

## Κεφάλαιο 53

# Η θέση της χημειοπροφυλάξεως στα κακοήθη συμπαγή νεοπλάσματα

Μ. Μ. Βασλαματζής

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Παρά τις προσπάθειες για την βελτίωση των θεραπειών σε κακοήθη συμπαγή νεοπλάσματα προχωρημένων σταδίων και την ίαση ικανού αριθμού ασθενών, οι καμπύλες επιβιώσεως στα περισσότερα καρκινώματα δεν έχουν μεταβληθεί αξιολογικά τα τελευταία 30 χρόνια. Με τα σημερινά δεδομένα το 40% περίπου του πληθυσμού στις Η.Π.Α. θα παρουσιάσει ένα τουλάχιστον κακοήθες νεόπλασμα κατά την διάρκεια του βίου και το 25% θα καταλήξει από αυτό. Η θνησιμότητα ασθενών με μεταστατικά καρκινώματα πνεύμονα, μαστού, εντέρου και προστάτου, τα οποία αποτελούν τις τέσσερις συνηθέστερες μορφές κακοήθων νεοπλασμάτων στις Η.Π.Α., εξακολουθεί να παραμένει υψηλή.

Σύμφωνα με την τρέχουσα άποψη, η ανάπτυξη διηθητικού ή μεταστατικού καρκινώματος οφείλεται στην ενεργοποίηση κυτταρικών ογκογονιδίων ή/ και την καταστροφή πολλών κανονιστικών γονιδίων, η συγκεκριμένη διαδικασία καλείται καρκινογένεση, έχει εξελικτικό χαρακτήρα και μπορεί να διακοπεί, να αναστραφεί ή να τροποποιηθεί<sup>1</sup>.

Ο όρος χημειοπροφύλαξη χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά από τον Sponn το 1976<sup>2</sup>, για να περιγράψει την πρόληψη αναπτύξεως επιθηλιακών νεοπλασμάτων με χορήγηση φυσικών μορφών της βιταμίνης Α και των συνθετικών αναλόγων της, τα οποία ονομάζονται ρετι-

νοειδή. Η στρατηγική της χημειοπροφυλάξεως φαίνεται χρήσιμη στην μείωση της συχνότητας εμφανίσεως καρκινωμάτων σε σαφώς καθορισμένες ομάδες ατόμων υψηλού κινδύνου, αλλά και στον γενικό πληθυσμό.

Σήμερα με τον όρο χημειοπροφύλαξη περιγράφεται το αποτέλεσμα της φαρμακολογικής παρεμβάσεως από την χρήση χημικών ουσιών ή ειδικών παραγόντων, οι οποίοι καταστέλλουν ή αναστρέφουν την καρκινογένεση και προλαμβάνουν την ανάπτυξη διηθητικών κακοήθων νεοπλασμάτων. Η χημειοπροφύλαξη διακρίνεται σε πρωτογενή, η οποία αφορά στην πρόληψη αναπτύξεως συγκεκριμένου (ων) καρκινώματος (ων) στον γενικό πληθυσμό, σε δευτερογενή έχουσα στόχο την αποκατάσταση ή την διακοπή της εξελίξεως προκαρκινικών βλαβών και τριτογενή, επιδιώκουσα την πρόληψη εμφανίσεως δευτέρων πρωτοπαθών όγκων σε ασθενείς αντιμετωπισθέντες με επιτυχία, όταν εμφάνισαν πρωτοπαθές κακοήθες νεόπλασμα σε προγενέστερο χρόνο.

Η Tamoxifen αποτελεί χαρακτηριστικό παράδειγμα χημειοπροφυλάξεως διηθητικού καρκινώματος μαστού, η οποία περιλαμβάνει όλες τις υποκατηγορίες προλήψεως: Την πρωτογενή, όταν εφαρμόζεται σε υγιείς γυναίκες αυξημένου κινδύνου για την νόσο, την δευτερογενή σε ασθενείς με πορογενές καρκίνωμα *in situ* και την τριτογενή όταν α-

φορά στην πρόληψη δευτέρου πρωτοπαθούς καρκινώματος μαστού, σε γυναίκες οι οποίες αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς για προηγούμενο κακόηθες νεόπλασμα μαστού<sup>1</sup>.

Η πρωτογενής πρόληψη συνιστά ουσιαστικό παράγοντα ελέγχου των κακοήθων νεοπλασματικών νοσημάτων και περιλαμβάνει:

1. την αποφυγή εκθέσεως ατόμων σε γνωστούς καρκινογενετικούς παράγοντες,
2. την ενίσχυση των ανοσολογικών μηχανισμών τους,
3. την τροποποίηση του τρόπου ζωής τους και
4. την χημειοπροφύλαξη.

Το 1993 ο Sporn διατύπωσε την άποψη ότι η καρκινογένεση είναι νόσος, η οποία δεν οδηγεί κατ' ανάγκη σε ανάπτυξη καρκινώματος<sup>3</sup>. Η θέση αυτή δικαιώθηκε, όταν η επιτυχής αντιμετώπιση προκαρκινικών καταστάσεων (δυσπλασία τραχήλου της μήτρας, εντερικών πολυπόδων, προστατικής ενδοεπιθηλιακής νεοπλασίας, επιφανειακού καρκινώματος του ουροθηλίου) με χημειοπροφύλαξη, απεδείχθη ότι έχει σημαντική αξία για την πρόληψη αντίστοιχων κακοήθων νεοπλασμάτων<sup>4,5</sup>.

Η έμφαση στον ρόλο της προλήψεως ήδη αποτυπώνεται στην πολιτική και στις οδηγίες του NCI (National Cancer Institute), με τις οποίες επιχειρείται παρέμβαση στις καπνιστικές συνήθειες των ατόμων, στην διαίτα και την διατροφή τους, σε τρόπους έγκαιρης διαγνώσεως και μαζικού προληπτικού πληθυσμιακού ελέγχου και σε προσπάθειες εφαρμογής χημειοπροφυλακτικής πολιτικής. Ήδη, λαμβάνοντας υπ' όψη τις σύγχρονες γνώσεις για τις σχέσεις συγκεκριμένων παραγόντων

και αιτίων, με την ανάπτυξη και εξέλιξη καρκινωμάτων, το NCI δημιούργησε το Prevention Trials Decision Network με σκοπό την οργάνωση και εκτίμηση μεγάλων μελετών χημειοπροφύλαξεως, τον καθορισμό ομάδων αυξημένου κινδύνου για συγκεκριμένα είδη κακοήθων νεοπλασμάτων και τον ορισμό βιολογικών και χημειοπροφυλακτικών παραγόντων οι οποίοι μπορεί να χρησιμοποιηθούν αμέσως ή αξίζει να μελετηθούν ευρύτερα<sup>6,7</sup>.

Πρόσφατα το Prevention Trials Decision Network καθόρισε τις ομάδες αυξημένου κινδύνου για καρκίωμα και οι οποίες περιλαμβάνουν άτομα με:

1. Γενετική προδιάθεση για συγκεκριμένο κακόηθες νεόπλασμα. Στην κατηγορία αυτή εντάσσονται άτομα με πολυμορφισμό συνήθων γονιδίων ή γονιδιακές μεταλλάξεις σχετιζόμενες με εξατομικευμένη απάντηση σε εξωτερικά καρκινογόνα.
2. Έκθεση σε γνωστά καρκινογόνα και
3. Γνωστούς δείκτες αυξημένου κινδύνου για συγκεκριμένο νεόπλασμα.

Παράλληλα το NCI χρηματοδοτεί πολυάριθμες κλινικές δοκιμές και μελέτες με ποικίλους αριθμούς ασθενών, για τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των χημειοπροφυλακτικών παρεμβάσεων. Οι μελέτες φάσεως I καθορίζουν την δοσεξαρτώμενη ασφάλεια των χρησιμοποιούμενων ουσιών και συνήθως έχουν φαρμακοκινητικό αντικείμενο, ενώ οι μελέτες φάσεως II και III ελέγχουν την δραστηριότητα των χημειοπροφυλακτικών παραγόντων.

Παράγοντες οι οποίοι δίνουν θετικά αποτελέσματα σε μελέτες φάσεως II, έχουν μεγάλη πιθανότητα ικανής χημειοπροφύλαξεως από συγκεκριμένα νεοπλάσματα. Η ταυτοποίηση της αξίας

χημειοπροφυλακτικών παραγόντων συνιστά ένα μόνο στοιχείο ενός ολοκληρωμένου χημειοπροφυλακτικού προγράμματος<sup>8</sup>.

## **Η ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΩΣ ΕΞΕΛΙΚΤΙΚΗ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΑ**

Η καρκινογένεση συνιστά χρόνια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία χαρακτηρίζεται από την συσσώρευση ειδικών γονιδιακών και φαινοτυπικών διαταραχών και απαιτεί χρονική διάρκεια 10-20 ετών από το πρώτο ειδικό συμβάν, για την ολοκλήρωσή της. Σήμερα εκτιμάται ότι κατά την διαδικασία αυτή συμβαίνουν μεταλλάξεις ογκοκατασταλτικών ή/ και ογκοεπαγωγικών γονιδίων, επιγενώς γενετική αστάθεια, ακετυλοποίηση ιστονών, μεθυλίωση DNA, ελλείμματα στην διαδικασία μεταδόσεως του σήματος, κλωνική παραγωγή και αξιολογία ενδοεπιθηλιακή αύξηση προκακοήθων κυττάρων<sup>9,10</sup>.

Η έναρξη της καρκινογένεσεως περιλαμβάνει μετάλλαξη στο κυτταρικό DNA ως αποτέλεσμα ενεργοποιήσεως ογκοεπαγωγικών και ανενεργοποιήσεως ογκοκατασταλτικών γονιδίων κυρίως με χρωμοσωμικές μεταθέσεις ή γονιδιακό πολλαπλασιασμό. Η έναρξη της νεοπλασματικής διαδικασίας συνήθως οφείλεται σε μία μόνη γονιδιακή μετάλλαξη, η οποία σε πολλές περιπτώσεις μπορεί να προκαλείται από περιβαλλοντικούς τοξικούς παράγοντες στο γονιδίωμα, όπως είναι χημικές ουσίες, ακτινοβολία και ιοί. Στην εξέλιξη της καρκινογένεσεως εμπλέκεται διαδικασία ενεργοποίησης γονιδίων με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική επιλογή και την κλωνική ανάπτυξη, ώστε τελικώς επηρεάζεται ποικιλία κυτταρικών μηχανισμών, οι οποίοι περιλαμβάνουν την τελική διαφοροποίηση, την αναστολή της

αυξήσεως των μη προσβληθέντων κυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των προσβληθέντων<sup>8</sup>.

Όπως αναφέρθηκε η διαδικασία της καρκινογένεσεως εξελίσσεται σε μακρά περίοδο και μπορεί να αναστραφεί στα αρχικά της στάδια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η υποστρόφη προκαρκινικών αλλοιώσεων του βρογχικού επιθηλίου με την διακοπή του καπνίσματος. Σε ανθρώπους έχουν αναδειχθεί λεπτομερώς, τα ποικίλα στάδια της νεοπλασματικής διαδικασίας η οποία επάγεται από το κάπνισμα, περιβαλλοντικούς παράγοντες (όπως ο αμίαντος, οι υδρογονάνθρακες ή η ακτινοβολία), τις ορμόνες, την λήψη μεγάλων ποσοτήτων αλκοολούχων ποτών και διατροφικούς παράγοντες<sup>11</sup>.

Το τελευταίο στάδιο της διαδικασίας είναι ο πολλαπλασιασμός του παθολογικού κυτταρικού κλώνου και η ανάπτυξη του νεοπλάσματος. Το στάδιο αυτό περιλαμβάνει καταστροφή του γενετικού υλικού με αποτέλεσμα την εξέλιξη καλοήθων όγκων σε κακοήθη νεοπλάσματα τα οποία έχουν δυνατότητα διηθήσεως των γειτονικών ιστών και απομακρυσμένων μεταστάσεων. Κατά την νεοπλασματική εξέλιξη συμβαίνουν επιπρόσθετες γενετικές διαταραχές οι οποίες οδηγούν σε γενετική αστάθεια. Η γενετική αστάθεια μπορεί να οφείλεται σε οξειδωτικές βλάβες του DNA, σε λάθη στον διπλασιασμό του ή απρόκλητες υδρολυτικές διαταραχές του, με παράλληλα βλάβη της ικανότητας των προκαρκινικών κυττάρων να επιδιορθώνουν τις βλάβες του DNA<sup>12</sup>.

Η παραγωγή τροποποιημένων βάσεων του DNA και ιδιαίτερα η 8-hydroxy-2-deoxyguanosine, η οποία παράγεται από την δράση ελεύθερων ριζών οξυγόνου,

φαίνεται ότι εμπλέκεται ευθέως στην διαδικασία της καρκινογένεσης<sup>8</sup>.

Η απόπτωση αποτελεί τον νεώτερο στόχο χημειοπροφυλάξεως. Η κυτταρική οργάνωση στην οποία περιλαμβάνεται και ο κυτταρικός θάνατος εμφανίζει πολλές ιδιαιτερότητες, χαρακτηριστικές των ζωικών ειδών. Είναι ενδιαφέρον ότι ορισμένοι κοινοί μηχανισμοί κυτταρικού θανάτου εξηγούν, ενδεχομένως, γιατί μεταλλάξεις σε γονίδια κανονιστικά των οδών της αποπτώσεως (πχ στην p53 ή σε μέλη της οικογένειας του Bcl-2, PTEN) παρατηρούνται συχνά σε ανθρώπινα καρκινώματα και επηρεάζουν την σχέση της με την καρκινογένεση.

Σήμερα γνωρίζουμε αφ' ενός ότι πολλές χημειοπροφυλακτικές ουσίες δρουν σε οδούς της κυτταρικής αποπτώσεως και αφ' ετέρου ότι τα προκαρκινικά κύτταρα έχουν συνήθως, μη διαταραγμένες αυτές τις οδούς<sup>13</sup>. Η απόπτωση είναι ο αποκλειστικός μηχανισμός με τον οποίο τα μετόζωα (metazoans) ρυθμίζουν την ομοίωση όταν βρεθούν σε περιβάλλον τοξικών ουσιών. Στους ανθρώπους το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να καταστρέφει νεοπλασματικά κύτταρα, ενώ είναι γνωστό ότι πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα δρουν προκαλώντας απόπτωση καρκινικών κυττάρων<sup>14,15</sup>.

Πίνακας 1. Βασικοί μηχανισμοί δράσεως χημειοπροφυλακτικών παραγόντων

Τρόπος δράσεως	Υπεύθυνος παράγων
<b>Αναστολή διεργασιών καρκινογένεσης</b>	
Αναστολή προσλήψεως καρκινογόνων	Ασβέστιο
Αναστολή σχηματισμού ή ενεργοποίησεως καρκινογόνων	Arylalkyl isothiocyanates, DHEA, NSAIDs, polyphenols
Αποδόμηση καρκινογόνων	Oltipraz, άλλοι παράγοντες αυξάνοντες την δραστικότητα της γλουταθειόνης
Πρόληψη δεσμεύσεως καρκινογόνων στο DNA	Oltipraz, polyphenols
Αύξηση της ακριβούς επιδιορθώσεως του DNA	NAC, αναστολείς των πρωτεασών
<b>Αντιοξειδωτικές δραστηριότητες</b>	
Κάθαρση επαναδραστηριοποιηθέντων ηλεκτροφίλων	Παράγοντες αυξάνοντες την δραστικότητα της γλουταθειόνης
Κάθαρση ριζών οξυγόνου	Polyphenols, βιταμίνη E
Αναστολή μεταβολισμού του αραχιδονικού	Glycyrrhetic acid, NAC, NSAIDs, polyphenols, ρετινοειδή, tamoxifen
<b>Έλεγχος κυτταρικής αυξήσεως/πολλαπλασιασμού</b>	
Τροποποίηση της μεταδόσεως του σήματος	Glycyrrhetic acid, NSAIDs, polyphenols, ρετινοειδή, tamoxifen
Τροποποίηση της αυξήσεως, η οποία επάγεται μέσω ορμονικών ή αυξητικών παραγόντων	NSAIDs, ρετινοειδή, tamoxifen
Αναστολή της ογκογενετικής δραστηριότητας	Genistein, NSAIDs, monoterpenes
Αναστολή του μεταβολισμού των πολυαμινών	DFMO, ρετινοειδή, tamoxifen
Επαγωγή της τελικής διαφοροποιήσεως	Ασβέστιο, ρετινοειδή, βιταμίνη D
Αποκατάσταση της ανοσολογικής απαντήσεως	NSAIDs, σελήνιο, βιταμίνη E
Αύξηση του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (αποπτώσεως)	Butyric acid, genistein, ρετινοειδή, tamoxifen

Αποκατάσταση των διαταραχών μεθυλίωσης του DNA	Φυλλικό οξύ
Αναστολή της αγγειογενέσεως	Genistein, ρετινοειδή, tamoxifen
Αναστολή της αποδομήσεως της βασικής μεμβράνης	Αναστολείς των πρωτεασών
Δραστηριοποίηση αντιμεταστατικών γονιδίων	
<b>Επαγωγή της αποπτώσεως</b>	
Επαγωγή της transglutaminase των ιστών, ενεργοποίηση των υποδοχέων των ρετινοειδών, ενεργοποίηση κασπασών, επαγωγή του Fas ligand	All-trans ρετινοϊκό οξύ
Παραγωγή ποικιλιών ενεργού οξυγόνου, αύξηση παραγωγής ceramide, διαμεμβρανική βλάβη του εσωτερικού των μιτοχονδρίων, ενεργοποίηση κασπασών, αναστολή της μιτοχονδριακής «αναπνοής», ενεργοποίηση των υποδοχέων των ρετινοειδών	N-(4-Hydroxyphenyl) retinamide
Επαγωγή των Bax και Bak γονιδίων, απελευθέρωση του κυτταροχρώματος c από τα μιτοχόνδρια, ενεργοποίηση κασπασών	Ασπιρίνη
Επαγωγή του Bax, ενεργοποίηση των κασπασών, αναστολή της 15-lipoxygenase-1	Sulindac
Παραγωγή ποικιλιών ενεργού οξυγόνου, επαγωγή του c-Myc, επαγωγή των Bax και Bak, ενεργοποίηση κασπασών	Indomethacin
<b>POLYPHENOLS</b>	
Ενεργοποίηση κασπασών, επαγωγή του Fas ligand, αναστολή του NF-kB	Resveratrol
Παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου, ενεργοποίηση υποδοχέων του Fas, αναστολή του NF-kB, επαγωγή του p21, αναστολή της πλασματοκυτταρικής NADH οξειδάσης, ενεργοποίηση κασπασών	Epigallocatechin gallate
<b>BUTYROIDS</b>	
Επαγωγή του Bax, καταστροφή των μιτοχονδρίων, απελευθέρωση του κυτταροχρώματος c από τα μιτοχόνδρια, ενεργοποίηση των κασπασών	Tributyryn
	Αντιοιστρογόνα
Καταστροφή των μιτοχονδρίων, επαγωγή της δραστηριότητας του JNK, ενεργοποίηση των κασπασών, κινητοποίηση ασβεστίου, πρόκληση οξειδωτικού stress, ενεργοποίηση του NF-kB, ενεργοποίηση της synthase του νιτρικού οξειδίου, αναστολή του Bcl-2	Tamoxifen
Αναστολή του NF-kB, ενεργοποίηση κασπασών, επαγωγή του Bax, κινητοποίηση ασβεστίου, επαγωγή του p21	Φλαβονοειδή Genistein
<b>VANILLOIDS</b>	
Καταστροφή των μιτοχονδρίων, παραγωγή ποικιλιών ενεργού οξυγόνου, κινητοποίηση ασβεστίου, αναστολή του Bcl-2 και της πλασματοκυτταρικής NADH οξειδάσης, επαγωγή του Bax, αναστολή της μιτοχονδριακής «αναπνοής», ενεργοποίηση κασπασών	Capsaicin
Αναστολή του NF-kB, ενεργοποίηση κασπασών, πρό-	Curcumin

κλήση οξειδωτικού stress, καταστροφή των μιτοχονδρίων, επαγωγή του Bax

Καταστροφή των μιτοχονδρίων, παραγωγή ποικιλιών ενεργού οξυγόνου, κινητοποίηση ασβεστίου, αναστολή της μιτοχονδριακής «αναπνοής», αναστολή της πλασματοκυτταρικής NADH οξειδάσης, ενεργοποίηση κασπασών

Resiniferatoxin

## ROTENOIDS

Αναστολή της μιτοχονδριακής «αναπνοής», παραγωγή ποικιλιών ενεργού οξυγόνου, διακοπή του κυτταρικού κύκλου, ενεργοποίηση κασπασών

Rotenone

Διακοπή του κυτταρικού κύκλου, διακοπή της εξαρτώμενης από κυκλίνη δραστηριότητας των κινασών, αναστολή της οδού phosphatidylinositol 3-kinase/ Akt, καταστροφή των μιτοχονδρίων, παραγωγή ποικιλιών ενεργού οξυγόνου, αναστολή της μιτοχονδριακής «αναπνοής», ενεργοποίηση κασπασών

Deguelin

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΕΩΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Με γνώση των ανωτέρω, εξηγείται ότι η χημειοπροφύλαξη μπορεί να εφαρμοσθεί σε πολλά στάδια της διαδικασίας της καρκινογένεσης. Η εξέλιξη των επιστημών και δη της Χημείας, της Μοριακής Βιολογίας, της Παθολογικής Ανατομικής και της Επιδημιολογίας αφ ενός και η δυνατότητα επιτεύξεως καρκινογένεσης στο Εργαστήριο αφ' ετέρου, βοήθησαν στην κατανόηση των βασικών μηχανισμών δράσεως των χημειοπροφυλακτικών παραγόντων, οι οποίοι διατυπώθηκαν ολοκληρωμένα για πρώτη φορά το 1996 και δίνονται στον πίνακα 1<sup>13,16</sup>.

## ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΩΝ ΤΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΕΩΣ

### *Αναστολή προσλήψεως καρκινογόνων*

Κλασικό παράδειγμα του συγκεκριμένου μηχανισμού αποτελεί το ασβέστιο, το οποίο αναστέλλει την δημιουργία καρκινώματος παχέος εντέρου και την υπερπλασία του εντερικού επιθηλίου, στα ποντίκια. Η δράση του εξικνείται

μέσω σχηματισμού συμπλόκων ιόντων ασβεστίου, περίσσειας χολής και ελεύθερων λιπαρών οξέων στον εντερικό αυλό. Παρατηρήσεις από πειράματα κατέληξαν ότι και άλλοι χυλοειδείς παράγοντες μπορεί να έχουν χημειοπροφυλακτική δυνατότητα, αναστέλλοντας την συσσώρευση καρκινογόνων στον οργανισμό<sup>9</sup>.

### *Αναστολή σχηματισμού ή ενεργοποίησης καρκινογόνων*

Καλό παράδειγμα εφαρμογής του μηχανισμού, συνιστά η αναστολή σχηματισμού των, καρκινογόνων, νιτροζαμινών με χρήση της υδατοδιαλυτής βιταμίνης C ή της λιποδιαλυτής βιταμίνης E, οι οποίες εμποδίζουν την αντίδραση μεταξύ των δευτερογενών αμινών και νιτρικών στο όξινο περιβάλλον του στομάχου<sup>9</sup>.

Άλλος μηχανισμός αναστολής καρκινογόνων συνίσταται στην παρεμπόδιση της μεταβολικής ενεργοποίησης ενός προκαρκινογόνου. Πολλά χημειοπροστατευτικά (arylalkyl isothiocyanates, allylic sulfides, carbamates και φλαβονοειδή) δρουν κατ' αυτόν τον τρόπο. Ανάλο-

γη χημειοπροφύλαξη παρέχουν και οι αναστολείς της αρωματάσης σε ιστούς ευαίσθητους σε οιστρογόνα<sup>17</sup>.

### **Αποδόμηση καρκινογόνων**

Η αποδόμηση καρκινογόνων συνιστά σημαντικό μηχανισμό χημειοπροφύλαξης και γίνεται με δύο τρόπους. Ο πρώτος αφορά μεταβολικά ένζυμα φάσεως I, τα οποία έχουν ρόλο οξειδασών. Αυτά έχουν την ικανότητα σχηματισμού μόνιμων πολικών δεσμών με υδροξυλικές ομάδες χημικών καρκινογόνων, ουσιών τις οποίες τελικώς αδρανοποιούν. Ο δεύτερος τρόπος γίνεται με μεταβολικά ένζυμα φάσεως II, σχετιζόμενα με την σύζευξη και τον σχηματισμό γλυκουρονιδίων, συμπλόκων της γλουταθειόνης και θεικών.

Η γλουταθειόνη έχει πρωτότυπη ικανότητα καθάρσεως καρκινογόνων. Επιδρά αυτομάτως ή μέσω καταλύσεως της σε S-τρανσφεράσες της γλουταθειόνης σε ποικίλα δραστικά καρκινογόνα, όπως είναι το MNNG, το ABB1 και B[a]P diol epoxide και άλλοι (δραστικοί) πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες<sup>9</sup>.

Πολλοί χημειοπροστατευτικοί παράγοντες δρουν μέσω αποδομήσεως καρκινογόνων, μεταξύ των οποίων ουσίες οι οποίες περιέχονται σε κρεμμύδια, σκόρδα και άλλα λαχανικά της ομάδας *Allium*. Η oltipraz [5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1, 2-dithiol-3-thione] είναι δυνητικός επαγωγέας των τρανσφερασών με μεγάλο θεραπευτικό εύρος<sup>18</sup>.

### **Πρόληψη δεσμεύσεως καρκινογόνων στο DNA**

Μετά την ενεργοποίηση και τον σχηματισμό καρκινογόνων στο σώμα, δημιουργείται σύμπλοκο DNA – καρκινογόνου, το οποίο αποτελεί σημαντικό στόχο στην διαδικασία της χημειοπρο-

φυλάξεως. Η oltipraz εμποδίζει τον σχηματισμό συμπλόκων AFB1 – DNA με αύξηση της αποδομήσεως της AFB1 από τις τρανσφεράσες της GST<sup>16</sup>.

### **Αύξηση της ακριβούς επιδιορθώσεως του DNA**

Το ένζυμο poly(ADP-ribosyl)transferase (ADPRT) του οποίου αποστολή είναι η επιδιόρθωση του DNA, ελαττώνεται από τα καρκινογόνα, π.χ. το NAC προλαμβάνει την μείωση του ADPRT η οποία επάγεται από το καρκινογόνο 2-acetylaminofluorence<sup>9</sup>.

### **ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΕΣ/ΑΝΤΙΦΛΕΓΜΟΝΩΔΕΙΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ**

#### **Κάθαρση ριζών οξυγόνου**

Οι ρίζες του οξυγόνου, του υπεροξειδίου, ανιόντα του υπεροξειδίου και υδροξυλικές ρίζες, συνδέονται με την έναρξη της νεοπλασματικής διαδικασίας, την αύξηση και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων<sup>18</sup>. Οι ρίζες του οξυγόνου έχουν μιτογόνο δραστηριότητα μέσω οξειδώσεως βάσεων του DNA ή προκλήσεως θραύσεων στις έλικες του DNA, εξαλείψουν χρωμοσωμικών τμημάτων ή αναδιατάξεων χρωμοσωμάτων. Πολλές ουσίες οι οποίες καθαίνουν ρίζες οξυγόνου, εμφανίζουν χημειοπροστατευτική δραστηριότητα<sup>19</sup>. Σήμερα είναι αποδεδειγμένες: η δράση της β-καρωτένης στην κάθαρση ριζών οξυγόνου, των αντιοξειδωτικών της ομάδας της φαινόλης στην κάθαρση των υπεροξειδικών ριζών και της βιταμίνης E (α-τοκοφερόλη) στην κάθαρση ριζών οξυγόνου και υπεροξειδίου<sup>9</sup>.

#### **Αναστολή του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος**

Το αραχιδονικό οξύ μεταβολίζεται με οξειδωτικά ένζυμα σε προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια κ.ο.κ. Η α-

σπιρίνη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (non-steroidal anti-inflammatory drugs – NSAID's) χρησιμοποιούνται ήδη επιτυχώς στην χημειοπροφύλαξη του καρκινώματος του εντέρου. Τα συγκεκριμένα φάρμακα είναι δυνητικοί αναστολείς των κυκλοοξυγενασών, ενζύμων τα οποία καταλύουν την σύνθεση προσταγλανδινών από το αραχιδονικό οξύ. Ο τρόπος δράσεως των φαρμάκων αυτών επαναφέρει στο προσκήνιο την σχέση μεταξύ φλεγμονής και καρκινογένεσης<sup>20</sup>.

## **ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΥΤΤΑΡΙΚΗΣ ΑΥΞΗΣΕΩΣ/ ΠΟΛΛΑΠΛΑΣΙΑΣΜΟΥ**

### ***Τροποποίηση μεταδόσεως του σήματος***

Είναι γνωστό ότι οι ορμόνες και οι αυξητικοί παράγοντες ρυθμίζουν την κυτταρική αύξηση, τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση με διαμεμβρανική δράση, μέσω υποδοχέων και ενζύμων συνδεδεμένων με αυτούς. Άλλοι μεταβιβαστές (η κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη, η 1,4,5, τριφωσφορική ινοσιτόλη, οι προσταγλανδίνες και οι τροποποιητές πρωτεϊνών, όπως κινάσες ενεργοποιούμενες από τα μιτογόνα–mitogen activated protein (MAP) kinases) μεταφέρουν πληροφορίες από την κυτταρική μεμβράνη στον πυρήνα, μέσω του κυτταροπλάσματος. Φάρμακα ή ουσίες δρώντα στα παραπάνω επίπεδα μπορεί να αποτελέσουν μέσα αποτελεσματικής χημειοπροφυλακτικής αγωγής<sup>21</sup>.

### ***Τροποποίηση της δραστηρότητας ορμονικών ή αυξητικών παραγόντων***

Η κυτταρική αύξηση και πολλαπλασιασμός είναι πολυσταδιακή διαδικασία: ορμόνες και αυξητικοί παράγοντες (οιστρογόνα, προγεστερόνη, ρετινοειδή, γλυκοκορτικοειδή, βιταμίνη D και θυρεοειδικοί υποδοχείς) δρουν συνήθως μέσω

μεμβρανικών, κυτταροπλασματικών ή πυρηνικών υποδοχέων. Ο TGF-β (transforming growth factor-β) καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό φυσιολογικών και νεοπλασματικών κυττάρων, ενώ ο IGF-1 (insulin growth factor-1), επάγει τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρων. Οι τρόποι ελέγχου της δραστηρότητας των ορμονικών και αυξητικών παραγόντων συνιστούν στόχους χημειοπροφύλαξεως<sup>9</sup>.

### ***Αναστολή του μεταβολισμού των πολυαμινών***

Οι πολυαμίνες έχουν σημαντικό ρόλο στην κυτταρική αύξηση, την διαφοροποίηση και την κακοήγη εκτροπή. Κριτικό σημείο στην βιοσύνθεση των πολυαμινών είναι η σύνθεση putrescine, από αποκαρβοξυλίωση της ορνιθίνης. Χημικοί παράγοντες οι οποίοι αναστέλλουν την συγκεκριμένη αποκαρβοξυλίωση έχουν χημειοπροφυλακτική δυνατότητα. Η difluoromethionine (DFMO) είναι ο κυριότερος παράγων της ομάδας αυτής<sup>9</sup>.

### ***Αποκατάσταση της ανοσολογικής απαντήσεως***

Έχει ήδη αποδειχθεί η σημασία σχηματισμού αντισωμάτων έναντι προϊόντων ογκοεπαγωγικών γονιδίων ή ογκοπρωτεϊνών. Η προσταγλανδίνη E2 καταστέλλει την ανοσιακή απάντηση σε ορισμένα νεοπλασματικά κύτταρα, ενώ αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης, ελατώνουν την ανοσολογική καταστολή. Τα ρετινοειδή, τα οποία είναι γνωστά χημειοπροφυλακτικά, εμφανίζουν ανοσιακή επαγωγή. Ειδικότερα το ρετινοϊκό οξύ αυξάνει την κυτταροτοξικότητα, με αύξηση της κυτταρικής ανοσίας και των κυττάρων φυσικών φονέων. Μελέτες αποδεικνύουσες επαγωγή της ανοσίας, με χρήση σεληνίου και α-τοκοφερόλης



έχουν επανειλημμένα δημοσιευθεί<sup>9</sup>.

## ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ

Από την ανακοίνωση των δύο πρώτων σχετικών ανακοινώσεων στις αρχές της 10ετίας του 1980<sup>22,23</sup>, φαίνεται διαρκώς αυξανόμενο ενδιαφέρον για τον ρόλο της διατροφής στην αιτιολογία και πρόληψη κακοήθων νεοπλασμάτων. Στα τελευταία 25 χρόνια εκατοντάδες μελέτες παρατηρήσεως κατέληξαν σε μειωμένη επίπτωση καρκινωμάτων σε πληθυσμούς διατρεφόμενους με αυξημένα

ποσά φρούτων και λαχανικών<sup>24,25</sup>. Σήμερα εκτιμάται ότι πειραματικές μελέτες και μελέτες με τυχαία κατανομή με σκέλος ελέγχου placebo, παρέχουν ισχυρή επιβεβαίωση του προφυλακτικού ρόλου των φρούτων και των λαχανικών στην ανάπτυξη καρκίνου. Περίληψη των στοιχείων των κυριότερων μελετών 1<sup>ης</sup> γενεάς οι οποίες σχεδιάστηκαν για να εκτιμηθεί η επίδραση διατροφικών παραγόντων στην πρόληψη καρκινωμάτων και σύνοψη των αποτελεσμάτων τους δίδονται στους πίνακες 2 και 3.

Πίνακας 2. Περίληψη των στοιχείων σχεδιασμού των κυριότερων μελετών 1<sup>ης</sup> γενεάς για εκτίμηση της επιδράσεως διατροφικών παραγόντων στην πρόληψη του καρκίνου

Στοιχείο	SCPS	NIT Dysplasia Trial	NIT General Population Trial	ATBC	PHS
Πληθυσμός	1805 ενήλικες <85 ετών, (70% άνδρες) με ΜΜΚΔ*	3318 ενήλικες 40-69 ετών, (44% άνδρες) με δυσπλασία σε κυτταρολογική εξέταση	29594 ενήλικες 40-69 ετών, (45% άνδρες)	29133 καπνιστές 50-69 ετών (100% άνδρες)	22071 άνδρες, ιατροί, 40-84 ετών
Σχεδίαση	Τυχαία κατανομή, δύο σκέλη, το ένα με placebo	Τυχαία κατανομή, δύο σκέλη, το ένα με placebo	Μελέτη 2 <sup>η</sup> , με τυχαία κατανομή, και ένα σκέλος με placebo	Μελέτη 2x2 με τυχαία κατανομή, και ένα σκέλος με placebo	Μελέτη 2x2 με τυχαία κατανομή, και ένα σκέλος με placebo
Παρέμβαση	B-καρωτένη	26 βιταμίνες, άλατα	4 διαφορετικοί συνδυασμοί 9 βιταμινών και άλατα	A-τοκοφερόλη ή/ και B-καρωτένη	Ασπιρίνη ή/ και B-καρωτένη
Διάρκεια παρεμβάσεως	5 χρόνια	6 χρόνια	5.25 χρόνια	6.1 χρόνια	12 χρόνια
Προφύλαξη από καρκίνο	1 <sup>η</sup> υποτροπή ΜΜΚΔ*	Καρκίνωμα ΚΟΣ**	Καρκίνωμα ΚΟΣ**	Συχνότητα καρκινώματος πνεύμονα	Συνολική συχνότητα καρκινωμάτων

\* ΜΜΚΔ = μη μελανωτικό (βασικοκυτταρικό, ακανθοκυτταρικό) καρκίνωμα δέρματος.

\*\* ΚΟΣ = Καρδιοισοφαγική Συμβολή.

## ΒΙΤΑΜΙΝΗ Α

Η βιταμίνη Α και σειρά εστέρων και συνθετικών αναλόγων της (isotretinoin, etretinate, arotinoids, all transretinoic acids [ATRA], 4-HPR [N-(4-hydroxyphenyl) retinamide], fenretidine) φέρονται στην διεθνή βιβλιογραφία με το ό-

νομα «ρετινοειδή» και επάγουν την μορφογένεση και κυτταρική διαφοροποίηση ενώ καταστέλλουν τον πολλαπλασιασμό σε κυτταρικές σειρές κακοήθων νεοπλασμάτων. Το κάθε μέλος της ομάδας έχει ιδιαίτερο τρόπο μεταβολισμού, φαρμακοκινητικής και αλληλοε-

πιδράσεως με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Η προφυλακτική δράση των ρετινοειδών σχετίζεται με την αποκατάσταση του ελέγχου της κυτταρικής αυξησεως και διαφοροποιήσεως, οι οποίες χάνονται κατά την νεοπλασματική διαδικασία. Η βιταμίνη Α φαίνεται ότι έχει περιορισμένη αντικαρκινική δραστικό-

τητα σε δόσεις ανεκτές από τον άνθρωπο, αλλά τα συνθετικά της ανάλογα (ήδη χρησιμοποιούνται περισσότερο από 3.000) έχουν αποδειχθεί δραστικά σε μη τοξικές δόσεις, όταν χορηγούνται μεμονωμένα, ή σε συνδυασμούς μεταξύ τους, ή (στο καρκίνωμα του μαστού) με την tamoxifen<sup>26</sup>.

Πίνακας 3. Περίληψη αποτελεσμάτων προηγούμενων μελετών

Καταληκτικός στόχος	SCPS	NIT Dysplasia Trial	NIT General Population Trial	ATBC	PHS
Πρώτο καρκίνωμα	ΒΚΔ+ΠΚΔ: Σχ.Κ. =1.05. ΒΚΔ: Σχ.Κ. =1.04. ΠΚΔ: Σχ.Κ. =1.22.	Θνητότητα από ΚΟ/ΚΣ, Σχ.Κ. =0.92	Θνητότητα από ΚΟ/ΚΣ Σχ.Κ. =1.04 (Α), Σχ.Κ. =0.95 (Β), Σχ.Κ. =1.06 (Γ), Σχ.Κ. =0.90 (Δ)	Συχνότητα καρκίνου Σχ.Κ. =0.99 (ΑΤ), Σχ.Κ. =1.16 (ΑΓ)	Συνολική συχνότητα καρκίνου Σχ.Κ. =0.98
Δευτερεύοντες καταληκτικοί στόχοι	Συνολικοί θάνατοι, ΠΥ= 1.10, αριθμός ΒΚΔ+ΑΚΔ, ΣΑ = 1.07.	Συνολικοί θάνατοι, Σχ.Κ. =0.93, Θνητότητα από ΚΟ, Σχ.Κ. =0.84, Θνητότητα από ΚΣ, Σχ.Κ. =1.18, Θνητότητα από ΚΚΟΣ, Σχ.Κ. =1.04, Θνητότητα από ΚΣ μη ΚΟΣ, Σχ.Κ. =2.68	Συνολικοί θάνατοι, Σχ.Κ. =0.91 (Δ), Θνητότητα από καρκίνο, Σχ.Κ. =0.87 (Δ), Θνητότητα από ΚΟ, Σχ.Κ. =0.96 (Δ), Θνητότητα από ΚΣ, Σχ.Κ. =1.03 (Α), Σχ.Κ. =0.79 (Δ), Θνητότητα από ΚΚΟΣ, Σχ.Κ. =1.22 (Α), Σχ.Κ. =0.82 (Δ), ΚΣ μη ΚΟΣ, Σχ.Κ. =0.59 (Α), Σχ.Κ. =0.72 (Δ)	θάνατοι, Σχ.Κ. =1.02 (ΑΤ), Θνητότητα από καρκίνο, Σχ.Κ. =0.68 (ΑΤ), Συχνότητα καρκίνου ουροθελίου, Σχ.Κ. =1.1 (ΑΤ), Σχ.Κ. =1.0 (ΒΓ). Συχνότητα καρκινώματος κόλου, Σχ.Κ. =0.78 (ΑΤ), Σχ.Κ. =1.05 (ΒΓ). Συχνότητα καρκίνου νεφρού, Σχ.Κ. =1.1 (ΑΤ), Σχ.Κ. =0.8 (ΒΓ). Συχνότητα καρκίνου στομάχου, Σχ.Κ. =1.21 (ΑΤ), Σχ.Κ. =1.26 (ΒΓ).	Συνολικοί θάνατοι, Α.Π. =1.01 Θνητότητα από καρκίνο, Σχ.Κ. =1.02, Συχνότητα καρκίνου πνεύμονα, Α.Π. =0.93, Συχνότητα καρκίνου προστάτου, Α.Π. =0.99, Συχνότητα μελανώματος, Α.Π. =0.88, Συχνότητα λεμφώματος, Α.Π. =1.08.

ΒΚΔ = βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος, ΑΚΔ = ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος, Σχ.Κ. = Σχετικός Κίνδυνος, ΣΑ= Συνολική Ανταπόκριση, ΠΥ= Πλήρης Υφεση (στις ομάδες οι οποίες αντιμετωπίζονται με ουσίες έναντι ομάδων ασθενών υπό placebo), ΚΟ= Καρκίνωμα οισοφάγου, ΚΣ= Καρκίνωμα στομάχου, ΚΚΟΣ = Καρκίνωμα καρδιοισοφαγικής συμβολής, Σχήμα Α= ρετινόλη 5000U + ψευδάργυρος 22.5mg, Α.Π. Λόγος περιπτώσεων (case ratio), Σχήμα Β = riboflavin 3.2mg + niacin 40mg, Σχήμα Γ = ασκορβικό οξύ 120mg + molybdenum 30mg, Σχήμα Δ = beta-carotene 15mg + σελήνιο 50μg + alpha-tocopherol 30mg.

Η βιταμίνη Α καθορίσθηκε ως ουσιώδης παράγων διατροφής για πρώτη φορά το 1913 και βρίσκεται υπό συνεχή μελέτη έκτοτε. Το 1925 οι Wolbach και

Howe περιέγραψαν παθολογοανατομικές αλλαγές στο επιθήλιο οφειλόμενες στην έλλειψη της βιταμίνης Α και από τότε υπάρχει μεγάλη σειρά μελετών για

τον ρόλο της A και του συνόλου των ρετινοειδών στην κυτταρική διαφοροποίηση και την νεοπλασματική εξαλλαγή<sup>10</sup>. Η πρώτη επιδημιολογική μελέτη αξιολογήσεως της βιταμίνης A στην αναστολή της αναπτύξεως, της εξελίξεως και την θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο έγινε στα μέσα της 10ετίας του 1960 και κατέληξε ότι «υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις σύμφωνα με τις οποίες, η λήψη σκευασμάτων βιταμίνης A μπορεί να συνοδεύεται από μειωμένο κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα»<sup>27</sup>. Από τότε εισήχθησαν τα ρετινοειδή στη χημειοπροφύλαξη των κακοήθων νεοπλασμάτων.

Η βιταμίνη A προσλαμβάνεται με την τροφή, υπό την μορφή των ρετινυλικών εστέρων (retinyl esters) οι οποίοι αποεστεροποιούνται σε ρετινόλη. Η ρετινόλη οξειδούται στην συνέχεια σε ρετινοϊκό οξύ. Το ρετινοϊκό οξύ είναι η μορφή της βιταμίνης A, η οποία συνδέεται με πυρηνικούς υποδοχείς (μέλη της οικογένειας των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών) και είναι απαραίτητο για την φυσιολογική αύξηση και διαφοροποίηση των επιθηλιακών ιστών<sup>28</sup>. Η δράση της βιταμίνης A στην κυτταρική διαφοροποίηση εξικνείται μέσω δύο ειδών διαφορετικών υποδοχέων οι οποίοι τροποποιούν την δράση και άλλων ουσιών όπως οι προσταγλανδίνες, η βιταμίνη D, οι στεροειδείς και οι θυροειδικές ορμόνες<sup>29</sup>. Οι υποδοχείς ονομάζονται RAR (retinoic acid receptor) και RXR (retinoic X receptor) και κάθε ένας εξ αυτών έχει 3 υποτύπους (α, β και γ, αντιστοίχως).

Οι υποδοχείς ενεργοποιούνται μετά την σύνδεσή τους με τα ρετινοειδή, οπότε γονίδια τα οποία είναι στόχοι των ρετινοειδών ενεργοποιούνται ή καταστέλ-

λονται. Τα συγκεκριμένα γονίδια-στόχοι καθορίζουν την κυτταρική αύξηση, την διαφοροποίηση και την απόπτωση<sup>30</sup>. Ο αριθμός των υποτύπων των υποδοχέων και των ισομορφών τους εκφράζεται με μεγάλη βιολογική ποικιλία. Η έκφραση των υποτύπων ποικίλλει μεταξύ των ιστών και συσχετίζεται με αλλαγές σε Παθολογοανατομικό επίπεδο. Έτσι επίπεδα του υποδοχέα RAR-α εκφράζονται στο σύνολο σχεδόν των ιστών, ενώ του RAR-β δεν βρίσκονται στο δέρμα, στο οποίο κυρίως εκφράζεται ο υποδοχέας RAR-γ. Εξάλλου τα επίπεδα των υποδοχέων του β-υποτύπου βρίσκονται ελαττωμένα σε προκαρκινικές καταστάσεις της στοματικής κοιλότητας, αλλά οι συγκεκριμένοι υποδοχείς φαίνεται ότι υπερλειτουργούν in vivo ώστε η χορήγηση ρετινοϊκού οξέος να συνοδεύεται από υποστρόφη των αλλοιώσεων αυτών.

Η δεύτερη ιδιότητα των ρετινοειδών στα πλαίσια της βιολογικής τους ποικιλίας, είναι η ειδικότητα της σχέσεως (αλληλοεπιδράσεως) ρετινοειδούς και υποδοχέα. Οι α-υποδοχείς είναι οι λιγότερο ευαίσθητοι στην ενεργοποίηση από το ρετινοϊκό οξύ, ενώ οι γ οι περισσότερο ευαίσθητοι. Άλλα ρετινοειδή ενεργοποιούν τους α, β και άλλα τους γ υποδοχείς. Η διαφορετική συνδεσμική ειδικότητα του κάθε υποτύπου υποδοχέα σε συνδυασμό με την μοναδικότητα της εκφράσεως των υποδοχέων στους διάφορους ιστούς, δίνουν εντελώς ξεχωριστό profile δραστηριότητας και τοξικότητας κατά την χορήγηση των ρετινοειδών<sup>26</sup>.

Πολλές μελέτες έχουν ελέγξει τις δράσεις των ισομερών της βιταμίνης A, στα οποία ανήκουν το all-trans ρετινοϊκό οξύ, το 9-cis ρετινοϊκό οξύ και το 13 cis ρετινοϊκό οξύ και είναι λιγότερο ηπατο-

τοξικά σε σχέση με την ρετινόλη. Έλεγχοι σε ζώα έδειξαν χημειοπροστατευτική δραστηριότητα των ρετινοϊκών για πολλά είδη καρκινωμάτων και κυρίως του μαστού και του εντέρου. Η *in vitro* έρευνα απέδειξε πολλούς μηχανισμούς δράσεως, οι κυριότεροι των οποίων παρουσιάζονται στην διαφάνεια 1<sup>31</sup>.

Διαφάνεια 1. Τα Ρετινοειδή ασκούν χημειοπροφυλακτική δράση με:

1. Μείωση του insulin-like growth factor-1,
2. Αναστολή της 5<sup>α</sup>-αναγωγής, και
3. Αναβάθμιση του μετατρεπτικού παράγοντα βήτα.

Ακριβής εκτίμηση του χημειοπροστατευτικού ρόλου της βιταμίνης Α σε κακοήγη νεοπλάσματα στον άνθρωπο δεν είναι πάντα δυνατή, λόγω συμπαρομαρτούντων συγχυτικών παραγόντων. Η βιταμίνη Α βρίσκεται κυρίως σε ζωικές τροφές, ώστε το επίπεδο ημερησίας προσλήψεως της συνδέεται με το επίπεδο ημερησίας προσλήψεως κρέατος, το οποίο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη πολλών καρκινωμάτων στον άνθρωπο. Προοπτικές μελέτες έδειξαν σημαντική μείωση καρκινώματος μαστού σε γυναίκες οι οποίες λαμβάνουν μεγάλα ποσά βιταμίνης Α, ενώ φαίνεται να τεκμηριώνεται η άποψη ότι η προφυλακτική ικανότητα της βιταμίνης Α στην εμφάνιση της νόσου αφορά κυρίως στις γυναίκες, οι οποίες βρίσκονται στις κατώτερες θέσεις ημερησίας προσλήψεως της με την διατροφή<sup>28</sup>.

Για το καρκίνωμα προστάτου, συρρέουσες ενδείξεις, από το 1983, καταλήγουν ότι η λήψη βιταμίνης Α όχι μόνον δεν συνοδεύεται από αυξημένη προστασία έναντι της νόσου, αλλά αντιθέτως συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο, κυρίως σε άτομα <75 ετών, όπως έδειξε μελέτη επί 17663 ανδρών με 20ετή παρακολού-

θηση<sup>32</sup>. Εντούτοις μελέτες σε Ιαπωνία, Ολλανδία και Η.Π.Α. κατέληξαν σε αντίθετα αποτελέσματα<sup>33</sup>.

Συνοπτικά μολονότι οι προκλινικές μελέτες παρέχουν συρρέουσες θετικές ενδείξεις για τον χημειοπροστατευτικό ρόλο των ρετινοειδών, οι αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους συνήθως καταλήγουν σε απογοητευτικά ή τουλάχιστον, αμφισβητούμενα αποτελέσματα, εκτός της ομάδας γυναικών με χαμηλή διαιτητική πρόσληψη βιταμίνης Α<sup>28</sup>.

### **ΚΑΡΩΤΕΝΟΕΙΔΗ**

Είναι αντιοξειδωτικά μόρια τα οποία μπορούν να προστατεύουν τα κύτταρα από την καταστροφική βλάβη των ελευθέρων ριζών οξυγόνου και βρίσκονται σε φρούτα και λαχανικά. Ορισμένα εξ αυτών έχουν τον ρόλο προδρόμων ουσιών των ρετινοειδών στον άνθρωπο. Από τα πλέον των 600 καρωτενοειδών, η beta-carotene και η lycopene φαίνεται ότι έχουν την μεγαλύτερη χημειοπροστατευτική ικανότητα<sup>34,35</sup>.

Η υπόθεση ότι οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες μειώνουν τον κίνδυνο αναπτύξεως καρκινωμάτων βασίζεται σε μεγάλο αριθμό μελετών βασικής έρευνας, επιδημιολογικές παρατηρήσεις και πολύ ενδιαφέροντα συμπεράσματα της Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, σύμφωνα με τα οποία ορισμένες βιταμίνες μπορούν να τροποποιούν τα πυρηνικά πρωτοογκογονίδια c-myc, c-fos και N-myc και την έκφρασή τους, παίρνοντας θέση «πρωίμων κανονιστικών» γονιδίων<sup>26</sup>. *In vitro* και μελέτες σε ζώα, έχουν αποδείξει διαφόρους μηχανισμούς χημειοπροστασίας της beta-carotene οι οποίοι παρουσιάζονται στην διαφάνεια 2<sup>36</sup>.

Ο ρόλος της beta-carotene στην χημειοπροφύλαξη σε ανθρώπους, έχει με-

λετηθεί εκτενώς. Σε αντίθεση με στοιχεία από παρατηρήσεις οι οποίες κατέληξαν ότι αυξημένη beta-carotene στην διατροφή δεν επάγει χημειοπροφύλαξη ή αυξάνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης, αποτελέσματα από επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι η λήψη της βιταμίνης επάγει μείωση του κινδύνου αναπτύξεως πολλών κακοήθων νόσων<sup>34</sup>.

Διαφάνεια 2. Τα Καρωτινοειδή ασκούν χημειοπροφυλακτική δράση με:

1. Αντιοξειδωση,
2. Αύξηση προδρόμων μορφών της βιταμίνης A,
3. Ενίσχυση της ανοσολογικής ικανότητας του οργανισμού
4. Επαγωγή της καθάρσεως των καρκινογόνων από το ήπαρ

Οι λόγοι των διαφορών των αποτελεσμάτων επιδημιολογικών μελετών και παρατηρήσεων σε ανθρώπους πιθανότατα εξηγούνται, επειδή:

1. Είναι διαφορετικά τα σκευάσματα beta-carotene, τα χρησιμοποιούμενα σε επιδημιολογικές μελέτες σε σχέση με τα λαμβανόμενα από μεμονωμένα άτομα σε τακτική βάση. Στην τελευταία περίπτωση πρόκειται συνήθως για συνθετική beta-carotene.
2. Μελέτες σε ζώα και πρόδρομες παρατηρήσεις σε άτομα, στις οποίες αποδείχθηκε χημειοπροστατευτική δραστηριότητα, χρησιμοποίησαν συνθετική beta-carotene.

Σκευάσματα beta-carotene τα οποία στην πράξη αποδεικνύονται καρκινογόνα, εμφανίζουν οξειδωτικές ιδιότητες *in vivo*<sup>28</sup>.

Αντιθέτως οι πρώτες οργανωμένες επιδημιολογικές μελέτες μεταξύ 1980 – 1990, οι οποίες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι, η λήψη ρετινοειδών ή/και beta-carotene ήταν επωφελής, εκτιμάται ότι

είχαν δύο μεθοδολογικά προβλήματα:

1. Τα καρωτενοειδή περιέχονται σε φρούτα και λαχανικά τα οποία περιλαμβάνουν και πλήθος άλλων ιχνοστοιχείων, μερικά των οποίων έχουν ιδιότητες, προληπτικές για ανάπτυξη καρκινωμάτων. Τα επίπεδα πλάσματος αυξάνουν με την λήψη αναλόγων τροφών.

2. Η ρετινόλη είναι κυρίως ζωικό προϊόν με ότι αυτό συνεπάγεται, ενώ τα επίπεδά της στο πλάσμα ρυθμίζονται με ομοιοστατικό μηχανισμό<sup>26</sup>.

Μεταξύ 12 δομημένων μελετών, μία απέδειξε θετική συσχέτιση μεταξύ προσλήψεως cryptoxanthin και καρκινώματος του προστάτου (σχετικός κίνδυνος =1,44, p=0,03), άλλη μία έδειξε ότι αυξημένες ποσότητες lutein και zeaxanthin επάγουν οριακή μείωση του κινδύνου της νόσου (p=0,09), τρεις κατέληξαν σε σημαντική προστατευτική επίδραση των καρωτενοειδών και οι υπόλοιπες δεν ανέδειξαν οποιαδήποτε σχέση.

Σε πληθυσμιακή μελέτη 1.900 εργαζόμενων στην Ηλεκτρική Εταιρεία στο Σικάγο, η πρόσληψη β-καρωτένης δεν είχε καμιά επίδραση στον κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος προστάτου<sup>37</sup>. Ανάλογα και η Physicians Health Study (PHS), η οποία κατένειμε με τυχαίο τρόπο 22.071 άνδρες μεταξύ placebo και διατροφικών συμπληρωμάτων με 50mg β-καρωτένης, κάθε δεύτερη ημέρα, δεν έδειξε σημαντική προστατευτική δράση της στην ανάπτυξη της νόσου. Είναι όμως ενδιαφέρον ότι άτομα με πολύ χαμηλά επίπεδα β-καρωτένης ορού κατά την είσοδό τους στην μελέτη, τα οποία έλαβαν διατροφικά συμπληρώματα εμφάνιζαν μικρή μείωση του κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος προστάτου<sup>38</sup>.

Η lycopene είναι καρωτενοειδές το οποίο βρίσκεται σε υψηλές πυκνότητες

στις τομάτες, έχει πιθανότατα, αντιοξειδωτική ικανότητα και σε τέσσερεις πληθυσμιακές μελέτες φαίνεται ότι ασκεί προφύλαξη έναντι καρκινώματος προστάτου. Στα τέλη της 10ετίας του 1980, πληθυσμιακή μελέτη σε 14.000 Αντβεντιστές της 7ης Ημέρας, έδειξε ότι η πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων τομάτας επήγε στατιστικά σημαντική μείωση κατά 35%, στον συνολικό κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου (39). Σε ασθενείς της Health Professionals Follow-up Study, αυξημένη πρόσληψη lycopene είχε αποτέλεσμα μείωση κατά 21% του κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος προστάτου. Άνδρες λαμβάνοντες μεγάλες ποσότητες πολτού τομάτας είχαν χαμηλότερη συχνότητα της νόσου κατά 36%, έναντι όσων προσελάμβαναν ελάχιστες ποσότητες<sup>40</sup>.

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα δύο μελετών (δομημένης και προοπτικής) της PHS. Άνδρες με πολύ υψηλά επίπεδα lycopene στο πλάσμα, κατά την είσοδό τους στην μελέτη, είχαν κατά 25% μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνωμα προστάτου στην διάρκεια της παρακολούθησής τους, σε σχέση με όσους είχαν χαμηλά ή ενδιάμεσα επίπεδα της ουσίας<sup>41</sup>. Σε μελέτη 2.481 ασθενών με καρκίνωμα προστάτου, η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων lycopene επήγε κατά 16% μικρότερο κίνδυνο της νόσου, σε σύγκριση με λήψη μικρών ποσοτήτων της ουσίας<sup>42</sup>.

Οι μηχανισμοί δράσεως της lycopene δεν είναι σαφώς διευκρινισμένοι. Σε μελέτη η λήψη τομάτας η οποία παρείχε 16.5mg lycopene ημερησίως επί 21 ημέρες, μείωνε κατά 33% το ποσό καταστροφής του DNA των λεμφοκυττάρων τα οποία εκτίθενται σε hydrogen peroxide ex vivo<sup>43</sup>. Πιθανή εξάλλου θεω-

ρείται η προστατευτική της δράση σε γηρασμένα επιθηλιακά κύτταρα από τις οξειδωτικές ρίζες, οι οποίες παράγονται κατά την διάρκεια φλεγμονής, μολονότι ακριβής σχέση προστατιτίδων και καρκινώματος προστάτου, δεν έχει αποδειχθεί<sup>44</sup>. Άλλος πιθανός προστατευτικός μηχανισμός θεωρείται ο έλεγχος του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, ο οποίος προκαλείται μέσω του IGF<sup>45</sup>.

Υψηλές συγκεντρώσεις lycopene στο λίπος συνδέονται με μειωμένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού. Είναι ενδιαφέρον ότι η lycopene σε κυτταρικές καλλιέργειες φαίνεται ότι αναστέλλει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών κακοήθων νεοπλασμάτων προστάτου, μαστού και πνεύμονα<sup>46,47,48</sup>.

## **ΦΟΛΙΚΟ ΟΞΥ**

Έχει μικρή ή καθόλου αντιοξειδωτική ιδιότητα, φαίνεται ότι προστατεύει την ακεραιότητα του DNA, προάγοντας την συγκέντρωση των βιταμινών C και E σε υψηλές πυκνότητες σε θέσεις και όργανα με έντονη οξειδωτική διαδικασία<sup>26</sup>.

Η έλλειψη φολικού οξέως συνοδεύεται από υπομεθυλίωση, η οποία θεωρείται ότι προκαλεί αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων. Σε κύτταρα πλακώδους καρκινώματος πνεύμονα παρατηρείται συνδυασμός χαμηλών πυκνοτήτων φολικού και υπομεθυλίωσης, σε αντίθεση με κύτταρα φυσιολογικού βλεννογόνου στους ίδιους ασθενείς<sup>49</sup>. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες κατέληξαν ότι χαμηλά επίπεδα φολικού οξέως συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκινωμάτων πνεύμονα, μαστού, οισοφάγου, παγκρέατος, εγκεφάλου, τραχήλου της μήτρας και κυρίως του κόλου<sup>28</sup>.

Τα οφέλη από την χορήγηση του φολικού οξέως είναι μεγαλύτερα επί σοβαρών ελλείψεών του, όπως επί ασθενών

με ελκώδη κολίτιδα υπό sulfasalazine, φάρμακο το οποίο μειώνει πολύ τα επίπεδα της βιταμίνης στον ορό<sup>50</sup>. Μελέτη κατέληξε ότι χαμηλές τιμές φολικού οξέως σε συνδυασμό με αυξημένη πρόσληψη αλκοόλης αυξάνουν τον κίνδυνο καρκινώματος μαστού<sup>51</sup>.

### BITAMINH B<sub>6</sub>

Αυξημένη πιθανότητα υποτροπής καρκινώματος του μαστού μετά από μαστεκτομή παρατηρήθηκε επί χαμηλών πυκνοτήτων L-tryptophan ορού (αντιπροσωπευτικής του ποσού της βιταμίνης B<sub>6</sub> στον οργανισμό) ή/και 4-pyridoxid acid στα ούρα. Το 4-pyridoxid acid αποτελεί τον κυριότερο μεταβολίτη της βιταμίνης B<sub>6</sub><sup>28</sup>. Εντούτοις σε προοπτική μελέτη η αυξημένη πρόσληψη βιταμίνης B<sub>6</sub> με την τροφή, δεν συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκινώματος μαστού<sup>52</sup>. Μολονότι αυξημένα επίπεδα προλακτίνης συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού ή προστάτου και η βιταμίνη B<sub>6</sub> φαίνεται ότι καταστέλλει την παραγωγή προλακτίνης, αρκετές μελέτες απέτυχαν να επιβεβαιώσουν στην πράξη την υπόθεση προφυλακτικής δράσεως της βιταμίνης B<sub>6</sub> στην εμφάνιση των συγκεκριμένων νοσημάτων<sup>28,53,54</sup>.

### BITAMINH B<sub>12</sub>

Έλλειψη βιταμίνης B<sub>12</sub>, οδηγεί σε υπομεθυλίωση του DNA, όπως η έλλειψη του φολικού οξέος<sup>49</sup>. Ο ρόλος της βιταμίνης B<sub>12</sub> στη διαδικασία της καρκινογένεσης αναφέρεται από το 1954, όταν συσχετίστηκε η ανάπτυξη νεοπλασματος στομάχου σε πάσχοντες από κακοήθη αναιμία<sup>28</sup>. Αργότερα προοπτική επιδημιολογική μελέτη συνέδεσε χαμηλά επίπεδα B<sub>12</sub> ορού με αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού<sup>52</sup> ή εντερικούς

πολύποδες<sup>55</sup>. Συνδυασμένη θεραπεία με βιταμίνη B<sub>12</sub> και φολικό οξύ αναστρέφει την πλακώδη μεταπλασία του πνεύμονα, αλλά έως σήμερα η βιταμίνη δεν δίνεται σε προγράμματα πρωτογενούς προφυλάξεως<sup>28</sup>.

### BITAMINH C

Η βιταμίνη C (ασκορβικό οξύ), είναι υδατοδιαλυτός αντιοξειδωτικός παράγων βρίσκεται στα φρούτα και τα λαχανικά και οι πιθανότεροι προφυλακτικοί μηχανισμοί παρουσιάζονται στην διαφάνεια 3<sup>28</sup>.

Διαφάνεια 3. Η Βιταμίνη C ασκεί χημειοπροφυλακτική δράση με:

1. Ανασύνθεση της γλουταθειόνης, η οποία είναι ενδογενές αντιοξειδωτικό,
2. Ενίσχυση του κυτταρικού στρώματος και δρώντας κατά της διηθήσεως των ιστών από νεοπλασματικά κύτταρα,
3. Τις κυτταροτοξικές ιδιότητες κατά νεοπλασματικών κυττάρων τις οποίες έχει η βιταμίνη C in vitro.

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν την χημειοπροστατευτική ικανότητα της βιταμίνης C, σε ημερήσιες δόσεις >60mg, έναντι πολλών καρκινωμάτων. Είναι όμως ενδιαφέρον ότι μολονότι αναδρομική μελέτη κατέληξε ότι ημερήσια λήψη 300mg βιταμίνης C ελαττώνει κατά 30% την πιθανότητα αναπτύξεως καρκινώματος μαστού<sup>56</sup>, τα αποτελέσματα δεν αναπαρήχθησαν όταν η ίδια ομάδα σχεδίασε αντίστοιχο προοπτικό πρωτόκολλο ή συσχέτισε τα επίπεδα βιταμίνης C ορού με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου<sup>57</sup>.

Πρόσφατα το Υπουργείο Γεωργίας των Η.Π.Α. και το NCI, συνέστησαν την ημερήσια λήψη 5 τουλάχιστον φρούτων και λαχανικών ή ποσότητα βιταμίνης C 200-280mg για πρόληψη καρκινωμάτων<sup>58</sup>. Η βιταμίνη C προστατεύει το κυτ-

ταρικό DNA από οξειδωτικές βλάβες, κυρίως της 8-oxoadenine και της 8-oxoguanine και έτσι εμποδίζει την έναρξη της καρκινογένεσης, μολονότι από άλλους υποστηρίζεται ότι η προσθήκη της βιταμίνης στο σιτηρέσιο μπορεί να επάγει αλλοιώσεις στο κυτταρικό DNA. Επί πλέον η βιταμίνη C συμβάλλει στην δημιουργία βιταμίνης E από ρίζες tocopheroxyl και έχει επιπροσθέτως βιολογικές λειτουργίες περιλαμβάνουσες την δραστηριότητα συνενζύμων σημαντικών ενζυματικών λειτουργιών<sup>59,60</sup>. Παρατηρήθηκε εξάλλου, ότι η βιταμίνη C μειώνει την φλεγμονή από ελεύθερες ρίζες οξυγόνου και με τον τρόπο αυτό προστατεύει από την εμφάνιση καρκινώματος στομάχου<sup>61</sup>.

