οστών είναι δυνατό να επιτύχει την αναγέννησή του, διότι οι αντισταθμιστικές διαδικασίες είναι ικανές να ανταποκριθούν στις απαιτήσεις της αιματοποίησης. Όταν όμως εκτίθεται σε ακτινοβολία συνολικός όγκος του μυελού των οστών μεγαλύτερος του 25% του συνολικού του όγκου, παρατηρείται μόνιμη απλασία, ακόμα και σε δόσεις παρόμοιες με αυτές που χορηγούμε στην καθ' ημέρα κλινική πράξη¹².

Η πλειοψηφία των ακτινοθεραπευτικών σχημάτων έχουν συγκεκριμένη ολική χρονική διάρκεια και επιτρέπουν προκαθορισμένα διαλείμματα χωρίς τον κίνδυνο τοπικής υποτροπής. Τα κλασσικά σχήματα περιλαμβάνουν 5 συνεχόμενες, ημερήσιες συνεδρίες, ακολουθούμενες από διάλειμμα 2 ημερών και για συνολικό χρονικό διάστημα που ποικίλει από 1 έως 7,5 εβδομάδες, ανάλογα με την ιστολογική εικόνα της νεοπλασματικής νόσου και το προσδοκώμενο ακτινοθεραπευτικό αποτέλεσμα (ίση ή βελτίωση της ποιότητας ζωής). Αρκετές κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι οι μη προγραμματισμένες διακοπές της ριζικής ακτινοθεραπείας σχετίζονται με μείωση της πιθανότητας τοπικού ελέγχου της νόσου σε περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, τραχήλου της μήτρας, του πνεύμονα και κεφαλής-τραχήλου¹³⁻¹⁶. Υπολογίζεται ότι για τα καρκινώματα κεφαλής-τραχήλου, κλινική οντότητα για την οποία υπάρχουν αρκετά δεδομένα,

μη προγραμματισμένη διακοπή μιας ημέρας έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση στον τοπικό έλεγχο της νόσου κατά 1.4%. Η αύξηση του αριθμού των διαλειμμάτων συνδέεται αναμφίβολα με αρνητική έκβαση της θεραπείας. Βασισμένοι σε δεδομένα της ακτινοβιολογίας και παθολογοανατομίας των όγκων, πιθανολογείται ότι κατά τα μη προγραμματισμένα διαλείμματα της ακτινοθεραπείας τα καρκινικά κύτταρα πολλαπλασιάζονται και επιδιορθώνουν τις υποθανατηφόρες τους βλάβες, με αποτέλεσμα τον επαναποικισμό του όγκου^{17,18}. Η 'απώλεια' δόσης που προκύπτει από αυτά τα μη προγραμματισμένα διαλείμματα είναι δυνατό να υπολογιστεί με τη χρήση ειδικών εξισώσεων που βασίζονται σε ποικίλα ακτινοβιολογικά μοντέλα. Ο υπολογισμός αυτός έχει σαν σκοπό τον ακριβή προσδιορισμό της επιπλέον δόσης ακτινοβολίας που πρέπει να χορηγήσουμε ώστε να πετύχουμε το ίδιο θεραπευτικό αποτέλεσμα με τη δόση που θα χορηγούσαμε πριν το διάλειμμα της θεραπείας^{19,20}.

Οι συνδυασμένες θεραπείες αποτελούν πλέον κοινή θεραπευτική πρακτική παγκοσμίως για τα καρκινώματα κεφαλής-τραχήλου, τραχήλου της μήτρας, του πνεύμονα (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό), του μαστού, του ορθού-πρωκτού, για τους πρωτοπαθείς όγκους του εγκεφάλου, καθώς και για πλειάδα άλλων νεοπλασιών²¹⁻²⁶. Αυτός ο συνδυασμός συνεπάγεται αύξηση του θεραπευτικού αποτελέσματος λόγω συνεργικής δράσης των διαφόρων θεραπειών, αλλά συνεπάγεται και αυξημένη τοξικότητα. Η τοξικότητα αυτή ενδέχεται να είναι ήπια ή σοβαρή, αναστρέψιμη ή εμμένουσα για αρκετό χρονικό διάστημα. Υπάρχουν ειδικές κλίμακες ταξινόμησης της οξείας αιματολογικής τοξικότητας σε 4 βαθμούς, που παρουσιάζονται στον πίνακα 2²⁷. Παράμετροι που συνδέονται με τη χημειοθεραπεία είναι το είδος του φαρμάκου, η δόση, η συχνότητα χορήγησης, ο αριθμός των κύκλων που έχουν χορηγηθεί και ο συνδυασμός με άλλα φάρμακα. Στον πίνακα 3 παρατίθενται τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα ανάλογα με το βαθμό μυελοκαταστολής που προκαλούν³. Το τοξικό αποτέλεσμα σχετίζεται επίσης με την ηλικία του ασθενούς, τις εφεδρείες του μυελού και τη φαρμακοκινητική – βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου²⁸.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, σκοπός του κάθε ακτινοθεραπευτή-ογκολόγου πρέπει να είναι η αποφυγή των μη προγραμματισμένων διακοπών της θεραπείας λόγω ουδετεροπενίας ή έστω η μείωση της διάρκειας τους, ειδικά στην περίπτωση της ριζικής ακτινοθερα-

Πίνακας 2. Κλίμακα οξείας αιματολογικής τοξικότητας (λευκών αιμοσφαιρίων) της RTOG (Radiation Therapy Oncology Group).

Βαθμός	0	1	2	3	4
Λευκά αιμοσφ.	≥4000	3000<4000	2000<3000	1000<2000	<1000
ουδετερόφιλα	≥1900	1500<1900	1000<1500	500<1000	<500 ή σήψη

Πίνακας 3. Μυελοτοξικά χημειοφάρμακα.

Μεγάλου βαθμού τοξικότητα	Μέτριου-μικρού βαθμού τοξικότητα
Ακτινομυκίνη D	5-Φθοριοουρακίλη
Καρβοπλατίνη	Καπεσιταμπίνη
Ταξάνες	Σισπλατίνη
Ετοποσιδή	Μπλεομυκίνη
Ανθρακυκλίνες	Ara-C
Μεθοτρεξάτη (υψηλές δόσεις)	
Προκαρβαζίνη	
Βινβλαστίνη	
Μιτομυκίνη C	
Νιτροζουρία	
Ντακαρβαζίνη	
Αλκυλιωτικοί παράγοντες	

πείας. Αυτό σήμερα είναι εφικτό είτε με μείωση της δόσης της ακτινοβολίας που λαμβάνει ο μυελός των οστών, ή με χορήγηση αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων στην περίπτωση που η αιματολογική τοξικότητα είναι σοβαρή και εμμένουσα.

Η υπόθεση ότι μειώνοντας τη δόση που λαμβάνει ο μυελός των οστών θα μειώσουμε και την πιθανότητα εμφάνισης αιματολογικής τοξικότητας βασίζεται σε κλινικά δεδομένα. Η εφαρμογή σύμμορφων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών όπως εκείνη της ακτινοβόλησης με δέσμη διαμορφούμενης έντασης (intensity-modulated radiation therapy, IMRT) αποτελεί σύγχρονη στρατηγική για τη μείωση της δόσης που λαμβάνει ο μυελός των οστών^{29,30}. Αναδρομική μελέτη των Bricey και συν. αναφέρει μείωση της οξείας αιματολογικής τοξικότητας που καταγράφηκε σε γυναίκες ασθενείς με γυναικολογικό καρκίνο όταν υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία πυέλου με τεχνική IMRT και χημειοθεραπεία, σε σύγκριση με την τοξικότητα που προκαλεί η κλασική τεχνική των τεσσάρων πεδίων³¹. Παρόμοια αποτελέσματα παρουσιάζουν οι Loren και συν. σε τρεις μελέτες με ασθενείς με καρκίνο του πρωκτού ή γυναικολογικό καρκίνο, που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη ακτινο-χημειοθεραπεία πυέλου με την τεχνική IMRT³²⁻³⁴.

ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΤΩΝ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ ΠΟΥ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ ΥΠΟ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η χρήση των αυξητικών παραγόντων αποτελεί

ένα πολύ σημαντικό όπλο στα χέρια των ογκολόγων, διευκολύνοντας την περάτωση του χημειοθεραπευτικού ή του ακτινοθεραπευτικού σχήματος, μειώνοντας τις παρενέργειες και βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής των ασθενών^{35,36}. Υπάρχουν και κάποιες μελέτες που υποστηρίζουν τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων προληπτικά^{37,38}. Στη χώρα μας κυκλοφορούν τρία φαρμακευτικά σκευάσματα αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων, τα οποία είναι στη διάθεση των ογκολόγων για την πρόληψη ή τη συμπτωματική θεραπεία της ουδετεροπενίας. Η φιλγραστίμη (filgrastim) και η λενογραστίμη (lenograstim) είναι ανασυνδυασμένες γλυκοπρωτεΐνες (r-HuG-CSF) ισοδύναμες με τον G-CSF του ανθρώπου. Τα δύο αυτά προϊόντα διαφέρουν μόνο ως προς τη γλυκολίωση του μορίου τους. Η πεγκφιλγραστίμη (pegfilgrastim) είναι παράγωγο της φιλγραστίμης μετά από σύζευξη της με πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG), η οποία σταθεροποιεί το μόριο αυξάνει και τη διάρκεια δράσης του φαρμάκου³⁹. Μεταξύ των τριών αυτών παραγόντων δεν παρατηρούνται ιδιαίτερες διαφορές όσον αφορά στη δράση και στις ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χρήση τους βέβαια απαιτεί εμπειρία και ιδιαίτερη προσοχή. Στο παρελθόν κυκλοφορούσε και η μολγραστίμη (molgrastim) η οποία είναι ο ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης του σχηματισμού αποικιών κοκκιοκυττάρων και μακροφάγων (granulocyte and macrophage colony stimulating factor, GM-CSF), όμως αποσύρθηκε λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών⁴⁰. Στις ΗΠΑ κυκλοφορεί και ένας νέος παράγοντας, η σαργραμοστίμη (sargramostim), η οποία είναι ο ανθρώπινος ανασυνδυασμένος GM-CSF και έχει πάρει ένδειξη χορήγησης στην οξεία μυελοειδή λευχαιμία και σε ορισμένες περιπτώσεις μεταμόσχευσης αιματοποιητικών κυττάρων. Στον πίνακα 4 φαίνεται η χρωμοσωματική εντόπιση και η πηγή παραγωγής των αυξητικών παραγόντων στον οργανισμό⁴¹.

Φιλγραστίμη

Η φιλγραστίμη είναι ανασυνδυασμένος μεθειονυλο-ανθρώπινος αυξητικός παράγοντας (re-metHu-GSF). Η δράση της είναι εκλεκτική και επάγει τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των ουδετεροφίλων. Έχει ένδειξη για μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας και της συχνότητας των εμπύρετων επιπλοκών της σε

Πίνακας 4. Χρωμοσωματική εντόπιση και πηγή παραγωγής των αυξητικών παραγόντων.

Αυξητικός παράγοντας	Μοριακό βάρος	Χρωμόσωμα	Πηγή
G-CSF	18	17q 11.2-21	Μονοκύτταρα, ενδοθήλιο
M-CSF	40-50	5q 23-31	Μονοκύτταρα, ενδοθήλιο, κύτταρα T
GM-CSF	14-35	5q 23-31	Μονοκύτταρα, ενδοθήλιο, κύτταρα T

ασθενείς που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία για κακοήγη νόσο εκτός του μυελού των οστών, ή που υφίστανται αυτόλογη ή αλλογενή μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ο οστικός πόνος, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε υψηλή δοσολογία. Σπανιότερα αναφέρονται ναυτία ή έμετος, αλωπεκία, διάρροια, πυρετός, κόπωση, κεφαλαλγία, στοματίτιδα, δερματικά εξανθήματα. Μπορεί να παρατηρηθεί παροδική αύξηση των ηπατικών ενζύμων, του ουρικού οξέος και της γαλακτικής αφυδρογονάσης. Παρατηρείται διόγκωση του σπληνός στο 30% των ασθενών. Η συνιστώμενη δοσολογία είναι 5 mcg/kg ημερησίως, σε εφάπαξ υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση. Συνήθης διάρκεια θεραπείας είναι 14 ημέρες και η μέγιστη 28 ημέρες. Δεν ενδείκνυται να χορηγείται ταυτόχρονα με τη χημειοθεραπεία, αλλά 24 ώρες πριν ή μετά. Δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια του φαρμάκου σε νεοπλασίες της μυελικής σειράς (μυελοδυσπλασίες, λευχαιμίες), όπου δε συνιστάται η χορήγησή του. Η ασφάλεια της χορήγησης της ουσίας ταυτόχρονα με χημειοθεραπευτικά με αθροϊζόμενη μυελοτοξικότητα έναντι των αιμοπεταλίων (νιτροζουρία, μιτομυκίνη) δεν έχει αποδειχθεί, είναι μάλιστα ενδεχόμενο να την ενισχύει³⁹.