Είναι ενδιαφέρον ότι χαμηλά επίπεδα της βιταμίνης στο γαστρικό υγρό βρέθηκαν σε αρχικά στάδια της νόσου<sup>62</sup>. Όσον αφορά στο ενδεχόμενο χημειοπροφύλαξης της βιταμίνης C έναντι καρκινώματος προστάτου η Global Review το 1997, ανασκοπώντας όλα τα δεδομένα έως τότε, κατέληξε ότι πρόσληψη αυξημένων ποσοτήτων βιταμίνης C δεν επιδρά στον κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου<sup>35</sup>. Έκτοτε σχεδιάσθηκαν πολλές μελέτες για να ελέγξουν το ενδεχόμενο η αυξημένη λήψη βιταμίνης C να προφυλάσσει από καρκίνωμα προστάτου αλλά μόνο μία στην Ουρουγουάη, έδειξε ισχυρά στατιστική (σχετικός κίνδυνος=0,40, p=0,008) σχέση<sup>63</sup>.

Προφύλαξη αναπτύξεως εντερικών πολυπόδων αποδείχθηκε σε τρεις από τέσσερις μελέτες διατροφικής παρέμβασης όταν η βιταμίνη C χορηγήθηκε μόνη, σε συνδυασμό με βιταμίνη A και 1-alpha tocopherol ή με βιταμίνη E και φυτικές ίνες. Στ τέταρτη μελέτη ο συν-

δυασμός βιταμινών C και E δεν ελάττωσε τον κίνδυνο αναπτύξεως αδενωμάτων του εντέρου<sup>28</sup>.

## ΒΙΤΑΜΙΝΗ D

Η βιταμίνη D είναι μόριο με ορμονική δραστηριότητα στον μεταβολισμό του ασβεστίου και παράλληλες δράσεις στην ρύθμιση της κυτταρικής αυξήσεως και της διαφοροποίησεως<sup>64</sup>.

Οι πιθανότεροι προφυλακτικοί μηχανισμοί της βιταμίνης D παρουσιάζονται στην διαφάνεια 4<sup>28,65,66</sup>.

Διαφάνεια 4. Η Βιταμίνη D ασκεί χημειοπροφυλακτική δράση με:

1. Διακοπή του πολλαπλασιασμού των νεοπλασματικών προστατικών κυττάρων σε φάση G1, επιδρώντας ευθέως στα γονίδια p21, p27 και την E-cadherin,
2. Ελάττωση της εκκρίσεως από τα νεοπλασματικά κύτταρα της κολαγενάσης IV και μείωσης του αριθμού των μεταστάσεων και
3. Αναστολή της αγγειογένεσης, όπως δείχνουν μελέτες σε ζώα.

Οι δράσεις της βιταμίνης D εξικνούνται μέσω των υποδοχέων της (VDR), οι οποίοι ενεργοποιούν την μεταγραφή των σχετικών γονιδίων. Πολυμορφισμός του αρχέγονου VDR γονιδίου συνδυάζεται με την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο οστεοπορώσεως<sup>67</sup>. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν βρεθεί σε σειρές ανθρώπινων καρκινωμάτων μαστού, προστάτου και εντέρου. Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι χαμηλές δόσεις βιταμίνης D ελαττώνουν τον κίνδυνο αναπτύξεως των συνήθων κακοήθων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο.

Συνδυασμός βιταμίνης D με έκθεση σε χαμηλά επίπεδα υπεριώδους φωτός, πιθανόν μειώνει τη θνητότητα από καρκίνωμα προστάτου ενώ χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D συνδέονται με πτωχά δια-



φοροποιημένους όγκους προστάτου. Σε μελέτη, το 44% ασθενών με ορμονοανθεκτικό καρκίνωμα προστάτου και οστικές μεταστάσεις, εμφάνιζαν χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, στον ορό και η χορήγηση 2.000IU βιταμίνης D<sub>2</sub> προκάλεσε μείωση των οστικών πόνων και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Εξάλλου, θεραπεία επτά ασθενών με υποτροπή καρκινώματος προστάτου, με 0,5-2,5mcg calcitriol από του στόματος επήγε σημαντική πτώση του PSA, σε έξη από αυτούς<sup>28</sup>.

In vitro η βιταμίνη D ελαττώνει τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών από καρκινώματα εντέρου<sup>68</sup>, προστάτου<sup>69</sup> και μαστού. Γυναίκες με καρκίνωμα μαστού οι οποίες εκφράζουν υποδοχείς της βιταμίνης D, γεγονός το οποίο συμβαίνει περίπου στο 80% των όγκων, έχουν μικρότερο ελεύθερο νόσου διάστημα σε σχέση με γυναίκες με όγκους χωρίς υποδοχείς μετά μαστεκτομή<sup>70</sup>.

Θεραπεία με βιταμίνη D, ζών με πειραματικό καρκίνωμα μαστού δείχνει αναστολή της εμφάνισης μεταστάσεων και αύξηση της επιβίωσης<sup>71</sup>.

## **BITAMINH E**

Η ομάδα των βιταμινών E περιλαμβάνει οκτώ μέλη, τα οποία ονομάζονται τοκοφερόλες (tocopherols) και διακρίνονται σε α, β, γ, δ τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες (tocotrienols). Από όλα τα μέλη, βιολογικά δραστική είναι μόνον η α-τοκοφερόλη. Η λέξη «τοκοφερόλες» προέρχεται από την Ελληνική λέξη «τοκετός» και δόθηκε στην ομάδα αυτή των βιταμινών, όταν διαπιστώθηκε ότι έλειψή τους προκαλούσε ανεπάρκεια της αναπαραγωγικής λειτουργίας στα πειραματόζωα. Η βιταμίνη E είναι η κύρια λιποδιαλυτή αντιοξειδωτική βιταμίνη των φυτικών και ζωικών ιστών<sup>26</sup>.

Πολλές μελέτες διατροφικής παρεμβάσεως σε ανθρώπους ελέγχουν την ικανότητα της βιταμίνης E στην πρόληψη της καρκινογένεσης κυρίως του προστάτου, της ουροδόχου κύστεως, του στομάχου και της υποτροπής εντερικών αδενωμάτων. Η βιταμίνη E έχει αντιοξειδωτικές ιδιότητες και ο προστατευτικός της ρόλος στην καρκινογένεση σε ζώα και in vitro, έχει επανειλημμένα αναδειχθεί σε μελέτες. Οι πιθανότεροι προφυλακτικοί μηχανισμοί εμφανίζονται στην διαφάνεια<sup>528,72,73</sup>.

Διαφάνεια 5. Η Βιταμίνη E ασκεί χημειοπροφυλακτική δράση με:

1. Διέγερση του αρχέγονου p53 ογκοκατασταλτικού γονιδίου,
2. Υποβάθμιση του μεταλλαγμένου p53,
3. Αντιαγγειογένεση και δέσμευση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα άλφα (transforming growth factor-alpha, TGF-a),
4. Ενεργοποίηση των heat shock πρωτεϊνών,
5. Επαγωγή αποτοξικοποιούντων ενζύμων, όπως η glutathione -S- transferase (GST) και η αναγωγή της κινόνης,
6. Προστασία των κυτταρικών μεμβρανών από την καταστροφική δράση των ελευθέρων ριζών,
7. In vitro η βιταμίνη E έχει προαποπτωτική και αντιαιζητική ιδιότητες.

Σε προοπτική μελέτη στην Φινλανδία, η χορήγηση βιταμίνης E σε καπνιστές (η μελέτη είχε σχεδιασθεί για να ελέγξει ενδεχόμενη προφυλακτική της δράση στην ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα, σε ομάδα ατόμων υψηλού κινδύνου) προκάλεσε μείωση της συχνότητας καρκινώματος προστάτου κατά 32% και της θνησιμότητας από την νόσο κατά 41%<sup>74</sup>. Ειδικότερα για το καρκίνωμα του προστάτου, η Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Prevention Study (ATBC) απέδειξε ότι η βιταμίνη E σε καπνιστές επάγει μείωση των επιπέδων ορού ανδροστεν-

δίωνης και τεστοστερόνης και μέσω αυτών, στατιστικά σημαντική προφύλαξη<sup>75</sup>.

Στην ίδια μελέτη η χορήγηση βιταμίνης Ε δεν είχε γενικώς καμιά επίδραση (risk ratio =0,99) στην συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα. Εντούτοις εάν τα άτομα κατετάσσοντο ανάλογα με τα επίπεδα βιταμίνης Ε στον ορό, φαίνεται ότι όσοι ήσαν στο υψηλότερο τεταρτημόριο είχαν κατά 19% μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης της νόσου έναντι της ομάδας του κατώτερου τεταρτημορίου (Σχετικός κίνδυνος 0,81, για διάστημα αξιοπιστίας 95%: 0,67 – 0,97). Η alpha-tocopherol παρείχε μεγαλύτερη προστασία σε νεώτερα άτομα, με λίγα χρόνια καπνίσματος, ενισχύοντας την υπόθεση του προστατευτικού της ρόλου, στα αρχικά κρίσιμα στάδια της καρκινογένεσης. Η υψηλότερη θνησιμότητα από αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια στην ομάδα της tocopherol, πιθανότατα σχετίζεται με την γνωστή δράση της στα αιμοπετάλια<sup>76</sup>.

Επιδημιολογικές μελέτες σε ανθρώπους έχουν κυρίως, στόχο τον ακριβή καθορισμό του βαθμού προφυλάξεως της βιταμίνης Ε η οποία προσλαμβάνεται με το σύνθητες καθημερινό σιτηρέσιο, έναντι καρκινωμάτων στοματικής κοιλότητας, πνεύμονα, στομάχου, παχέος εντέρου και του τραχήλου της μήτρας<sup>1</sup>.

Εν κατακλείδι από την αναφορά της σχέσεως μίας εκάστης των βιταμινών με την πρόληψη κακοήθων νεοπλασμάτων πρέπει να υπομνησθούν και να τονιστούν ότι σε:

1. επιδημιολογικές μελέτες πρόληψης καρκινωμάτων, οι χρησιμοποιούμενες δόσεις βιταμινών υπερβαίνουν κατά πολύ τις συνήθως χορηγούμενες, με αποτέλεσμα την συχνή εμφάνιση παρενε-

ργιών, οι οποίες συνηθέστατα απαιτούν τροποποίηση των αρχικά σχεδιασθέντων φαρμακευτικών σχημάτων,

2. μελέτες τυχαίας κατανομής, για προφανείς λόγους, περιλαμβάνονται συνήθως, μικροί αριθμοί ατόμων.

Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι στατιστικά ισχυρά συμπεράσματα δεν είναι εύκολο να εξαχθούν και ως επί το πλείστον, το συμπέρασμα από την ανάγνωση εργασιών αυτού του είδους είναι «αίσθηση επικρατούσης απόψεως», παρά βεβαιότητα. Στον πίνακα 4 δίδονται οι κύριοι λόγοι για τους οποίους δεν είναι εύκολο να υπάρξει απόλυτη βεβαιότητα για τον ακριβή προληπτικό ρόλο των βιταμινών στα κακοήθη νεοπλάσματα<sup>26</sup>.

## ΣΕΛΗΝΙΟ

Μελέτες σε ζώα κατέληξαν σε ισχυρή χημειοπροστατευτική ικανότητα του σεληνίου, έναντι πειραματικής αναπτύξεως διαφόρων τύπων κακοήθων νεοπλασμάτων<sup>28</sup>.

Η χορήγηση 200mcg σεληνίου ημερησίως ελαττώνει την συχνότητα εμφάνισης πολλών κακοήθων νεοπλασμάτων στον άνθρωπο<sup>77</sup>. Η παρατήρηση αυτή των μελετών διατροφικής παρεμβάσεως, ενισχύει τα αποτελέσματα επιδημιολογικών μελετών, σύμφωνα με τα οποία, χαμηλά επίπεδα σεληνίου συνδέονται με αυξημένα ποσοστά καρκινωμάτων προστάτου, πνεύμονα και Γ.Ε.Σ.<sup>78,79</sup>. Σε μεγάλη μελέτη στις Η.Π.Α., τεκμηριώθηκε χαλαρή σχέση χαμηλών τιμών σεληνίου ορού και αυξημένου κινδύνου καρκινώματος μαστού<sup>80</sup>, ενώ δεν ανεδείχθη σχέση χαμηλών επιπέδων σεληνίου νυχιών με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου<sup>81</sup>.

Ήδη είναι σε εξέλιξη το πρωτόκολλο Intergroup E5597 το οποίο σχεδιάστηκε για να ελέγξει την πιθανότητα χημειο-

προφυλάξεως δόσεως 200mcg σεληνίου σθενείς με καρκίνωμα πνεύμονα αρχι- ημερησίως, από υποτροπή, σε 1960 α- κών σταδίων μετά ριζική εγχείρηση<sup>82</sup>.

Πίνακας 4. Δυσχέρειες στον καθορισμό του ακριβούς ρόλου των βιταμινών στα κακοήγη νεο- πλάσματα

1. Η ύπαρξη ιδιομορφιών στην ανάπτυξη των συγχρόνων κοινωνιών (ποικιλία διατροφής, ευ- κολία των μετακινήσεων, σημαντικός ρόλος της ενημερώσεως).
2. Η ύπαρξη διαφορών στην φαρμακοκινητική και τον τρόπο δράσεως προϊόντων και της ιδί- ας ομάδας (π.χ. το 13 cRA δρα μέσω αύξησεως της μεταγραφής, αφού προηγουμένως γίνει ταχέως ισομερισμός σε ATRA. Αντιθέτως η etretinate δεν εμφανίζει καθόλου μεταγραφική ικανότητα και δεν δημιουργεί ισομερή).
3. Μελέτες με μεγάλο αριθμό συμμετεχόντων είναι μόνον αναδρομικές - επιδημιολογικές, με τα συνεπαγόμενα μειονεκτήματα.
4. Πλήρης ιστοπαθολογική εκτίμηση, ιδίως σε μελέτες προκαρκινικών βλαβών, τις περισσό- τερες φορές ελλείπει, ώστε ερωτήματα όσον αφορά π.χ. τον βαθμό δυσπλασίας δεν είναι δυνατόν να απαντηθούν.
5. Στην επιλογή νοσημάτων στα οποία αξιολογείται η χρησιμότητα των βιταμινών, έχει ρόλο και η ύπαρξη, ή μη, αποτελεσματικής «κλασσικής» θεραπείας.
6. Στις διάφορες μελέτες με τυχαία κατανομή ατόμων μεταξύ  $\geq 2$  θεραπευτικών επιλογών, διαφέρουν ευρέως οι δόσεις των χρησιμοποιούμενων σκευασμάτων, ο χρόνος αγωγής, ο τελικός στόχος παρακολούθησεως/αξιολογήσεως, η διάρκεια της συστηματικής παρακο- λουθησεως, ώστε μετα-αναλύσεις να καθίστανται ανέφικτες ή πολύ δύσκολες.
7. Ο αριθμός ατόμων σε καλά σχεδιασμένες μελέτες με τυχαία κατανομή είναι ιδιαίτερα μι- κρός, ώστε σχετικά μικρές διαφορές σε απόλυτους αριθμούς οι οποίες δίνουν στατιστική σημαντικότητα θα μπορούσαν να είχαν καταργηθεί ή να αντιστραφεί, εφόσον αυξανόταν ο αριθμός των συμμετεχόντων στην μελέτη.
8. Συναφές προς αυτό είναι, ενδεχομένως και η ύπαρξη αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, ι- δίως με την χρήση καρωτενοειδών.
9. Ο βαθμός και η σοβαρότητα των παρενεργειών, όταν τα βιταμινούχα σκευάσματα δοθούν σε θεωρητικώς επαρκείς δόσεις, αναγκάζουν πολλές φορές τους γιατρούς σε χορήγηση μειωμένων δόσεων γεγονός το οποίο μπορεί να εγείρει ερωτήματα στην εκτίμηση των α- ποτελεσμάτων.
10. Ο ρόλος των βιταμινών στην διόρθωση προκαρκινικών αλλοιώσεων σχεδόν πάντοτε, σε άλλοτε άλλο βαθμό, αμφισβητείται, με δεδομένο το μεγάλο ποσοστό αυτομάτων υποτρο- φών, τις οποίες ορισμένες εξ αυτών εμφανίζουν.
11. Τέλος σημαντικό πρόβλημα προκύπτει και εκ του ότι η αξία των βιταμινών δεν φαίνεται να έχει πείσει (εκτός μεμονωμένων εξαιρέσεων) τους σημαντικούς σύγχρονους ερευνητές/ Κέντρα της Κλινικής Ογκολογίας, με προφανείς συνέπειες.

Οι πιθανότεροι μηχανισμοί με τους οποίους το σεληνίο ασκεί χημειοπρο- φύλαξη στα όντα, είναι η αύξηση της ανοσολογικής τους ικανότητας, η επα- γωγή της glutathione peroxidase και η τροποποίηση του συστήματος του κυτο- χρώματος P-450<sup>83</sup>, με αύξηση της κυττα- ρικής άμυνας κατά του οξειδωτικού

stress<sup>76</sup>. Οι μελέτες στα μεν ζώα βασίζο- νται στην χορήγηση ανόργανου σεληνί- ου, ενώ σε ανθρώπους συνήθως σε ορ- γανικό σεληνίο από την μαγιά<sup>84</sup>.

Οι πιθανότεροι μηχανισμοί με τους οποίους το σεληνίο ασκεί χημειοπροφύ- λαξη στα όντα, είναι η αύξηση της ανο- σολογικής τους ικανότητας, η επαγωγή

της glutathione peroxidase και η τροποποίηση του συστήματος του κυτοχρώματος P-450<sup>83</sup>, με αύξηση της κυτταρικής άμυνας κατά του οξειδωτικού stress<sup>76</sup>. Οι μελέτες στα μεν ζώα βασίζονται στην χορήγηση ανόργανου σεληνίου, ενώ σε ανθρώπους συνήθως σε οργανικό σεληνιο από την μαγιά<sup>84</sup>.

## **ΑΣΒΕΣΤΙΟ**

Το ασβέστιο ασκεί χημειοπροστασία σε πειραματικά πρότυπα ζώων<sup>77</sup>. Σε μελέτη διατροφικής παρεμβάσεως σε ανθρώπους, αποδείχθηκε ότι η λήψη ασβεστίου 1.200mg ημερησίως οδηγεί σε σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής των εντερικών αδενωμάτων<sup>85</sup>. Αυξημένη λήψη ασβεστίου με την διατροφή οδηγεί σε μειωμένο κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος εντέρου σε άνδρες και γυναίκες<sup>86</sup>. Ο πιθανότερος χημειοπροστατευτικός μηχανισμός του ασβεστίου είναι η καθίζηση των τοξικών χολικών αλάτων στον εντερικό σωλήνα και η ελάττωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων του εντερικού επιθηλίου<sup>87</sup>.

Σε μελέτη στην Taiwan υψηλές συγκεντρώσεις ασβεστίου στο πόσιμο νερό συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος μαστού<sup>88</sup>, αλλά όχι κακοήθων νεοπλασμάτων του προστάτου<sup>89</sup>.

## **ΨΕΥΔΑΡΓΥΡΟΣ**

In vitro, αναστέλλει την ανάπτυξη κυτταρικών σειρών καρκινώματος προστάτου<sup>90</sup>. Δίαιτα με αυξημένες πυκνότητες ψευδαργύρου, δεν απεδείχθη ικανή στην πρόληψη καρκινώματος μαστού σε ζώα. Σε ανθρώπους οι συγκεντρώσεις του ιχνοστοιχείου είναι πολύ χαμηλότερες σε ιστούς καρκινώματος προστάτου σε σχέση με ιστούς φυσιολογικού ή υ-

περπλαστικού προστάτου. Σε μελέτη με σκέλος ελέγχου, άτομα τα οποία έπαιρναν με την διατροφή, ψευδάργυρο εμφάνιζαν σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

Πιθανότερος μηχανισμός χημειοπροστασίας εκτιμάται ότι είναι η αναστολή της προστατικής 5α-αναγωγή και η μέσω αυτής αναστολή της προσλήψεως του δυνητικώς καρκινογόνου καδμίου, από τον προστάτη<sup>28</sup>. Σε μελέτη αποδείχθηκε ότι οι συγκεντρώσεις ψευδαργύρου ήταν μειωμένες στον ορό ασθενών με καρκίνωμα μαστού και ελαφρά αυξημένες σε καρκίνωμα του εντέρου, σε σχέση με φυσιολογικά άτομα<sup>91</sup>, ενώ άλλη μελέτη έδειξε ισχυρή συσχέτιση υψηλών συγκεντρώσεων ψευδαργύρου ορού και καρκινώματος μαστού<sup>92</sup>.

## **ΣΥΝΕΝΖΥΜΟ Q10**

Είναι λιποδιαλυτό αντιοξειδωτικό μόριο το οποίο εμπλέκεται στην παραγωγή του ATP, μέσω της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων. Τα επίπεδα του συνενζύμου βρέθηκαν πολύ χαμηλά σε καρκίνωμα μαστού σε σχέση με τους πέριξ φυσιολογικούς ιστούς<sup>93</sup>. Αντιθέτως σε καρκίνωμα του εντέρου τα επίπεδα του συνενζύμου Q10 είναι υψηλότερα από τους γύρω ιστούς<sup>94</sup>. Προκαταρκτικές μελέτες έχουν δείξει δυνητική θεραπευτική ικανότητα του συνενζύμου σε προχωρημένο καρκινώματα μαστού και προστάτου<sup>28</sup>.

## **QUERCETIN**

Είναι φλαβονοειδές, βρίσκεται σε φυτικές τροφές και ασκεί χημειοπροστασία έναντι πειραματικών καρκινωμάτων στόματος, δέρματος, μαστού και ινοσαρκωμάτων σε ζώα<sup>95</sup> ενώ φαίνεται ότι επιβραδύνει την εξέλιξη ανθρώπινων καρκινωμάτων μαστού εμφυτευμένων

σε ποντίκια<sup>96</sup>. Η quercetin αποδείχθηκε *in vitro* ανώτερη της tamoxifen στην αναστολή πολλαπλασιασμού κυτταρικών σειρών καρκινώματος μαστού MCF-7 με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς<sup>28</sup>. Το φάρμακο δύσκολα απορροφάται λαμβανόμενο από του στόματος και στην πράξη χρησιμοποιείται η υδατοδιαλυτή quercetin chalcone<sup>96</sup>.

## CURCUMIN

Αναστέλλει την δράση των προφλεγμονωδών ενζύμων κυκλοοξυγενάση και λιποξυγενάση και έχει αντιφλεγμονώδη δράση μεγαλύτερη της ινδομεθακίνης. Σε μελέτη αποδείχθηκε ότι η curcumin διακόπτει τον κυτταρικό κύκλο κυττάρων καρκινώματος εντέρου σε φάση G<sub>2</sub>/M ανεξάρτητα από τον έλεγχο της συνθέσεως προσταγλανδίνης<sup>97</sup>. Η curcumin επιδρά στον σχηματισμό προσθέτων DNA, στο μεταβολισμό του κυτοχρώματος P450, ενώ έχει συνέργεια με την genistein σε μείωση του πολλαπλασιασμού κυτταρικών σειρών οιστρογονοευαίσθητου καρκινώματος μαστού<sup>98</sup>.

Σε μελέτη τυχαίας κατανομής, χορήγηση curcumin 2.000ppm προκάλεσε σημαντική μείωση του αριθμού των πειραματικών καρκινωμάτων εντέρου σε ποντίκια έναντι ομάδας ελέγχου. Η αναστολή της νεοπλασματικής διαδικασίας εκ της curcumin, είναι ανάλογη της επιτυχανόμενης από τα ΜΣΑΦ, ασπιρίνη, ιβοπροφένη και ινδομεθακίνη, ενώ ενδιαφέρουσα είναι η αναστολή της νεοπλασματικής εξαλλαγής του μαστού εκ της ακτινοβολίας<sup>28</sup>. Η curcumin φαίνεται ότι αναστέλλει την χημική καρκινογένεση σε πολλές, αλλά όχι σε όλες τις μελέτες<sup>99,100</sup>.

## ΠΡΑΣΙΝΟ ΤΣΑΪ

Οι catechines περιλαμβάνονται στο

πράσινο τσάι, αποτελούν το 30% του βάρους των αποξηραμένων φύλλων και έχουν πολλές αντινεοπλασματικές ιδιότητες. Οι catechines οξειδούνται κατά την παρασκευή του μαύρου τσαγιού, το οποίο για τον λόγο αυτό δεν έχει τις ίδιες ιδιότητες με το πράσινο τσάι. Οι περισσότερες μελέτες για τις catechines του πράσινου τσαγιού αφορούν στην epigallocatechin (EGCG), η οποία προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου σε φάση G<sub>2</sub>/M και *in vitro* αναστέλλει τις επαγωγικές ιδιότητες του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και του NF-kappaB<sup>101</sup>.

Η αντιμιτογόνη δραστηριότητα των catechines του πράσινου τσαγιού *in vitro* φαίνεται μεγαλύτερη άλλων γνωστών αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως η curcumin, οι βιταμίνες C και E, η quercetin, η glutathione και η N-acetylcysteine<sup>102</sup>. Το πράσινο τσάι αναστέλλει την έκκριση του TNF-α, ο οποίος επάγει σε πολλαπλασιασμό τα κακοήθη κύτταρα και εμπλέκεται στην παθογένεια της καχεξίας<sup>103</sup>. Σε μελέτη, 10 από 14 άτομα τα οποία ελάμβαναν ημερησίως διαλύματα 1,8g αποξηραμένου τσαγιού, εμφάνιζαν μείωση των συγκεντρώσεων της προσταγλανδίνης PGE<sub>2</sub> στο ορθό κατά >50%, σε σχέση με συγκρίσιμους μάρτυρες<sup>104</sup>. Οι πολυφαινόλες του πράσινου τσαγιού φαίνεται ότι *in vitro* μπορεί να αναστέλλουν την γλυκουρονοποίηση των οιστρογόνων, αλλά αυτό δεν επιβεβαιώνεται *in vivo*<sup>28</sup>.

Οι catechines του πράσινου τσαγιού αναστέλλουν τις δράσεις της 5-α-αναγωγάσης και της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης, ενζύμων απαραίτητων για την ανάπτυξη καρκινώματος προστάτου<sup>105</sup>. Έγχυση EGCG αναστέλλει την ανάπτυξη ανθρώπινου καρκινώματος προστάτου εμφυτευμένου σε αθυμικά

ποντίκια ενώ έχουν δειχθεί ανάλογα αποτελέσματα προφυλάξεως του πράσινου τσαγιού έναντι της χημικής καρκινογένεσεως μαστού και εντέρου σε ζώα<sup>28</sup>. Μελέτες σε ανθρώπους δείχνουν προστατευτική δράση του πράσινου τσαγιού, επί λήψεως  $\geq 5$  κυπέλλων/ημέρα<sup>106</sup>. Εντούτοις ο έλεγχος πιθανής προφυλάξεως  $\geq 5$  κυπέλλων πράσινου τσαγιού ημερησίως έναντι λήψεως μικρότερης ποσότητας, από υποτροπή καρκινώματος μαστού σε Ιαπωνίδες, έδωσε αντικρουόμενα αποτελέσματα: γυναίκες μετά χειρουργική θεραπεία νόσου σταδίων I και II, είχαν μειωμένο κίνδυνο υποτροπής κατά 44%<sup>107</sup>, αλλά το ίδιο δεν ισχύει για ασθενείς με νόσο σταδίου III<sup>28</sup>.

## ΟΙ DITHIOLETHIONES

Είναι οργανοφωσφορικές ενώσεις με κύριους εκπροσώπους την Oltipraz (5-[2-pyrazinyl]-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione) και την anethole dithiolethione (ADT, 5-[p-methoxyphenyl]-1,2-dithiol-3-thione). Σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες διατροφή πλούσια σε λαχανικά επάγει μείωση του κινδύνου αναπτύξεως πολλών κακοήθων νεοπλασμάτων<sup>108</sup>. Στα λαχανικά περιέχονται ουσίες οι οποίες προστατεύουν από ανάπτυξη καρκινωμάτων, μεταξύ των οποίων οι dithiolethiones. Σε πειραματόζωα οι dithiolethiones προστατεύουν από ανάπτυξη πειραματικών καρκινωμάτων πνεύμονα και στομάχου, τα οποία επάγονται από αλκυλιούντες παράγοντες. Οι τρόποι δράσεως των dithiolethiones δίδονται στην διαφάνεια 6<sup>76</sup>.

Όταν χρησιμοποιήθηκε ADT σε ημερήσια δόση από του στόματος 25mg x 3 για 6 μήνες, δεν παρατηρήθηκε αξιολογική ιστολογική βελτίωση της βρογχικής δυσπλασίας 120 καπνιστών και πρώην καπνιστών έναντι ατόμων υπό placebo.

Εντούτοις είναι σημαντικό ότι η ADT επήγε πολύ σημαντική διαφορά ( $p < 0,001$ ) στα ποσοστά εξελίξεως της δυσπλασίας (8% έναντι 17%, αντιστοίχως) στις ομάδες καπνιστών και πρώην καπνιστών έναντι της ομάδας placebo και αυτό μπορεί να αντιπροσωπεύει σημαντική χημειοπροφύλαξη της ADT στην ομάδα των καπνιστών<sup>109</sup>.

Διαφάνεια 6. Οι Dithiolethiones ασκούν χημειοπροφυλακτική δράση με:

1. Αναστολή της μιτωτικής διαδικασίας των κυττάρων,
2. Αύξηση της δραστηριότητας των ενζύμων φάσεως II, όπως η GST
3. Αύξηση των ενδοκυτταρίων επιπέδων της γλουταθειόνης και της αυξημένης καθάρσεως ελευθέρων ριζών (ειδικότερος τρόπος δράσεως της ADT).

## N-ACETYLCYSTEINE (NAC)

Είναι παράγωγο αμινοξέων το οποίο περιέχει thiol, απαραίτητο στην σύνθεση glutathione. Η NAC έχει πιθανότατα, σημαντική χημειοπροστατευτική ικανότητα, μέσω αποκαταστάσεως των επιπέδων glutathione, προλήψεως της καταστροφής του DNA από περιβαλλοντικούς παράγοντες και αναστολής της διηθήσεως και των μεταστάσεων οι οποίες ευνοούνται εκ της κολλαγενάσης IV. Σε ζώα η NAC φαίνεται ότι προλαμβάνει την καρκινογένεση στο έντερο, αλλά όχι τον μαστό<sup>28</sup>. Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι η NAC επάγει ελάττωση του πολλαπλασιασμού κυττάρων του εντερικού επιθηλίου ασθενών με κολορθικούς πολύποδες<sup>110</sup>, αλλά δεν επηρεάζει την υποτροπή καρκινωμάτων του πνεύμονα<sup>111</sup>.

Σε ασθενείς με καρκινώματα προστάτου υπό χημειοθεραπεία, η NAC, πιθανόν μειώνει τη δραστηριότητα ορισμένων κυτταροτοξικών φαρμάκων, μεταξύ των

οποίων οι αλκυλιούντες παράγοντες<sup>112</sup>.

### **INDOLE-3-CARBINOL (I-3-C)**

Είναι συστατικό τροφών της οικογένειας Brassica (μπρόκολο, λάχανο, κουνουπίδι, λαχανάκια Βρυξελλών). Μελέτες σε ανθρώπους έδειξαν ότι ημερήσια λήψη 500gr μπρόκολου ή 400mg I-3-C συνοδεύεται από αύξηση του πηλίκου 2-hydroxyestrogens (2-OH): 16 hydroxyestrogens (16-OH). Χαμηλό πηλίκον 2-OH/16-OH συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο καρκινώματος μαστού<sup>113,114</sup>. Η I-3-C φαίνεται ότι διακόπτει τον κυτταρικό κύκλο σε φάση G1 και αυξάνει την έκφραση των γονιδίων p21 και p27<sup>115</sup>. Η I-3-C είναι ασταθές μόριο και υφίσταται ολιγομερισμό στο έντερο σε ποικίλες ουσίες, μεταξύ των οποίων η dindolymethane. Ο μεταβολίτης αυτός, φαίνεται ότι ανταγωνίζεται την δέσμευση των οιστρογόνων *in vivo*<sup>116</sup> και εμφανίζει χημειοπροφύλαξη έναντι καρκινώματος μαστού σε πειραματόζωα<sup>117</sup>.

Μελέτες σε ζώα κατέληξαν ότι η I-3-C έχει χημειοπροστατευτική δράση έναντι πειραματικών καρκινωμάτων εντέρου, πνεύμονα και στομάχου. Αντίστοιχες μελέτες στα ηπατώματα δίνουν, άλλες θετικά και άλλες αρνητικά αποτελέσματα, τα οποία εξαρτώνται από το είδος του χρησιμοποιούμενου πειραματόζωου<sup>28</sup>.