Λενογραστίμη

Η λενογραστίμη είναι ανασυνδυασμένος ανθρώπινος παράγοντας διέγερσης των κοκκιοκυττάρων (re-HuG-CSF). Έχει ένδειξη για μείωση της πιθανότητας εμφάνισης της ουδετεροπενίας σε ασθενείς με μη μυελική κακοήθεια που υποβάλλονται σε κυτταροτοξική θεραπεία, η οποία ακολουθείται από μεταμόσχευση του μυελού των οστών, και για κινητοποίηση αρχέγονων αιματοποιητικών κυττάρων περιφερικού αίματος. Δε συνιστάται η χορήγηση της πριν και 24 ώρες μετά τη χορήγηση κυτταροστατικών. Η συνιστώμενη δόση είναι 150μg/m². Οι ανεπιθύμητες παρενέργειες είναι παρόμοιες με αυτές της φιλγραστίμης³⁹.

Πεγκυλιωμένη φιλγραστίμη

Ο τρίτος αυξητικός παράγοντας που διαθέτουμε είναι η πεγκυλιωμένη φιλγραστίμη. Πρόκειται για πεγκυλιωμένη μορφή του αυξητικού παράγοντα φιλγραστίμη. Ο μηχανισμός δράσης της είναι παρόμοιος με της φιλγραστίμης με τη διαφορά ότι η φαρμακοτεχνική της μορφή εμποδίζει την ταχεία απέκκρισή του μορίου, διατηρώντας τη στάθμη του φαρμάκου υψηλή για μεγάλο χρονικό διάστημα. Έχει ένδειξη για μείωση της διάρκειας της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που ακολουθούν κυταροτοξική χημειοθεραπεία για την αντιμετώπιση κακοήθους νόσου, με εξαίρεση τη

χρόνια μυελογενή λευχαιμία και τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι σκελετικοί πόνοι, πόνος στο σημείο της έγχυσης, κεφαλαλγία, μυαλγίες, αρθραλγίες. Η συνιστώμενη δόση είναι 6mg σε κάθε κύκλο θεραπείας³⁹.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΣΦΑΛΕΙΑ ΤΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΚΟΚΚΙΟΚΥΤΤΑΡΩΝ

Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες με ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία και εμφάνισαν ουδετεροπενία, η οποία αντιμετωπίστηκε με τη χορήγηση αυξητικών παραγόντων. Αρκετές από τις μελέτες αυτές αναφέρονται σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία με εκτεταμένα πεδία, για παθήσεις όπως τα λεμφώματα (τεχνική τύπου μανδύα) ή το μυελοβλάστωμα του εγκεφάλου (ακτινοβόληση νευράξονα).

Ο MacManus και συν. σε μελέτη τους περιγράφουν 4 περιστατικά ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους εγκεφάλου που υποβλήθηκαν σε ακτινοβόληση νευράξονα και εμφάνισαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας ουδετεροπενία (WBC<1.5x10⁹). Στους ασθενείς χορηγήθηκε υποδορίως G-CSF και παρατηρήθηκε ταχεία αύξηση του αριθμού των ουδετεροφίλων σε όλους τους ασθενείς, χωρίς να καταγραφεί οποιαδήποτε ανεπιθύμητη ενέργεια⁴². Σε παρόμοια μελέτη των ίδιων ερευνητών επιβεβαιώνονται τα θετικά αποτελέσματα και η ασφάλεια της χορήγησης G-CSF για την αντιμετώπιση της ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία³⁷.

Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνονται και σε μελέτη των Knox και συν. ασθενείς που έπασχαν από νόσο του Hodgkin, παράλληλα με την ακτινοθεραπεία λάμβαναν υποδορίως φιλγραστίμη, με αποτέλεσμα αύξηση των ουδετεροφίλων, περάτωση του ακτινοθεραπευτικού σχήματος στον προγραμματισμένο χρόνο και εμφάνιση ήπιων παρενεργειών, κυρίως μυοσκελετικών πόνων³⁸.

Σε μεγάλη μελέτη με 122 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για νόσο του Hodgkin με εκτεταμένα πεδία και χημειοθεραπεία με MOPP(mechlorethamine, vincristine, prednisone, procarbazine) ή ABVD (doxorubicin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine), χορηγήθηκε παράλληλα GM-CSF. Σοβαρή ουδετεροπενία σταδίου III ήταν σπάνια και μόνο σε δύο περιπτώσεις απαιτήθηκε η διακοπή της θεραπείας⁴³.

Καναδική μελέτη αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της χορήγησης φιλγραστίμης, σε γυναίκες με καρκίνο ωθηκών που υποβλήθηκαν σε συνδυασμένη ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν 16 ασθενείς που έλαβαν 2

- 6 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα και παράλληλα υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία στην περιοχή της πυέλου και της κοιλίας. Συγκριτικά με ομάδα μαρτύρων (31 ασθενείς) που υποβλήθηκαν σε παρόμοια θεραπεία αλλά χωρίς τη χορήγηση G-CSF, διακοπές της θεραπείας λόγω ουδετεροπενίας παρατηρήθηκαν μόνο στην ομάδα μαρτύρων. Οι ερευνητές καταλήγουν ότι η χορήγηση G-CSF παράλληλα με την ακτινοθεραπεία αποτελεί αποτελεσματική και ασφαλή θεραπεία, μειώνοντας το ποσοστό των διακοπών λόγω αιματολογικής τοξικότητας και προσφέροντας καλύτερη ποιότητα ζωής σε επιλεγμένους ασθενείς⁴⁴⁻⁴⁶.

Σε μελέτη των Wang και συν. τυχαιοποιήθηκαν 100 ασθενείς που έπασχαν από καρκίνο μαστού και υποβλήθηκαν σε ακτινο-χημειοθεραπεία με CAF (cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil) σε δύο ομάδες. Η μια ομάδα έλαβε rhG-CSF 75 micro gr την ημέρα για 5-7 συνεχόμενες ημέρες μετά από την εμφάνιση της ουδετεροπενίας. Στη δεύτερη ομάδα δε χορηγήθηκε rhG-CSF. Φάνηκε ότι η χορήγηση του παράγοντα αυτού είχε σαφές θεραπευτικό πλεονέκτημα, χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες για τους ασθενείς⁴⁷.

Αρκετές δημοσιευμένες μελέτες αναφέρονται και στην αποτελεσματικότητα της χορήγησης αυξητικών παραγόντων για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας ασθενών με καρκινώματα κεφαλής - τραχήλου που υποβάλλονται σε ριζική ακτινοθεραπεία. Η εμφάνιση σοβαρής βλεννογονίτιδας σε αυτή την ομάδα ασθενών αποτελεί σημαντική παρενέργεια που επηρεάζει σε μεγάλο βαθμό τόσο την έκβαση της θεραπείας λόγω των διαλειμμάτων που απαιτούνται, όσο και την ποιότητα ζωής. Το 2007 δημοσιεύτηκαν οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρόληψη και τη θεραπεία της βλεννογονίτιδας από την MASCC (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) και την ISOO (International Society for Oral Oncology). Σε αυτές αναφέρεται ότι η χρήση νέων αυξητικών παραγόντων, όπως της παλιφερμίνης (palifermin - keratinocyte growth factor-1), για την αντιμετώπιση της βλεννογονίτιδας δε θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς που έχουν μικρή πιθανότητα να εμφανίσουν σοβαρή τοξικότητα, λόγω του υπερβολικού τους κόστους. Ωστόσο, εάν ο θεράπων ιατρός μπορούσε να προβλέψει ποιοι ασθενείς θα υποφέρουν από βλεννογονίτιδα, οι παράγοντες αυτοί είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε μια βάση κόστους-οφέλους⁴⁸. Ελληνική μελέτη των Nicolatou και συν. αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα της χορήγησης GM-CSF σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής-τραχήλου που υποβλήθηκαν σε ριζική ακτινοθεραπεία και έλαβαν συνολική δόση 50-70Gy. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών παρατηρήθηκε μείωση και σχεδόν πλήρης

επούλωση της ακτινικής βλεννογονίτιδας και περάτωση του ακτινοθεραπευτικού σχήματος όπως είχε προγραμματιστεί, χωρίς διαλείμματα⁴⁹.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα των περισσότερων μέχρι σήμερα δημοσιευμένων μελετών επιβεβαιώνουν ότι η χορήγηση αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική θεραπεία της ουδετεροπενίας στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία, μειώνοντας σημαντικά το σύνολο των μη προγραμματισμένων διαλειμμάτων της θεραπείας^{11,50-52}.

Παρόλα αυτά, η διεθνής βιβλιογραφία είναι περιορισμένη στο θέμα της αποτελεσματικότητας και της ασφαλούς συγχορήγησης ακτινοθεραπείας και αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων. Ιδιαίτερα αισθητή είναι η απουσία τυχαιοποιημένων, προοπτικού τύπου μελετών. Εξαιτίας της ανεπαρκούς τεκμηρίωσης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της ταυτόχρονης χρήσης αυξητικών παραγόντων και ακτινοθεραπείας, συμπερασματικά καταλήγουμε ότι πριν την έναρξη της θεραπείας ο ακτινοθεραπευτής ογκολόγος θα πρέπει να γνωρίζει και να προσδιορίζει τον πιθανό κίνδυνο εμφάνισης ουδετεροπενίας στον ασθενή. Θα πρέπει να συνεκτιμά παράγοντες, όπως η ανατομική περιοχή που θα ακτινοβοληθεί και η ακτινοθεραπευτική τεχνική που θα εφαρμοσθεί, η ηλικία του ασθενή, η κατάσταση λειτουργικότητας, εάν ο ασθενής έχει λάβει χημειοθεραπεία και συγκεκριμένα πόσους κύκλους, ποια χρονική περίοδο και το είδος του χημειοφαρμάκου, καθώς και την παρουσία συνοδών παθήσεων. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι δύο κύριοι παράγοντες που συνδέονται με τη μη προγραμματισμένη διακοπή του ακτινοθεραπευτικού σχήματος είναι η ταυτόχρονη χορήγηση ενός ή περισσότερων μυελοτοξικών χημειοθεραπευτικών και ο 'μεγάλος όγκος' του ενεργού μυελού των οστών που περιλαμβάνεται στο ακτινοθεραπευτικό πεδίο¹⁷. Η αξιολόγηση αυτή δίνει τη δυνατότητα στο θεράποντα ιατρό να προσδιορίσει τις ομάδες ασθενών υψηλού κινδύνου, οι οποίοι θα πρέπει να βρίσκονται υπό πιο στενή παρακολούθηση και να τους χορηγηθούν αυξητικοί παράγοντες κοκκιοκυττάρων προληπτικά ή συμπτωματικά, ανάλογα με την κρίση και την εμπειρία του.

Η ανάγκη για τον ακριβή προσδιορισμό του κινδύνου εμφάνισης ουδετεροπενίας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία και η καθιέρωση κατευθυντηρίων οδηγιών για τη χρήση των αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων αποτελούν πεδία έρευνας και επιτακτική ανάγκη για την ογκολογική κοινότητα.

ABSTRACT

D. VOMVAS, P. MPOUNTOURIS, X. THEODOROPOULOU, E. DERMITZIOTI, A. VIHA, H. PAPADIMITRIOU, D. KARDAMAKIS. **Neutrophils growth factors and radiotherapy.**

Neutropenia is a side effect due to radical or palliative radiotherapy. Its importance lies on the possibility to cause infections or early interruption of radiotherapy which is associated with decreased ability for local control of the disease. The degree of neutropenia is influenced from several factors like the irradiated anatomical area, the volume of radiotherapeutic fields, the applied radiotherapeutic technique, the total dose of irradiation received by the bone marrow, the previously given chemotherapy and the administration on concomitant chemo/radiotherapy. Neutropenia during radiotherapy is treated with either temporal interruption of radiotherapy or with the administration of neutrophils growth factors. The administration of these factors concurrently with radiotherapy is a safe and effective procedure. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):175-183, 2009.**

Key words: Radiotherapy, neutropenia, growth factors.