Σήμερα εκτιμάται ότι η μικρότερη ημερήσια χημειοπροφυλακτική δόση της I-3-C είναι 300mg, έχει ελάχιστη παρενέργειες σε ανθρώπους και παρέχει προφύλαξη έναντι καρκινώματος μαστού, του κακοήθους νεοπλασματος και της επιθηλιακής δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας<sup>28,118</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι μελέτες σε πρότυπα ζώων απέδειξαν πιθανή συνεργική δράση της I-3-C και της Tamoxifen στην αντιμετώπιση καρ-

κινωμάτων του μαστού με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς<sup>119</sup>.

### **INOSITOL HEXAPHOSPHATE (IP 6)**

Είναι συστατικό των φυτικών τροφών, βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε δημητριακά και λαχανικά και εμποδίζει την απορρόφηση πολλών ιχνοστοιχείων. Όταν εισέλθει στο κύτταρο αποφωσφορυλιώνεται σε κατώτερες φωσφορικές ινοσιτόλες, όπως η IPI-5, οι οποίες έχουν σημαντικό ρόλο στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος<sup>120</sup>.

Μελέτες σε κυτταρικές καλλιέργειες έδειξαν ότι η IP 6 προκαλεί μείωση της εκφράσεως της μεταλλαγμένης p53, με αντίστοιχη αύξηση του αρχέγονου p53 και του p21<sup>121</sup>. Η IP 6 *ex vivo* αυξάνει την ανοσολογική απάντηση, μέσω μη ειδικών οδών φλεγμονής, αν και κανείς από τους παραπάνω μηχανισμούς δεν φαίνεται ότι επιβεβαιώνεται σε κλινικές μελέτες<sup>28</sup>. Σε μελέτες σε ζώα, η λήψη 0,1% IP 6 σε πόσιμο νερό, επάγει σημαντική χημειοπροφύλαξη έναντι πειραματικού καρκινώματος εντέρου, ενώ η προσθήκη 15mM IP 6 και 15mM ινοσιτόλης στο νερό αναστέλλει την χημική καρκινογένεση όγκων μαστού σε ποντίκια. Εάν εμφανισθούν όγκοι σε ποντίκια υπό ινοσιτόλη, αυτοί είναι μικρότεροι της ομάδας ελέγχου. Σήμερα η IP 6 θεωρείται υπεύθνη για την μειωμένη εμφάνιση καρκινώματος μαστού σε γυναίκες διαιτώμενες με υψηλά ποσοστά φυτικών ινών<sup>122</sup>.

Μελέτες σε ζώα και *in vitro* έδειξαν χημειοπροφυλακτική ικανότητα της IP 6 στην ανάπτυξη καρκινωμάτων ήπατος, πνεύμονα, προστάτου, θηλώματα και ινোসαρκώματα. Αντίστοιχες μελέτες σε ανθρώπους είναι πολύ περιορισμένες και προέρχονται από τον τομέα της επιδημιολογίας. Η ικανότητα δεσμεύσεως της IP 6 από ιχνοστοιχεία ενδεχομένως

επιτρέπει την πρόσληψή της με ζωικές τροφές<sup>28</sup>.

## ΣΟΓΙΑ

Φυτικές τροφές περιέχουσες σόγια και κυρίως τα ισοφλαβονοειδή, θεωρούνται ως σημαντικοί χημειοπροστατευτικοί παράγοντες, μολονότι δεν υπάρχουν πολλές σχετικές μελέτες. Οι μηχανισμοί χημειοπροφυλάξεως της ομάδας γενικώς, περιλαμβάνουν την αναστολή των πρωτεασών, αντιμυτωτική και αντιαγγειογενετική δράση, αναστολή της πρωτεϊνικής τυροσινικής κινάσης και της 5-α-αναγωγάσης<sup>123-125</sup>. Εντούτοις ο σημαντικότερος τρόπος δράσεως της σόγιας είναι η δέσμευσή της στους υποδοχείς των οιστρογόνων, με τους οποίους η σχέση της είναι συναγωνιστική σε χαμηλές συγκεντρώσεις και ανταγωνιστική σε υψηλές<sup>126</sup>.

Η σόγια μεταβάλλει τον μεταβολισμό των οιστρογόνων σε προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η λήψη 65mg ισοφλαβονών ημερησίως σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξάνει το πηλίκον ορού των 2-OH/16-OH<sup>127</sup>. Επί ημερήσιας λήψεως 158mg ισοφλαβονών από προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες παρατηρήθηκε αύξηση της εκκρίσεως της 2-OH οιστρονης καθ' όλη την διάρκεια του εμμηνορρυσιακού κύκλου<sup>128</sup>. Σε άλλη μελέτη, η πρόσληψη 154mg σόγιας ημερησίως κατά την διάρκεια ενός εμμηνορρυσιακού κύκλου συνοδεύτηκε από μείωση κατά 25% των επιπέδων της κυκλοφορούσας 17-beta-estradiol στον ορό (προεμμηνοπαυσιακών) γυναικών<sup>129</sup>.

Εξάλλου φαίνεται ότι λήψη 45mg ισοφλαβονοειδών της σόγιας αυξάνει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του φυσιολογικού μαστού, ενώ λήψη 38mg ημερησίως genistein, αυξάνει την έκκριση του μαστικού υγρού σε υγιείς γυναί-

κες, ανεξαρτήτως της εμμηνορρυσιακής των καταστάσεως, γεγονός το οποίο δείχνει ορμονική δραστηριότητα. Προκαταρκτικές *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι η σόγια μειώνει την ανταγωνιστική δράση της tamoxifen στους υποδοχείς των οιστρογόνων<sup>28</sup>, ενώ δεν φαίνεται να επηρεάζει τις κρίσεις ερυθρότητας του προσώπου στις επιζώσες με καρκίνωμα μαστού<sup>130</sup>.

Τα ισοφλαβονοειδή της σόγιας αναστέλλουν την ανάπτυξη των κακοήθων κυττάρων του προστάτου *in vitro*<sup>131</sup> και σε αρκετές μελέτες σε πειραματόζωα, ενώ δεν επηρεάζουν την ανάπτυξη του φυσιολογικού προστάτου αδένου<sup>28</sup>. Άνδρες οι οποίοι πίνουν >1 ποτήρι γάλακτος σόγιας ημερησίως, έχουν 70% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνωμα προστάτου, σε σχέση με όσους δεν πίνουν<sup>132</sup>.

Μολονότι *in vitro* μελέτες δείχνουν ότι τα ισοφλαβονοειδή αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών καρκινώματος εντέρου, πολύ λίγα πειραματικά ή επιδημιολογικά πρωτόκολλα καταλήγουν σε προφυλακτική ικανότητα της σόγιας, έναντι της συγκεκριμένης μορφής κακοήθους νόσου<sup>133</sup>.

## ΣΚΟΡΑΟ

Μελέτες *in vitro*, σε ζώα<sup>134</sup> και επιδημιολογικές παρατηρήσεις<sup>135,136</sup>, δείχνουν αντικαρκινική δράση του ωμού ή μαγειρευμένου σκόρδου έναντι πολλών κακοήθων νοσημάτων και κυρίως των καρκινωμάτων στομάχου και εντέρου. Η μη ανάδειξη του δεδομένου σε όλες τις επιδημιολογικές μελέτες, οφείλεται στην ετερογένεια της διατροφής, στις διαφορές των λαμβανομένων δόσεων σκόρδου και της χρονικής διάρκειας λήψεώς του, και κυρίως στην λήψη ή μη άλλων λαχανικών με προστατευτικές ιδιότητες



και σε διαφορές εμφανίσεως των εξεταζόμενων νεοπλασμάτων μεταξύ της περιοχής μελέτης και των χρησιμοποιούμενων βιβλιογραφικών αναφορών<sup>137</sup>.

### **ΓΛΟΥΚΑΡΙΚΟ ΟΞΥ**

Το δεξιόστροφο (D) γλουκαρικό οξύ είναι χημικό συστατικό πολλών φρούτων και λαχανικών, στα οποία βρίσκεται σε ποσά 100mg-3gr/Kg βάρους σώματος. Μετά την λήψη του, το D γλουκαρικό οξύ μετατρέπεται στην δραστική μορφή D γλουκαρό-1,4 λακτόνη (1,4GL), η οποία αναστέλλει την beta-glucuronidase στην εντερική χλωρίδα<sup>138</sup>. Αυτό, θεωρητικά τουλάχιστον, οδηγεί σε μείωση του ποσού των συνεζευγμένων οιστρογόνων και των άλλων στεροειδών ορμονών, οι οποίες διασπώνται στο έντερο και επανακυκλοφορούν. Επί πλέον η 1,4GL έχει και συστηματική δράση, μέσω ρυθμίσεως της χοληστερόλης και συνθέσεως των στεροειδών<sup>139</sup>.

Μελέτες σε πρότυπα ζώων έδειξαν ότι η χορήγηση από του στόματος D γλουκαρικού οξέος αναστέλλει την χημική καρκινογένεση των κακοήθων νεοπλασμάτων μαστού, εντέρου, πνεύμονα, ήπατος και δέρματος. Ήδη γίνονται μελέτες για τον καθορισμό του profile ασφαλείας και της δραστικότητας της ουσίας σε ανθρώπους<sup>28</sup>.

### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΣ**

Η πρώτη καλά τεκμηριωμένη σχετική μελέτη δημοσιεύθηκε στα μέσα της 10ετίας του 1970 στην επαρχία Linxian του διαμερίσματος Henan της Βόρειο-Κεντρικής Κίνας και αφορούσε στρατηγικές προλήψεως του καρκινώματος του οισοφάγου. Στην συγκεκριμένη περιοχή σχεδόν το 20% του πληθυσμού πεθαίνει από πλακώδες καρκίνωμα του οισοφά-

γου ή καρκίνωμα της καρδιοισοφαγικής συμβολής. Το ποσοστό είναι το υψηλότερο παγκοσμίως<sup>140</sup>. Δυσπλασία του οισοφάγου, η οποία είναι προκαρκινική κατάσταση, προσβάλλει περισσότερο από το 20% των ενηλίκων κατοίκων της Linxian<sup>141,142</sup>.

Τα υπερβολικά υψηλά ποσοστά καρκινώματος του οισοφάγου και της καρδιοισοφαγικής συμβολής συνδυάστηκαν (αρχικά εμπειρικά) με τα αποδεδειγμένα χαμηλά ποσοστά μικροστοιχείων τα οποία οι κάτοικοι της περιοχής προσλαμβάνουν<sup>143</sup>. Για έλεγχο της συμβολής της λήψεως βιταμινών και ιχνοστοιχείων στην μείωση της θνητότητας από καρκίνωμα καρδιοισοφαγικής γωνίας και οισοφάγου σχεδιάστηκαν δύο μελέτες παρεμβάσεως στην επαρχία Linxian.

### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΣ ΣΤΗΝ ΔΥΣΦΑΓΙΑ**

Το σύνολο 3.318 ατόμων ηλικίας 40-69 ετών κατοίκων ενός από τα τρία κοινόβια της Βόρειας Linxian, στα οποία η κυτταρολογική εξέταση δειγμάτων από τον οισοφάγο στα τέλη του 1983, έδειξε δυσπλασία του οργάνου, κατανεμήθηκε με τυχαίο τρόπο, μεταξύ ημερησίας λήψεως 14 βιταμινών και 12 μικροστοιχείων (beta-carotene 15mg, βιταμίνη A 10000U, βιταμίνη E 60U, βιταμίνη C 180mg, φυλλικό οξύ 800μg, βιταμίνη B1 5mg, βιταμίνη B2 5,2mg, niacinamide 40mg, βιταμίνη B6 6mg, βιταμίνη B12 18μg, βιταμίνη D 800U, βιοτίνη 90μg, παντοθενικό οξύ 20mg, ασβέστιο 324mg, φωσφόρος 250mg, ιώδιο 300μg, σίδηρος 54mg, μαγνήσιο 200mg, χαλκός 6mg, μαγγάνιο 15mg, κάλιο 15,4mg, χλώριο 14mg, χρώμιο 30μg, μόλυβδος 30μg, σελήνιο 50μg, ψευδάργυρος 45μg,) ή placebo επί 6 χρόνια. Οι δόσεις των βιταμινών και των ιχνοστοιχείων ήταν δι-

πλάσιες ή τριπλάσιες από τις προτεινόμενες από την US Recommended Daily Allowances (RDA) με σκοπό την επίτευξη υψηλότερων κατωτάτων επιπέδων ορού σε σύγκριση με τα επίπεδα εκ φαρμακολογικών δόσεων<sup>140</sup>. Στην εξαετία της παρακολουθήσεως παρατηρήθηκαν 324 θάνατοι από οποιαδήποτε αιτία, 157 και 167 στις ομάδες υποκαταστάσεως και placebo (p>0.05). Εντούτοις οι θάνατοι ήταν λιγότεροι στην ομάδα ατόμων η οποία έλαβε τα διατροφικά συμπληρώματα κατά 4%, 16% και 18% αντιστοίχως από καρκινώματα γενικών, από καρκίνωμα οισοφάγου και καρκίνωμα οισοφάγου/γαστροοισοφαγικής πεπτικής ενδιάφερον ότι η θνητότητα συνολικά από καρκίνωμα στομάχου ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα της υποκαταστάσεως (8 έναντι 3), ενώ αναλύσεις στις οποίες εκτιμώνται διαφορετικοί ενδιάμεσοι στόχοι μελέτης (έλεγχος αποτελεσματικότητας της θεραπείας υποτροφή προκαρκινικών αλλοιώσεων, πολλαπλασιασμός του επιθηλίου, ανωμαλίες σε κυτταρολογικό επίπεδο) καταλήγουν σε ποικίλα αποτελέσματα ως προς την ωφέλεια της διατροφικής παρεμβάσεως<sup>144,145</sup>.

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΩΣ ΣΤΟΝ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ**

Στον γενικό πληθυσμό τεσσάρων κοινοτήτων στη Βόρειο Linxian σχεδιάστηκε άλλη, ανάλογη μελέτη σε 29.584 ενήλικες ηλικίας 40-69 ετών. Σύμφωνα με αυτήν οι ασθενείς κατανεμήθηκαν μεταξύ placebo ή ενός εκ των τεσσάρων συνδυασμών:

Σχήμα Α = ρετινόλη 5000U+ψευδάργυρος 22,5mg,

Σχήμα Β = riboflavin 3,2mg+niacin 40mg,

Σχήμα Γ = ασκορβικό οξύ 120mg+molyb-

denum 30μg,

Σχήμα Δ = beta-carotene 15mg+σελήνιο 50μg+alpha-tocopherol 30mg.

Τα άτομα έλαβαν αγωγή επί 5,25 χρόνια και η ανάλυση έγινε με τους κανόνες στατιστικού σχεδιασμού 2x2x2x2. Παρατηρήθηκαν συνολικά 2.127 θάνατοι, οι 792 από κακοήθη νοσήματα. Στατιστικά σημαντική ευνοϊκή επίπτωση στην επιβίωση επήγαν μόνον τα διατροφικά σχήματα Α και Δ. Άτομα τα οποία πήραν το σχήμα Α είχαν μείωση των θανάτων από καρκίνωμα στομάχου (αλλά όχι της γαστροοισοφαγικής γωνίας) κατά 41%, ενώ όσοι έλαβαν το σχήμα Δ εμφάνιζαν συνολική μείωση των θανάτων κατά 9%, των θανάτων από καρκινώματα κατά 13% και των συνολικών θανάτων από καρκίνωμα στομάχου κατά 21% (146).

#### **ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Το καρκίνωμα του πνεύμονα αποτελεί παγκοσμίως την συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήθη νεοπλάσματα στις ανεπτυγμένες χώρες. Περισσότεροι από το 90% των διαγιγνώσκωμενων νέων περιπτώσεων ετησίως θα οδηγήσουν σε θάνατο τους πάσχοντες, ενώ ο συνολικός αριθμός θανάτων από την νόσο υπερβαίνει το σύνολο των θανάτων από τα κακοήθη νεοπλάσματα μαστού, προστάτου και εντέρου στις ανεπτυγμένες χώρες<sup>147</sup>.

Το κάπνισμα συμβάλλει στην εμφάνιση του 90% περίπου των καρκινωμάτων πνεύμονα στους άνδρες και του 70%-85% στις γυναίκες<sup>76</sup>. Ο κίνδυνος της νόσου στους καπνιστές εξαρτάται από τον αριθμό των τσιγάρων/ ημέρα, το χρονικό διάστημα εκθέσεως των ατόμων στον καπνό, την χρήση ή όχι φίλτρου στα τσιγάρα, την ηλικία ενάρξεως του καπνί-

σματος, τον βαθμό εισπνοής του καπνού και την περιεκτικότητα των τσιγάρων σε πίσσα και νικοτίνη. Υπολογίζεται ότι ο σχετικός κίνδυνος καρκινώματος του πνεύμονα στην διάρκεια της ζωής καπνιστών επί μακρόν είναι 10-30 φορές μεγαλύτερος σε σχέση με μη καπνιστές. Ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου μειώνεται κατ' αναλογία με τα χρόνια διακοπής της έξεως, μολονότι δεν εξισούται ποτέ με τον αντίστοιχο κίνδυνο των μη καπνιστών.

Αναλύσεις από το M.D. Anderson Cancer Center και τα συνδεδεμένα Νοσοκομεία με το Harvard έδειξαν ότι περισσότεροι από το 50% των νοσηλευόμενων ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονα είναι πρώην καπνιστές<sup>148</sup>. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου εκτός του καπνίσματος, είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσος και η έκθεση σε: ραδόνιο, ακτινοβολία, νικέλιο, πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, αμίαντο, χρωμιούχα, αρσενικό, χλωρομεθυλικούς αιθέρες και βενζο[α]πυρένιο<sup>82</sup>. Γενετικοί παράγοντες φαίνεται ότι μπορεί να αυξήσουν την ευαισθησία χρόνιων χρηστών καπνού στην ανάπτυξη της νόσου, ενώ εκτιμάται, ότι διατροφικοί παράγοντες πιθανόν μεταβάλλουν τα ποσοστά κινδύνου<sup>108</sup>. Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν κλινικές δοκιμασίες, οι οποίες να καταλήγουν σε σημαντικά στοιχεία για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα.

Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα, εντούτοις όμως οι πρώην καπνιστές εξακολουθούν να έχουν αυξημένες πιθανότητες νοσήσεως σε σχέση με μη καπνιστές, ακόμα και μετά πάροδο 40 ετών από της διακοπής της συνήθειας. Πρώην καπνιστές

αποτελούν σχεδόν το 50% του συνόλου των ασθενών με καρκίνωμα πνεύμονα στις αναπτυγμένες χώρες και το γεγονός αυτό εκτός της μεγάλης σημασίας διαγνώσεως της νόσου σε αρχικά στάδια δείχνει την σημασία του καθορισμού ομάδων αυξημένου κινδύνου και της χημειοπροφυλάξεως των ομάδων αυτών<sup>149</sup>. Άτομα τα οποία εκτίθενται σε παθητικό κάπνισμα στο εργασιακό ή οικογενειακό περιβάλλον φαίνεται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο της νόσου, σε σχέση με μη εκτιθέμενους. Ο σχετικός κίνδυνος μπορεί να φτάνει στο 2 και εξαρτάται από το χρονικό διάστημα εκθέσεως, τον αριθμό και το είδος των τσιγάρων τα οποία καταναλώνονται στον χώρο και την διαμόρφωσή του<sup>150</sup>.

Η ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα σε μη καπνιστές, ανέδειξε την σημαντικότητα της αλληλεπιδράσεως μεταξύ καρκινογόνων του καπνού και συγκεκριμένων γενετικών πολυμορφισμών, χρήσιμων στην απενεργοποίηση των συγκεκριμένων καρκινογόνων και την κυτταρική προστασία από αυτά κυρίως με επιδιόρθωση των βλαβών του DNA τις οποίες προκαλούν τα καρκινογόνα του καπνού. Πρόσφατα σε γυναίκες μη καπνίστριες με καρκίνωμα πνεύμονα βρέθηκε γενετικό έλλειμμα στην ενζυματική δραστηριότητα της glutathione S-transferase M1 (GSTM1) οφειλόμενο σε γενετικό πολυμορφισμό του GSTM1 γονιδίου. Η glutathione S-transferase M1 φαίνεται ότι έχει ρόλο στην απενεργοποίηση των καρκινογόνων του καπνού, ώστε μεταλλάξεις του γονιδίου της, οι οποίες μειώνουν την δραστηριότητά της, επάγουν την νεοπλασματική διαδικασί-α<sup>148</sup>.

Μελέτη έδειξε μείωση των κρουσμάτων καρκινώματος πνεύμονα σε άτομα

με προηγούμενο καρκίνωμα δέρματος, τα οποία έλαβαν σεληνομεθειονίνη<sup>8</sup>. Στεροειδικά και μη στεροειδικά αντιφλεγμονώδη φαίνεται ότι μπορούν να αναστέλλουν την δράση αρκετών παραγόντων οι οποίοι επάγουν την νόσο<sup>151</sup>.

Δεν έχουν τεκμηριωθεί οικογενή σύνδρομα προδιαθέτοντα για καρκίνωμα πνεύμονα ή επικρατούσα χρωμοσωμική διαταραχή στην νόσο ή χαρακτηριστική γονιδιακή βλάβη. Πιθανόν για την ανάπτυξη και την εξέλιξη της νόσου είναι απαραίτητες πολλές χρωμοσωμικές βλάβες και απώλειες ή αυξήσεις κανονιστικών γονιδίων σε επίπεδο DNA<sup>152</sup>. Η συνήθης χρωμοσωμική διαταραχή είναι η απώλεια του 3p21.3, με συχνές επιπρόσθετες βλάβες στα 3p12, 3p25 και 17p και εξάλειψη του 3q<sup>153</sup>.

Είναι ενδιαφέρον ότι σε βρογχικές βιοψίες από άτομα τα οποία είχαν διακόψει το κάπνισμα παρατηρούνται επίσης γενετικές διαταραχές, με κυριότερη την απώλεια της ετεροζυγωτίας των χρωμοσωμάτων 9p, 17p και 3p. Η παραμονή των χρωμοσωμικών διαταραχών σε πρώην καπνιστές ευθύνεται για την διατήρηση της πιθανότητας αναπτύξεως καρκινώματος του πνεύμονα και η συγκεκριμένη ομάδα ατόμων αποτελεί τον κυριότερο στόχο χημειοπροφυλακτικής πολιτικής<sup>152</sup>.

Διάφορες προκαρκινικές καταστάσεις οδηγούν στους διαφορετικούς ιστολογικούς υποτύπους του μη μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονα. Η Π.Ο.Υ. διέκρινε τρεις μη διηθητικές βλάβες οι οποίες μπορεί να εξελιχθούν σε καρκίνωμα του πνεύμονα: την επιθηλιακή δυσπλασία και το καρκίνωμα *in situ*, την άτυπη αδενωματώδη υπερπλασία και την διάχυτη ιδιοπαθή πνευμονική νεοροενδοκρινική νεοπλασία<sup>154</sup>. Στο πλα-

κώδες καρκίνωμα του πνεύμονα φαίνεται ότι προηγούνται διαταραχές (μεταπλασία, δυσπλασία, καρκίνωμα *in situ*), ανάλογες εκείνων του πλακώδους καρκινώματος κεφαλής-τραχήλου, με την διαφορά ότι το αρχέγονο παθολογικό κύτταρο εγκαθίσταται στον βρογχικό βλεννογόνο. Στο αδενοκαρκίνωμα η πιθανότερη προκαρκινική αλλοίωση είναι η άτυπη αδενωματώδης υπερπλασία. Για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα υποτίθεται βασίμως ότι δεν υπάρχουν προκαρκινικές αλλοιώσεις αλλά η νόσος ξεκινά *de novo* από τον βρογχικό βλεννογόνο<sup>155</sup>.

Η χημειοπροφύλαξη για το καρκίνωμα του πνεύμονα μελετήθηκε σε μελέτες φάσεως III με περισσότερους από 70.000 συμμετέχοντες και παρακολούθηση μεγαλύτερη των 10 ετών. Στις σημαντικότερες από τις παραπάνω μελέτες ο καταληκτικός στόχος ήταν η εμφάνιση της νόσου και ως ομάδα μελέτης χρησιμοποιήθηκαν καπνιστές. Από τα αποτελέσματα φαίνεται η αναγκαιότητα επιλογής καλύτερων χημειοπροφυλακτικών, η επιλογή ενδιαμέσων καταληκτικών στόχων, οι οποίοι να μελετώνται γρήγορα, ικανοποιητικά, να έχουν ισχυρή προβλεπτική σημαντικότητα και να απαιτούν μικρότερους αριθμούς συμμετεχόντων. Συνοπτικά τα αποτελέσματα των κυριότερων μελετών δίνονται στον πίνακα <sup>576</sup>.

Οι φαρμακολογικές στρατηγικές χημειοπροφύλαξεως έναντι καρκινώματος του πνεύμονα έχουν στόχους σε διαφορετικά επίπεδα της καρκινογένεσεως, ώστε οι χρησιμοποιούμενοι δραστικοί παράγοντες είτε εμποδίζουν τις βλάβες του DNA των αρχικών σταδίων της είτε καταστέλλουν την αύξηση ή τον πολλαπλασιασμό προ-νεοπλασματικών

κυττάρων στα οποία ήδη έχει συμβεί επικίνδυνη βλάβη του DNA. Η ενεργοποίηση της τελομεράσης και αλληλεπιδράσεις κυττάρων και υποστρώματος (π.χ. ο σχηματισμός νέων αγγείων) έχουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη διηθητι-

κών καρκινωμάτων. Στην διαφάνεια 7 αναφέρονται ορισμένοι παράγοντες οι οποίοι χρησιμοποιούνται στην χημειοπροφύλαξη του καρκινώματος του πνεύμονα<sup>152</sup>.

Πίνακας 5. Μελέτες χημειοπροφύλαξης για τον καρκίνο του πνεύμονα

Μελέτη	Παράγων	Ομάδα μελέτης	Άτομα υπό θεραπεία (ομάδα 1)	Άτομα υπό placebo (ομάδα 2)	ΚΠ στην ομάδα 1	ΚΠ στην ομάδα 2	
Πρωτογενής πρόληψη							
ATBC	BC/ βιτ. E	Καπνιστές	14560	14573	474	402	RR= 1.18
CARET	BC + RA	Καπνιστές, αμιάντος	9420	8894	218	170	RR= 1.28
Physicians Health Study	BC/ ασπιρίνη	Καπνιστές	11036	11035	1273	1293	RR= 0.93
Δευτερογενής πρόληψη							
Arnold et al	Etretinate	Ατυπία πτυέλων	71	67	Μείωση ατυπίας πτυέλων Μη Σημαντική Μείωση μεταπλαστικού δείκτη		
McLarty et al	BC + RA	Ατυπία πτυέλων	378	377			
Lee et al	Isotretinoin	Μεταπλασία	41	45	5.1%	10.5%	Ι.Σ.
Kurie et al	Fenretinide	Μεταπλασία	41	41	7.1%	4.9%	Ι.Σ.
Τριτογενής πρόληψη							
Pastorino et al	RP	ΜΜΚΠ	150	157	18	29	
EUROSCAN	NAC/RP	ΜΜΚΠ/ΚΚΤ	1290	1283	115	93	.
Lippman et al	Isotretinoin	ΜΜΚΠ	589	577	76	71	.

BC= β-καρωτένη, RA= ρετινοϊκό οξύ, NAC= N-acetylcysteine, RP= retinyl palmitate, ΜΜΚΠ= Μη Μικροκυτταρικό Καρκίνωμα Πνεύμονα, ΚΚΤ= Καρκίνωμα Κεφαλής – Τραχήλου, RR= Σχετικός κίνδυνος αναπτύξεως καρκίνου μεταξύ των ατόμων, Μ.Σ= Μη Σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών.

Η χρήση συνδυασμού χημειοπροφυλακτικών στον άνθρωπο βασίζεται σε αποτελέσματα μελετών in vitro και σε πειραματόζωα, σύμφωνα με τα οποία

εδείχθη ότι η επί μακρόν χρησιμοποίηση >1 φαρμάκων μπορεί να επάγει καλύτερο αποτέλεσμα χωρίς αξιόλογη τοξικότητα. Ο συνδυασμός retinoids και ανα-

στολέα του EGFR εκτιμάται ότι μπορεί να επάγει αυξημένη χημειοπροφύλαξη. Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί συνδυασμός ρετινοειδούς με τροποποιητή της δομής της χρωματίνης, όπως είναι οι αναστολείς της αποακετυλάσης της ιστόνης πρωτοπαθείς και δεύτερους πρωτοπαθείς κακοήθεις όγκους έδειξαν την ανεξάρτητη προέλευσή τους<sup>156,159,160</sup>.

Διαφάνεια 7. Χημειοπροφυλακτικοί παράγοντες στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα:

Αναστολείς των COX-2

Αναστολείς του EGFR

Rexinoids

Αναστολείς της λιποξυγενάσης

Αναστολείς της νεοαγγειογένεσης

Αναστολείς του κυτταρικού κύκλου

Παράγοντες απομεθυλώσεως

Αναστολείς της mTOR

Ανάλογα της προστακυκλίνης

Triterpenoids

Συναγωνιστές της PPAR $\gamma$

Αναστολείς του Ras

Budesonide

Αναστολείς της proteasome

Αναστολείς της PKC

Αναστολείς της αποακετυλάσης της ιστόνης

Epigallocatechin gallate

Σελήνιο

Οι μελέτες χημειοπροφύλαξης στον πνεύμονα βοηθήθηκαν από την κατανόηση των εννοιών της καρκινογένεσης σε πολλαπλά όργανα/ιστούς (field cancerization) τα οποία εκτίθενται χρονίως στο ίδιο καρκινογόνο. Η θεωρία της καρκινογένεσης σε πολλαπλά όργανα διατυπώθηκε από τις αρχές της 10ετίας του 1950 ως «Slaughter's concept»<sup>157</sup> και σηματοδοτεί την δυνατότητα διακοπής της νεοπλασματικής διαδικασίας και την πρόληψη αναπτύξεως διηθητικού καρκινώματος<sup>26</sup>.

Η καρκινογένεση πολλαπλών οργάνων/ιστών οφείλεται σε πολλαπλούς

διακριτούς κυτταρικούς κλώνους και ενδοεπιθηλιακή διασπορά γενετικώς καθορισμένων προδιηθητικών κλώνων<sup>158</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι σε περιοχές παρακείμενες νεοπλασματικών, βρίσκονται υπερπλαστικές ή δυσπλαστικές αλλοιώσεις. Οι προκακοήθεις αυτές βλάβες μπορεί να εξελιχθούν σε κακοήθεις εφόσον συνεχίζεται η έκθεση του επιθηλίου στο καρκινογόνο.

Οι δεύτεροι πρωτοπαθείς περιοχικοί κακοήθεις όγκοι αποτελούν την κύρια αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκινώματα κεφαλής - τραχήλου και το γεγονός αυτό δείχνει την μεγάλη σημασία του γεγονότος της καρκινογένεσης σε πολλαπλά όργανα<sup>82</sup>. Πολλές γενετικές διαταραχές έχουν αποδειχθεί σε φυσιολογικό και προκαρκινικό επιθήλιο του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου. Σε ορισμένες μελέτες η ανάλυση για μεταλλάξεις του p53 σε

Η Ιστολογική μελέτη της καρκινογένεσης σε πολλαπλά όργανα επιβεβαιώνει την υπόθεση της πολυσταδιακής καρκινογένεσης, σύμφωνα με την οποία η κακοήθης εξέλιξη συμβαίνει σε χρονικό διάστημα από την σωματική μετάλλαξη μιας κυτταρικής σειράς, έως την εξέλιξη φυσιολογικού φαινοτύπου σε υπερπλαστικό, δυσπλαστικό και, τελικά, κακοήθη. Κατά την διάρκεια του συγκεκριμένου χρονικού διαστήματος συμβαίνουν ποικίλες γενετικές διαταραχές. Οι τελευταίες αφορούν ογκοκατασταλτικά και ογκοεπαγωγικά γονίδια τα οποία κωδικοποιούν πρωτεΐνες εμπλεκόμενες στον κυτταρικό κύκλο, την μετάδοση του σήματος και την διαδικασία της μεταγραφής και αφορούν στην έναρξη και την εξέλιξη της νεοπλασίας<sup>82,160</sup>.

## ΓΕΝΕΤΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΑΡΚΙΝΟΓΕΝΕΣΗ ΠΟΛΛΑΠΛΩΝ ΟΡΓΑΝΩΝ ΤΗΣ ΑΕΡΟΦΟΡΟΥ ΚΑΙ ΠΕΠΤΙΚΗΣ ΟΔΩΝ

Στην καρκινογένεση πολλαπλών οργάνων είναι σαφής η γενετική «προδιάθεση» δεδομένου ότι το 85% των καπνιστών με κακήθες νεόπλασμα δεν αναπτύσσουν την νόσο, εκτός πεπτικής – αεροφόρου, οδών<sup>161</sup>. Η γενετική μελέτη σε καρκινοπαθείς καπνιστές, απέδειξε εμπλοκή γονιδίων αφορώντων στην ενεργοποίηση ή την αποτοξικοποίηση των καρκινογόνων του καπνού, ώστε να πιστευτεί ότι ο γενετικός πολυμορφισμός, ο οποίος σχετίζεται με παραγωγή ενζύμων και τελική παραγωγή υψηλών ποσών ή ειδικών μεταλλάξεων, όπως της δραστηριότητας του κυτοχρώματος P450 πιθανότατα έχουν ρόλο στην εμφάνιση καρκινωμάτων πνεύμονα και κεφαλής – τραχήλου.

Ο ουδέτερος γονότυπος για ένζυμα σχετιζόμενα με την αποτοξικοποίηση της glutathione-S-transferase (GST) και GSTM1 ή ο γονότυπος AG ή GG της GSTP1, φαίνεται ότι συνιστούν παράγοντες κινδύνου για καρκινώματα πνεύμονα και κεφαλής – τραχήλου<sup>82</sup>. Δομημένες μελέτες έδειξαν ότι ελαττωματική αποκατάσταση γονιδιακών βλαβών, αυξάνει την ευαισθησία σε μιτογόνα, ενώ διαταραχές στο DNA των υπεύθυνων για επιδιόρθωση γονιδίων (π.χ. του XPD) φαίνεται ότι συνδέονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος πνεύμονα<sup>162,163</sup>. Ασθενείς με νόσο έχουν παρόμοιες χρωμοσωμικές βλάβες στα νεοπλασματικά κύτταρα και τον περίεξ φυσιολογικό ιστό οι οποίες αφορούν στα χρωμοσώματα 3p, 9p, 17p και 13q. Ειδικότερα οι απώλειες γενετικού υλικού από τα τμήματα 3p, 9p συνδυάστηκαν

με το κάπνισμα και την έναρξη της καρκινογένεσως<sup>164</sup>. Αντίστοιχες αλλοιώσεις στα χρωμοσωμικά τμήματα των 3p, 5q, 8p, 9p, 17p και 18q έχουν παρατηρηθεί σε επιθηλιακά καρκινώματα. Η απενεργοποίηση ενός ογκοκατασταλτικού γονιδίου μπορεί να οφείλεται σε μετάλλαξη, απώλεια χρωμοσωμικού υλικού (ενός ή δύο αλληλίων) ή μεθυλίωση.

Το συνηθέστερο ογκοκατασταλτικό γονίδιο είναι το p53 το οποίο δρα ως μεταγραφικός παράγων στον έλεγχο της G1 κυτταρικής φάσεως και την απόπτωση. Ελαττώνει την φωσφορυλίωση του Rb και προκαλεί διακοπή στην φάση G1-S, επιτρέποντας στα κύτταρα να επιδιορθώσουν το DNA τους ή να αποπίπτουν με δράση του γονιδίου Bax/Bcl. Οι ιδιότητες αυτές του p53 χάνονται επί μεταλλάξεως του γονιδίου. Σημαντική είναι η απώλεια της ετεροζυγωτίας του 5q κοντά στο γονίδιο APC, η οποία βρίσκεται στο 80% της δυσπλασίας, στο 67% των καρκινωμάτων *in situ* και στο 50% των διηθητικών καρκινωμάτων του στόματος αντιστοιχώς<sup>165</sup>.

Περισσότερα από 100 ογκογονίδια έχουν ταυτοποιηθεί ως σήμερα, πολλά των οποίων εμπλέκονται στην καρκινογένεση, μεταξύ δε αυτών τα: Ras, EGFR, erb-B1 και erb-B2 (HER-2/neu). Η οικογένεια ras κωδικοποιεί για πρωτεΐνη 21-kDa η οποία συνδέεται με την GTP, σχηματίζοντας σύμπλοκο ras-GTP. Το σύμπλοκο επάγει την μετάδοση των σημάτων πολλαπλασιασμού. Η ενεργοποίηση των γονιδίων ras, τελικά επάγει τους μεταγραφικούς παράγοντες C-fos, C-jun, και C-myc και την σύνθεση DNA. Οι μεταλλάξεις του ras, συνήθως εντοπίζονται στο κωδόνιο 12 του γονιδίου K-ras, σπανιότερα στα κωδόνια 13 και 61 και σπανιότατα στα γονίδια N-ras και H-ras

και ενεργοποιούνται από τα καρκινογόνα του καπνού όπως το benzo[a]pyrene και οι νιτροζαμίνες.

Οι μεταλλάξεις του ras ανιχνεύονται συχνότερα σε αδενοκαρκινώματα, καρκινώματα από μεγάλα κύτταρα και καρκινοειδή σε σχέση με τα επιθηλιακά καρκινώματα<sup>166</sup>. Το c-myc ογκογονίδιο έχει ουσιώδη ρόλο στην κυτταρική διαφοροποίηση, η οποία επάγεται από αυξητικούς παράγοντες, προκαλώντας πολλαπλασιασμό και αναστέλλοντας την διαφοροποίηση. Το c-myc επάγει απόπτωση σε φυσιολογικά κύτταρα μέσω p53, ενώ σε καρκίνωμα πνεύμονα μολονότι συνήθως υπάρχει υπερέκφραση του c-myc από αρχικά στάδια της νόσου, η απόπτωση αναστέλλεται από οδούς οι οποίες την εμποδίζουν και περιλαμβάνουν το Bcl-2. Ενεργοποίηση του c-myc παρατηρείται στο 20% των μικροκυτταρικών και στο 10% των μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του πνεύμονα. Ενώ γονιδιακός πολλαπλασιασμός των L-myc και N-myc παρατηρείται σε επιθετικά νευροενδοκρινικά καρκινώματα πνεύμονα, ένα από τα γονίδια της ομάδας myc (C-, L- ή N-) υπερεκφράζεται στο 45% των μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του πνεύμονα.

Υπερέκφραση του C-erb-B1 συνδέεται με προχωρημένα στάδια της νόσου, πτωχή διαφοροποίηση των όγκων, αυξημένο δείκτη πολλαπλασιασμού, αυξημένο κίνδυνο μεταστάσεων και βραχύτερη συνολική επιβίωση. Η υπερέκφραση του C-erb-B2 συνοδεύεται συνήθως από χημειοανθεκτικότητα των όγκων και για τον λόγο αυτό συνιστά δυσμενή προγνωστικό παράγοντα της νόσου<sup>82</sup>.

Οι κυκλίνες E, D1 και B1 είναι ογκογονίδια με σημαντικό ρόλο σε κακοήθειες

νεοπλασίες<sup>167-169</sup>. Υπερέκφραση της D1 ή/και της E, ευθύνονται για την απορρύθμιση της φωσφορυλιώσεως του γονιδίου Rb στο 50% περίπου των καρκινωμάτων πνεύμονα, ενώ με ανοσοϊστοχημικές τεχνικές ανιχνεύονται στο 50% των δυσπλαστικών αλλοιώσεων και σχετίζονται με τον βαθμό κακοηθείας των<sup>82</sup>.

### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΠΡΩΤΟΓΕΝΟΥΣ ΧΗΜΕΙΟ-ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΣΤΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

Πέντε μεγάλες μελέτες ελέγχου της πρωτογενούς χημειοπροφυλακτικής δυνατότητας της alpha-tocopherol ή/και η beta-carotene στην ανάπτυξη καρκινώματος του πνεύμονα, έχουν ολοκληρωθεί και παρουσιάζονται στην συνέχεια.

### **ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ALPHA-TOCOPHEROL BETA-CAROTENE (ATBC)**

Σχεδιάστηκε στην Φινλανδία, χώρα με υψηλότατα ποσοστά της νόσου, με σκοπό να ελέγξει την προφυλακτική δράση της alpha-tocopherol και της beta-carotene στην ανάπτυξη καρκινωμάτων πνεύμονα ειδικώς και καρκινωμάτων γενικότερα. Σύμφωνα με τον σχεδιασμό της μελέτης, 29.133 άνδρες καπνιστές, ηλικίας 50-69 ετών, έλαβαν με τυχαία κατανομή για διάμεσο χρονικό διάστημα 6,1 (5-8)ετών:

alpha-tocopherol 50mg, μόνον,

beta-carotene 20mg, μόνον,

συνδυασμό alpha-tocopherol+beta-carotene,

ή placebo.

Στην διάρκεια της μελέτης ανεπτύχθησαν 894 νέα καρκινώματα πνεύμονα. Η alpha-tocopherol επέγχε μη στατιστικά σημαντική αύξηση (1%) της νόσου, ενώ η beta-carotene αύξηση του ποσοστού κακοήθων νεοπλασμάτων του πνεύμονα κατά 16%, συχνότερα στις



ομάδες των καπνιστών. Η αύξηση της θνητότητας από την νόσο στις δύο ομάδες ήταν 2% και 8% αντιστοίχως. Είναι ενδιαφέρον ότι η αύξηση των θανάτων από αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια (όχι από ισχαιμικά ή συνολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια) στην ομάδα της alpha-tocopherol ήταν αυξημένη κατά 50% σε σχέση με την ομάδα του placebo.

Σημαντικά είναι και τα δευτερεύοντα καταληκτικά συμπεράσματα της μελέτης σύμφωνα με τα οποία παρατηρήθηκε μείωση της συχνότητας καρκινώματος προστάτου κατά 32% στους άνδρες στην ομάδα της alpha-tocopherol (99 περιπτώσεις, έναντι 147 στις ομάδες χωρίς alpha-tocopherol) και αύξηση κατά 23% σε όσους έλαβαν beta-carotene. Η συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος του κόλου, του ουροθηλίου, του νεφρού και του στομάχου δεν ήταν σημαντικά διαφορετική στις ομάδες της alpha-tocopherol και της beta-carotene σε σύγκριση με την ομάδα του placebo<sup>140,170</sup>.

#### **ΜΕΛΕΤΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΥ BETA-CAROTENE ΚΑΙ RETINOL (BETA-CAROTENE AND RETINOL EFFICACY TRIAL – CARET)**

Το πρωτόκολλο CARET σχεδιάστηκε για να ελέγξει την προφυλακτική δυνατότητα του συνδυασμού beta-carotene 30mg και retinol 25.000 U στην πρόληψη καρκινώματος του πνεύμονα, σε άτομα υψηλού κινδύνου<sup>171</sup>. Σύμφωνα με τον σχεδιασμό, στην μελέτη, συμμετείχαν έξι κέντρα με 18314 άτομα (το 34% γυναίκες) τα οποία ήσαν: άνδρες >45 ετών με έκθεση σε αμίαντο για τουλάχιστον 15 χρόνια (n= 4.060), ή άνδρες και γυναίκες 50-69 ετών καπνιστές 20 τσιγάρων ημερησίως x 20 χρόνια, οι οποίοι συνέχιζαν να καπνίζουν ή είχαν πολύ πρό-

σφατα διακόψει το κάπνισμα (n= 14.254). Η μελέτη διεκόπη τον Δεκέμβριο του 1995, μετά διάμεσο παρακολούθηση των ατόμων 4 ετών, διάστημα στο οποίο στον πληθυσμό παρατηρήθηκαν 388 νέα καρκινώματα πνεύμονα και 974 θάνατοι (πίνακας 5).

Σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου, όσοι έλαβαν τον συνδυασμό beta-carotene και retinol, είχαν αυξημένα ποσοστά της νόσου και συνολικής θνησιμότητας κατά 28% και 17% αντιστοίχως. Στην ανάλυση των επί μέρους υποομάδων διαπιστώθηκε ότι όσοι συνέχιζαν να καπνίζουν ή συνήθιζαν να λαμβάνουν σημαντικές ποσότητες οινόπνευματών ποτών και πήραν beta-carotene είχαν αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως κακοήθους νεοπλασματος του πνεύμονα. Είναι ενδιαφέρον ότι η χρήση των συγκεκριμένων διατροφικών συμπληρωμάτων δεν φαίνεται ότι επηρέαζε την συχνότητα εμφάνισης νεοπλασμάτων προστάτη, μαστού και εντέρου<sup>172</sup>.

#### **PHYSICIANS' HEALTH STUDY (PHS)**

Για εκτίμηση των δυνατικών ευεργετικών επιδράσεων της ασπιρίνης και της beta-carotene στην ανάπτυξη καρδιαγγειακής νόσου και καρκινωμάτων, ελέγχθηκαν στις Η.Π.Α., 22.071 άνδρες ιατροί 40-84 ετών, το 1982. Τα άτομα της μελέτης κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ:

μόνον ασπιρίνης 325mg, κάθε δεύτερη ημέρα,  
μόνον beta-carotene 50mg, κάθε δεύτερη ημέρα,  
συνδυασμού ασπιρίνης + beta-carotene ή placebo.

Το σκέλος της μόνον ασπιρίνης, διεκόπη προίμως τον Ιανουάριο του 1988, όταν στην ομάδα απεδείχθη μείωση κατά 44% του κινδύνου εμφράγματος, ενώ

στα υπόλοιπα σκέλη η ένταξη ατόμων συνεχίστηκε έως τα τέλη του 1995<sup>140</sup>. Σε 12ετή παρακολούθηση διαγνώστηκαν 2.566 νέα κακοήγη νεοπλάσματα, η συχνότητα των οποίων δεν διέφερε αξιολογικά μεταξύ των ομάδων της beta-carotene και του placebo<sup>173</sup>. Μεταξύ αυτών υπήρχαν 170 νέα καρκινώματα πνεύμονα 82 και 88 αντιστοιχώς στις ομάδες της beta-carotene και του placebo, αντιστοιχώς.

Στην στρωματοποίηση των ατόμων διαπιστώθηκε ότι το καρκίνωμα πνεύμονα ήταν σπάνιο στην ομάδα με λίγους (μόνον 11%) οι οποίοι συνέχιζαν να καπνίζουν. Τα ποσοστά δεν εξαρτώντο από την αγωγή υποκαταστάσεως, όταν η διάκριση των υποομάδων των ατόμων βασιζόνταν στις καπνιστικές τους συνήθειες (μη καπνιστές, πρώην καπνιστές, συνεχίζοντες να καπνίζουν). Η χορήγηση beta-carotene δεν προκαλούσε διαφορές στην συχνότητα εμφάνισεως καρκινώματος κόλου, προστάτου, μελανώματος και λεμφώματος σε σχέση με την ομάδα του placebo, ενώ το καρκίνωμα του ουροθηλίου, φαίνεται ότι ήταν αυξημένο στα άτομα τα οποία έλαβαν beta-carotene<sup>140</sup>.

#### **THE WOMEN'S HEALTH STUDY**

Σύμφωνα με τις αρχές της μελέτης, σε 39876 γυναίκες επαγγελματίες υπηρεσιών υγείας, ηλικίας  $\geq 45$  ετών, ελέγχθηκε η ενδεχόμενη προφυλακτική δράση της β-καρωτένης, της ασπιρίνης και της βιταμίνης E στην ανάπτυξη καρκινώματος πνεύμονα ή καρδιαγγειακής νόσου. Η ανάλυση έγινε με τους κανόνες στατιστικού σχεδιασμού 2x2x2 και στοιχεία της δίνονται στον πίνακα 6<sup>174</sup>.

Τα αποτελέσματα όσον αφορά το σκέλος της β-καρωτένης, μετά διάμεση χρονικό διάστημα 4.1 ετών (διάμεση λήψη

του φαρμάκου: 2,1 έτη και επί πλέον παρακολούθηση 2 ετών) δεν έδειξαν διαφορές στον αριθμό των καρκινωμάτων πνεύμονα και των θανάτων από την νόσο μεταξύ των ομάδων στις οποίες χορηγήθηκε το φάρμακο ή placebo<sup>175</sup>.

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΟΥΣ ΚΑΙ ΤΡΙΤΟΓΕΝΟΥΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ**

Οι μελέτες δευτερογενούς χημειοπροφυλάξεως αφορούν ασθενείς με γνωστές προκαρκινικές βλάβες (στοματική λευκοπλακία, αδενώματα εντέρου) και ελέγχουν την δυνατότητα της αγωγής να εμποδίζει τη μετάπτωσή τους σε αντίστοιχα καρκινώματα<sup>82</sup>. Τέσσερις μελέτες φάσεως IIb (Arnold et al, McLarty et al, Lee et al, Kurie et al), ήλεγξαν σε καπνιστές με ατυπία ή μεταπλασία, την δυνατότητα δευτερογενούς προφυλάξεως από καρκίνωμα πνεύμονα (πίνακας 5).

Στις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν α-tocopherol, β-καρωτένη, ρετινοϊκό οξύ, retinyl palmitate και isotretinoin σε καπνιστές και τα αποτελέσματά τους ήταν αρνητικά<sup>76</sup>. Είναι ενδιαφέρον ότι σε μία μελέτη η διακοπή του καπνίσματος μόνον, συνδέθηκε με σημαντική υποχώρηση της πλακώδους μεταπλασίας και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και η επί πλέον χορήγηση isotretinoin βοήθησε στην περαιτέρω μείωση της μεταπλασίας<sup>176</sup>, αλλά προς το παρόν η ατυπία των πτυέλων ή η κυτταρική μεταπλασία δεν αξιολογούνται ως σημαντικοί, ενδιάμεσοι καταληκτικοί στόχοι σε μελέτες χημειοπροφυλάξεως.

Μέχρι πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα από τρεις μελέτες φάσεως III τριτογενούς χημειοπροφυλάξεως, οι οποίες σχεδιάστηκαν για να ελέγξουν εάν η βιταμίνη A ή τα ανάλογά της

μπορούν να εμποδίσουν την εμφάνιση 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών καρκινωμάτων σε ασθενείς μετά ριζική εγχείρηση για μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονα ή καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου. Από τις μελέτες αυτές οι δύο πλέον

πρόσφατες<sup>111,177</sup>. Στην τελευταία, μικρή Ευρωπαϊκή μελέτη, η χορήγηση βιταμίνης A φαίνεται ότι αύξησε τον χρόνο μέχρι την εμφάνιση 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών νεοπλασμάτων πνεύμονα, αλλά δεν επήγε όφελος στην συνολική επιβίωση<sup>178</sup>.

Πίνακας 6. Αρχέςτης Women's Health Study

Έτος	Αριθμός ατόμων	Πληθυσμός	Παρέμβαση	Τελικός στόχος	Αποτέλεσμα	RR (95% CI)	Σχόλιο
1999	39876	Γυναίκες επαγγελματίες υγείας ≥45 ετών	BC 50mg/2 <sup>η</sup> μέρα ± ASA ± βιταμίνη E	ΚΠ	30 ΚΠ	1.43(0.82-2.49)	Πρώιμη διακοπή του σκέλους της BC
			Placebo ± ASA ± βιταμίνη E	ΚΠ	21		
			BC 50mg/2 <sup>η</sup> μέρα ± ASA ± βιταμίνη E	Όλα τα κακοήγη νεοπλάσματα	378	1.03(0.89-1.18)	
			Placebo ± ASA ± βιταμίνη E		369		
			BC 50mg/2 <sup>η</sup> μέρα ± ASA ± βιταμίνη E	Θάνατοι από ΚΠ	31	1.11(0.67-1.85)	
			Placebo ± ASA ± βιταμίνη E		28		

ASA acetylsalicylic acid, BC= β-καρωτένη, ΚΠ= Καρκίνωμα Πνεύμονα, RR= Σχετικός Κίνδυνος.

### ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ ΤΗΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ

Η εύρεση και καθιέρωση ενδιάμεσων δεικτών σε μελέτες χημειοπροφύλαξης είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Η αξία των δεικτών αυτών εκτιμάται κατ' αναλογία με την αντίστοιχη αυξημένης τιμής χοληστερόλης ορού ως προβλεπτικής αυξημένου κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου. Το πλεονέκτημα της εξέτασης ενδιάμεσων δεικτών έγκειται στο ότι απαιτούν μικρότερο αριθμό ελεγχόμενων ατόμων και μικρότερο χρονικό

διάστημα παρακολούθησεως σε σχέση με μελέτες οι οποίες έχουν καταληκτικό στόχο την καταγραφή καρκινωμάτων. Οι βιολογικοί ενδιάμεσοι δείκτες αξιολογήσεως συχνότατα αναφέρονται και ελέγχουν την αναστροφή προκαρκινικών αλλοιώσεων με χημειοπροφύλαξη. Η επιλογή της ομάδας αυτής των δεικτών απαιτεί ορισμένες προϋποθέσεις οι οποίες παρουσιάζονται στην διαφάνεια 8<sup>76</sup>.

Η American Association of Cancer Research Task Force καθόρισε την πρόληψη και την υποστρόφη της ενδοεπιθηλιακής

νεοπλασίας (intraepithelial neoplasia - IEN) ως σημαντικό ενδιάμεσο δείκτη, αξιολογήσεως χημειοπροφυλακτικής πολιτικής<sup>4</sup>.

Διαφάνεια 8. Προϋποθέσεις χρήσεως ενδιάμεσων βιολογικών δεικτών σε μελέτες χημειοπροφυλάξεως

1. Οι δείκτες πρέπει να συνδέονται στενότερα με την καρκινογένεση.
2. Οι δείκτες πρέπει να εκφράζονται σε διαφορετικά επίπεδα σε φυσιολογικούς και προκαρκινικούς ιστούς και η έκφρασή τους ή/ και η εκτίμησή τους να αναπαράγονται με ευκολία.
3. Προ της εισαγωγής τους στην καθημερινή πράξη, οι δείκτες πρέπει να έχουν αξιολογηθεί σε προοπτικές κλινικές μελέτες.

Υποσχόμενοι δείκτες ελέγχου σε μελέτες χημειοπροφυλάξεως για καρκίνο του πνεύμονα φαίνεται ότι είναι μορφολογικές αλλαγές του βρογχικού επιθηλίου ή διαταραχές σε μοριακό και κυτταρογενετικό επίπεδο. Οι μελετώμενες μεταπλαστικές/δυσπλαστικές αλλοιώσεις του βρογχικού επιθηλίου στα διάφορα κέντρα, εξαρτώνται από τον πληθυσμό μελέτης.

Οι προϋποθέσεις εντάξεως των ατόμων σε πληθυσμό μελέτης ορίζονται κατά διαφορετικό τρόπο στα διάφορα κέντρα, ενώ διαφορετικός είναι και ο τρόπος των ειδικών εξετάσεων στις οποίες οι συμμετέχοντες πρέπει να υποβάλλονται<sup>179,180</sup>. Αξιόλογη βοήθεια προσέφερε ο καθορισμός μορφολογικών χαρακτηριστικών δυσπλασίας στον οποίο προχώρησε η WHO το 2000<sup>181</sup>. Πολλοί βιολογικοί/γενετικοί δείκτες (Ki67, MCM2, p53, EGFR, HER2, microchip gene, πρωτεωμική ανάλυση ποικίλων πρωτεϊνών, μεθυλίωση ογκογονιδίων) έχουν αρχίσει να αξιολογούνται για εισαγωγή τους σε κλινικά προγράμματα ελέγχου της χημειοπροφυλακτικής αξίας διαφό-

ρων ουσιών<sup>76</sup>.

## **ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΣΕ ΕΠΙΘΗΛΙΑΚΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ**

Σήμερα η εκτίμησή τους θεωρείται απαραίτητη για την πληρέστερη ιστολογική εκτίμηση των νοσημάτων και την διατύπωση ακριβέστερης προγνώσεως. Συνοπτικά οι συνήθως χρησιμοποιούμενοι βιολογικοί δείκτες δίνονται στις διαφάνειες 9 και 10<sup>82</sup>.

## **ΓΕΝΙΚΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΑΠΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ**

1. Πρέπει να ενθαρρύνεται η διακοπή του καπνίσματος σε όλες τις περιπτώσεις.
2. Η εκπαίδευση στο σχολείο και οι οδηγίες της κοινότητας να στρέφονται στην μείωση της επιρροής της διαφημιστικής προβολής του καπνίσματος στα άτομα.
3. Οι καπνιστές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά για την μείωση του κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος πνεύμονα την οποία συνεπάγεται η διακοπή της έξεως. Η πρόληψη για αποφυγή του καπνίσματος, μπορεί να είναι πρωτογενής (αποφυγή ενάρξεως της συνηθείας) ή δευτερογενής (διακοπή της συνηθείας).

Διαφάνεια 9. Συνήθως χρησιμοποιούμενοι βιολογικοί δείκτες σε επιθηλιακούς όγκους

p53

Epidermal growth factor receptor (EGFR)

Proliferating cell nuclear antigen (PCNA)

RAS

COX-2

Ki-67

DNA aneuploidy

DNA polymerase-a

4. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να επιδεικνύεται για τα άτομα τα οποία προσφάτως ξεκινούν το κάπνισμα. Πρέπει να χρησιμοποιείται υποστήριξη ψυχολογι-

κή και συμπεριφοράς προσωπικότητας για άμεση διακοπή της συνήθειας<sup>152,174</sup>.

## ΣΥΝΟΨΗ

Από το σύνολο των μελετών πρωτογενούς χημειοπροφυλάξεως φαίνεται ότι η χορήγηση ρετινοειδών ή beta-carotene δεν προκάλεσε μείωση της συχνότητας των μη μικροκυτταρικών καρκινωμάτων πνεύμονα ιδίως σε άτομα τα οποία συνέχιζαν να καπνίζουν, στα οποία παρατηρήθηκε συχνά και αύξηση της νόσου. Για την εξήγηση του φαινομένου, προτάθηκαν διάφορες θεωρίες, μεταξύ των οποίων η αύξηση των οξειδωτικών μεταβολιτών του καπνού, από την beta-carotene ή η μετατροπή της σε ρετινοειδή στο έντερο και το ήπαρ και η εκείθεν μικρή μεταφορά της στους πνεύμονες. Άλλη πιθανή εξήγηση είναι η πιθανή καρκινογόνος δράση των οξειδωτικών μεταβολιτών της καρωτένης. Οι οξειδωτικοί μεταβολίτες επάγουν την λειτουργία του κυτοχρώματος P-450, μειώνουν τα επίπεδα ορού του ρετινοϊκού οξέος και υποβαθμίζουν την λειτουργία των RXR και RAR-β.

Η νικοτίνη μέσω μεθυλίωσης, αναστέλλει την έκφραση των RAR-β, επάγοντας την δημιουργία «ορφανών» υποδοχέων TR-3 (υποομάδα μεταγραφικών παραγόντων η οποία ανήκει στην υπερκογένεια των πυρηνικών υποδοχέων). Εν προκειμένω σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι έχει η έλλειψη ετεροζυγωτίας του 3p, η οποία περιλαμβάνει την θέση του γονιδίου για τον RAR-β. Οι RAR-β υποδοχείς, δυνητικώς αναστέλλουν την πρωτεΐνη AP-1, η οποία έχει ρόλο μεταδόσεως του σήματος, πολλαπλασιασμού και επαγωγέα της αποπτώσεως, ώστε η υπολειτουργία των διαφόρων πυρηνικών υποδοχέων, προκαλούμενη από έλλειμμα των κανονι-

στικών γονιδίων RA/RAR-β, οδηγεί σε αντίσταση στο ρετινοϊκό οξύ και αύξηση της μιτογόνου δραστηριότητας και του ανεξέλεγκτου κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Είναι ενδιαφέρον ότι σε ιστολογικά παρασκευάσματα ασθενών οι οποίοι χειρουργήθηκαν για καρκίνωμα πνεύμονα ή μη νεοπλασματικές νόσους, παρατηρήθηκε γραμμική αύξηση της εκφράσεως των RAR-α και RXR-χ από φυσιολογικούς μη καπνιστές, σε έχοντες δυσπλασία και in situ καρκίνωμα και μείωση της εκφράσεως της πρωτεΐνης από την πρώτη στην τελευταία ομάδα<sup>176</sup>.

Στην κλινική πράξη ήδη δοκιμάζονται συνθετικά ρετινοειδή με εξειδικευμένη δράση σε ειδικούς υποδοχείς, τα οποία φαίνονται ισχυρότερα από το ρετινοϊκό οξύ στην αναστολή της κυτταρικής αυξήσεως σε πρότυπα καρκινώματος πνεύμονα<sup>182</sup> και των οποίων η ικανότητα ήδη δοκιμάζεται σε μελέτες με τυχαία κατανομή ατόμων. Τελευταία ελέγχεται η αποτελεσματικότητα νέων οδών χορηγήσεως (π.χ. διά εισπνοής) των ρετινοειδών<sup>183</sup>.

## ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Το καρκίνωμα μαστού αποτελεί την πρώτη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας μεταξύ των γυναικών παγκοσμίως. Υπολογίζεται ότι στις Η.Π.Α. το 2004 υπήρξαν 217.400 νέες περιπτώσεις και 40580 θάνατοι από την νόσο<sup>184</sup>. Η πιθανότητα μία γυναίκα να αναπτύξει την νόσο στην διάρκεια της ζωής της είναι 12,6% και η εκτιμώμενη πιθανότητα αναπτύξεως δευτέρου πρωτοπαθούς καρκινώματος μαστού 0,8% κατ' έτος<sup>185,186</sup>. Παράγοντες κινδύνου για καρκίνωμα μαστού είναι η προχωρημένη ηλικία, η παχυσαρκία, η κατάχρηση αλκοόλ, η ορμονική θεραπεία υποκαταστάσεως,

προηγούμενη έκθεση σε ακτινοθεραπεία, η ατεκνία, το επιβαρυνόμενο οικογενειακό και ατομικό ιστορικό για την νό-

σο και η ύπαρξη των γονιδίων BRCA 1 και BRCA 2<sup>187</sup>.

Διαφάνεια 10. Συνήθως χρησιμοποιούμενοι βιολογικοί δείκτες ανάλογα με το είδος των επιθηλιακών όγκων

<b>Καρκίνωμα</b>	<b>Βιολογικοί Δείκτες</b>
Μαστού	ER, Her 2 neu, E-cadherin
Κεφαλής-Τραχήλου	RAR β, hTERT, p16 <sup>INK4a</sup> , FHIT (3p14), Bcl-2, VEGF-R, Human Papilloma Virus (HPV) infection, LOH 9p21, LOH 17p
Πνεύμονα	pACT, hTERT, RAR β, hnRNP A2/B1, FHIT, RAF, Myc, VEGF-R, c-KIT, cyclin D1, E, B1, IGF-1, Bcl-2, p16, LOH 9p21, LOH 17p13, LOH 3p21.3, LOH 3p25, LOH 13q, LOH 8p
Εντέρου	hMSH 2, APC, DCC, DPC 4, JV 18, BAX
Προστάτου	PSA, GSTP 1, Telomerase
Δέρματος	NF-kb, AP 1
Τραχήλου μήτρας	D3S2, HPV infection, LOH 3p25, LOH 3p14, LOH 4q, LOH 5p
Ουροδόχου κύστεως	Bladder Tumor Antigen (BTA), Urinary tract matrix protein 22, Fibrin degradation product, Autocrine motility factor receptor, BCLA-4, Cytokeratin 20, Telomerase, Hyaluronic acid, Urinary bladder cancer test, CYFRA 21-1, Chemiluminescent hemoglobin, Hemoglobin dipstick, Urinary TPS antigen, BCA, Beta-human chorionic, Gonadotropin, TPA, Microsatellite analysis

Προς το παρόν δεν υπάρχει πρόδρομη βλάβη η οποία με βεβαιότητα να εξελίσσεται σε διηθητικό καρκίνωμα μαστού, εκτός της άτυπης υπερπλασίας των πόρων, της άτυπης λοβιακής υπερπλασίας, του πορογενούς και του λοβιακού καρκινώματος in situ. Μολονότι καμιά από τις παραπάνω βλάβες δεν έχει αφ' εαυτής μεταστατικούς ή διηθητικούς χαρακτήρες, εντούτοις οι συγκεκριμένες αλλοιώσεις έχουν υψηλό δείκτη πολλαπλασιασμού και αυξημένο κίνδυνο εξελίξεως σε διηθητική νόσο<sup>82</sup>.

#### **ΠΡΟΤΥΠΑ ΕΛΕΓΧΟΥ ΤΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΑΝΑΠΤΥΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΑΣΤΟΥ**

Από τα προτεινόμενα πρότυπα ελέγχου του κινδύνου αναπτύξεως καρκινώματος μαστού, το συνηθέστερα χρησιμοποιούμενο είναι το Gail risk model το οποίο εφαρμόζει στις μελέτες της η National Surgical Adjuvant Breast και Bowel

Project (NSABP). Αντιστοίχως η Cancer and Steroid Hormone Study χρησιμοποιεί το πρότυπο Glaus το οποίο βασίζεται μόνον στον αριθμό πασχουσών συγγενών 1<sup>ου</sup> και 2<sup>ου</sup> βαθμού. Άλλα πρότυπα χρησιμοποιούν το οικογενειακό / γενετικό/γυναικολογικό ιστορικό, την λήψη ορμονών, το ιστορικό καλοήθων παθήσεων του μαστού, την μαστογραφική πυκνότητα, τις μεταλλάξεις γονιδίων συνδεόμενων με αυξημένο κίνδυνο (BRCA 1/2) και την ύπαρξη ER+, PgR+, οι οποίες προδιαθέτουν για ανταπόκριση στην Tamoxifen<sup>82</sup>.