Βιβλιογραφία

- Duenas-Gonzalez A, Cetina-Perez L, Lopez-Graniel C, et al. Pathologic response and toxicity assessment of chemoradiotherapy with cisplatin versus cisplatin plus gemcitabine in cervical cancer: a randomized phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005;61:817-823
- Mundt A, Rotmensch J, Waggoner S, et al. Phase I trial of concomitant vinorelbine, cisplatin and pelvic irradiation in cervical carcinoma and other advanced pelvic malignancies. *Gynecol Oncol* 2004;92:801-823
- Abraham J, Allegra C, Gulley J. Infectious complications in oncology. *HANDBOOK of CLINICAL ONCOLOGY*, 2nd Edition 2005:481-497
- Mell L, Tiryaki H, Ahn Kang-Hyun, et al. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1504-1510
- Mell L, Schomas D, Salama J, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1431-1437
- Zielinski C, Awada A, Cameron D, et al. The impact of new EORTC guidelines on the use of G-CSF on the management of breast cancer patients. *Eur J Cancer* 2008;44:353-365
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al. 2006 update of recommendations for use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187-3205
- Hall E. *Radiobiology for the radiologist*. 5th Edition 2000:5-51
- Ellis R. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys Med Biol* 1961;5:255-258
- Mauch P, Constine L, Greenberger J, et al. Hematopoietic stem cell compartment: Acute and late effects of radiation therapy and chemotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1319-1339
- Hall E. *Radiobiology for the radiologist*. 5th Edition 2000:339-361
- Perez C, Brady L. *Principles and practice of Radiation Oncology*. 4th Edition 2004:383-385
- Cox J, Pajak T, Asbell S, et al. Interruptions of high-dose radiation therapy decrease long-term survival of favourable patients with unresectable non-small cell lung cancer: Analysis of 1244 cases from Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;27:493-498
- Bese NS, Sut PA, Sut N, Ober A. The impact of treatment interruptions on locoregional control during postoperative breast irradiation. *J BUON*. 2007 Jul-Sep;12(3):353-9.
- Groome PA, O'Sullivan B, Mackillop WJ, Jackson LD, Schulze K, Irish JC, Warde PR, Schneider KM, Mackenzie RG, Hodson DI, Hammond JA, Gulavita SP, Eapen LJ, Dixon PF, Bissett RJ. Compromised local control due to treatment interruptions and late treatment breaks in early glottic cancer: Population-based outcomes study supporting need for intensified treatment schedules. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Mar 15;64(4):1002-12.
- Macia I Garau M, Sole Monne J, Cambra Seres M, et al. Compliance to the prescribed overall treatment time (OTT) of curative radiotherapy in normal clinical practice and impact on treatment duration of counteracting short interruptions by treating patients on Saturdays. *Clin Transl Oncol*. 2009;11(5):302-311
- Sugie C, Shibamoto Y, Ito M, et al. Radiobiologic effect of intermittent exposure in murine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006;64(2):619-624
- Sinclair J, Oates J, Dale R. BED-time charts and their application to the problems of interruptions in external beam radiotherapy treatments. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;44(2):381-389
- Base N, Hendry J, Jeremic B. Effects of prolongation of overall treatment due to unplanned interruptions during radiotherapy of different tumor sites and

- practical methods for compensation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007;68(3):654-661
20. Dale R, Hedry J, Jones B, et al. Practical methods for compensating for missed treatment days in radiotherapy, with particular reference to head and neck schedules. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002;14(5):382-393
 21. Fyles A, Keane TJ, Barton M, et al. The effect of treatment duration in the local control of cervix cancer. *Radiother Oncol* 1992;25:273-279
 22. Fried D, Morris D, Poole C, et al. Systemic review evaluating the timing of thoracic radiation therapy in combined modality therapy for limited stage small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004;22:4837-4845
 23. Gandara D, Chansky K, Albain K, et al. Consolidation docetaxel after concurrent chemoradiotherapy in stage IIIb non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003;21(10):2004-2010
 24. Cooper J, Pajak T, Forastiere A, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937-1944
 25. Dubey A, Recht A, Come S, et al. Concurrent CMF and radiation therapy for early breast cancer: results of a pilot study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;47:877-884
 26. Krishnan S, Janjan N, Skipper J, et al. Phase II study of capecitabine and concomitant boost radiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66:762-771
 27. www.rtog.org/members/toxicity/acute.html.
 28. MacManus M, Lamborn K, Waggar K, et al. Radiotherapy-associated neutropenia and thrombocytopenia: analysis of risk factors and development of predictive model. *Blood* 1997;89:2303-2310
 29. Mell L, Tiryaki H, Ahn Kang-Hyun, et al. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity-modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1504-1510
 30. Mell L, Schomas D, Salama J, et al. Association between bone marrow dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity-modulated radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1431-1437
 31. Brixey C, Roeske J, Lujan A, et al. Impact of intensity-modulated radiation therapy on acute hematologic toxicity in women with gynecologic malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54:1388-1396
 32. Loren K, Kochanski J, Roeske J, et al. Dosimetric predictors of acute hematologic toxicity in cervical cancer patients treated with concurrent cisplatin and intensity modulated pelvic radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;66(5):1356-1365
 33. Loren K, Tiryaki H, Ahn KH, et al. Dosimetric comparison of bone marrow-sparing intensity modulated radiotherapy versus conventional techniques for treatment of cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;71(5):1504-1510
 34. Loren K, Schomas D, Salama J, et al. Association between bone marrow Dosimetric parameters and acute hematologic toxicity in anal cancer patients treated with concurrent chemotherapy and intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(5):1431-1437
 35. Souhami R and Tobias J. *Cancer and its management*. 3rd Edition 1998:120-123
 36. Parvez T, Almazaini A, Al Bouq Y, et al. Scope of growth factor in cancer patients. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2005;15(6):375-377
 37. MacManus M, McCormick D, Trimble A, et al. Value of granulocyte-colony stimulating factor in radiotherapy induced neutropenia: clinical and laboratory studies. *Eur J Cancer* 1995;31(3):302-307
 38. Knox S, Fowler S, Marquez C, et al. Effect of filgrastim (G-CSF) in Hodgkin' disease patients treated with radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(2):445-450
 39. Εθνικό Συνταγολόγιο Έκδοση 2007:475-476
 40. Ρηγάτος Γ. Εγκόλπιο Ογκολογίας. 3η Έκδοση 2006:131-139
 41. www.nccn.org. Myeloid Growth Factors V.1.2008
 42. MacManus M, Clarke J, McCormick D, et al. Use of recombinant granulocyte-colony stimulating factor to treat neutropenia occurring during craniospinal irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26(5):845-850
 43. Janssens P, Mitine C, Beauduin M, et al. Is there potential for granulocyte-macrophage colony stimulating factors in radiotherapy? *Eur J Cancer* 1994;30(5):642-645
 44. Fyles A, Manchul L, Levin W, et al. Effect of filgrastim (G-CSF) during chemotherapy and abdomino-pelvic radiation therapy in patients with ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;41(4):843-847
 45. Cavenagh E, Weinberger E, Shaw D, et al. Hematopoietic marrow regeneration in pediatric patients undergoing spinal irradiation. *Am J Neuroradiol* 1995;16:461-467
 46. Mori T, Aisa Y, Watanabe R, et al. Long term follow-up of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for de novo acute myelogenous leukaemia with a conditioning regimen of total body irradiation and granulocyte colony-stimulating factor-combined high-dose cytarabine. *Biol Marrow Transplant* 2008;14(6):651-657
 47. Wang T, Liu L, Cheng G, et al. A brief report on effect of rhG-CSF in treating leucopenia after radio-and chemo-therapy of patients with breast cancer. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zi* 2004;12:381-382
 48. Keefe D, Schubert M, Elting L, et al. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007;109:820-831
 49. Nicolatou O, Sotiropoulou-Lontou A, Skarlatos J, et al. A pilot study of the effect of granulocyte-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients during X-radiation therapy: a preliminary report. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(3):551-556

50. Zhu H, Lai F, Sun L. Therapeutic effect of rhG-CSF on radiation-induced agranulocytosis models of mice. *Hunan Yi Ke Da Xue Xue Bao.* 2002;27:509-511
51. Farese A, Casey D, Smith W, et al. Leridistim, a chimeric dual G-CSF and IL-3 receptor agonist, enhances multilineage hematopoietic recovery in a nonhuman primate model of radiation-induced myelosuppression: effect of schedule, dose, and route of administration. *Stem Cells* 2001;19(6):522-533
52. Okabe T. Colony-stimulating factors in cancer chemo- and radiotherapy. *Gan To Kagaku Ryoho.* 1988;15:810-819

Διλήμματα στη Σύγχρονη Ιατρική

Δ.Β. Ραζής

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο άρθρο συζητούνται καίρια διλήμματα κατά την σύγχρονη άσκηση της ιατρικής. Το δίλημμα στη λήψη ιατρικών αποφάσεων, που είναι πλήρεις συνεπειών και που πολλές φορές λαμβάνονται μέσα σε αβεβαιότητα και με αντικρουόμενα δεδομένα. Το ερώτημα αν παίρνουμε αποφάσεις μόνο με επιστημονικά κριτήρια, ο ρόλος της ηθικής στη λήψη αποφάσεων και η λειτουργία στα Νοσοκομεία επιτροπών Ηθικής και Δεοντολογίας. Η πρόοδος από την εγκατάλειψη άσκησης πατερναλιστικής Ιατρικής αλλά και τα νέα προβλήματα που δημιουργήθηκαν. Τα κίνητρα των ασθενών, των συγγενών και των γιατρών στη λήψη Ιατρικών αποφάσεων. Το πρόβλημα της Ευθανασίας και η πρόταση αξιολόγησης από Επιτροπή αιτήσεων για Ευθανασία. Το ερώτημα τι κάνει έναν γιατρό “καλό γιατρό” και ο ρόλος των ανθρωπιστικών επιστημών στην εκπαίδευση των γιατρών. Η πρόοδος στην θεραπευτική του καρκίνου και “η τιμή της επιτυχίας” – η ταχεία αύξηση των χρονίως πασχόντων και τα σοβαρά κοινωνικοοικονομικά προβλήματα που δημιουργούνται. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):184-187.**

Λέξεις-κλειδιά: ηθική, δεοντολογία, ευθανασία

Ένας δάσκαλος μας στις ΗΠΑ μας έλεγε συχνά “taking decisions is a painful procedure”, (η διαδικασία λήψης ιατρικών αποφάσεων είναι επώδυνη), εκφράζοντας το αίσθημα ιατρικής ευθύνης και τη βαρύτητα των αποφάσεων μας που πολλές φορές λαμβάνονται μέσα σε αβεβαιότητα και με αντικρουόμενα δεδομένα. Πάντως αποφάσεις είμαστε υποχρεωμένοι να λαμβάνουμε ακόμα και όταν οι πληροφορίες είναι ατελείς και αντιφατικές. Το αντίθετο οδηγεί σε παράλυση.

Από τις αποφάσεις μας εξαρτάται συχνά η ζωή των αρρώστων αλλά και όχι λιγότερο σημαντικό, η ποιότητα της ζωής των αρρώστων.

Τα διλήμματα στη διαδικασία λήψης αποφάσεων συζητούνται σε ένα πρόσφατο άρθρο από την Ολλανδία¹. Στο ίδιο τεύχος υπάρχει άρθρο από τη Mayo Clinic των ΗΠΑ, το οποίο σχολιάζει τα ιατρικά και ηθικά προβλήματα στην περίπτωση του ασθενούς από την Ολλανδία².