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΑΣΤΟΥ**

Οι μελέτες χημειοπροφύλαξεως για την νόσο αποτέλεσαν πρότυπο σχεδιασμού αναλόγων μελετών για άλλα νεοπλασμάτα. Εκτεταμένες μελέτες κατέληξαν ότι η χρήση tamoxifen προφύλασσει από την ανάπτυξη de novo ή/και

δεύτερου πρωτοπαθούς καρκινώματος μαστού σε άτομα/ ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Η tamoxifen συνιστά από του στόματος αντιοιστρογόνο ή SERM (selective estrogen receptor modulator). Μετα-αναλύσεις των κυριότερων μελετών με tamoxifen σε δόση 20mg ημερησίως (Royal Marsden Hospital Tamoxifen Chemoprevention Trial (RMH-TCT), Breast Cancer Prevention Trial (BCPT), Italian Randomized Trial of Tamoxifen (IRT), International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1), NSABP B-24, NSABP B-14 (πίνακας 6), έδειξαν ότι η χρήση της σε προγράμματα χημειοπροφυλάξεως με τυχαία κατανομή ατόμων, προκάλεσε μείωση εμφάνισης αντίπλευρου καρκινώματος μαστού κατά 39%-47%, έναντι της ομάδας η οποία έλαβε μόνον placebo. Οι επί μέρους αναλύσεις των μελετών κατέληξαν ότι:

1. Μολονότι το όφελος από την tamoxifen ήταν μεγαλύτερο έως και τα

πρώτα 1-2 έτη από της διακοπής της, εντούτοις η μείωση του κινδύνου εμφάνισης δεύτερου πρωτοπαθούς καρκινώματος εξακολουθούσε να υπάρχει και για >10 χρόνια από της διακοπής της.

2. Η συχνότητα εμφάνισης μη διηθητικών όγκων ήταν επίσης μειωμένη στην ομάδα της tamoxifen.

3. Η προφύλαξη αφορούσε την εμφάνιση ER+ καρκινωμάτων μαστού και ήταν μεγαλύτερη συνήθως, σε γυναίκες ≥60 ετών.

4. Δεν υπήρχαν διαφορές στην θνησιμότητα μεταξύ των ομάδων οι οποίες έλαβαν tamoxifen ή placebo, από ηπατοκυτταρικά, γαστρεντερικά ή ωθηκικά καρκινώματα.

5. Άτομα τα οποία πήραν tamoxifen, εμφάνιζαν συχνότερα καρκινώματα του ενδομητρίου, αλλά σταδίων I και II<sup>82</sup>.

6. Η συμμόρφωση του υπό μελέτη πληθυσμού ήταν διαφορετική στις διάφορες μελέτες.

Πίνακας 6. Μελέτες χημειοπροφυλάξεως καρκίνου μαστού με Tamoxifen

Μελέτη	Έτος	A.A.	Πρόληψη	Πληθυσμός	Στόχος	Αποτέλεσμα
RMH- TCT	1998	2494	Πρωτογενής	Υγιείς εθελοντές	Ca μαστού	Αρνητικό
BCPT - NSABP P-1	2000	13388	Πρωτογενής	Υγιείς, αυξημένου κινδύνου σύμφωνα με το πρότυπο Gail	Ca μαστού	Θετικό για ER+ όγκους
IRT	1998	5408	Πρωτογενής	Υγιείς με προηγηθείσα υστερεκτομή	Ca μαστού	Θετικό
IBIS-1	2002	7152	Πρωτογενής	Υγιείς, αυξημένου κινδύνου	Ca μαστού	Θετικό
NSABP B-24	2000	1804	Τριτογενής	Πορογενές Ca in situ	Ca μαστού	Θετικό
NSABP B-14	2001	4000+	Τριτογενής	Προηγούμενο Ca μαστού σταδίου I	Ca μαστού	Θετικό

Από τα αποτελέσματα των μελετών φαίνεται ότι εκτός της μελέτης του Royal Marsden Hospital, όλες οι υπόλοιπες α-

νέδειξαν θετικό ρόλο της tamoxifen στην πρωτογενή ή τριτογενή χημειοπροφύλαξη. Εντούτοις, λόγω του εξαιρετικού

σχεδιασμού της συγκεκριμένης μελέτης και της μεγάλης συμμερφώσεως των συμμετεχουσών στις αρχές της, αξίζει να σημειωθούν ορισμένα στοιχεία της, τα οποία και θα μπορούσαν να ερμηνεύσουν το αρνητικό τελικό της αποτέλεσμα:

Μεταξύ 10/1986 – 4/1996, περιελήφθησαν στην μελέτη 2.494 υγιείς γυναίκες, των οποίων τα χαρακτηριστικά κριτήρια επιλογής φαίνονται στην διαφάνεια 11 και έλαβαν tamoxifen 20mg ημερησίως ή placebo επί 8 χρόνια. Δεν υπήρξαν προβλήματα από την συμμετοχή υγιών γυναικών στην μελέτη, η συμμόρφωση του πληθυσμού στις αρχές της ήταν ικανοποιητική και η τοξικότητα ασήμαντη. Στην ανάλυση των αποτελεσμάτων το 1.998, περιελήφθησαν 2.471 γυναίκες (1.238 υπό tamoxifen, 1.233 υπό placebo), με διάμεση παρακολούθηση 70 μήνες.

Διαφάνεια 11. Κριτήρια επιλογής της μελέτης του Royal Marsden Hospital

1. Ηλικία των συμμετεχουσών μεταξύ 30-70 ετών.
2. Ιστορικό καρκινώματος μαστού της μητέρας ή άλλου συγγενούς 1ου βαθμού εκτός της μητέρας, σε ηλικία <45 ετών.
3. Ιστορικό αμφοτερόπλευρου καρκινώματος μαστού σε 1ου βαθμού συγγενή ή ύπαρξη της νόσου σε 1ου βαθμού συγγενή και >1 συγγενείς εκτός της μητέρας με καρκίνωμα μαστού.
4. Δύο 1ου βαθμού συγγενείς με καρκίνωμα μαστού σε οποιαδήποτε ηλικία.
5. Ιστορικό καρκινώματος μαστού σε 1ου βαθμού συγγενή εκτός της μητέρας και ατομικό αναμνηστικό προηγούμενων βιοψιών για καλοήθεις παθήσεις του μαστού.

Στην μελέτη παρατηρήθηκαν 34 και 36 καρκινώματα μαστού αντίστοιχα στις ομάδες της tamoxifen και του placebo [σχετικός κίνδυνος 1,06 (για 95% διάστημα αξιοπιστίας 0,7-1,7, p=0,8)]. Οι συγ-

γραφείς εκτιμούν ότι οι πιθανότεροι λόγοι μη αναδείξεως στατιστικής σημαντικότητας ήταν ο μικρός αριθμός ασθενών, το μεγάλο ποσοστό γυναικών ηλικίας <50 ετών και ενδεχομένως, ο μεγάλος διάμεσος χρόνος παρακολούθησεως. Εξάλλου το 55% των μετεχουσών στην μελέτη είχε μία συγγενή 1<sup>ου</sup> βαθμού με καρκίνωμα μαστού σε ηλικία <50 ετών και το 17% είχε ≥2 συγγενείς 1<sup>ου</sup> βαθμού με την νόσο. Ιδιαίτερα συχνή στην ομάδα των γυναικών οι οποίες μελετήθηκαν, ήταν η ανεύρεση επιβαρυντικών γενετικών διαταραχών, όπως του γονιδίου BRCA-1.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων του πρωτοκόλλου BCPT - NSABP P-1, το οποίο συνιστούσε μελέτη τυχαίας κατανομής μεταξύ λήψεως tamoxifen 20mg ημερησίως ή placebo σε 13.000 περίπου γυναίκες αυξημένου κινδύνου για την νόσο, έδειξε μείωση της συχνότητας διηθητικού καρκινώματος μαστού κατά 49% στην πρώτη ομάδα. Η μείωση εμφανίσεως ER+ όγκων έφτανε στο 69% σε σχέση με την ομάδα του placebo, αλλά η συχνότητα ER- όγκων ήταν περίπου η ίδια στις δύο ομάδες.

Σε γυναίκες >50 ετών παρατηρήθηκαν αυξημένα καρκινώματα του ενδομητρίου σταδίου I (33 έναντι 14) ή θρομβωτικά επεισόδια (17 έναντι 6) στην ομάδα της tamoxifen. Το μεγαλύτερο όφελος από την χημειοπροφύλαξη είχε η ομάδα των γυναικών (κυρίως προεμμηνοπαυσιακών) με λοβιακό καρκίνωμα in situ ή άτυπη υπερπλασία των πόρων (σχετικός κίνδυνος 0,44 και 0,14 αντιστοίχως). Η tamoxifen μείωνε την συχνότητα καρκινώματος μαστού κατά 62% στην ομάδα γυναικών φορέων του BRCA-2, αλλά δεν επηρέαζε την συχνότητα εμφανίσεως της νόσου σε γυναίκες ≥35 ετών φορείς



του BRCA-1<sup>82,188</sup>.

Στην Ιταλική μελέτη επί 5.408 γυναικών διάμεσης ηλικίας 51 ετών, με προηγούμενη υστερεκτομή και με διάμεση παρακολούθηση 81,2 μήνες, η χορήγηση tamoxifen επήγε σημαντική προφύλαξη στην εμφάνιση καρκινώματος μαστού έναντι της ομάδας του placebo (0,93% έναντι 4,9%,  $p=0,003$ ). Στην στρωματοποίηση των ατόμων αποδείχθηκε ότι η tamoxifen δεν ασκούσε σημαντική στην ομάδα γυναικών χαμηλού κινδύνου (1,47% έναντι 1,52% για τις ομάδες tamoxifen και placebo αντιστοίχως), ενώ το όφελος κυρίως ήταν επί χρήσεως του φαρμάκου >1 χρόνο<sup>1</sup>.

Η Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group έδειξε ότι συμπληρωματική θεραπεία με Tamoxifen επί 5 χρόνια επήγε μείωση της συχνότητας ετερόπλευρου καρκινώματος μαστού κατά 50%<sup>189</sup>. Πρόσφατα ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα πρωτογενούς/ τριτογενούς προφυλάξεως για καρκίνωμα του μαστού των μελετών Anastrozole, Tamoxifen Alone or in Combination (ATAC) και International Breast Cancer Intervention Study (IBIS). Η ATAC απέδειξε μείωση κατά σχεδόν 60% της συχνότητας ετερόπλευρου διηθητικού καρκινώματος μαστού στο σκέλος της Anastrozole έναντι της Tamoxifen<sup>190</sup>.

Η IBIS κατένειμε με τυχαία κατανομή 7.152 υγιείς γυναίκες αυξημένου κινδύνου μεταξύ tamoxifen ή placebo. Η μελέτη μετά διάμεση παρακολούθηση 50 μηνών κατέληξε σε ισχυρή στατιστικά, μείωση κατά 32% ( $p=0,013$ ) της εμφάνισης καρκινώματος μαστού στο σκέλος της tamoxifen, αλλά και περισσότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια ( $p=0,001$ ), ιδίως μετά εγχείρηση<sup>191</sup>.

Με βάση τα θετικά αποτελέσματα των

παραπάνω μελετών, εγκρίθηκε από το FDA η χρήση της tamoxifen για πρωτογενή προφύλαξη από καρκίνωμα μαστού, σε γυναίκες με αυξημένο κίνδυνο νόσου. Εντούτοις, κυρίως λόγω του φόβου των παρενεργειών του φαρμάκου, οι περισσότερες μελέτες καταγράφουν την απροθυμία της πλειοψηφίας των επιλέξιμων γυναικών να ενταχθούν σε σχετικά πρωτόκολλα<sup>192</sup>.

Η NSABP σχεδίασε πρωτόκολλα ελέγχου της προφυλακτικής ικανότητας της tamoxifen σε γυναίκες με πορογενές καρκίνωμα *in situ* και με αρχικά στάδια καρκινώματος μαστού και κατέληξε σε θετικά αποτελέσματα σε αμφότερες τις περιπτώσεις για πρόληψη μόνον ER+ όγκων<sup>193,194</sup>.

Η εισαγωγή στην κλινική πράξη των SERMs νεότερης γενεάς παρέσχε φάρμακα τα οποία μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκινώματος μαστού, χωρίς παράλληλη αύξηση καρκινωμάτων ενδομητρίου ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Στην ομάδα των SERMs ανήκει η raloxifene και το ισχυρότερο αυτής ανάλογο LY 353381.

Σύμφωνα με την μελέτη MORE (Multiple Outcome of Raloxifene Evaluation) στην Ευρώπη κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο 7.705 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, διάμεσης ηλικίας 66,5 χρόνων με οστεοπόρωση χωρίς οικογενειακό ιστορικό καρκινωμάτων μαστού ή ενδομητρίου, μεταξύ raloxifene 60mg ή 120mg/ημέρα ή placebo. Μετά διάμεση παρακολούθηση 40 μηνών, 27 (1,04%) γυναίκες της ομάδας του placebo και 13 (0,25%) της ομάδας της raloxifene ανέπτυξαν καρκίνωμα μαστού (σχετικός κίνδυνος 0.24, για διάστημα αξιοπιστίας 95% 0.13-0.44,  $p<0,001$ ). Ο σχετικός κίνδυνος ήταν μειωμένος ανεξαρτήτως της χρησιμο-

ποιηθείσας δόσεως της raloxifene. Η raloxifene εκτιμάται στην τρέχουσα μελέτη STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) ή NSABP-P2, η οποία θα καταλείψει με τυχαίο τρόπο 22.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αυξημένου κινδύνου σύμφωνα με το πρότυπο Gail μεταξύ raloxifene 60mg, tamoxifen 20mg ημερησίως ή placebo για 5 χρόνια<sup>195</sup>.

Σε μετα-ανάλυση όλων των μελετών χημειοπροφυλάξεως για καρκίνωμα μαστού με raloxifene συμπεριλαμβανομένης της MORE, 10.575 γυναίκες κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ λήψεως του φαρμάκου ή placebo. Η πρώτη ομάδα εμφάνιζε μείωση του σχετικού κινδύνου εμφανίσεως της νόσου κατά 58% (σχετικός κίνδυνος 0,42, για διάστημα αξιοπιστίας 95% 0,25-0,73,  $p < 0,001$ ) ή σε απόλυτους αριθμούς η πιθανότητα αναπτύξεως της νόσου ήταν 1,7/1.000 και 3,8/1.000 για τις ομάδες της raloxifene και του placebo, αντίστοιχως. Είναι ενδιαφέρον ότι γυναίκες υπό raloxifene για >18 μήνες, εμφάνιζαν μείωση του σχετικού κινδύνου εμφανίσεως καρκινώματος μαστού κατά 77% και η μείωση αυτή, κατ' αναλογία προς τις αντίστοιχες μελέτες με tamoxifen, αφορούσε τους όγκους με ορμονικούς υποδοχείς θετικούς<sup>1</sup>.

### **ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ**

Σήμερα ελέγχονται σε πειραματόζωα συνδυασμοί ρετινοειδών (fenretinide ή 9-cis-retinoic acid) με αντιοιστρογόνα (tamoxifen, raloxifene ή άλλος νεότερος SERM). Άλλες μελέτες εκτιμούν την τροποποίηση χαμηλών δόσεων tamoxifen (5mg ημερησίως) στον IGF-1. Σε μελέτες σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εξετάζεται ο βαθμός αντιοιστρογονικής

δραστηριότητας και η ανασταλτική ικανότητα στην μετάδοση του κυτταρικού σήματος, των αυξητικών παραγόντων των ισοφλαβονοειδών της σόγιας. Επιδημιολογικές μελέτες εξετάζουν την προφυλακτική ικανότητα ορισμένων λαχανικών (μπρόκολο, κουνουπίδι, λάχανο, λαχανάκια των Βρυξελλών) στην ανάπτυξη διαφόρων καρκινωμάτων, μεταξύ των οποίων και του μαστού<sup>196</sup>. Η retinamide μελετήθηκε σε γυναίκες με προηγούμενο καρκίνωμα μαστού αρχικών σταδίων ή πορογενές καρκίνωμα in situ και έδειξε δραστικότητα στην πρόληψη ομόπλευρου ή αντίπλευρου καρκινώματος μαστού<sup>82</sup>.

Εξάλλου βρίσκεται ήδη υπό έρευνα η χρήση συναγωνιστών της LH-RH σε υψηλού κινδύνου μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τρεις μελέτες ελέγχουν την αποτελεσματικότητα συνδυασμών της goserelin (Zoladex) με αντιοιστεοπορωτικούς παράγοντες: Raloxifene (RAZOR), tibolone (TIZER) και bisphosphonate ibandronate (GISS). Άλλες μελέτες ελέγχουν την χημειοπροφυλακτική ικανότητα για ανάπτυξη καρκινώματος μαστού των αναστολέων της COX, του ras, του αγγειακού ενδοθηλιακού παράγοντα, των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και του συνδυασμού πολυφαινόλης E (από τα εκχυλίσματα του πράσινου τσαγιού) με χαμηλές δόσεις ασπιρίνης<sup>186</sup>.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν μελέτες με τυχαία κατανομή ατόμων στις οποίες να αξιολογείται η πρωτογενής προφύλαξη των αναστολέων της αρωματάσης στην ανάπτυξη καρκινώματος μαστού, μολονότι συρρέουσες ενδείξεις ενισχύουν την άποψη χρησιμοποίησής των για τον σκοπό αυτό. Ορισμένα πρωτόκολλα εκτιμούν τριτογενή χημειοπρο-

φύλαξη αναστολέων της αρωματάσης (letrozole, anastrozole) σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σε δύο μελέτες αυτής της ομάδας, η συμπληρωματική χορήγηση letrozole, για 5 χρόνια, σε γυναίκες με ορμονοευαίσθητους όγκους μετά 5ετή θεραπεία με tamoxifen, βελτίωσε σε βαθμό στατιστικά πολύ σημαντικό ( $p \leq 0,001$ ) το ελεύθερο νόσου διάστημα<sup>197</sup>. Άλλη μελέτη έλεγξε με τυχαίο τρόπο την χορήγηση anastrozole+tamoxifen και έδειξε ότι οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν anastrozole είχαν μεγαλύτερο ελεύθερο νόσου διάστημα, λιγότερα αντίπλευρα καρκινώματα μαστού, καρκινώματα του ενδομητρίου, αγγειακά εγκεφαλικά ή θρομβωτικά επεισόδια, αλλά όχι μυοσκελετικές νόσους ή κατάγματα<sup>198</sup>.

Η μέχρι σήμερα εμπειρία των πρωτοκόλλων αξιολόγησης της χημειοπροφυλακτικής ικανότητας ποικίλλων ουσιών ή φαρμάκων για ανάπτυξη καρκινώματος του μαστού συγκλίνει στο ότι η αξιολόγησή τους θα πρέπει να γίνεται σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες με λεπτομερέστατο καθορισμό του τελικού αντικειμένου της προφύλαξης (πχ έναντι αναπτύξεως διηθητικού ή μη διηθητικού καρκινώματος μαστού ή άτυπης υπερπλασίας), ακριβή ποσοτικοποίηση του κινδύνου για τη νόσο των εντασσόμενων πληθυσμιακών ομάδων και παράλληλα με χρησιμοποίηση σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων. Η χημειοπροφυλακτική δράση νεώτερων θεραπευτικών παραγόντων, όπως των νεώτερων SERM's (faslodex, arzoxifene), απομεθυλιωτικών παραγόντων (5-aza-2-deoxycytidine), αναστολέων/αδρανοποιητών της αρωματάσης και αναστολέων της COX-2, πιθανότατα θα ελεγχθεί στο αμέσως προσεχές διάστημα<sup>199</sup>.

## ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Τα καρκινώματα δέρματος αποτελεί περίπου το 40% όλων των νεοδιαγιγνωσκόμενων καρκινωμάτων<sup>147</sup> και είναι 80% βασικοκυτταρικά, 16% ακανθοκυτταρικά και 4% μελανώματα<sup>200</sup>. Υψηλό ποσοστό ασθενών με ακανθοκυτταρικά καρκινώματα δέρματος, εντός 5 ετών αναπτύσσουν δεύτερα πρωτοπαθή καρκινώματα στο δέρμα. Άλλοι παράγοντες κινδύνου της νόσου, είναι η παιδική ή πολύ προχωρημένη ηλικία, το ανοικτό χρώμα δέρματος και μαλλιών, η ανοσοκαταστολή, το xeroderma pigmentosum και η χρόνια έκθεση στον ήλιο ή σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες. Ειδικότερα το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα σχετίζεται με το κάπνισμα και παρατηρείται συχνά σε δέκτες μοσχευμάτων ή υποβαλλόμενους σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή φωτοχημειοθεραπεία. Το xeroderma pigmentosum είναι σπάνια νόσος μεταδίδεται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα, χαρακτηρίζεται από ελλειμματική επιδιόρθωση του DNA και ο φορέας της έχει κίνδυνο 1000 φορές μεγαλύτερο του κοινού πληθυσμού, να αναπτύξει μελάνωμα ή μη μελανωματικό καρκίνωμα δέρματος<sup>82</sup>.

## ΑΚΤΙΝΙΚΗ ΚΕΡΑΤΩΣΗ

Είναι προκαρκινική κατάσταση με πιθανότητα μεταπτώσεως σε ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα υπολογιζόμενη σε 0,075% - 0,096% για κάθε βλάβη κατ' έτος. Ασθενείς με πολλαπλές βλάβες ακτινικής κερατώσεως έχουν συνολική πιθανότητα 6% καθ' όλη την διάρκεια του βίου τους, να αναπτύξουν ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα<sup>82</sup>. Ήδη έχει προταθεί σύστημα ιστολογικής ταξινόμησης της ακτινικής κερατώσεως, η οποία

χαρακτηρίζεται ως keratinocyte intraepithelial neoplasia (KIN) και διακρίνεται σε στάδια I, II και III, ανάλογα με την κλινική εικόνα, τον βαθμό της κυτταρικής ατυπίας των κερατινοκυττάρων και την έκταση της πάσχουσας επιδερμίδας. Η KIN III ονομάζεται ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος in situ ή νόσος του Bowen<sup>201</sup>.

### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**

Εστιάζονται σε διατροφικές παρεμβάσεις συνήθως με μικρή αποτελεσματικότητα. Επιλεγμένες μελέτες δίδονται στον πίνακα 7<sup>1,82</sup>.

### **ΣΧΟΛΙΑ ΕΠΙ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**

Όπως φαίνεται στον πίνακα 7, οι μελέτες χημειοπροφυλάξεως καρκινώματος δέρματος με χορήγηση beta-carotene ή σεληνίου είναι αρνητικές, ενώ τα ρετινοειδή δίνουν άλλοτε άλλα αποτελέσματα. Η πρώτη χρονολογικά, μελέτη αφορά τον έλεγχο της συμβολής της beta-carotene στην πρόληψη υποτροπών βασικοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος δέρματος, τα οποία αποτελούν τα συχνότερα κακοήθη νεοπλασμάτα στις Η.Π.Α.

Η μελέτη έγινε μεταξύ 1983-1985 σε τέσσερις περιοχές των Η.Π.Α. (New Hampshire, Βόρεια και Νότια Καλιφόρνια, Minnesota) και κατένειμε με τυχαίο τρόπο μετά ριζική χειρουργική εξαίρεση, 1.805 ασθενείς με βασικοκυτταρικό ή ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος έχοντες αυξημένο κίνδυνο υποτροπής μεταξύ προφυλακτικής χορηγήσεως 50mg beta-carotene ημερησίως ή placebo. Τα αποτελέσματα, μετά 5ετή παρακολούθηση, κατέληξαν ότι η συνολική πι-

θανότητα αναπτύξεως νέου μη μελανωτικού καρκινώματος του δέρματος στις δύο ομάδες ήταν 43% και 41% αντιστοίχως. Δεν βρέθηκαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, σε επί μέρους αναλύσεις κατά φύλο, ηλικία, περιοχή, αριθμό προηγούμενων καρκινωμάτων δέρματος ή ηλικία εμφάνισέως των, τύπο δέρματος, καπνιστικές συνήθειες και αρχικά επίπεδα beta-carotene ή ρετινόλης πλάσματος. Παρατηρήθηκαν συνολικά 151 θάνατοι, 79 και 72 στις ομάδες της beta-carotene και του placebo αντιστοίχως<sup>202</sup>. Η IBC-CPT αντιμετώπισε 981 ασθενείς με  $\geq 2$  ιστολογικά αποδεδειγμένα βασικοκυτταρικά καρκινώματα δέρματος, με Isotretinoin 10mg ημερησίως ή placebo για 5 χρόνια και κατέληξε ότι δεν υπήρχε προφυλακτική δράση του σκευάσματος<sup>203</sup>.

### **THE WOMAN'S HEALTH STUDY**

Η μελέτη σχεδιάστηκε για να ελέγξει την επίδραση της ασπιρίνης, της βιταμίνης E ή/ και της beta-carotene στην πρόληψη καρδιαγγειακής νόσου και διηθητικών κακοήθων καρκινωμάτων με εξαίρεση το μη μελανωτικό καρκίνωμα δέρματος. Όπως αναφέρεται στο υποκεφάλαιο της χημειοπροφυλάξεως για καρκίνωμα πνεύμονα, 39876 υγιείς γυναίκες  $\geq 45$  ετών κατανεμήθηκαν με τυχαία κατανομή μεταξύ:

- μόνον ασπιρίνης,
- μόνον βιταμίνης E,
- μόνον beta-carotene και
- συνδυασμού ασπιρίνης 100mg κάθε 2<sup>η</sup> μέρα, βιταμίνης E 600mg κάθε 2<sup>η</sup> μέρα και beta-carotene 50mg κάθε 2<sup>η</sup> μέρα.

Η μελέτη ξεκίνησε το 1993 και συνεχίζεται, εκτός του σκέλους της beta-carotene το οποίο διεκόπη το 1996. Μετά από διάμεσο χρονικό διάστημα 4,1 ετών (2,1 έτη χορηγήσεως και 2 έτη παρακο-

λουθήσεως) παρατηρήθηκαν 747 περιπτώσεις διηθητικών καρκινωμάτων κατανεμημένες σχεδόν εξίσου σε όλα τα σκέλη (μη σημαντική αύξηση της τάξεως του 3% στην ομάδα της beta-carotene). Η σύγκριση των αποτελεσμάτων της υποομάδας της beta-carotene έναντι του συνόλου των υπολοίπων δεν κατέληξε σε διαφορές στους αριθμούς θανάτων από καρκινώματα, στον συνολικό αριθμό θανάτων και στον αριθμό των θανάτων από καρκίνωμα μαστού ο οποίος αποτελούσε την συχνότερη αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλασμάτα<sup>175</sup>.

Οι παρενέργειες από την χρήση καρωτενοειδών είναι κυρίως η εναπόθεση κίτρινης χρωστικής στο δέρμα, ενώ των ρετινοειδών δίνονται στην διαφάνεια 12<sup>1</sup>.

#### **OUTHWEST SKIN CANCER PREVENTION STUDY GROUP (SSC-PSG)**

Η SSC-PSG, σχεδίασε μελέτη σύμφωνα με την οποία σε 719 ασθενείς με τουλάχιστον 4 προηγούμενα καρκινώματα δέρματος χορηγήθηκαν με τυχαία κατανομή Retinol 25000IU, Isotretinoin 5-10mg ή placebo για 3 χρόνια και δεν ανέδειξε προφυλακτική σε κανένα από τα σκέλη θεραπείας (204).

#### **MELETH THS NUTRITIONAL PREVENTION OF CANCER STUDY GROUP (NPCSG)**

Σκοπός της μελέτης ήταν ο καθορισμός της ενδεχόμενης προφυλακτικής δράσεως του σεληνίου στην εμφάνιση βασικοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος. Για έλεγχο της υποθέσεως, 1312 ασθενείς ηλικίας 18-80 ετών μεταξύ 1983-1991, με ιστορικό βασικοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος του δέρματος σε επτά κλινικές των ανατολικών πε-

ριοχών των Η.Π.Α., κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ ημερησίας λήψεως 200μg σεληνίου ή placebo, για διάμεσο χρονικό διάστημα 4,5 ετών.

Έως το 1993 παρατηρήθηκαν 727 βασικοκυτταρικά και 408 ακανθοκυτταρικά καρκινώματα δέρματος. Ο αριθμός των καρκινωμάτων ήταν ελαφρά μεγαλύτερος στην ομάδα ατόμων υπό σελήνιο<sup>205</sup>. Η ίδια ομάδα εμφάνιζε μη σημαντική μείωση της συνολικής θνησιμότητας κατά 17% και σημαντική μείωση της θνησιμότητας συνολικά από καρκίνωμα κατά 50% και της συχνότητας καρκινωμάτων του πνεύμονα κατά 46%, του προστάτου κατά 63% και του κόλου κατά 58%<sup>206</sup>.

Τα αρχικά στοιχεία της μελέτης, οδήγησαν τους υπευθύνους σε απόφαση για συνέχιση της χορηγήσεως σεληνίου για επί πλέον >3 χρόνια. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων μετά διάμεσο παρακολούθηση των ατόμων επί 7,9 χρόνια, έδωσε λιγότερο σημαντικά αποτελέσματα σε σχέση με την αρχική μελέτη. Η ομάδα στην οποία χορηγήθηκε σελήνιο εμφάνισε μείωση της θνησιμότητας από καρκινώματα κατά 41%, της συχνότητας εμφανίσεως κακοήθων νεοπλασμάτων συνολικά κατά 25% και της συχνότητας εμφανίσεως καρκινώματος προστάτου κατά 52%. Εντούτοις η μείωσης της συχνότητας καρκινωμάτων του πνεύμονα και του κόλου δεν ήταν σημαντικές σε σχέση με την ομάδα του placebo, ενώ εξάλλου επιβεβαιώθηκε η αύξηση των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων του δέρματος στην ομάδα του σεληνίου, η οποία είχε παρουσιασθεί στην αρχική μελέτη<sup>207-209</sup>.

#### **RETINOID SKIN CANCER PREVENTION ACTINIC KERATOSIS TRIAL (SKICAP AK)**

Η μελέτη SKICAP AK είναι μία από τις δύο οι οποίες σχεδιάστηκαν από την Southwest Skin Cancer Prevention Study Group για να ελέγξουν την προφυλακτική ισχύ των ρετινοειδών στην ανάπτυξη καρκινώματος δέρματος εκτός μελανωμάτων. Σύμφωνα με την SKICAP AK, 2.297 ενήλικες ηλικίας 21-84 ετών ενδιαμέσου κινδύνου λόγω προηγούμενης ακτινικής κερατώσεως ή περιορισμένων ( $\leq 2$ ) προηγούμενων ακανθοκυτταρικών ή βασικοκυτταρικών καρκινω-

μάτων έλαβαν με τυχαία κατανομή από του στόματος retinol 25.000 U ή placebo έως 5 χρόνια. Μετά 3.8 χρόνια αγωγής, η ομάδα της retinol εμφάνιζε μείωση κατά 26% μόνον των ακανθοκυτταρικών καρκινωμάτων σε σχέση με την ομάδα του placebo (113 έναντι 136,  $p=0,04$ ). Μετά παρακολούθηση 61 μηνών, η καταγραφή της θνησιμότητας δεν έδειξε διαφορές στις ομάδες της retinol και του placebo<sup>210</sup>.

Πίνακας 7. Μελέτες σχέσως βιταμινών και καρκινώματος του δέρματος

Μελέτη	Παράγων	Ομάδα μελέτης	A.A.	Πρόληψη	Τελικός στόχος	Έκβαση
Green et al 1999	BC 30mg	Εθελοντές με έκθεση στο φως	1621	Πρωτογενής	Καρκίνωμα Δέρματος	Αρνητική
Moriarty et al 1982	Etretinate 75mg/d vs placebo	Ιρλανδοί, με AK	44	Δευτερογενής	Ανταπόκριση	Θετική
SCP-AKT, 1997	Retinol 25000IU	AK- ενδιαμέσως βαρύτητας	42 2297	Δευτερογενής	Καρκίνωμα Δέρματος	Θετική για ακανθοκυτταρικά καρκινώματα
SCPGT, 1990	BC 50mg	Προηγούμενο ΜΜΚΔ	1805	Τριτογενής	Καρκίνωμα Δέρματος	Αρνητική
NPCSG, 1996	Σελήνιο 200mcg	Προηγούμενο ΜΜΚΔ	1312	Τριτογενής	Καρκίνωμα Δέρματος	Αρνητική
IBC-CPT, 1990	Isotretinoin 10mg	$\geq 2$ ΒΚΔ	981	Τριτογενής	ΒΚΔ	Αρνητική
SSC-PSG, 1997	Retinol 25000IU Isotretinoin 5-10mg	>4 Προηγούμενα ΚΔ	719	Τριτογενής	Καρκίνωμα Δέρματος	Αρνητική
Kraemer et al, 1988	Isotretinoin 2mg	xeroderma pigmentosum	5	Τριτογενής	Καρκίνωμα Δέρματος	Θετική

SCP-AKT = Skin Cancer Prevention-Actinic Keratosis Trial, SCPGT = Skin Cancer Prevention-Group Trial, NPCSG = Nutritional Prevention of Cancer Study Group, IBC-CPT = Isotretinoin Basal Cell Carcinoma Prevention Trial, SSC-PSG = Southwest Skin Cancer Prevention Study Group, BC = beta-carotene, AK = Ακτινική Κερατώση, ΜΜΚΔ = Μη Μελανωτικό Καρκίνωμα Δέρματος, ΒΚΔ = Βασικοκυτταρικό Καρκίνωμα Δέρματος, ΚΔ = Καρκίνωμα Δέρματος.