Ογκολόγος παθολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης, Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Υγεία
Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Ολυμπίων 14, 11143 Πατήσια,
dnrazis@hol.gr

Συνοπτικά ένας άρρωστος 50 ετών παρουσιάστηκε στο Νοσοκομείο στην Ολλανδία με γενικευμένο καρκίνο και ο διαγνωστικός έλεγχος έδειξε χorioκαρκίνωμα όρχεων. Η κατάσταση του είναι βαριά. Ο άρρωστος και η γυναίκα του ενημερώνονται από τους γιατρούς ότι με χημειοθεραπεία έχει 50% πιθανότητα να γίνει καλά, αλλά η θεραπεία είναι τοξική και μπορεί οι παρενέργειες της να οδηγήσουν τον άρρωστο στη Μονάδα Εντατικής Παρακολούθησης. Ο άρρωστος δηλώνει ότι έχει πεισθεί ότι πάσχει από ανίατη νόσο, ότι έχει τακτοποιήσει όλες του τις υποθέσεις και είναι προετοιμασμένος να πεθάνει. Δεν θέλει να πολεμήσει. Οι γιατροί του ζητούν να το ξανασκεφτεί. Τελικά ο άρρωστος-με πίεση από το περιβάλλον του – δέχεται τη θεραπεία. Μετά 2 ημέρες από την έναρξη χημειοθεραπείας η κατάσταση του επιδεινώνεται από τις παρενέργειες της θεραπείας, μεταφέρεται στη Μονάδα όπου και καταλήγει. Οι γιατροί επηρεασμένοι από τη γρήγορη εξέλιξη των γεγονότων, προβληματίζονται και συζητούν μήπως έπρεπε να σεβαστούν την πρώτη απόφαση του αρρώστου και να τον αφήσουν να πεθάνει ήσυχα στο σπίτι του. Ο αντίλογος ήταν ότι ο άρρωστος ήταν μόνο 50 ετών, είχε 2 ανήλικα παιδιά

και η πιθανότητα ίασης ήταν 50%. Τελικά η συζήτηση επικεντρώθηκε στα κριτήρια που καθορίζουν τη λήψη ιατρικών αποφάσεων.

Παίρνουμε αποφάσεις με βάση μόνο επιστημονικά κριτήρια; Άλλοι παράγοντες όπως η επαγγελματική φιλοδοξία για μια νίκη στον καρκίνο με οποιοδήποτε κόστος, ή το αίσθημα ευθύνης ότι πρέπει να παλεύουμε ακόμη και σε περιπτώσεις μη αναστρέψιμες, που ο θάνατος φαίνεται αναπόφευκτος, παίζουν ρόλο; Και ποιός είναι ο ρόλος της ελπίδας, αυτού του πανίσχυρου κινήτρου για γιατρούς, αρρώστους και συγγενείς;

Ο συντάκτης του άρθρου φθάνει στο κάπως αόριστο συμπέρασμα ότι απαιτείται μια πιο πλήρης, πιο έντιμη και πιο ρεαλιστική εικόνα της πραγματικότητας που θα μας φέρει πιο κοντά στον άρρωστο και τους συγγενείς του «που ακριβώς όπως και οι γιατροί συχνά ενεργούν χωρίς να ξέρουν ακριβώς γιατί».

Το άρθρο από τη Mayo Clinic με σχόλια για τον άρρωστο από την Ολλανδία, τονίζει τα διλήμματα της σύγχρονης ιατρικής και υπογραμμίζει το άγχος των γιατρών και των αρρώστων όταν είναι αντιμέτωποι με τη λήψη δύσκολων αποφάσεων. Αλλά προχωρεί περισσότερο προσεγγίζοντας το πρόβλημα λήψεως αποφάσεων φιλοσοφικά. Από τις ανατολικές φιλοσοφίες και τους υπερκαλβινιστές που υποστηρίζουν ότι ανεξάρτητα από τις αποφάσεις μας τα γεγονότα θα εξελιχθούν όπως έχουν προκαθοριστεί από τη μοίρα, το θεό ή όπως «το σενάριο του σύμπαντος έχει γραφτεί» (the way the cosmic script is written). Μέχρι το κεντρικό φιλοσοφικό ερώτημα αν υπάρχει ελεύθερη βούληση και αιτιοκρατία με τους ντετερμινιστές να υποστηρίζουν ότι η ελεύθερη βούληση είναι απλά αυταπάτη και ότι έχουμε πολύ μικρό έλεγχο στο πώς ενεργούμε. Και φθάνοντας στα άκρα ότι οι αποφάσεις μας είναι εντελώς ασήμαντες μέσα στο κοσμικό δράμα «τίποτα περισσότερο από τα προβλήματα μυρμηγκιών στη λάμψη εκατομμυρίων εκατομμυρίων ήλιων», όπως έγραψε ο Tenyson.

Τελικά το άρθρο από τη Mayo Clinic καταλήγει ρεαλιστικά –οι αποφάσεις που παίρνουμε στην καθημερινή πράξη, καθώς και οι αποφάσεις των ασθενών και των συγγενών τους (ανεξάρτητα αν λαμβάνονται με ελεύθερη βούληση ή όχι), είναι πλήρεις συνεπειών «and if we do our best, so we must» αν ενεργούμε με τον καλύτερο εαυτό μας, αυτό είναι και το σωστό.

Τα διλήμματα στην ιατρική πράξη είναι καθημερινά. Ένας σχετικά νέος στην ηλικία άρρωστος μας με γενικευμένο καρκίνο, στην τελική φάση του δράματος, μας έλεγε καθημερινά στην ιατρική επίσκεψη «μετά από 7 χρόνια συνεχούς θεραπείας έχω δικαίωμα να πεθάνω». Έπρεπε να διακόψουμε αμέσως την υποστηρικτική αγωγή;

Έτσι προσεγγίζουμε το πρόβλημα της ευθανασίας.

Το 1973 οργανώσαμε στο Νοσοκομείο «Μεταξά» ένα μεγάλο Συνέδριο για την Ευθανασία με τη συμμετοχή γιατρών ογκολόγων-παθολόγων και χειρουργών, καθηγητών της Νομικής, της Φιλοσοφίας και της Θεολογίας και της Ιατρικής Φυσικής. Στο πρώτο στρογγυλό τραπέζι, συντονιστής ήταν ο γράφων. Αρχισα τη συνεδρίαση με το θρησκευτικό “Χριστιανά τα τέλη της ζωής ημών, ανώδυνα, ανεπαίσχυντα, ειρηνικά και αναμάρτητα”. Ο καθηγητής της θεολογίας, αντίθετος στην Ευθανασία, μας ρώτησε πόσο σίγουροι ήμασταν όταν χαρακτηρίζουμε την αρρώστια ενός ασθενούς μη αναστρέψιμη και αν υπάρχουν περιπτώσεις καταδικασμένες σαν «ανίστες» που τελικά οι άρρωστοι αναλαμβάνουν και επιζούν. Η προσωπική μου άποψη ήταν ότι δεν έχουμε δικαίωμα να στερούμε από κανέναν την ευθανασία, αλλά κάθε αίτημα ευθανασίας, πρέπει να εξετάζεται από επιτροπή γιατρών, συγγενών του ασθενούς, ψυχολόγων, κοινωνικών λειτουργών και θεολόγων όταν ο άρρωστος είναι θρησκευόμενος. Ακολούθησε εκτεταμένη συζήτηση και τα όσα ελέγχθησαν τότε για την ευθανασία ισχύουν και σήμερα.

Ο ρόλος του ασθενούς και των συγγενών του στη λήψη αποφάσεων είναι σήμερα καθοριστικός. Έζησα στην Ελλάδα και τις ΗΠΑ την άσκηση της πατερναλιστικής Ιπποκρατικής Ιατρικής. Τότε δε συζητούσαμε με τον άρρωστο για τη διάγνωση και τη θεραπεία. Ούτε λέγαμε τη λέξη καρκίνος. Στην καθημερινή επίσκεψη στον «Ευαγγελισμό» Αθηνών ο διάλογος ήταν μεταξύ του Διευθυντού - Καθηγητή και των επιμελητών – πιο σπάνια και με τους βοηθούς. Δεν ενημερώναμε τον άρρωστο για τις διαγνωστικές εξετάσεις και τη θεραπεία. Την αλλαγή την έζησα στις ΗΠΑ. Στον άρρωστο αρχίσαμε να λέμε όλη την αλήθεια για τη διάγνωση και την προτεινόμενη θεραπεία και ο άρρωστος συμμετείχε στη λήψη αποφάσεων με δικαίωμα αρνησικυρίας (veto).

Την αλλαγή εφαρμόσαμε στο Νοσοκομείο «Μεταξά». Ο άρρωστος συμμετείχε στην επίσκεψη, διάβαζε το ιστορικό του και συμμετείχε στις αποφάσεις. Το ονομάσαμε «Αντιεπίσκεψη» (κατά το «Αντιμάθημα» του Ξενάκη).

Η εγκατάλειψη της πατερναλιστικής Ιατρικής αποτελεί αναμφισβήτητο σταθμό στην εξέλιξη της σύγχρονης Ιατρικής – είναι κυρίως η αναγνώριση της ανεξαρτησίας και της αξιοπρέπειας του ατόμου. Όμως, όπως σε κάθε πρόοδο, υπάρχουν και οι αρνητικές επιπτώσεις. Ο άρρωστος και οι συγγενείς του συμμετέχουν στη λήψη ιατρικών αποφάσεων χωρίς να έχουν ιατρικές γνώσεις και τα κίνητρα των συγγενών δεν είναι πάντα ανιδιοτελή. Αλλά και στην πλειονότητα των συγγενών που τα κίνητρα είναι ανιδιοτελή, η συμμετοχή τους στη λήψη αποφάσεων δεν είναι πάντα ευεργετική για τον άρρωστο.

Βέβαια και τα κίνητρα των γιατρών δεν είναι πάντα ανιδιοτελή. Σκωληκοειδεκτομές, εμφυτεύσεις βηματοδοτών, καισαρικές τομές, χωρίς ιατρική ένδειξη, γίνονται σε τέτοια έκταση που σε άλλες χώρες θα σήμαινε συναγερμό⁴. Τέλος, η επίθεση τα τελευταία χρόνια οργανωμένων Δικηγορικών Γραφείων με μηνύσεις για ιατρικά λάθη, συνέβαλε αρνητικά στην ποιότητα των παρεχόμενων ιατρικών υπηρεσιών.

Στη λήψη των αποφάσεων ο ρόλος των Ογκολογικών Συμβουλίων είναι σημαντικός. Στο Νοσοκομείο «Μεταξά» πριν περισσότερο από 30 χρόνια λειτουργήσαμε – και με πολλή επιτυχία - Ογκολογικό Συμβούλιο όταν λίγα Ογκολογικά Συμβούλια λειτουργούσαν στο εξωτερικό και κανένα στην Ελλάδα. Στο Συμβούλιο συμμετείχαν διάφορες ειδικότητες και οι αποφάσεις, θεωρητικά τουλάχιστον, ήταν σωστές με βάση τα ιατρικά δεδομένα της εποχής.

Πόσο πρέπει να ζυγίζουν στη λήψη αποφάσεων παράγοντες μη ιατρικοί; Οι Ολλανδοί στο άρθρο που ανέφερα πιο πάνω υπογραμμίζουν ότι στη λήψη αποφάσεων εκτός από τις ιατρικές αβεβαιότητες υπάρχει και άλλο πεδίο με αβεβαιότητες – είναι τα περίπλοκα και συγκρουόμενα κίνητρα στην άσκηση της ιατρικής και η συμμετοχή των αρρώστων και των συγγενών τους στη λήψη αποφάσεων. Είναι τα θέματα ηθικής κυρίως ο μη ιατρικός παράγων στη λήψη αποφάσεων^{5,6}. Η λειτουργία Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας στα Νοσοκομεία θα συνέβαλλε στον έλεγχο και τη διόρθωση αμφιλεγόμενων ιατρικών αποφάσεων.

Το πρόβλημα στην Ιατρική, όπως και στα μεγάλα προβλήματα του πλανήτη – τη βαθιά και παρατεταμένη κοινωνική και οικονομική κρίση – είναι ότι η καμπύλη προόδου στις Επιστήμες και την Ιατρική είναι κατακόρυφη, (rocket-like), ενώ η καμπύλη της ηθικής, των ηθών, των ηθικών αξιών, της πνευματικής επίγνωσης και των σχετικών αξιών παραμένει επίπεδος διαμέσου των αιώνων. Αυτή η διαφορά είναι καταλυτική και εξηγεί πολλά από τα αδιέξοδα του σύγχρονου κόσμου και της Ιατρικής⁶.

Πρακτικά σωστές αποφάσεις λαμβάνονται από «καλούς» γιατρούς. Αλλά τι κάνει ένα γιατρό «καλό γιατρό»;⁷ Είναι πρώτα – πρώτα η άριστη εκπαίδευση και η συνεχής ενημέρωση για τις προόδους στη Βιολογία και την Ιατρική. Ένας καλός γιατρός πρέπει να είναι επιστήμονας, αλλά αυτό μπορεί να μην είναι αρκετό. Οι γιατροί αντιμετωπίζουν αρρώστους που η κατάσταση τους είναι συχνά βαριά. Για να είναι αποτελεσματικός ο «καλός γιατρός», χρειάζεται βαθύτερη κατανόηση της ανθρώπινης ύπαρξης, της ανθρώπινης φύσης, του ουμανισμού. Η ανάγκη να έχουν οι γιατροί μια ευρεία καλλιέργεια, πέρα από τις επιδόσεις τους στη βιολογία και την τεχνολογία βασίζεται στην πραγματική ουσία της Ιατρικής.

Η Ιατρική μοιράζεται με τη Λογοτεχνία, την Ποίηση και τις Ανθρωπιστικές Επιστήμες ένα κοινό αντικείμενο – το λογικό και κοινωνικό όν που ονομάζεται άνθρωπος. Και δεν είναι απλή σύμπτωση ότι διάσημοι συγγραφείς, ποιητές και συνθέτες ήταν γιατροί (Francois Rabelait, Somerset Maugham, Anton Chekhov, Axel Mount, Berlioz και πολλοί άλλοι). Έχει υποστηριχθεί ότι η ποίηση, η μουσική, η λογοτεχνία και οι καλές τέχνες και τελευταίο, αλλά όχι λιγότερο σημαντικό, η φιλοσοφία, πρέπει να αποτελούν μέρος της Ιατρικής Εκπαίδευσης. Ένα προηγούμενο Συνέδριο του ASCO περιελάμβανε στο πρόγραμμα - «Την ποίηση σαν προσωπική και επαγγελματική επικοινωνία» - αλλά βέβαια η ποίηση δεν είναι απλά ένα μέσο επικοινωνίας.

Οι ανθρωπιστικές επιστήμες ήταν ένα αναπόσπαστο μέρος της Ιατρικής Εκπαίδευσης στην Padova στο τέλος του 18^{ου} αιώνα. Ήταν η νεοπλατωνική επίδραση Ελλήνων μεταναστών που εξορίστηκαν στην Ιταλία μετά την Άλωση της Κωνσταντινούπολης. Σήμερα οι Ανθρωπιστικές Επιστήμες απουσιάζουν από τα προγράμματα πολλών ιατρικών σχολών (συμπεριλαμβανομένων και των Ελληνικών), όμως αναφαίνεται ιδιαίτερο ενδιαφέρον να ενσωματώσουν τις ανθρωπιστικές επιστήμες στα προγράμματα των Ιατρικών Σχολών του Καναδά και των ΗΠΑ.

Η ιατρική στον καρκίνο αλλάζει. Η πρόοδος στον τομέα του καρκίνου άλλαξε σε αρκετές περιπτώσεις την εξέλιξη της νόσου από οξεία και θανατηφόρο σε χρόνια νόσο συχνά υπό έλεγχο για μακρινές περιόδους. Αυτό βέβαια είναι ικανοποιητικό αλλά οι άρρωστοι και οι συγγενείς τους θα χρειαστούν περισσότερη κοινωνική, ψυχολογική και οικονομική υποστήριξη. Οι πολυάριθμες κοινωνικοοικονομικές επιπτώσεις στις ανθρώπινες κοινωνίες από την αύξηση των χρόνιων παθήσεων είναι “η τιμή της επιτυχίας”, που μπορεί μελλοντικά να εξελιχθεί σε πραγματική κοινωνική κρίση.

Ο καθηγητής C. Evereff Koop, πρώην υπουργός υγείας των ΗΠΑ, δήλωσε σε άρθρο του ότι όταν πήγε για πρώτη φορά στην Ουάσινγκτον βρήκε ένα έγγραφο που συνιστούσε να μην επιβάλλουμε σε υπερήλικες να φορούν ζώνη στο αυτοκίνητο. Υψηλότερη θνησιμότητα αναμένεται ότι θα ελάττωνε το κόστος της ιατρικής φροντίδας και τα επιδόματα κοινωνικών ασφαλίσεων μακροχρόνια. Αναφέρθηκε επίσης σε μια σχετικά πρόσφατη μελέτη στη Τσεχοσλοβακία επιδοτούμενη από τη Philip Morris Tobacco Company, η οποία κατέληξε ότι η εγκατάλειψη των αντικαπνιστικών εκστρατειών θα ήταν οικονομικά ωφέλιμη διότι θα είχε σαν αποτέλεσμα περισσότερους πρώιμους θανάτους από καρκίνο και έτσι θα αποφεύγονταν αργότερα ιατρικές δαπάνες. Αυτή η μελέτη είναι απαράδεκτη και τα συμπεράσματα της λανθασμένα. Πάντως αυτή η

νοοτροπία εξακολουθεί να υποβόσκει.

Η ιατρική κοινότητα και οι ανθρώπινες κοινωνίες θα βρουν ηθικές μεθόδους για να αντιμετωπίσουν τη μελλοντική κοινωνικοοικονομική κρίση από τις χρό-

νιες παθήσεις. Απαιτούνται όχι μόνο νέες θεραπείες, αλλά και ιδιαίτερη ευαισθησία για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων των χρόνιων καρκινοπαθών και των οικογενειών τους.

ABSTRACT

D.V. RAZIS. Dilemmas in modern medicine.

We are discussing in this article some of the central dilemmas of contemporary medical practice. One is the dilemma in taking decisions, decisions full of consequences often taken with controversial and ambiguous data. There is also the question if we take decisions only with scientific criteria, the role of ethics in the process of taking decisions and the function in the Hospitals of Deontological and Ethical Committees. The progress in the practice of Medicine by quitting the Paternalistic practice of Medicine and also the problems created by this radical change. The motives of patients, their relatives and physicians in the process of taking Medical Decisions. The problem of Euthanasia, and the function of a Committee to evaluate requests for Euthanasia. What makes a doctor "a good doctor" and the role of humanities in the education of physicians. The progress in the treatment of cancer and "the price of success" – the progressive increase of chronic disease creating severe socioeconomic problems.

Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):184-187, 2009.

Key words: ethics, euthanasia, deontology.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hanneke W.M. Van Laarhoven, Carlo J. W., Leget, Winnette T. A. Van Dez Graaf. Dying at the Right Time: A Modern Dilemma. *The Oncologist* 2009;14:642-643.
2. David P. Steensma. Decisions, Decisions. *The Oncologist* 2009;14:640-641.
3. Νοσοκομειακά Χρονικά. Τόμος 35ος, Τεύχος 3ο, 1973. Το πρόβλημα της Ευθανασίας. Συζήτηση Στρογγύλης Τραπέζης. Συντονιστής: Δ.Β.Ραζής, Εισηγητές: Ν. Μπρασιώτης, Ν. Ανδρουλάκης, Β. Πρώιμος, Β. Μουτσόπουλος, Α. Παπαϊωάννου.
4. Διονύσιος Β. Ραζής. *Ελληνική Ιατρική: Ένας Χρόνιος* Άρρωστος. Το Βήμα, 25 Ιουλίου 2007.
5. Dennis V. Razis, M.D. Ethics and the Universality of Morality. *Quality Assurance in Health Care*. 1992;3/4:369-373.
6. Dennis V. Razis, M.D. Ethics and Biological Evolution. *The Human Predicament. An International Dialogue on the Meaning of Human Behavior*. Page 105. Edited by Dennis V. Razis M.D., Prometheus Books Publishers, Amherst New York, 1996.
7. Dennis V. Razis, M.D. "Achieving Excellence in Cancer Care for Patients". *Cancer: Present Advances and Future Developments*. Edited by Sharon Kleefeld, PhD and Dennis V. Razis, M.D. Published 2005 by Hygeia Hospital, Athens, Greece, Page 189.

Ευθανασία και ανακουφιστική ιατρική

Γ. Ορφανός¹, Α. Αρδαβάνης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ευθανασία είναι η διαδικασία επίστευσης του θανάτου σε βαριά πάσχοντα ασθενή. Ανακουφιστική Ιατρική είναι ο κλάδος της ιατρικής που αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς με προχωρημένες ασθένειες με σκοπό τη βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Ασθενείς οι οποίοι καταφεύγουν στην ευθανασία είναι αυτοί που δεν ανακουφίζονται από σωματικά ή ψυχικά συμπτώματα όπως πόνος, δύσπνοια, κατάθλιψη και φόβος. Όσο βελτιωμένες είναι οι παροχές ανακουφιστικής φροντίδας, τόσο λιγότερο οι ασθενείς ζητούν την ευθανασία. Στην παρούσα ανασκόπηση επιχειρείται μια προσπάθεια παρουσίασης και κατανόησης των παραγόντων που οδηγούν στην επιλογή της ευθανασίας και πως η ορθή εφαρμογή της ανακουφιστικής ιατρικής μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς να βιώσουν το τελικό στάδιο της ασθένειάς τους σαν ένα μέρος της ζωής τους. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2009, 8 (3-4):188-194.**

Λέξεις-κλειδιά: ευθανασία, ανακουφιστική ιατρική

Η πραγματική έννοια της ευθανασίας γεννήθηκε δίπλα στο κρεβάτι του αρρώστου. Ανάμεσα βασικά σε κάποιον που υποφέρει από ανίατη πάθηση και στο περιβάλλον του ή το γιατρό που έχοντας εξαντλήσει κάθε θεραπευτικό μέσο δεν μπορεί πλέον να του δώσει έστω και την παραμικρή βοήθεια, κάποτε έστω και απλή παρηγορητική.

Αντώνιος Κουτσελίνης
Καθηγητής Ιατροδικαστικής

ΤΙ ΕΝΝΟΥΜΕ ΜΕ ΤΟΝ ΟΡΟ “ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ” ;

Ετυμολογικά σημαίνει: Καλός Θάνατος. Από άποψη ορισμού δηλώνεται ως “ο θάνατος που επισπεύδεται προκειμένου να μετριασθεί ο σωματικός πόνος ή που προκαλείται για να τεθεί τέρμα σε μια γεμάτη πόνο και ταλαιπωρία ζωή”.

Οι έννοιες ευθανασία και αυτοκτονία υποβοηθούνε από γιατρό (Physician Assisted Suicide – PAS)

¹Παθολόγος-Ογκολόγος, Ογκολογικό τμήμα, Πολυκλινική Υγεία, Ναυπλίου 21, Λεμεσός, 3305, Κύπρος e-mail: yiorgosorphanosvr@hotmail.com, ²Παθολόγος-Ογκολόγος, Αναπληρωτής Διευθυντής, Α΄ Παθολογική Κλινική, ΑΟΝΑ Ο Άγιος Σάββας.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γιώργος Ορφανός, e-mail: yiorgosorphanosvr@hotmail.com

κατακλύζουν τα τελευταία χρόνια τη βιβλιογραφία σε θέματα βιοηθικής, σε συναφή συνέδρια και νομοθετικά σώματα. Η σαφής οριοθέτηση τους όμως και η τοποθέτηση τους δίπλα σε απλά αλλά ουσιώδη ερωτηματικά (σε ποιόν, πότε, γιατί, από ποιόν) παραμένουν αναπάντητα και αποτελούν αντικείμενο συζήτησης που παραπαίει ανάμεσα σε χώρες που έχουν νομοθετήσει υπέρ ή δεν έχουν λάβει επίσημη θέση ακόμα, σε θρησκευτικές ομάδες με διαφορετική θεώρηση για τη ζωή, σε κοινωνικές ομάδες με διαφορετικές εμπειρίες αλλά και στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές φάσεις της ζωής του.

Για να μπορέσουμε να προσεγγίσουμε καλύτερα το θέμα θα σταθούμε ξανά στον ορισμό της ευθανασίας “.....για να τεθεί τέρμα σε μια γεμάτη πόνο.....ζωή” και θα προσπαθήσουμε να εντοπίσουμε με ποιο

τρόπο η έννοια της ανακουφιστικής ιατρικής συνδέεται με αυτή της ευθανασίας και εάν συμπληρώνει ή αντιτίθεται σε αυτήν.

ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ

A. Όσον αφορά στον τρόπο εφαρμογής της μπορεί να είναι

- *Παθητική*: Όταν δεν λαμβάνεται κανένα μέτρο για ασθενή που δεν μπορεί να ιαθεί
- *Ενεργητική*: Όταν χορηγείται στον ασθενή θανατηφόρο φάρμακο το οποίο επιταχύνει την έλευση του θανάτου.