### KRAEMER' S STUDY

Μολονότι ο ρόλος των ρετινοειδών στην χημειοπροφύλαξη από μη μελα-

νωτικό καρκίνωμα δέρματος παραμένει ασαφής, έχει αποδειχθεί η συμβολή τους στην αντιμετώπιση του xeroderma pig-

mentosum.

Διαφάνεια 12. Παρενέργειες από την χρήση ρετινοειδών

#### **ΔΕΡΜΑ-ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΙ**

1. Ξηρότητα, κνησμός, απολέπιση
2. χελίτιδα, ρωγμές χειλιών
3. έλκη έξω γεννητικών οργάνων
4. λευκοκυτταρική διήθηση δέρματος και λεμφαδένων, ιδίως των αμυγδαλών

#### **ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ**

1. πονοκέφαλος
2. ενδοκράνιος υπέρταση
3. νυκταλωπία

#### **ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ**

1. υπερτριγλυκεριδαίμια
2. υπερχοληστεριναίμια
3. υπερασβεστιαίμια

#### **ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ**

1. λευκοκυττάρωση
2. θρόμβωση

#### **ΗΠΑΡ**

1. αύξηση των ηπατικών ενζύμων

#### **ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟ**

1. συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια
2. υπερφόρτωση με υγρά
3. οίδημα κάτω άκρων
4. υποτασικά επεισόδια
5. αύξηση του σωματικού βάρους
6. περικαρδιακό υγρό

#### **ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ**

1. αναπνευστική ανεπάρκεια
2. πλευριτική συλλογή
3. ακτινολογική εικόνα διηθήσεων αμφοτέρων των πνευμόνων

#### **ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟ**

1. οστικοί πόνοι
2. υπεροστώσεις
3. μυαλγίες

Σε 5 ασθενείς με την νόσο, μετά ριζική χειρουργική εξαίρεση των βλαβών, χορηγήθηκε Isotretinoin 2mg ημερησίως για 2 χρόνια. Υπήρχε μείωση κατά 63% του κινδύνου υποτροπής ( $p=0,019$ ), αλλά η θετική δράση του ρετινοειδούς διατηρείται μόνον κατά την διάρκεια χορηγήσεώς του<sup>211</sup> Η μελέτη συνεχίσθηκε με

χορήγηση Isotretinoin 0,5mg/ Kg/ημέρα και προοδευτική αύξηση της δόσεως σε 1,5mg/Kg/ημέρα και έδειξε ποικιλία ανεκτικότητας στις διαφορετικές, οριακά δραστικές δόσεις<sup>82</sup>.

#### **ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΩΝ**

Το μελάνωμα από την επίδραση υπερϊώδους ακτινοβολίας αναπτύσσεται μετά πολυσταδιακή διαδικασία<sup>212</sup>. Πρόσφατες μελέτες καταλήγουν ότι διαταραχές των οδών του ras, έχουν κριτική σημασία στην παθογένεια του σποραδικού μελανώματος<sup>213</sup>, ενώ άλλες επιστημονικές ομάδες απέδειξαν ότι σπανίως παρατηρούνται μεταλλάξεις των N-ras και B-RAF. Εκτιμάται ότι οι συγκεκριμένες μεταλλάξεις αποτελούν εναλλακτικές οδούς στην ενεργοποίηση του καταρράκτη Ras/ERK/MARK, ο οποίος επάγει καρκινογένεση, πιθανότατα μέσω του συνδυασμού των B-RAF και p16<sup>214-216</sup>.

Ήδη τρεις παράγοντες πληρούν τις προϋποθέσεις χημειοπροφυλάξεως στο μελάνωμα:

1. Η aramine, η οποία είναι διφωσφονικός εστέρας,
2. Η perillyl alcohol, η οποία εξάγεται από έλαια και
3. Οι στατίνες<sup>212</sup>.

Στις μέρες μας είναι υπό έλεγχο η χρήση της sorafenib (BAY 43-9006), η οποία είναι αναστολέας της C-Raf/B-Raf<sup>213</sup>.

#### **ΤΑ ΤΕΛΟΜΕΡΗ**

Είναι σύμπλοκα του τελικού χρωμοσωμικού άκρου, τα οποία ρυθμίζουν λειτουργίες απαραίτητες για την επιβίωση των κυττάρων και σταθεροποιούνται με την τελομεράση. Η τελομεράση εκφράζεται σε νεοπλασματικά κύτταρα με βραχεία τελομερή και δεν εκφράζεται

στα περισσότερα σωματικά κύτταρα τα οποία συνήθως έχουν μακρά τελομερή. Η τελομεράση εκφράζεται σε ποικιλία επιθηλιακών καρκίνων, μεταξύ των οποίων στο 80-85% των μη μικροκυτταρικών και, σχεδόν, στο 100% των μικροκυτταρικών καρκινωμάτων του πνεύμονα<sup>82</sup>.

Σε μη μικροκυτταρικά καρκινώματα αρχικών σταδίων, η τελομεράση συνιστά προγνωστικό παράγοντα<sup>217</sup>, ενώ γενικώς ο δείκτης σχετίζεται με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αυξημένες μεταστάσεις σε ασθενείς χωρίς τοπική λεμφαδενική προσβολή και διήθηση λεμφαδένων<sup>218</sup>. Σε προκαρκινικές καταστάσεις του πνεύμονα η τελομεράση, συνιστά πρώιμη ένδειξη καρκινογένεσης<sup>219</sup>.

#### **Η ΟΔΟΣ ΤΩΝ ΕICOSANOID – Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΣΤΟΛΕΩΝ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΟΞΥΓΕΝΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ**

Η κυκλοοξυγενάση (cyclooxygenase – COX) καταλύει τη σύνθεση προσταγλανδινών (prostaglandins – PGs) από το αραχιδονικό οξύ της μεμβράνης των κυττάρων. Το πρώτο βήμα της συνθέσεως των PGs είναι η υδρόλυση των φωσφολιπιδίων και η παραγωγή ελευθέρου αραχιδονικού, αντίδραση η οποία καταλύεται από την φωσφολιπάση A<sub>2</sub><sup>220</sup>. Η προσθήκη μοριακού οξυγόνου στο αραχιδονικό οξύ καταλύεται από την COX και οδηγεί αρχικά στην δημιουργία της ασταθούς PGG<sub>2</sub> και τελικά στην σταθερή μορφή PGH<sub>2</sub>, η οποία είναι πρόδρομη μορφή για τον σχηματισμό, όλων των προστανοειδών (PGs και θρομβοξανών, με αντιδράσεις καταλυόμενες από ειδικές συνθετάσες.

Ορισμένα τελικά μόρια, αυτού του μεταβολικού δρόμου, όπως η PGE<sub>2</sub> και οι 5-, 8-, και οι 12-λιποξυγενάσες (LOX), ε-

μπλέκονται στην καρκινογένεση και την δημιουργία μεταστάσεων, ενώ άλλα προϊόντα, όπως η PGI<sub>2</sub>, η 15-LOX-1 και η 15-LOX-2, προκαλούν διαφοροποίηση και απόπτωση. Υπάρχουν δύο ισομορφές των COX, η COX-1, η οποία βρίσκεται στους περισσότερους ιστούς και συμβάλλει στην έκφραση φυσιολογικών λειτουργιών και η COX-2, μη ανιχνεύσιμη στους περισσότερους φυσιολογικούς ιστούς, αλλά προκαλούμενη από φλεγμονώδη ή καρκινικά ερεθίσματα. Οι λόγοι για τους οποίους η COX-2 θεωρείται ουσιώδης στην καρκινογένεση δίνονται στην διαφάνεια 13<sup>76</sup>.

Μελέτες ελέγχου του χημειοπροφυλακτικού ρόλου της celecoxib (όπως η NCI-G01-1966), η οποία είναι αναστολέας των COX-2 έναντι καρκινώματος πνεύμονα, σε πληθυσμό ατόμων αυξημένου κινδύνου, ήδη βρίσκονται σε εξέλιξη.

Πρόσφατες ενδείξεις συγκλίνουν ότι οι αναστολείς των COX, δρουν μέσω των υποδοχέων (R) του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGF). Ο EGF διεγείρει την έκφραση των COX-2, ενώ οι αναστολείς των EGFR και HER2, αναστέλλουν σημαντικά την δραστηριότητα των COX-2. Συνδυασμένη δέσμευση των δύο οδών (COX-2 και EGFR) έδωσε θετικά αποτελέσματα σε πρώτες μελέτες χημειοπροφυλάξεως έναντι καρκινώματος εντέρου<sup>221</sup>.

Η 5-λιποξυγενάση (LOX), είναι ουσιώδης ένζυμο του μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος σε λευκοτριένες και φαίνεται ότι μεταβολικά προϊόντα παραγόμενα από οδούς καταλυόμενες από τις LOX, έχουν δράση στην ανάπτυξη και εξέλιξη των καρκινωμάτων<sup>222</sup>. Σε σύγκριση με φυσιολογικούς ιστούς, μεταβολίτες των LOX βρίσκονται πολύ αυ-



ξημένοι σε καρκινώματα πνεύμονα, προστάτου, μαστού, εντέρου και δέρματος. Τα προϊόντα του μεταβολικού δρόμου των LOX, έχουν διάφορες δραστηριότητες σημαντικές για την αύξηση των κακοήθων κυττάρων, επηρεάζοντας τον ρυθμό αυξήσεως, την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα, την επαγωγή των ογκογονιδίων, την αύξηση της προσκολλησεως των νεοπλασματικών κυττάρων και την τροποποίηση της αποπτώσεως. Προκλινικές μελέτες ελέγχουν τον ρόλο αναστολέων των LOX (zafirlukast) στην καρκινογένεση στον πνεύμονα σε πειραματόζωα και πιθανότατα στο άμεσο μέλλον, σε ανθρώπους<sup>76</sup>.

Ήδη γίνονται προσπάθειες δημιουργίας αναστολέων έναντι των COX και των LOX, με αντιφλεγμονώδη και αντινεοπλασματική ικανότητα και περιορισμένη γαστρική τοξικότητα, η οποία είναι σημαντική με την χρήση των αναστολέων των COX<sup>223</sup>.

## **ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Το καρκίνωμα παχέος εντέρου συνιστά την τρίτη αιτία θανάτου από κακοήγη νεοπλάσματα σε άνδρες και γυναίκες παγκοσμίως<sup>184</sup>. Μολονότι η ακριβής αιτιολογία της νόσου δεν είναι γνωστή, περιβαλλοντικοί και διατροφικοί παράγοντες συνοδεύονται από ανάπτυξη καρκίνου εντέρου. Μεταξύ των παραγόντων αυξημένου κινδύνου είναι διατροφή πλούσια σε κρέας και πτωχή σε φρούτα και λαχανικά, το κάπνισμα και η λήψη αλκοόλης. Ισχυροί (αλλά πολύ λιγότερο συχνοί) προδιαθεσικοί παράγοντες της νόσου είναι η ιδιοπαθής φλεγμονώδης νόσος του εντέρου και γενετικές καταστάσεις, όπως η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση (ΟΑΠ) και το κληρονομικό κολορρθικό καρκίνωμα

σε έδαφος μη πολυποδίασεως (ΚΚΕΜΠ).

Στο μη κληρονομούμενο καρκίνωμα εντέρου, συμβαίνουν επτά τουλάχιστον γενετικά γεγονότα, σε διάστημα δεκαετιών. Η διαδικασία ξεκινά με μετάλλαξη του γονιδίου της αδενωματώδους πολυποδίασεως (adenomatous polyposis coli-APC) σε φυσιολογικά επιθηλιακά εντερικά κύτταρα, την μετανάστευσή τους στην κορυφή των εντερικών κρυπτών, τον πολλαπλασιασμό τους εκεί και τον σχηματισμό πρώιμου αδενώματος<sup>82</sup>. Εάν επισυμβεί μετάλλαξη του K-ras γονιδίου το αδένωμα μετατρέπεται σε ενδιάμεσης ωριμότητας και στην συνέχεια επί μεταλλάξεως στο 18q21, το οποίο περιλαμβάνει τα γονίδια DCC, DPC4, JV18, σε προχωρημένο αδένωμα. Μετάλλαξη στο γονίδιο p53 επάγει μετατροπή της προκακοήθους βλάβης σε διηθητικό καρκίνωμα, ενώ επιπρόσθετες γενετικές αλλαγές ευνοούν την μεταστατική ιδιότητα<sup>224</sup>.

Από τις δύο κληρονομούμενες μορφές καρκινώματος του εντέρου, στην ΟΑΠ παρατηρείται επικρατούσα μετάλλαξη του γονιδίου APC. Ασθενείς με ΟΑΠ αναπτύσσουν εκατοντάδες έως χιλιάδες αδενωματώδεις πολύποδες σε ολόκληρο το έντερο, οι οποίοι κλινικά εμφανίζονται από την εφηβεία ενώ η καρκινωματώδης εξαλλαγή αρχίζει από την τέταρτη 10ετία της ζωής<sup>225</sup>. Στις γενετικές σειρές ατόμων με ΚΚΕΜΠ βρίσκονται μεταλλάξεις των hMSH2 και hMLH1 γονιδίων τα οποία κωδικοποιούν για παθολογικές πρωτεΐνες επιδιορθώσεως, με αποτέλεσμα ασάθεια των μικροδορυφόρων και 2-3 φορές υψηλότερο δείκτη μεταλλάξεων<sup>82,226</sup>. Πιθανοί στόχοι χημειοπροφυλακτικών παραγόντων είναι ένζυμα τα οποία μεταβολίζουν καρκινογόνα, ο μεταβολισμός του αραχιδιονι-

κού οξέος, ο μεταγραφικός παράγοντας κβ, ένζυμα υπεύθυνα για τον μεταβολισμό των πολυαμινών και γεγονότα συν-

δεόμενα με τον πολλαπλασιασμό και την απόπτωση προκαρκινικών κυττάρων<sup>227</sup>.

Διαφάνεια 13. Οι λόγοι για τους οποίους ηΗ COX-2 θεωρείται ουσιώδης στην καρκινογένεση

1. Αυξημένα ποσά της COX-2, βρίσκονται σε προκαρκινικούς ιστούς και κακοήθεις όγκους, κυρίως κεφαλής - τραχήλου, οισοφάγου και πνεύμονα, ως αποτέλεσμα της δράσεως ογκογονιδίων και αυξητικών παραγόντων.
2. Γενετικές και φαρμακολογικές μελέτες έδωσαν πολλές αποδείξεις μηχανιστικής συνδέσεως της COX-2, με την ανάπτυξη καρκινωμάτων.
3. Ειδικά καρκινογόνα του καπνού, όπως ο συναγωνιστής των β-αδρενεργικών υποδοχέων 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK), προκαλούν παραγωγή αραχιδονικού οξέος, απορρύθμιση της εκφράσεως των COX-2 και πολλαπλασιασμό κυτταρικών σειρών αδενοκαρκινώματος πνεύμονα.
4. Υπάρχουν αποδείξεις ότι η νικοτίνη επάγει την έκφραση των COX-2.
5. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η COX-2, αναστέλλει την απόπτωση και αυξάνει την αγγειογένεση.
6. Αναστολείς των COX όπως η ινδομεθακίνη, φαίνεται ότι αυξάνουν την ανοσολογική ανταπόκριση ασθενών με ΜΜΚΠ.
7. Μελέτες σε τρανσγενωμικά ποντίκια τα οποία εκτίθενται σε καρκινογόνα, έδειξαν υψηλά επίπεδα προσταγλανδινικής συνθετάσης PGIS, με συνέπεια υψηλά επίπεδα προστακυκλίνης PGI2 και μείωση της εμφανίσεως καρκινωμάτων.
8. Καλά πρώτα αποτελέσματα χημειοπροστασίας, παρατηρήθηκαν σε πληθυσμό ανθρώπων, αυξημένου κινδύνου, οι οποίοι πήραν το iloprost, ανάλογο της PGI2, σε μελέτες φάσεως I/II στο Πανεπιστήμιο του Colorado Cancer Center. Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης ήταν να ελέγξει την δυνατότητα του iloprost, να αναστρέφει προκαρκινικές ιστολογικές αλλοιώσεις και ο δευτερεύων να μελετήσει την επίδραση του φαρμάκου στον δείκτη κυτταρικού πολλαπλασιασμού Ki-67.

## **ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ**

Παρά τα αισιόδοξα αποτελέσματα επιδημιολογικών πρωτοκόλλων, οι περισσότερες μελέτες διατροφικής παρεμβάσεως, με προσθήκη φυτικών ινών, beta-carotene και βιταμινών A, C και E, δεν κατέληξαν σε σημαντική προφύλαξη από καρκίνωμα του εντέρου. Άλλες μελέτες ενισχύουν την υπόθεση ότι το ασβέστιο μέσω συνδέσεως με λιπαρά και χολικά οξέα και εκείθεν αναστολής του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών εντερικών κυττάρων, μπορεί να προλαμβάνει την ανάπτυξη κολορθικών καρκινωμάτων. Επιλεγμένες μελέ-

τες της τελευταίας 13ετίας δίδονται στον πίνακα 8<sup>1,82</sup>. Η Calcium Polyp Prevention Study κατέληξε ότι η προσθήκη 3gr ανθρακικού ασβεστίου (1.200mg στοιχειακού ασβεστίου) στο ημερήσιο σιτηρέσιο 930 ατόμων για 4 χρόνια, μετά αφαίρεση κολορθικών αδενωμάτων, μείωνε σε βαθμό στατιστικά πολύ σημαντικό (διορθωμένος σχετικός κίνδυνος =0,85, p=0,03) την πιθανότητα υποτροπής τους<sup>85</sup>.

Εντούτοις παρά τα θετικά αποτελέσματα των διατροφικών συμπληρωμάτων με ασβέστιο στην πρόληψη υποτροπής εντερικών αδενωμάτων, αντίστοιχη προφύλαξη από διηθητικά καρκινώματα του εντέρου ή αύξηση της επιβιώσεως

ασθενών με την νόσο, αμφισβητούνται<sup>82</sup>.

Η χημειοπροφύλαξη του κολοορθικού καρκινώματος εστιάζεται τελευταία, στην χρήση ΜΣΑΦ σε ασθενείς με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου<sup>228</sup>. Σε πολλές μελέτες με τυχαία κατανομή εκτιμήθηκε εκτενώς η ασπιρίνη, η οποία είναι αναστολέας των COX-1 και 2. Στην μεγαλύτερη από αυτές, την Physician's Health Study σε 22.071 γιατρούς στις Η.Π.Α., αποδείχθηκε ότι το φάρμακο δεν παρείχε καμιά προφύλαξη στην ανάπτυξη πολυπόδων ή καρκινωμάτων του εντέρου<sup>229</sup>. Σε άλλη μελέτη, ελέγχθηκε η χορήγηση ασπιρίνης 81 ή 325mg ημερησίως και φολλικού οξέος 1mg ημερησίως, σε 1.121 ασθενείς με ιστορικό προσφάτου εντερικού αδενώματος, έναντι placebo.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, δόση ασπιρίνης 81mg επήγε σημαντική μείωση κατά 19% του σχετικού κινδύνου υποτροπής των αδενωμάτων έναντι του placebo και μη στατιστικά αξιόλογη μείωση κατά 4% του κινδύνου υποτροπής, έναντι ημερησίας δόσεως ασπιρίνης 325mg. Τα ποσοστά υποτροπής των αδενωμάτων στις ομάδες placebo, ασπιρίνης 325mg και ασπιρίνης 81mg ήταν 47%, 45% και 38% (p=0,04) αντιστοίχως. Η μελέτη έδειξε επίσης μείωση της συχνότητας προχωρημένων αδενωμάτων κατά 40% στην ομάδα ατόμων, η οποία έλαβε ασπιρίνη 81mg<sup>230</sup>.

Η ανάλυση για την συμβολή του φολλικού στην πρόληψη των αδενωμάτων είναι σε εξέλιξη<sup>82</sup>. Σε άλλη μελέτη<sup>231</sup> σε 635 ασθενείς με προηγούμενο κολοορθικό καρκίνωμα βρέθηκε ότι λήψη ασπιρίνης 325mg/ημέρα προφύλαγε σημαντικά από υποτροπή αδενωμάτων, έναντι ομάδας η οποία έλαβε placebo (17%, και 27%, αντιστοίχως, p=0,0004, διορθωμένος σχετικός 913

σχετικός κίνδυνος =0,65). Στην ομάδα της ασπιρίνης η υποτροπή των αδενωμάτων όταν συνέβαινε, γινόταν σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα, ενώ ήταν μειωμένος ο αριθμός των αδενωμάτων σε σχέση με τους ασθενείς υπό placebo.

Οι μελέτες οι οποίες αναδεικνύουν σημαντικό χημειοπροφυλακτικό όφελος από την χρήση της ασπιρίνης είναι ιδιαίτερα σημαντικές κυρίως για τις ομάδες ατόμων με ιδιοπαθή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, στους οποίους τα ΜΣΑΦ προκαλούν συνήθως έξαρση των συμπτωμάτων της βασικής νόσου<sup>228</sup>. Σε κυτταρικές σειρές KKEMPI με μεταλλάξεις των hMSH1 και hMLH2 και hMSH6, η ασπιρίνη και η sulindac ελαττώνουν την αστάθεια των μικροδορυφόρων<sup>82</sup>. Σε κλινική μελέτη ασθενείς με ΟΑΠ, οι οποίοι πήραν sulindac 150mg x2 ημερησίως για 9 μήνες, εμφάνισαν μείωση του αριθμού πολυπόδων κατά 44% και της διαμέτρου των κατά 35% (p=0,014 και p<0,001) αντιστοίχως, σε σχέση με την ομάδα του placebo<sup>232</sup>. Σε άλλη μελέτη 77 ασθενείς με ΟΑΠ και τουλάχιστον 5 πολυπόδες >2cm, έλαβαν με τυχαία κατανομή placebo ή celecoxib, εκλεκτικό αναστολέα των COX-2, σε δόση 100mg ή 400mg ημερησίως για 6 μήνες.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα οι 30 ασθενείς οι οποίοι πήραν celecoxib 400mg, είχαν μείωση του αριθμού και του μεγέθους των κολοορθικών πολυπόδων κατά 28% και 30.7%, έναντι 4.5% και 4.9% της ομάδας του placebo (p=0,003 και p=0,001) αντιστοίχως. Με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης<sup>233</sup>, το FDA ενέκρινε την celecoxib στην θεραπεία ασθενών με ΟΑΠ.

Πίνακας 8. Μελέτες χημειοπροφυλάξεως για καρκίνωμα παχέος εντέρου

Μελέτη	Παράγων	Ομάδα με- λέτης	A.A.	Πρόληψη	Τελικός στόχος	Έτος	Έκβαση
ATBC	BC/ βιταμίνη E	Καπνιστές	29133	Πρωτογενής	Πρόληψη Ca παχέος εντέρου	2000	Αρνητική
Physicians Health Study	BC/ ασπιρίνη	Καπνιστές, αμίαντος	22071	Πρωτογενής	Πρόληψη Ca παχέος εντέρου	1996	Αρνητική
Giardiello et al	Sulindac 150mgx2 ημε- ρησίως	ΟΑΠ	22	Δευτερογενής	Υποτροπή πολυπόδων	1993	Θετική
Steinback et al	Celecoxib 100 ή 400mg ημερη- σίως	ΟΑΠ	77	Δευτερογενής	Υποτροπή πολυπόδων	2000	Θετική
Greenberg et al	BC 25mg ή βι- ταμίνη C 1gr + βιταμίνη E 400mg ημερη- σίως	Εξαιρεθέν αδένωμα	751	Δευτερογενής	Υποτροπή πολυπόδων	1994	Αρνητική
Mac Lennan et al	BC 20mg ± φυ- τικές ίνες	Εξαιρεθέν αδένωμα	390	Δευτερογενής	Υποτροπή πολυπόδων	1995	Αρνητική
Kikendall et al	BC 20mg ημε- ρησίως	Εξαιρεθέν αδένωμα	291	Δευτερογενής	Υποτροπή πολυπόδων	1991	Αρνητική
The A/FPPS	ασπιρίνη 81 ή 325mg ημερη- σίως φολλικό οξύ 1mg ημερησίως	Προηγούμε- νο κολοορ- θικό αδένω- μα	1121	Τριτογενής	Υποτροπή αδενώματος ή Πρόληψη Ca παχέος εντέρου	2003	M. Θετι- κή για ασπιρίνη
The CAPS	Ασπιρίνη 325mg ημερη- σίως	Προηγούμε- νο κολοορ- θικό καρκί- νωμα	635	Τριτογενής	Πρόληψη αδενώματος	2003	Θετική
The PPT	φυτικές ίνες 18gr ημερησίως	Προηγούμε- να κολοορ- θικά αδε- νώματα	2079	Τριτογενής	Υποτροπή αδενώματος	2000	Αρνητική
The Phoenix CCPPN	φυτικές ίνες 2- 13,5gr ημερη- σίως	Προηγούμε- να κολοορ- θικά αδε- νώματα	1429	Τριτογενής	Υποτροπή αδενώματος	2000	Αρνητική
The CPPS	Ανθρακικό α- σβέστιο 3gr ημερησίως	Προηγούμε- να κολοορ- θικά αδε- νώματα	930	Τριτογενής	Υποτροπή αδενώματος	1999	Θετική
Cascinu et al	Βιταμίνη A 30000 IU βιταμίνη C 1gr + βιταμίνη E 70mg ημερησί- ως	Προηγούμε- νο κολοορ- θικό καρκίνωμα Dukes B ή C	90	Τριτογενής	PCNA	2000	Αρνητική

BC= β-καρωτένη, ΟΑΠ = Οικογενής Αδενωματοώδης Πολυποδίαση, PCNA = Proliferating Cell Nuclear Anti-  
gen ATBC = Alpha Tocopherol Beta Carotene study, A/FPPS = (the) Aspirin/ Folate Polyp Prevention Study,

CAPS = (the) Colorectal Adenoma Study, PPT = (the) Polyp Prevention Study, PHOENIX CCPN = (the) Phoenix Colon Cancer Prevention Physician's Network, CPPS = (the) Calcium Polyp Prevention Study.

Άλλοι παράγοντες χρησιμοποιούμενοι στην χημειοπροφύλαξη του κολοορθικού καρκινώματος είναι:

1. η difluoromethylornithine (DFMO), η οποία αναστρέφει την αποκαρβοξυλίωση της ορνιθίνης και αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό,
2. το ursodeoxycholic οξύ το οποίο συγκεντρώνει την συγκέντρωση του deoxycholic οξέος της χολής στο έντερο και επηρεάζει τον μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος,
3. οι αναστολείς της αναγωγής του 3-hydroxy-3-methylglutaryl συνενζύμου A, οι οποίοι εκτός της αντιχοληστερινικής δράσεως, έχουν αντιφλεγμονώδη ικανότητα και μπορούν να αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων<sup>82</sup>,
4. το EKI-785, αναστολέας των υποδοχέων του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), το οποίο σε συνδυασμό με sulindac προκαλεί μείωση των εντερικών πολυπόδων σε πειραματόζωα<sup>221</sup>,
5. η bevacizumab αναστολέας του υποδοχέα του VEGF και η cetuximab αντίσωμα κατά του EGFR, των οποίων ο προφυλακτικός ρόλος έναντι του κολοορθικού καρκινώματος ήδη μελετάται εντατικά<sup>82</sup>.

## **ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ - ΣΤΟΜΑΧΟΥ**

Ασθενείς με καρκίνωμα στομάχου έχουν χαμηλά επίπεδα καρωτενοειδών και βιταμίνης C στο πλάσμα, ενώ επιδημιολογικές και δομημένες μελέτες σε ανθρώπους, δείχνουν ότι οι βιταμίνες αυτές και η βιταμίνη E προφυλάσσουν από την ανάπτυξη της νόσου<sup>1</sup>. Σε μεγάλη πληθυσμιακή μελέτη σε 7 χώρες, μεταξύ των οποίων και η Ελλάδα η θνησι-

μότητα από καρκίνωμα στομάχου συνδέθηκε ευθέως με μειωμένη πρόσληψη βιταμίνης C<sup>234</sup>.

Το ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τα καρκινώματα στομάχου και οισοφάγου σχετίζεται με επιδημιολογικές παρατηρήσεις, ότι ορισμένες περιοχές της Κίνας παρουσίαζαν δυσανάλογα προς τον γενικό πληθυσμό, μεγάλη συχνότητα της νόσου και για τον λόγο αυτό σχεδιάστηκαν τρεις μελέτες με τυχαία κατανομή των συμμετεχόντων στις περιοχές Huixian και Linxian<sup>10</sup>.

Η πρώτη μελέτη ήλεγξε τον συνδυασμό ρετινόλης 50.000 IU + ριβοφλαβίνης 200mg+ψευδαργύρου 50mg ανά εβδομάδα, για 13,5 μήνες σε κατοίκους της επαρχίας Huixian αυξημένου κινδύνου για την νόσο. Δεν αναδείχθηκε σημαντική διαφορά σε σχέση με ομάδα ελέγχου, εκτός της συχνότητας εμφανίσεως μικροπυρήνων σε δείγματα βιοψίας από τον οισοφάγο.

Οι υπόλοιπες δύο μελέτες έγιναν στην επαρχία Linxian. Στην πρώτη συμμετείχαν περίπου 30.000 άνθρωποι 40-69 ετών, οι οποίοι πήραν συμπληρώματα διατροφής με ρετινόλη και ψευδάργυρο, ή ριβοφλαβίνη και νιασίνη, ή συνδυασμό β-καρωτένης σεληνίου και α-τοκοφερόλης, ή placebo. Μετά 5ετή παρακολούθηση φαίνεται ότι ο συνδυασμός β-καρωτένης, σεληνίου και α-τοκοφερόλης επήγε μείωση, κατά 13% του συνόλου των θανάτων από κακοήγη νεοπλασμάτα γενικώς (Σχετικός Κίνδυνος= 0,87; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,75-1,00), κατά 4% των θανάτων από καρκίνωμα οισοφάγου (Σχετικός Κίνδυνος =0,96; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,78-1,18) και κα-

τά 21% των θανάτων από καρκίνωμα στομάχου (Σχετικός κίνδυνος=0,79; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,64-0,99), σε σχέση με την ομάδα του placebo. Η εργασία δεν ανέδειξε τον ακριβή προστατευτικό ρόλο μίας εκάστης των βιταμινών (β-καρωτένης, α-τοκοφερόλης) και του σεληνίου τα οποία περιείχε ο συνδυασμός.

Στην τελευταία εργασία, 3.318 κάτοικοι της επαρχίας Linxian με δυσπλασία σε βιοψίες του οισοφάγου, έλαβαν με τυχαία κατανομή πολυϊοντικά συμπληρώματα τροφής και β-καρωτένη 15mg/ημερησίως ή placebo. Μετά 6ετή παρακολούθηση οι ασθενείς υπό χημειοπροφύλαξη είχαν 8% λιγότερους θανάτους από καρκινώματα του οισοφάγου και της καρδιοφρενικής μοίρας (Σχετικός Κίνδυνος=0,92; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,67-1,28), θνητότητα από καρκίνωμα οισοφάγου 16% μικρότερη (Σχετικός Κίνδυνος=0,84; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,54-1,29) και θανάτους συνολικά από κακοήθη νεοπλασμάτα κατά 4% λιγότερους (Σχετικός Κίνδυνος =0,96; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,71-1,29), αλλά θανάτους από καρκίνωμα στομάχου κατά 18% αυξημένους (Σχετικός Κίνδυνος=1,18; για 95% Διάστημα Αξιοπιστίας, 0,76-1,85).

Σημαντική είναι η μελέτη από το Uzbekistan<sup>235</sup>, για την οποία θα γίνει λόγος στην ενότητα για χημειοπροφύλαξη του καρκινώματος κεφαλής - τραχήλου. Πάσχοντες από χρόνια οισοφαγίτιδα αντιμετωπίστηκαν με τυχαία κατανομή, ή με τον συνδυασμό β-καρωτένης+ρετινόλης+α-τοκοφερόλης+/-ριβοφλαβίνη, ή με placebo. Ο κίνδυνος προοιούσας ή στάσιμης νόσου ήταν μικρότερος κατά 34% στην ομάδα της θεραπείας (p=NS, OR=0,66, για Διάστημα Αξιοπιστίας 0,37-

1,16).