B. Όσον αφορά τη βούληση του ατόμου που υποβάλλεται σε αυτήν

- *Εκούσια*: Όταν ο ασθενής ελεύθερα επιλέγει την ευθανασία.
- *Ακούσια*: Όταν ο ασθενής δεν επιλέγει την ευθανασία λόγω του ότι δεν είναι σε θέση να το πράξει.
- *Μη ηθελημένη*: Όταν γίνεται ευθανασία παρά τη θέληση του ασθενούς.

Εκτός από τις τελευταίες δύο περιπτώσεις, ευρέως θεωρούμενες για ευνόητους λόγους απαράδεκτες, ο προβληματισμός είναι έντονος τόσο για τον τρόπο όσο και για τις συνθήκες κάτω από τις οποίες επιλέγεται η διαδικασία. Σε αυτήν οι κύριοι συμμετέχοντες, ο ασθενής και ο γιατρός καλούνται να προχωρήσουν σε μια απόφαση που για τον μεν πρώτο αφορά τη δική του ζωή, για το δεύτερο όμως ίσως να αντιτάσσεται σε αυτό το οποίο παραδοσιακά κλήθηκε να υπηρετήσει.

Ο ασθενής που πεθαίνει

Κάθε άνθρωπος έχει δικαίωμα στη ζωή και εφόσον ο θάνατος είναι το τελευταίο αλλά αναπόσπαστο γεγονός της ζωής, τότε δικαιωματικά ο πάσχων ασθενής μπορεί να αποφασίσει και να δώσει τέρμα στη ζωή του. Μια τέτοια περίπτωση όμως θα ονομαζόταν αυτοκτονία. Η διαδικασία της ευθανασίας όμως διαφέρει. Διότι σε αυτήν απαιτείται η συνεργασία ιατρού-ασθενούς και αποτελεί το καταληκτικό σημείο μιας πορείας-συνεργασίας στην οποία ο γιατρός μέχρι τη στιγμή εκείνη προσπαθούσε για το δικαίωμα του αρρώστου στη ζωή ενώ τώρα καλείται να διακόψει αιφνίδια αυτή τη συμπόρευση. Είναι μήπως αυτό η αποτυχία στην προσπάθεια του γιατρού; Γιατί ο ασθενής που όταν ήταν σε θέση να τερματίσει τη ζωή του ιδιοχείρως δεν το έπραξε ενώ τώρα ζητά υποβοηθούμενη τη διακοπή της διαδικασίας του θανάτου; Ποια είναι εκείνα τα γεγονότα που οδήγησαν σε αυτή την αλλαγή στη στάση ζωής;

Ας δούμε όμως τα δικαιώματα του αρρώστου

που πεθαίνει. Μπορούμε να τα συνοψίσουμε στα ακόλουθα:

- Να απολαμβάνει σεβασμό και αξιοπρέπεια
- Να είναι αποδέκτης της φροντίδας και προσοχής των μελών του προσωπικού υγείας
- Να είναι αποδέκτης εξειδικευμένης φροντίδας που του παρέχει κατάλληλο προσωπικό
- Να ανακουφίζεται από οργανικό πόνο
- Να μην εγκαταλείπεται να πεθάνει μόνος
- Να αντιμετωπίζεται ως άτομο που ζει, μέχρι την τελευταία στιγμή της ζωής του

Ας αφήσουμε τους ασθενείς να μας πουν σε ποιο βαθμό απολαμβάνουν αυτά τα δικαιώματα και κατά πόσο θα ζητούσαν πρώιμο τερματισμό της φυσικής διαδικασίας επέλευσης του θανάτου εάν έβρισκαν σε αυτή ανακούφιση, σεβασμό, συμπαράσταση.

Θα αναφέρουμε κάποιες κλινικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια στον ιατρικό τύπο και στις οποίες μελετήθηκε η στάση των ασθενών έναντι της ευθανασίας και της υποβοηθούμενης αυτοκτονίας, οι παράγοντες που καθόρισαν αυτή τη στάση, οι παράγοντες που τους ώθησαν να αλλάξουν στάση, και η τελική τους επιλογή, ούτως ώστε να μπορέσουμε να εξαγάγουμε κάποια συμπεράσματα.

Στην πρώτη μελέτη από τη Νορβηγία που δημοσιεύτηκε στο 2005¹, ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα ανακουφιστικής φροντίδας καρκινοπαθών ερωτήθηκαν για τις απόψεις για την ευθανασία και την υποβοηθούμενη αυτοκτονία.

Από αυτή τη μελέτη προέκυψαν τα ακόλουθα:

1. Οι ασθενείς εξέφραζαν φόβο ότι θα αντιμετωπίσουν έντονο πόνο χωρίς επαρκή αναλγησία, κυρίως αυτοί που δοκίμασαν την εμπειρία του έντονου πόνου στο παρελθόν. Σε τέτοια περίπτωση δήλωσαν ότι θα χρειαζόταν να καταφύγουν στην ευθανασία. Αρκετοί ασθενείς πάντως δεν ήταν ενημερωμένοι για σύγχρονες μεθόδους αναλγησίας.
2. Ανησυχούσαν για κακή ποιότητα ζωής και έλλειψη φροντίδας από το προσωπικό υγείας.
3. Η ανησυχία αφορούσε το μέλλον. Κανένας άρρωστος δεν ζήτησε ευθανασία κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης. "Όχι, όχι σήμερα. Στο μέλλον... αν δεν είμαι καλά".
4. Κάποιοι ασθενείς που υποστήριξαν την ευθανασία εξέφραζαν απελπισία και στοιχεία κατάθλιψης.
5. Κάποιοι άλλαζαν άποψη (θετική-αρνητική) ή η επιλογή της ευθανασίας ήταν μόνο υποθετική "θα μπορούσα να την επιλέξω".
6. Ασθενείς που είχαν θετική στάση, τελικά δεν την επέλεξαν όταν πλησίασαν στο θάνατο.
7. Ατομική θεώρηση της ζωής ήταν κύριος παράγοντας για τη θέση που έλαβαν. Αυτοί που τάχθηκαν υπέρ δήλωσαν ότι έχουν απόλυτο και αναφαιρέτο

δικαίωμα επιλογής σε ότι αφορά τη δική τους ζωή. Αυτοί που τάχθηκαν εναντίον επικαλέστηκαν θρησκευτικές πεποιθήσεις και ηθικά διλήμματα.

Η δεύτερη μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2007² είναι ίσως η μεγαλύτερη μελέτη που δημοσιεύτηκε αναφερόμενη στην ευθανασία και στην υποβοηθούμενη αυτοκτονία. Προέρχεται από τις ΗΠΑ και σε αυτήν 988 ασθενείς στο τελικό στάδιο της νόσου τους συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο το οποίο υπεβλήθη σε πολλούς από τους ίδιους ασθενείς στην αρχή αλλά και κατά την πορεία της ασθένειάς τους. Τα αποτελέσματα ήταν πολύ ενδιαφέροντα και τα παραθέτουμε εδώ συνοπτικά.

Από τους 988 ασθενείς ποσοστό 60.2% έλαβαν θέση υπέρ της ευθανασίας ή υποβοηθούμενης αυτοκτονίας ως μια υποθετική όμως περίπτωση. Από αυτούς μόνο 10.6% δήλωσαν ότι θα την σκεπτόντουσαν σοβαρά για τον εαυτό τους.

Παράγοντες συνδεδεμένοι με μικρότερη πιθανότητα επιλογής ευθανασίας ή υποβοηθούμενης αυτοκτονίας ήταν: Αίσθημα εκτίμησης και σεβασμού από τους άλλους, ηλικία > 65 έτη και καταγωγή (αφρο-αμερικανοί έναντι λευκών).

Εξάλλου, παράγοντες συνδεδεμένοι με μεγαλύτερη πιθανότητα επιλογής ευθανασίας ή υποβοηθούμενης αυτοκτονίας ήταν: καταθλιπτικά συμπτώματα, πόνος και ανεκπλήρωτες ανάγκες φροντίδας και νοσηλείας.

Είναι ενδιαφέρον ότι όταν οι ίδιοι ασθενείς συμπλήρωσαν το ίδιο ερωτηματολόγιο κατά την πορεία εξέλιξης της νόσου τους, περίπου οι μισοί από αυτούς άλλαξαν στάση και θεώρηση. Τα κύρια αίτια επιλογής ευθανασίας ή υποβοηθούμενης αυτοκτονίας σε δεύτερο χρόνο ήταν κατάθλιψη και δύσπνοια. Τέλος, από τους 256 ασθενείς που κατέληξαν όταν τελείωσε η μελέτη, 14 (5.6%) συζήτησαν σοβαρά με το γιατρό τους το θέμα της ευθανασίας ή υποβοηθούμενης αυτοκτονίας και 6 (2.5%) ζήτησαν τα σχετικά φάρμακα. Εντούτοις, μόνο ένας (0.45%) κατέληξε από ευθανασία, ένας αποπειράθηκε ανεπιτυχώς να αυτοκτονήσει και άλλος ένας επίμονα ζητούσε να τερματιστεί η ζωή του αλλά οι συγγενείς και ο γιατρός αρνήθηκαν.

Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι ένα μικρό ποσοστό τελικών ασθενών σκέπτονται σοβαρά την ευθανασία ή υποβοηθούμενη αυτοκτονία για τον εαυτό τους ενώ πιθανότερο να τη ζητήσουν είναι ασθενείς με καταθλιπτικά συμπτώματα.

Σε μια άλλη παλαιότερη μελέτη, επίσης από τις ΗΠΑ που δημοσιεύτηκε το 1998³, από 100 ασθενείς με πлагία αμυατροφική σκλήρυνση που ερωτήθηκαν, 56 τήρησαν θετική στάση έναντι της ευθανασίας, μόνο ένας ζήτησε άμεσα φάρμακα για να τερματίσει τη ζωή του ενώ 36 δήλωσαν ότι θα την επέλεγαν για

τον εαυτό τους αλλά στο μέλλον. Παράγοντες που θεωρήθηκαν σημαντικοί για την επιλογή αυτή ήταν το ανδρικό φύλο, υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο, μειωμένη θρησκευτικότητα και χαμηλή αυτοβαθμολόγηση της ποιότητας ζωής τους (συμπεριλαμβανομένων και αισθημάτων απελπισίας και κατάθλιψης).

Επιγραμματικά αναφέρουμε εδώ τα συμπεράσματα μιας μελέτης που είχε δημοσιευτεί στο *Lancet* δύο έτη ενωρίτερα⁴. Σε αυτή οι συγγραφείς αναφέρουν ότι μεγαλύτερη πιθανότητα να ζητήσουν ευθανασία έχουν οι ασθενείς που παρουσιάζουν κατάθλιψη και συστήνουν όπως οι γιατροί αντιμετωπίσουν φαρμακευτικά την κατάθλιψη προτού συζητήσουν σοβαρά με τους ασθενείς αυτούς το ενδεχόμενο πρόωρου τερματισμού της ζωής τους.

Τέλος, θα αναφερθούμε σε μια ακόμη μελέτη που έγινε στο Ηνωμένο Βασίλειο το 2006⁵. Σε αυτήν ερωτήθηκαν 857 γιατροί που νοσήλευαν ασθενείς στο τελικό στάδιο της ασθένειάς τους και έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων με αντίστοιχες μελέτες που έγιναν σε άλλες χώρες (Αυστραλία, Νέα Ζηλανδία, Ολλανδία, Βέλγιο, Δανία, Σουηδία, Ιταλία, Ελβετία). Οι Άγγλοι γιατροί σε πολύ μικρότερο βαθμό έλαβαν θέση υπέρ της ευθανασίας και η ερμηνεία που δόθηκε σε αυτή την παρατήρηση ήταν ότι σε μια χώρα όπου παραδοσιακά η ανακουφιστική ιατρική κατέχει μία ιδιαίτερα σημαντική θέση, η καταφυγή στην ευθανασία από πλευράς γιατρών (που εμμέσως αντικατοπτρίζει και τις θέσεις των ασθενών) είναι πολύ μικρή. Εδώ αξίζει να αναφέρουμε ότι στο Ηνωμένο Βασίλειο η ανακουφιστική ιατρική αποτελεί μια ξεχωριστή ειδικότητα και όχι εξειδίκευση ή υποειδικότητα της Παθολογίας, εμπλέκεται σε όλες τις άλλες ειδικότητες και ο ειδικός ανακουφιστικής ιατρικής λαμβάνει μέρος σε όλα τα ιατρικά συμβούλια πολλών ειδικοτήτων (multidisciplinary team meetings) που είναι δια νόμου καθιερωμένα στη χώρα αυτή.

Συμπεράσματα που μπορούν να εξαχθούν και από τις προαναφερθείσες μελέτες συνοψίζονται παρακάτω:

- I. Αρκετοί ασθενείς που πάσχουν από ανίατη ασθένεια τάσσονται υπέρ της ευθανασίας λίγοι όμως είναι αυτοί που την επιλέγουν για τον εαυτό τους στο τελικό στάδιο της ασθένειάς τους.
- II. Επιλέγουν την ευθανασία ασθενείς που δεν ανακουφίζονται από σωματικά συμπτώματα όπως πόνος και δύσπνοια αλλά και είναι πιθανότερο να υποστηρίξουν την ευθανασία άτομα που είχαν εμπειρία πόνου ή δύσπνοιας στο παρελθόν.
- III. Ασθενείς που δεν αντιμετωπίζουν σοβαρά συμπτώματα στο τέλος της ζωής τους προτιμούν να βιώσουν τη φυσιολογική έλευση του θανάτου αισθανόμενοι αξιοπρέπεια και περιβαλλόμενοι από αγαπητά πρόσωπα (συγγενείς και προσωπικό

υγείας) που τους φροντίζουν μέχρι το τέλος.

IV. Κατάθλιψη και αίσθημα εγκατάλειψης είναι βιώματα που ωθούν ασθενείς στην επιλογή της ευθανασίας. Είναι σημαντικό τα άτομα αυτά να μην αφηθούν να αισθάνονται εγκαταλελειμμένα στο τελικό στάδιο της ασθένειας και να αντιμετωπίζεται η κατάθλιψη έγκαιρα με φαρμακευτική αγωγή όπου κρίνεται σκόπιμο. Η θεραπεία της κατάθλιψης με τα νεότερα αντι-καταθλιπτικά είναι στην πλειοψηφία των ασθενών επιτυχής και αποτελεσματική.

ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ – ΠΑΡΗΓΟΡΗΤΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ

Από τα εκτεθέντα ανωτέρω εξάγεται το συμπέρασμα ότι είναι πολύ σημαντική η αποτελεσματική ανακουφιστική ιατρική στα τελικά στάδια μιας ανίατης ασθένειας.

Πώς όμως ακριβώς ορίζεται η ανακουφιστική-παρηγορητική ιατρική;

Είναι ο κλάδος της ιατρικής που ασχολείται με την ενεργητική φροντίδα των ασθενών με προχωρημένη και εξελικτική ασθένεια που δεν ανταποκρίνεται σε

θεραπευτικές ενέργειες. Σκοπός της είναι η καλύτερη δυνατή ποιότητα ζωής για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Η ποιότητα ζωής στην παρηγορητική φροντίδα δεν είναι διαφορετική από την ποιότητα στη φροντίδα υγείας αλλά εδώ η ποιότητα ζωής πρέπει να είναι αυτοσκοπός. Οι κατευθυντήριες αρχές της παρηγορητικής ιατρικής βασίζονται στα ανθρώπινα δικαιώματα των ασθενών, στην ανθρωπινή αξιοπρέπεια, στην αλληλεγγύη, στην ελευθερία επιλογής. Στόχος της είναι ο έλεγχος του πόνου και άλλων συμπτωμάτων, ψυχολογική, συναισθηματική και πνευματική στήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους. Για την επίτευξη των στόχων της παρηγορητικής φροντίδας πρέπει να λαμβάνονται οπωσδήποτε υπ' όψιν η συμμετοχή των ασθενών στις αποφάσεις, η οικογένεια σαν μονάδα φροντίδας, πνευματικά και υπαρξιακά ζητήματα.

Η Ευρωπαϊκή Ένωση Παρηγορητικής Φροντίδας συνοψίζει τους στόχους της παρηγορητικής φροντίδας στα εξής⁶:

- 1) Ανακούφισης του άλγους και των άλλων συμπτωμάτων που προκαλούν δυσφορία.
- 2) Επιβεβαίωση της ζωής και θεώρηση του θανάτου ως μια φυσιολογική διαδικασία.
- 3) Αποτροπή της επίσπευσης αλλά και της αναβολής του θανάτου.
- 4) Ενοποίηση των ψυχολογικών και πνευματικών όψεων της φροντίδας του ασθενούς.
- 5) Παροχή ενός συστήματος υποστήριξης προκειμένου να βοηθηθούν οι ασθενείς να ζήσουν όσο πιο ενεργητικά είναι δυνατό μέχρι το θάνατο.

6) Παροχή ενός συστήματος υποστήριξης προκειμένου να βοηθηθεί η οικογένεια να αντεπεξέλθει κατά τη διάρκεια της νόσου του ασθενούς και κατά το δικό της ακόλουθο πένθος.

7) Χρησιμοποίηση μιας ομαδικής προσέγγισης για την αντιμετώπιση των αναγκών των ασθενών και των οικογενειών τους συμπεριλαμβανομένης της συμβουλευτικής υποστήριξης κατά το πένθος, εάν ενδείκνυται.

8) Προαγωγή της ποιότητας της ζωής, η οποία δυνάτον να επηρεάσει θετικά την πορεία της νόσου.

9) Εφαρμογή της παρηγορητικής φροντίδας στην πρωιμότερη δυνατή φάση της νόσου σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες που προορίζονται να παρατείνουν τη ζωή και προσπάθεια διερεύνησης των κλινικών επιπλοκών.

Έχοντας περιγράψει συνοπτικά τους σκοπούς, τους στόχους και τις αρχές της παρηγορητικής φροντίδας θα αναφερθούμε και στα ηθικά ζητούμενα και διλήμματα που ανακύπτουν κατά την εφαρμογή της και ακολούθως θα παραθέσουμε τις θέσεις της εξειδικευμένης ομάδας εργασίας για την ηθική της Ευρωπαϊκής Ένωσης Παρηγορητικής Φροντίδας.

Ποιός θα λάβει αποφάσεις για τον ασθενή;

Ποιός θα συναινέσει για τις ιατρικές πράξεις;

Είναι ορθή η αναβολή ή διακοπή της όποιας ειδικής θεραπείας;

Πρέπει να διακοπεί η ενυδάτωση και η λοιπή υποστήριξη;

Πρέπει να εφαρμόζεται καταστολή στο τέλος της ζωής;

Σε τι διαφέρει η καταστολή από την ευθανασία ή την υποβοηθούμενη αυτοκτονία;

Τί σημαίνει να μην εφαρμόζεται ανάνηψη στον ασθενή και τότε είναι επιτρεπτό;

Για όλα αυτά τα παραπάνω διλήμματα δεν υπάρχει απάντηση, ούτε ορθή ή λανθασμένη θεώρηση. Η αναγνώριση του ασθενούς σαν πρόσωπο και ο σεβασμός του μέχρι το τέλος θα οδηγήσει σε μια εξατομικευμένη προσέγγιση. Αυτός ο οποίος καλείται να αποφασίσει πρέπει να διακατέχεται από αίσθημα ευθύνης, σεβασμού και αγάπης προς τον θνήσκοντα και σίγουρα οι αποφάσεις δεν πρέπει ποτέ να λαμβάνονται μόνο από έναν.

Μεταφέρουμε εδώ κάποιες από τις θέσεις που έχει υιοθετήσει η εξειδικευμένη ομάδα εργασίας για την ηθική της Παρηγορητικής Φροντίδας στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Από τις θέσεις αυτές προκύπτουν οι προβληματισμοί της όσον αφορά στην ανάγκη καταφυγής στην ευθανασία όταν εφαρμόζεται ικανοποιητική ανακουφιστική φροντίδα.

«Τα μεμονωμένα αιτήματα για ευθανασία και υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία έχουν

σύνθετη προέλευση και συμπεριλαμβάνουν προσωπικούς, ψυχολογικούς, κοινωνικούς, πολιτισμικούς, οικονομικούς και δημογραφικούς παράγοντες. Τα αιτήματα αυτά απαιτούν σεβασμό και σημαντική προσοχή, μαζί με ανοικτή και ευαίσθητη επικοινωνία στο κλινικό πλαίσιο.

Τα αιτήματα για ευθανασία και υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία συχνά μεταβάλλονται μετά την παροχή ολοκληρωμένης παρηγορητικής φροντίδας. Τα άτομα που ζητούν ευθανασία ή υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία θα πρέπει, συνεπώς, να διαθέτουν πρόσβαση σε εξειδικευμένο στην παρηγορητική φροντίδα προσωπικό.

Η μέριμνα για ευθανασία και υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία δεν πρέπει να αποτελεί μέρος των ευθυνών της παρηγορητικής φροντίδας.

Η “τελικού σταδίου” ή “παρηγορητική” καταστολή σε αυτούς που σύντομα πρόκειται να πεθάνουν πρέπει να διαχωρίζεται από την ευθανασία. Στην καταστολή τελικού σταδίου, η πρόθεση είναι η ανακούφιση του αβάστακτου «υποφέρειν», η διαδικασία είναι η χρήση κάποιου κατασταλτικού φαρμάκου για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, και επιτυχής έκβαση είναι η ανακούφιση της δυσφορίας. Στην ευθανασία, η πρόθεση είναι η θανάτωση του ασθενούς και η διαδικασία είναι η χορήγηση ενός φαρμάκου που επιφέρει το θάνατο, και η επιτυχής έκβαση είναι ο άμεσος θάνατος. Στην παρηγορητική φροντίδα, η ήπια καταστολή μπορεί να χρησιμοποιηθεί θεραπευτικά αλλά, στην περίπτωση αυτή, δεν επηρεάζει αρνητικά το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς ή την ικανότητά του προς επικοινωνία. Η χρήση βαθιάς καταστολής (η οποία αναισθητοποιεί τον ασθενή) μπορεί ορισμένες φορές να είναι απαραίτητη για την επίτευξη αναγνωρισμένων θεραπευτικών στόχων ωστόσο, το επίπεδο της καταστολής πρέπει να ελέγχεται σε τακτική βάση και, γενικά, η καταστολή να χρησιμοποιείται μόνον προσωρινά. Είναι σημαντικό ο ασθενής να παρακολουθείται τακτικά και, όταν ενδεικνύται κλινικά, να εφαρμόζεται η τεχνητή ενυδάτωση και διατροφή.

Εάν η ευθανασία νομιμοποιηθεί σε οποιαδήποτε κοινωνία, προκύπτει η πιθανότητα για: (α) άσκηση πίεσης σε ευάλωτα πρόσωπα, (β) υπανάπτυξη ή ελάττωση της αξίας της παρηγορητικής φροντίδας, (γ) σύγκρουση μεταξύ των νομικών απαιτήσεων και των προσωπικών και επαγγελματικών αξιών των ιατρών και των άλλων επαγγελματιών υγείας, (δ) διεύρυνση των κλινικών κριτηρίων ώστε να συμπεριλάβουν και άλλες κοινωνικές ομάδες, (ε) αύξηση της επίπτωσης της μη ηθελημένης και της άθελης υπό του ιατρού πράξης θανάτωσης, (στ) αποδοχή της πράξης θα-

νάτωσης εντός της κοινωνίας.

Η Εξειδικευμένη Ομάδα Εργασίας για την Ηθική ενθαρρύνει την ΕΑΡΚ (European Association for Palliative Care-Ευρωπαϊκή Ένωση Παρηγορητικής Φροντίδας) και τα μέλη της να συμμετέχουν σε άμεσο και ανοικτό διάλογο με τα πρόσωπα στο χώρο της ιατρικής και της υγείας που προωθούν την ευθανασία και την υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία. Η κατανόηση και ο σεβασμός των εναλλακτικών απόψεων δεν είναι το ίδιο με την ηθική αποδοχή τόσο της ευθανασίας όσο και της υποβοηθούμενης από τον ιατρό αυτοκτονίας.

Η ΕΑΡΚ πρέπει να σεβαστεί τις ατομικές επιλογές για την ευθανασία και την υποβοηθούμενη από τον ιατρό αυτοκτονία, αλλά είναι σημαντικό η προσοχή να εστιαστεί εκ νέου στην ευθύνη όλων των κοινωνιών για παροχή φροντίδας στους ηλικιωμένους, τους θνήσκοντες και τους ευάλωτους πολίτες. Βασική συνιστώσα για την επίτευξη του στόχου αυτού είναι η ενσωμάτωση της παρηγορητικής φροντίδας σε όλα τα κύρια συστήματα υγείας όλων των Ευρωπαϊκών χωρών και η κατάλληλη οικονομική, εκπαιδευτική και ερευνητική υποστήριξή της. Η συνειδητοποίηση αυτού του στόχου είναι μια από τις ισχυρότερες εναλλακτικές στις εκκλήσεις για νομιμοποίηση της ευθανασίας και της υποβοηθούμενης από τον ιατρό αυτοκτονίας.»

Οι θέσεις της επιτροπής είναι σαφείς όμως αξίζει να σταθούμε στην κυριότερη ότι δηλαδή η μέριμνα για ευθανασία ή υποβοηθούμενη αυτοκτονία δεν αποτελεί ευθύνη της παρηγορητικής φροντίδας. Είναι σαφές ότι η ανακουφιστική ιατρική έχει ένα συγκεκριμένο σκοπό και τυχόν εισαγωγή της ευθανασίας μέσα στο πλαίσιο της πιθανότατα να αποτελέσει ανατροπή των στόχων της ή αποτυχία των προσπαθειών της ή ακόμα και εγκατάλειψη αυτών.

Αντίθετα η επιτροπή παροτρύνει τις ευρωπαϊκές χώρες να συμπεριλάβουν την παρηγορητική φροντίδα στα συστήματα υγείας τους και να την υποστηρίξουν.

Η θέση του θεράποντος γιατρού στα ζητούμενα της Ευθανασίας

Για το γιατρό η επιλογή της ευθανασίας αντιστοιχεί στην απόγνωση που ξεκινά από την αδυναμία του να ανακουφίσει το πόνο του συνανθρώπου του. Αναφερθήκαμε αρχικά στην πορεία-συνεργασία ιατρού-ασθενούς και στη σχέση που δημιουργείται κατά την διάρκεια της. Ο γιατρός σαν εκπρόσωπος της επιστήμης κλήθηκε αρχικά να προσφέρει τα επιτεύγματα της ιατρικής για όφελος του ασθενούς. Όταν όμως σε αυτή την πολύ άνιση μάχη φανερωθεί τελικά ότι η νόσος είναι πιο ισχυρή από την επιστήμη, ο γιατρός

πλέον αποτελεί τον εκπρόσωπο του αδύνατου, του ηττημένου έστω. Γκρεμίζεται λοιπόν το είδωλο στα μάτια όλων. Ο “θεράπων” είναι το ίδιο ανίσχυρος όσο και οι άλλοι μη ειδικοί. Τι ειρωνεία αλήθεια για κάποιον που μέχρι τώρα αποτελούσε το κέντρο λήψης των αποφάσεων ενώ από αυτή τη στιγμή θα αποτελέσει το εκτελεστικό όργανο του ασθενούς (του μέχρι τώρα παραλήπτη των αποφάσεων του) σε μια απόφαση που θα αποτελέσει το επιστέγασμα των αποτυχημένων προσπαθειών του.

Ίσως μάλιστα να έρχεται σε ευθεία αντίθεση με τον Ιπποκρατικό Όρκο καθ’εαυτόν (δεν θα δώσω θανατηφόρο φάρμακο σε κανέναν και αν ακόμη μου ζητηθεί, ούτε θα δώσω συμβουλή που μπορεί να προξενήσει το θάνατό του...).

Βέβαια στην εποχή του ο Ιπποκράτης προφανώς δεν είχε έλθει αντιμέτωπος με τα διλήμματα που συναντούμε εμείς σήμερα αλλά οι αρχές που δήλωσε εδώ και δυόμιση χιλιάδες χρόνια συνεχίζουν να καθοδηγούν τους περισσότερους γιατρούς του κόσμου.

Ακόμα και σήμερα, η θέση που πρέπει να λαμβάνει ο γιατρός κατευθύνεται από τις αποφάσεις των Γενικών Συνελεύσεων της Παγκόσμιας Ιατρικής Εταιρίας στις οποίες διακηρύσσεται ότι “*Η πρώτη ηθική αρχή που τίθεται ενώπιον του ιατρού είναι ο απόλυτος σεβασμός της ανθρωπίνης ζωής*”. Ακόμη η απόφαση του 1981 που ελήφθη στη Λισσαβόνα, απαγορεύει στους γιατρούς να συμμετέχουν στη διαδικασία θανατικής εκτέλεσης καταδίκων, ως αντίθετης προς την ιατρική ηθική. Τέλος, η Διακήρυξη της Βενετίας, το 1983, περί του τελικού σταδίου της ασθένειας, αναφέρει ότι “*1) Ο γιατρός έχει ως αποστολή να θεραπεύει και στο μέτρο του δυνατού να ανακουφίζει τους πόνους, έχοντας πάντοτε προ οφθαλμών το συμφέρον του*

ασθενούς. 2) Η αρχή αυτή δεν επιδέχεται εξαίρεση ούτε σε περίπτωση ανιάτου ασθενείας ή επιδεινώσεως της καταστάσεως”.

Η τελευταία διακήρυξη είναι ιδιαίτερα σημαντική γιατί όταν αναφέρεται “στο μέτρο του δυνατού” τρόπον τινά απενοχοποιεί το γιατρό από αυτά τα οποία ΔΕΝ μπορεί να κάνει. Αφού το είδωλο του υπεράνθρωπου – γιατρού έχει καταρριφθεί, εντούτοις η παρουσία του παραμένει σημαντική έστω και αν οι δυνατότητες παρέμβασης είναι περιορισμένες. Η ανακούφιση από τους πόνους είναι ιδιαίτερα σημαντική εφόσον σύμφωνα πάντα με τη διακήρυξη είναι ένας κανόνας που δεν επιδέχεται εξαίρεση. Μήπως τώρα που το είδωλο έχει καταρριφθεί, ο γιατρός τοποθετείται πιο σωστά σαν “υπηρέτης της επιστήμης και του ανθρώπου”, αυτό που ήταν άλλωστε από την αρχή της ιατρικής του πορείας;

Συμπονά κανείς βαθιά τον άρρωστο και ο γιατρός περισσότερο από οποιονδήποτε άλλον, αφού αυτός είναι ταγμένος και ορκισμένος να κάνει ό,τι μπορεί για να ανακουφίσει τον πόνο αυτό. Πέρα από οποιαδήποτε φιλοσοφική και κοινωνική θεώρηση του ζητήματος, ο γιατρός πρέπει ως το τέλος να παραμένει γιατρός, πιστός στον όρκο του. Σε καμιά περίπτωση δεν μπορεί να μετατραπεί, ο γιατρός, σε κριτή και πολύ περισσότερο σε δήμειο. Οι δυνατότητες που του παρέχει σήμερα η ανακουφιστική ιατρική του δίνουν την ευκαιρία ακόμα και στο τέλος της μάχης να σταθεί στο πλάι του ασθενούς του και η συμπόρευση τους να συνεχιστεί και σε αυτό το φυσικό στάδιο επέλευσης του θανάτου.

Τελειώνοντας, παραμένει ένα ερώτημα, ουσιοδώς αναπάντητο: σε πόσες περιπτώσεις και πόσοι γιατροί, μέσα στα ασφυκτικά για την ηθική υπάρχοντα πλαίσια άσκησης της ιατρικής θέλουν ή μπορούν να λειτουργήσουν σύμφωνα με τις επιταγές της συνείδησής τους;

ABSTRACT

G. ORPHANOS, A. ARDAVANIS. **Euthanasia and palliative medicine.**

Euthanasia is the process of the hastening of death in critically ill patients. Patients who suffer from pain, shortness of breath, depression and fear are more likely to ask for euthanasia. Palliative care on the other hand, aims to relieve the symptoms of these patients and improve their quality of life. In this review, the factors that lead patients to the choice of euthanasia as well as the ways that palliative care can use to help these patients live their final stage of disease as an integral part of their life, are presented. **Forum of Clinical Oncology 8 (3-4):188-194, 2009.**

Key words: painless death, palliation.

Βιβλιογραφία:

1. Johansen S, Holen JC, Kaasa S, Loge HJ, Materstvedt LJ: Attitudes towards, and wishes for, euthanasia

in advanced cancer patients at a palliative medicine unit. *Palliat Med* 2005 Sep ; 19 (6):454-460.

2. Emanuel EJ, Fairclough DL, Emanuel LL: Attitudes

- and desires related to euthanasia and physician-assisted suicide among terminally ill patients and their caregivers. *JAMA*. 2000 Nov 15; 284(19):2460-8.
3. Ganzini L, Johnston WS, McFarland BH, Tolle SW, Lee ML: Attitudes of patients with amyotrophic lateral sclerosis and their care givers toward assisted suicide. *N Engl J Med*. 1998 Oct 1;339(14):967-73.
 4. Emanuel EJ, Fairclough DL, Daniels ER, Claridge BR: Euthanasia and physician-assisted suicide: attitudes and experiences of oncology patients, oncologists, and the public. *Lancet*. 1996 Jun 29;347(9018):1805-10.
 5. Seale C. National survey of end-of-life decisions made by UK medical practitioners. *Palliat Med*. 2006 Jan;20(1):3-10.
 6. Euthanasia and physician-assisted suicide: a view from an EAPC Ethics Task Force. Materstvedt LJ, Clark D, Ellershaw J, Fjyrde R, Gravgaard AM, Møller-Busch HC, Porta i Sales J, Rapin CH; EAPC Ethics Task Force. *Palliat Med*. 2003 Mar;17(2):97-101; discussion 102-79.

Ο κίνδυνος γλωσσικού αλληθωρισμού

Αγαπητοί συνάδελφοι,

με θλίψη και χωρίς έκπληξη ανέγνωσα στο “Γράμμα της Σύνταξης” του τελευταίου τεύχους του περιοδικού μας, με τίτλο “Νέα αρχή” την πρόθεση το Βήμα της Κλινικής Ογκολογίας να γίνει αποκλειστικά αγγλόφωνο περιοδικό με κάποια σωστή, κατά τη γνώμη μου, αναδιάταξη της ύλης. Η αγωνία μας για το μέχρι τώρα αναιμικό μας περιοδικό νομίζω ότι μας οδηγεί σε μεγάλο λάθος. Νομίζω ότι αναιρείται ο “παιδευτικός” ρόλος του περιοδικού.

Η αποκλειστική γραπτή έκφραση των ογκολόγων στα αγγλικά θα μας οδηγήσει σε γλωσσικό αλληθωρισμό καθώς κάθε γλώσσα έχει τη δική της οπτική γωνία που “βλέπει” τα αντικείμενα. Μπορεί να φανταστεί κανείς από τώρα την ενημέρωση των ασθενών μας κατά τα γλωσσικά πρότυπα των καμακιών (μισά αγγλικά, μισά ελληνικά), όρος που πρωτοδιετύπωσε ο συνάδελφος κος Ν. Τσαβαρής, προ πολλών ετών.

Το πρόβλημα είναι οξύτερο διότι δεν έχουμε αναπτύξει ελληνική ορολογία στην ογκολογία, με συνέπεια ομιλητής στο προ εβδομάδος συνέδριο για τις μεταanalύσεις, στα Χανιά, έψαχνε τρόπο να αποδώσει στα ελληνικά τον όρο “wild type gene”.

Προσπαθώντας να περισώσουμε κάτι, έστω την τελευταία στιγμή, έχω να προτείνω το εξής: όποιος μπορεί να γράφει χωρίς ιδιαίτερο κόπο στα αγγλικά, ή είναι αναγκασμένος, λόγω αγγλόφωνης παιδείας (προσκεκλημένος ξένος συγγραφέας ή έλληνας της διασποράς) θα μπορεί να αρθρογραφεί βεβαίως στα αγγλικά. Οι υπόλοιποι θα γράφουν στα ελληνικά. Επίσης, όσον αφορά την ορολογία, επανέρχομαι μετά από έξι χρόνια στην πρόταση (βλ. γράμμα προς τον εκδότη, Β τεύχος 2003 του Βήματος Κλινικής Ογκολογίας)

Νίκος Καρβούνης
Παθολόγος - Ογκολόγος

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

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

1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

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

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

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

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

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

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

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

2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

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

- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα.
- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται.
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία (3) αντίτυπα και σε δισκέτα 3,51. Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: **προς Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, (υπόψη Συντακτικής Επιτροπής), Λεωφόρος Αλεξάνδρας 105, 114 75, ΑΘΗΝΑ**, ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: hesmo@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 ανέφερε 10” - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευτήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.

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