Η χρήση ασπιρίνης και άλλων ΜΣΑΦ συνδέεται με μείωση των ποσοστών θανάτου από καρκίνωμα του οισοφάγου<sup>236-237</sup>. Πρόσφατη μετα-ανάλυση 9 επιδημιολογικών μελετών με 1.813 θανάτους ασθενών κατέληξε σε μείωση κατά 43% και 50% της θνησιμότητας από καρκίνωμα οισοφάγου στην ομάδα η οποία χρησιμοποιούσε τακτικά ΜΣΑΦ και ασπιρίνη, αντιστοίχως. Η ανάλυση έδειξε συσχέτιση δόσεως και αποτελέσματος<sup>238</sup>. Αυξημένη έκφραση της COX-2 ανιχνεύεται σε ασθενείς με οισοφάγο Barrett και αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου και βρέθηκε ότι ο μηχανισμός μείωσης της συχνότητας του καρκινώματος του οισοφάγου από τα ΜΣΑΦ βασίζεται σε αναστολή του ενζύμου<sup>239</sup>.

Σημαντικές μελέτες σχεδιάστηκαν με σκοπό την έρευνα του ρόλου βιολογικών δεικτών στην μετάπτωση του οισοφάγου Barrett σε αδενοκαρκίνωμα. Έως σήμερα μόνο το ποσό του DNA, όπως προσδιορίζεται με κυτταρομετρία ροής και η διαταραχή αλληλίων του χρωμοσώματος 17p, φαίνεται ότι συνιστούν προβλεπτικούς παράγοντες εξέλιξης, ενώ η μετάλλαξη του p53 έχει δώσει αμφιλεγόμενα αποτελέσματα<sup>240</sup>. Επί οισοφάγου Barrett, μελέτη κόστους - αποτελέσματος έδειξε ότι η χρήση ασπιρίνης και τακτικών ενδοσκοπήσεων, προλαμβάνει την εξέλιξη σε αδενοκαρκίνωμα και ο συνδυασμός των μεθόδων έχει μειωμένο κόστος και επάγει καλύτερη ποιότητα ζωής σε σχέση με την μη χρησιμοποίηση ασπιρίνης<sup>239</sup>.

Σε μελέτη στην Columbia, ασθενείς με δυσπλασία σε γαστρική βιοψία έλαβαν beta-carotene, βιταμίνη C ή θεραπεία κατά του *Helicobacter pylori*. Η ανάλυση έδειξε ότι όλα τα είδη των παρεμβάσεων

προκαλούσαν υποστρόφη των αλλοιώσεων σε βαθμό στατιστικά σημαντικό έναντι ομάδας ασθενών η οποία έλαβε placebo<sup>10</sup>.

### **ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΚΕΦΑΛΗΣ - ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Το καρκίνωμα κεφαλής – τραχήλου (ΚΚΤ) είναι το 6<sup>ο</sup> σε συχνότητα καρκίνωμα παγκοσμίως και από τα κύριες αιτίες θνησιμότητας. Στις Η.Π.Α. εκτιμάται ότι υπήρξαν 38.530 νέες περιπτώσεις και 11.060 θάνατοι από την νόσο το 2004<sup>184</sup>. Οι πρόοδοι στην αντιμετώπιση του ΚΚΤ συνίστανται στην εφαρμογή συνδυασμένων θεραπειών οι οποίες βοήθησαν στην μείωση της θνησιμότητας από την νόσο. Ασθενείς μετά θεραπεία για νόσο αρχικών (κυρίως) ή προχωρημένων σταδίων, εμφανίζουν δεύτερα πρωτοπαθή καρκινώματα σε ποσοστό 10%-40% ή 1,2%-4,7% κατ' έτος<sup>82</sup>. Αυξημένο κίνδυνο για την νόσο επάγουν η λήψη αλκοόλ, η χρήση καπνού ή αλμυρών ξηρών καρπών, συχνές πλύσεις στόματος και έκθεση στον ιό του ανθρώπινου Papilloma (IAP).

Ο IAP ανιχνεύεται στο 31%-74% των ΚΚΤ, ενώ βρίσκεται σε θηλώματα, κονδυλώματα, λευκοπλακία και ποικίλα άλλα καρκινώματα<sup>241</sup>. Η βιταμίνη Α εκτιμάται ότι εμπλέκεται στην αιτιολογία της νόσου, δεδομένου ότι χαμηλά επίπεδά της βρίσκονται πολύ συχνότερα σε ασθενείς σταδίων III και IV σε σχέση με υγιή άτομα<sup>242</sup>. Στο ΚΚΤ έχουν γίνει πολύ ενδιαφέρουσες μελέτες χημειοπροφυλάξεως, με δύο κυρίως περιοχές έρευνας: την υποστρόφη προκαρκινικών καταστάσεων και την πρόληψη 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών καρκινωμάτων.

### **ΠΡΟΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΒΛΑΒΕΣ ΚΕΦΑΛΗΣ - ΤΡΑΧΗΛΟΥ**

Οι προκαρκινικές βλάβες της κατηγο-

ρίας αυτής συνίστανται κυρίως από τις αντίστοιχες βλάβες του στόματος και περιλαμβάνουν την λευκοπλακία, την ερυθροπλακία, την ερυθρολευκοπλακία και τις δυσπλαστικές βλάβες με λευκοπλακία<sup>1</sup>. Η στοματική λευκοπλακία περιλαμβάνει την υπερπλασία, την υπερκεράτωση, την δυσπλασία και το καρκίνωμα *in situ*. Σε μια μελέτη, από 150 άτομα με λευκοπλακία και με διάμεση παρακολούθηση 103 μηνών, παρατηρήθηκε ανάπτυξη πλακώδους καρκινώματος στα 36 (24%). Η περιεκτικότητα των κυττάρων σε DNA ήταν προγνωστικός παράγων της κακοήθους εξαλλαγής.

Η θεραπεία της λευκοπλακίας του στόματος είναι η εξαίρεση, όπου είναι εφικτό, με χειρουργική παρέμβαση ή laser (242, 243). Μικρές δυσπλαστικές περιοχές με λευκοπλακία εμφανίζουν αυτόματες υφέσεις σε 30%-40%, ενώ η πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής είναι ≤5%. Αντιθέτως η ερυθρολευκοπλακία και οι δυσπλαστικές βλάβες με λευκοπλακία έχουν πολύ χαμηλά ποσοστά αυτομάτων υφέσεων και πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής 30%-40%. Από το σύνολο των προκαρκινικών αλλοιώσεων του στόματος, το 10%-15% εμφανίζεται διαχύτως, συχνότατα έχει ανθεκτικότητα σε τοπικές θεραπείες και υψηλά ποσοστά μεταπτώσεως σε κακόηθες νεόπλασμα.

Η εξέλιξη των προκαρκινικών βλαβών της στοματικής κοιλότητας σε καρκινώματα, αποτελεί κλασικό παράδειγμα καρκινογενέσεως σε πολλαπλά όργανα, δεδομένου ότι οι ασθενείς με προκαρκινικές βλάβες αναπτύσσουν πλακώδη κακοήθη νεοπλασμάτα, εκτός των συγκεκριμένων θέσεων σε ολόκληρη την επιφάνεια του ανωτέρου αεροφόρου – πεπτικού συστήματος. Σε μελέτες χη-

μειοπροφυλάξεως ΚΚΤ με beta-carotene σε άτομα με προκαρκινικές αλλοιώσεις, με μη τυχαία κατανομή των συμμετεχόντων, συχνά αναζητάται η ανεύρεση μικροπυρήνων, ο οποίος αποτελεί δείκτη καταστροφής του DNA. Αντιθέτως οι μελέτες εκτιμήσεως της εκβάσεως λευκοπλακίας γίνονται με τυχαία κατανομή ατόμων. Υπενθυμίζεται ότι η ανάγνωση των αποτελεσμάτων των σχετικών πρωτοκόλλων πρέπει να ερμηνεύονται υπό το πρίσμα τριών δεδομένων:

1. Η λευκοπλακία είναι βλάβη, η οποία μπορεί να υποστρέφει αυτομάτως,

2. Σε σχετικές μελέτες έχουν χρησιμοποιηθεί ποικίλα κριτήρια όσον αφορά την ανταπόκριση και

3. Από την εκτίμηση των αποτελεσμάτων όλων των μελετών δεν φαίνεται να υπάρχει προφανής σχέση δόσεως χημειοθεραπευτικού παράγοντα (συνηθές στα βιταμίνες) και αποτελέσματος.

Οι μελέτες χημειοπροφυλάξεως προκαρκινικών αλλοιώσεων με beta-carotene χωρίς (οι πρώτες 3) ή με (οι επόμενες 2) τυχαία κατανομή ατόμων δίνονται στον πίνακα 9<sup>1</sup>.

Πίνακας 9. Μελέτες σχέσεως β- Καρωτένης και προκαρκινικών βλαβών Κεφαλής-Τραχήλου

Συγγραφέας	Πληθυσμός	Θεραπεία	A.A.	Στόχος	Αποτέλεσμα	p
Stich et al, 1984	Φιλιππίνες, πότες πυκνών ποτών	BC180mg/7d vs placebo	25 18	Πυρήνες κυττάρων του στόματος	<66% <1%	<0.001
Stich et al, 1985	Εσκίμωοι, χρήστες καπνού	BC180mg/7d vs placebo	23 31	Πυρήνες κυττάρων του στόματος	<60% <0.5%	<0.001
Stich et al, 1988	Ινδία, πότες πυκνών ποτών	BC180mg/7d + retinol 100000 IU/7d vs placebo	31 51 30	Πυρήνες κυττάρων του στόματος	<71% <71% <7%	<0.001 <0.001
Stich et al, 1988	Ινδία, πότες πυκνών ποτών	BC180mg/7d vs BC+retinol 100000 IU/7d vs placebo	27 51 33	Λευκοπλακία στόματος	14.8% 27.5% 3%	NS <0.05
Zaridze et al, 1993	Uzbekistan, λευκοπλακία, οισοφαγίτιδα	BC 40mg/d + retinol 100000IU/7d + Vit E 80 mg/d vs placebo	384 291	Λευκοπλακία στόματος	Σ.Α.= 0.62 (0.39-0.98) Π.Ν.+Σ.Ν.=0. 60 (0.23-1.63)	<0.05 NS

BC = beta-carotene, d= ημέρα, Σ.Α. = Συνολική Ανταπόκριση (Πλήρης Υφεση + Μερική Υφεση) Π.Ν. = Προϊούσα Νόσος, Σ.Ν. = Στάσιμη Νόσος, Σ.Ε. =Συνολική Έκβαση

Από τις μελέτες αυτές η μεγαλύτερη έγινε στο Uzbekistan, διήρκεσε 6 μήνες και αφορούσε σε πάσχοντες από στοματική λευκοπλακία οι οποίοι έλαβαν με τυχαία κατανομή beta-carotene 40 mg/ημερησίως+retinol 100.000IU/κάθε εβδομάδα+βιταμίνη E 80 mg/ημερησίως ή placebo. Ο συνδυασμός προκά-

λεσε ή placebo. Ο συνδυασμός προκάλεσε σημαντική ανταπόκριση της νόσου [(Σ. Α.= 0,62 (για 95% διάστημα αξιοπιστίας 0,39-0,98)]. Ο κίνδυνος Προϊούσας ή Στάσιμης Νόσου ήταν μειωμένος κατά 40% στην θεραπευμένη ομάδα [(Σ.Α.=0.60 (για 95% διάστημα



αξιοπιστίας 0,23-1,63)], ποσοστό στατιστικά μη σημαντικό<sup>235</sup>.

Σε σχέση με την beta-carotene, τα ρετινοειδή έχουν μελετηθεί ευρύτερα στην αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών του στόματος και τα αποτε-

λέσματα δίδονται στον πίνακα 10<sup>1</sup>. Στο 40% των ΚΚΤ έχει αποδειχθεί απώλεια εκφράσεως του RAR-beta mRNA, η οποία αποκαθίσταται με χορήγηση 13cRA<sup>244</sup>.

Πίνακας 10. Μελέτες σχέσεως Ρετινοειδών και προκαρκινικών βλαβών Κεφαλής-Τραχήλου

Συγγραφέας	Πληθυσμός	Θεραπεία	A.A.	Στόχος	Αποτέλεσμα	p
Hong et al, 1986	Η.Π.Α. λευκοπλακία στόματος	13cRA 2mg/kg/d vs placebo	24	Σ.Α.	67%	=0.0002
			10	ρΣ.Α.	54%	
Lippman et al, 1993	Η.Π.Α. λευκοπλακία στόματος	13cRA 0.5mg/kg/d vs BC30mg/d	24	Π.Ν.	10%	=0.01
					8%	
Chiesa et al, 1994	Ιταλία λευκοπλακία στόματος	4HPR 200mg/kg/d vs Όχι θεραπεία	74	Αστοχία ή εμφάνιση νέων βλαβών	6%	<0.05
			79		30%	
Stich et al, 1988	Ινδία, λευκοπλακία στόματος	Βιταμίνη Α 100000 IU/x 2 /εβδομάδα vs placebo	21	Σ.Α.	57%	<0.05
Han et al, 1990	Κίνα, λευκοπλακία στόματος	4HCR 40mg/kg/d vs placebo	33		3%	
			31	Σ.Α.	87%	<0.01
			30		17%	

13cRA = 13 cis retinoic acid (Isotretinoin), d = ημέρα, ρΣ.Α. = Παθολογοανατομική Σ.Α., 4HPR = N-(4-hydroxyphenyl)retinamide, 4HCR = N-(4-hydroxycarboxyphenyl)retinamide.

Η μελέτη των Hong W et al, είχε δύο σημαντικά μειονεκτήματα: ο χρόνος θεραπείας ήταν μόνο 3 μήνες, ενώ η δόση του 13cRA (2mg/kg/ημερησίως) προκάλεσε μη αποδεκτή τοξικότητα στην πλειοψηφία των ατόμων, τα οποία την έλαβαν. Εξάλλου μολονότι το ποσοστό ανταποκρίσεως (67%) ήταν υψηλό, εντούτοις 3 μήνες μετά την διακοπή της αγωγής, το 50% των ασθενών υποτροπίασε.

Στην μελέτη των Lippman SL et al, 53 από τους 97 (55%) ασθενείς οι οποίοι ανταποκρίθηκαν σε δόση 13cRA 2mg/kg/ημέρα x 3 μήνες, κατανεμήθηκαν με τυχαίο τρόπο μεταξύ 9μηνιας θεραπείας συντηρήσεως με 13cRA 0.5mg/kg ημερησίως ή beta-carotene

30mg ημερησίως. Η προφύλαξη ήταν στατιστικά σημαντικά καλύτερη στην ομάδα του ρετινοειδούς, αξιόλογες παρενέργειες δεν παρατηρήθηκαν, αλλά πολλοί ασθενείς υποτροπίασαν μετά την διακοπή της αγωγής. Δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς μετά την διακοπή των ρετινοϊκών εμφανίζουν εκ νέου φαινοτυπικές και γονοτυπικές διαταραχές, υποτίθεται βασίμως η ανάγκη δραστικότερης ή/ και μεγαλύτερης διάρκειας θεραπείας.

Η 4HPR επάγει την απόπτωση ανεξαρτήτως υποδοχέων RARs, πιθανότατα με σχηματισμό δομών ευαίσθητων στο O<sub>2</sub>. Η 4HPR ελέγχθηκε σε μελέτη με τυχαία κατανομή στο Milan Cancer Institute, σε 153 ασθενείς με

λευκοπλακία στόματος, μετά πλήρη αφαίρεση της βλάβης με laser και κατέληξε υπέρ της ομάδας η οποία έλαβε το φάρμακο.

Οι Stich HF, et al, συνέκριναν την χορήγηση βιταμίνης A 100.000 IU/x 2 /εβδομάδα έναντι placebo σε 65 ασθενείς με λευκοπλακία στόματος από χρήση καπνού ή αλμυρών ξηρών καρπών. Η πρώτη ομάδα είχε υψηλότερα ποσοστά Σ.Α. (57% έναντι 3%) και ποσοστά μη εξελίξεως της νόσου 0% έναντι 21% της ομάδας ελέγχου. Οι ερευνητές σε επόμενη μελέτη κατέληξαν ότι συνδυασμός beta-carotene και ρετινοϊκών δίνει υψηλότερα ποσοστά έναντι μόνον beta-carotene (πίνακας 8).

Θετικά ( $p<0,01$ ) υπέρ χορηγήσεως 4HCR 40mg/kg/ημέρα, ήταν και τα αποτελέσματα της μελέτης των Han J, et al<sup>1</sup>.

Από τα ανωτέρω, περιληπτικά συνάγονται τα εξής<sup>245</sup>:

1. Έως σήμερα, μελέτες με τυχαία κατανομή ατόμων δεν κατέληξαν σε απολύτως αποτελεσματική χημειοπροφύλαξη των προκαρκινικών βλαβών κεφαλής – τραχήλου. Η ριζική χειρουργική εξαίρεση αποτελεί την θεραπεία εκλογής, αλλά συχνά οι βλάβες είναι πολυεστιακές, ώστε η συγκεκριμένη μέθοδος δεν μπορεί να εφαρμοσθεί.

2. Από τις ουσίες οι οποίες έχουν δοκιμασθεί, η isotretinoin είναι αποτελεσματικότερη για την ύφεση προκαρκινικών βλαβών, εντούτοις όμως υποτροπές και εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών είναι συνήθεις.

Μελέτες χημειοπροφύλαξεως χωρίς χρήση beta-carotene ή/και ρετινοϊκών είναι πολύ σπανιότερες στην βιβλιο-

γραφία και αναφέρονται σε χορήγηση βιταμίνης E, σεληνίου και αναστολέων των COX-2. Σε μία από αυτές χωρίς τυχαία κατανομή, η χρήση α-τοκοφερόλης σε 43 ασθενείς με στοματική λευκοπλακία έδωσε κλινικές και ιστολογικές ανταποκρίσεις σε ποσοστά 47% και 21% αντιστοίχως<sup>246</sup>. Σε ασθενείς με ΚΚΤ μετά εγχείρηση ή/και ακτινοθεραπεία η χορήγηση 200mg σεληνίου ημερησίως συνοδεύτηκε από σημαντική αύξηση της κυτταρικής ανοσίας<sup>247</sup>. Η υπερέκφραση των COX-2 αποδείχθηκε ότι συμβάλλει στην ανάπτυξη καρκινωμάτων κεφαλής – τραχήλου διεγείροντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, αναστέλλοντας την απόπτωση<sup>245</sup> και αυξάνοντας την αγγειογένεση<sup>248</sup>.

## **ΠΡΟΛΗΨΗ ΔΕΥΤΕΡΩΝ ΠΡΩΤΟΠΑΘΩΝ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΩΝ**

Τέσσερις είναι οι κυριότερες μελέτες της τελευταίας 15ετίας (πίνακας 11), οι οποίες εκτιμούν με τυχαία κατανομή ασθενών με καρκινώματα του ανωτέρου αναπνευστικού την πιθανότητα προλήψεως 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών καρκινωμάτων<sup>82</sup>.

Στην μελέτη των Hong WK et al, 103 ασθενείς με προηγούμενο καρκίνωμα λάρυγγα, φάρυγγα ή στοματικής κοιλότητας έλαβαν χημειοπροφύλαξη με Isotretinoin για 1 έτος. Μετά διάμεση παρακολούθηση 32 μηνών, βρέθηκε ότι η ομάδα η οποία πήρε μεγάλη δόση του φαρμάκου και σε σύγκριση με ομάδα ελέγχου, ανέπτυξε πολύ λιγότερα Δ.Π.Κ. (4% έναντι 24%,  $p=0,005$ ). Όταν η διάμεση παρακολούθηση αυξήθηκε στους 54.5 μήνες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 14% έναντι 31%,  $p=0,042$ . Μεγαλύτερη ήταν η προφύλαξη στην ανάπτυξη Δ.Π.Κ. της αεροφόρου

/πεπτικής οδού, αλλά δεν ανεδείχθη διαφορά στην συνολική επιβίωση στα δύο σκέλη (57% έναντι 52%,  $p=0,39$ ) ή στον αριθμό των Δ.Π.Κ. τα οποία διαγιγνώσκοντο κατ' έτος. Δεδομένης της αυξημένης τοξικότητας της μεγάλης δόσεως του Isotretinoin (στο 30% των ασθενών απαιτήθηκε μείωση των αρχικά σχεδιασμένων δόσεων, στο 18% η θεραπεία διεκόπη), το NCI σχεδίασε

μελέτη ασθενών με προηγούμενο ΚΚΤ αρχικών σταδίων οι οποίοι κατανεμήθηκαν μεταξύ ημερήσιας δόσεως Isotretinoin 30mg ή placebo. Το 2003 παρουσιάστηκαν ενδιάμεσα αποτελέσματα της μελέτης, σύμφωνα με τα οποία το φάρμακο δεν είχε επίδραση στην εμφάνιση Δ.Π.Κ., αλλά ενδεχομένως καθυστερούσε την εμφάνισή τους<sup>82</sup>.

Πίνακας 11. Μελέτες σχέσεως Ρετινοειδών και προκαρκινικών βλαβών Κεφαλής-Τραχήλου

Συγγραφέας	Πληθυσμός	Θεραπεία	Α.Α.	Πρόληψη	Στόχος	Έκβαση
Hong et al, 1990	Προηγούμενο πλακώδες ΚΚΤ	Isotretinoin 50-200mg/m <sup>2</sup> ο	103	Τριτογενής	Υποτροπή Δ.Π.Κ. Επιβίωση	Θετική
Bolla et al, 1994	Προηγούμενο πλακώδες ΚΚΤ αρχικών σταδίων	Etretinate 50mg για 1 μήνα και μετά 25mg για 24 μήνες	316	Τριτογενής	Δ.Π.Κ. Επιβίωση	Αρνητική
EUROSCAN, 2000	Προηγούμενο καρκίωμα πνεύμονα ή ΚΚΤ	Retinyl palmitate 300000IU N-Acetylcysteine 600mg	2592	Τριτογενής	Δ.Π.Κ. Επιβίωση	Αρνητική
NCI C91-002, 2003	Προηγούμενο ΚΚΤ αρχικών σταδίων	Isotretinoin 30mg/d	1384	Τριτογενής	Υποτροπή Δ.Π.Κ. Επιβίωση	Αρνητική

Δ.Π.Κ. = Δεύτερα Πρωτοπαθή Καρκινώματα, Isotretinoin = 13cRA

Στην μελέτη του EUROSCAN, 2.592 ασθενείς μετά ριζική θεραπεία προηγούμενου ΚΚΤ ή καρκινώματος πνεύμονα, έλαβαν με τυχαία κατανομή Retinyl palmitate 300.000IU±N-Acetylcysteine 600mg ή placebo για 2 χρόνια. Το πρωτόκολλο δεν κατέληξε σε όφελος επιβιώσεως ή μείωση Δ.Π.Κ. στις ομάδες ασθενών οι οποίες έλαβαν χημειοπροφύλαξη. Αρνητικά ήταν τα αποτελέσματα όσον αφορά την 5ετή επιβίωση, το ελεύθερο νόσου διάστημα ή τα Δ.Π.Κ. στην σύγκριση 316 ασθενών με προηγούμενο πλακώδες καρκίωμα στοματικής κοιλότητας ή

οροφάρυγγα αρχικών σταδίων, οι οποίοι έλαβαν με τυχαία κατανομή Etretinate 50mg για 1 μήνα και μετά 25mg ή placebo, για 24 μήνες. Μετά διάμεση παρακολούθηση 41 μηνών η συχνότητα εμφανίσεως Δ.Π.Κ. ήταν 18% σε κάθε ομάδα<sup>82,249,250</sup>.

## ΒΙΟΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ

Συνδυασμοί ρετινοειδών με ιντερφερόνη (INF) και α-τοκοφερόλη χρησιμοποιήθηκαν σε χημειοπροφυλακτικούς συνδυασμούς σε προχωρημένες προκαρκινικές αλλοιώσεις κεφαλής – τραχήλου ή ΚΚΤ, με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητας και την

μείωση της τοξικότητας των ρετινοειδών. Σύνοψη των κυριότερων σχετι-

κών μελετών δίδεται στον πίνακα 12

Πίνακας 12. Μελέτες βιοχημειοπροφύλαξης σε ασθενείς με προκαρκινικές αλλοιώσεις Κεφαλής-Τραχήλου

Συγγραφέας	Πληθυσμός	Θεραπεία	A.A.	Πρόληψη	Στόχος	Έκβαση
Papadimitrakopoulou et al 1999	Προχωρημένη δυσπλασία	INFα (3MU/m <sup>2</sup> x 2 /εβδομάδα +tocopherol α 1200IU + Isotretinoin 100mg/m <sup>2</sup>	36	Δευτερογενής	Ανταπόκριση	Θετική για πρόληψη μόνον βλαβών του λάρυγγα
Shin et al, 2001	Προηγούμενο ΚΚΤ	INFα (3MU/m <sup>2</sup> x 3 /εβδομάδα +tocopherol α 1200IU + Isotretinoin 50mg/m <sup>2</sup>	44	Τριτογενής	Επιβίωση	Θετική

Οι δόσεις των φαρμακευτικών παραγόντων είναι οι χορηγούμενες ημερησίως. A.A = Αριθμός Ασθενών.

Η πρώτη μελέτη (249) έδειξε ότι ο συνδυασμός INFα 3MU/m<sup>2</sup> x 2 /εβδομάδα+tocopherol α 1.200IU+Isotretinoin 100mg/m<sup>2</sup> αποδείχθηκε επαρκής για την υποστοφή προκαρκινικών βλαβών του λάρυγγα, αλλά όχι της στοματικής κοιλότητας. Είναι ενδιαφέρον ότι ενώ η θεραπεία ήταν ικανή για την πλήρη ύφεση ασθενών με μεταλλαγμένη p53 (σημαντικά περισσότερο επί χαμηλής εκφράσεως, ολιγότερο επί υψηλής, p=0,04), αποδείχθηκε ατελέσφορη επί ετεροζυγωτίας του 9p. Η παραμονή κυτταρικών σειρών με γονοτυπική βλάβη είναι ικανή να προκαλέσει εκ νέου φαινοτυπικές διαταραχές<sup>1</sup>. Με βάση την μελέτη, σχεδιάστηκε άλλη με βιοχημειοπροφύλαξη για ένα έτος και έλεγχο θεραπείας συντηρήσεως με fenretinide ή placebo για 2 χρόνια<sup>82</sup>.

Στην δεύτερη μελέτη<sup>250</sup>, 44 ασθενείς με προηγούμενο ΚΚΤ έλαβαν επί ένα χρόνο INFα 3MU/m<sup>2</sup>x3/εβδομάδα+tocopherol α 1.200IU+Isotretinoin 50mg/m<sup>2</sup> και σε διάμεσο χρόνο παρακολούθησεως 24 μηνών, μόνον το 14%, είχε πρόοδο νόσου. Η συνολική ετήσια και διετής επιβίωση ήταν 98% και 91% α-

ντιστοιχώς. Η αγωγή κυρίως προκάλεσε αίσθημα κοπώσεως (40%) και υπερχλωκυτταραιμία (30%), είχε ελάσσονες αιματολογικές παρενέργειες, κανείς από τους ασθενείς δεν χρειάστηκε υποστήριξη με μετάγγιση ή αυξητικό παράγοντα και με βάση αυτά θεωρείται επιλέξιμη για συμπληρωματική χημειοπροφυλακτική θεραπεία<sup>82,250</sup>.

## ΝΕΩΤΕΡΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ-ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΠΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ - ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Γενετικές μελέτες έχουν καταλήξει ότι κληρονομούμενα χαρακτηριστικά συνδεόμενα με τον μεταβολισμό καρκινωγόνων όπως τα γονίδια της glutathione-S-transferase, χρωμοσωμική πολυσωμία, έκφραση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης p53, συγκεκριμένες γονοτυπικές διαταραχές (3q21-qter, 5p, 7p, 8q, 11q13-q23, 3p13-q24, 5q12-q23, 8p22-p23, 9p21-p24 και 18q22-q23) και οι συνδυασμοί τους σχετίζονται με πολύ αυξημένη πιθανότητα μεταπτώσεως προκαρκινικών βλαβών κεφαλής και τραχήλου σε καρκινώματα. Στις χρωμοσωμικές περιοχές 3p, 5q, 9p, 11q

και 18q έχουν ταυτοποιηθεί ογκοκατασταλτικά γονίδια, από τα οποία το FHIT στο 3p βρίσκεται στο 80% των κυτταρικών σειρών ΚΚΤ. Εξάλλου φαίνεται ότι πρώιμες απώλειες των αλληλίων της περιοχής 9p21-p24 είναι συχνές σε προκαρκινικές βλάβες και έχουν αποτέλεσμα την απώλεια του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p16MTS1/INKAa το οποίο κωδικοποιεί για kinase εξαρτώμενη από την D-cyclin. Σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρείται γονιδιακός πολλαπλασιασμός σχετιζόμενος με υπερέκφραση της D-cyclin, ο οποίος συμβαίνει συχνά με απώλεια του γονιδίου p16, ενισχύοντας την πιθανότητα συνέργειας δύο γεγονότων δρώντων στην φάση G1/S του κυτταρικού κύκλου. Προκαρκινικές αλλοιώσεις κεφαλής - τραχήλου με παθολογική p53 ή υπερέκφραση του EGF συνοδεύονται από ταχεία εξέλιξη και μετάπτωση σε καρκινώματα. Εξάλλου υπερέκφραση της p53 σε ΚΚΤ συνδυάζεται με αυξημένη συχνότητα υποτροπών και 2<sup>ων</sup> πρωτοπαθών όγκων. Τελευταία αποδείχθηκε ότι ο ιός ONYX-015 ο οποίος ενοχοποιείται για ανάπτυξη προκαρκινικών βλαβών του στόματος, μπορεί να δράσει μόνο σε κύτταρα με εκλεκτική έλλειψη της p53 και ήδη γίνονται εντατικές προσπάθειες ταυτοποίησης του ακριβούς ενδιαμέσου παράγοντα. Η ενεργοποίηση της τελομεράσης συνοδεύεται από δημιουργία αθανάτων κυτταρικών σειρών και υπερέκφραση του eIF-4E, ο οποίος διευκολύνει την σύνθεση αγγειογενετικών παραγόντων<sup>1,251</sup>. Η έκφραση των RAR-β χάνεται εκλεκτικά σε ιστούς κατά την μετάπτωσή τους από δυσπλαστικούς σε διηθητικό καρκίνωμα. Μετάλλαξη του κυτταρικού

ογκογονιδίου H-ras βρίσκεται στο 27%-61% των ΚΚΤ από πλακώδες επιθήλιο και στο 30% των περιπτώσεων στοματικής λευκοπλακίας<sup>242</sup>. Οι αναστολές της farnestyl transferase αναστέλλουν την έκφραση του γονιδίου και δείχνουν σημαντική δραστηριότητα σε κυτταρικές σειρές ΚΚΤ. Συνδυασμός του αναστολέα της farnestyl transferase L-778123 και ακτινοθεραπείας αποδείχθηκε πολύ αποτελεσματικός και με αποδεκτή τοξικότητα, σε μελέτες φάσεως Ι στην αντιμετώπιση ασθενών με τοπικοπεριοχικά προχωρημένη νόσο<sup>252</sup>.

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΤΗΣ ΜΗΤΡΑΣ**

Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (Κ-ΤΜ) αποτελεί παγκοσμίως μείζον πρόβλημα νοσηρότητας γυναικών παγκοσμίως. Το 2004 στις Η.Π.Α. υπολογίζονται 10.520 νέες περιπτώσεις της νόσου και 3.900 θάνατοι από αυτήν<sup>184</sup>. Η νόσος είναι συχνότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες και στο Cali, Colombia και την Costa Rica κατεγράφησαν οι υψηλότερες συχνότητες, 42/100.000 και 26/100.000 αντιστοίχως<sup>1</sup>. Ο Κ-ΤΜ αποτελεί ενδιαφέροντα και εφικτό στόχο χημειοπροφύλαξης δεδομένου ότι έχει συγκεκριμένες ιδιαιτερότητες:

1. Είναι συχνό νεόπλασμα αφορά νέες γυναίκες, σεξουαλικά ενεργείς και δεν προκαλεί τον θάνατο σε πολλές περιπτώσεις.
2. Παρουσιάζει ενδιαφέρουσα συσχέτιση με περιβαλλοντικούς παράγοντες, με σημαντικότερο τον human papillomavirus (HPV). Η αποφυγή ή/και ο έλεγχος μολύνσεων από HPV, αποτελούν αντικείμενο προληπτικής

πολιτικής, κεφαλαιώδους σημασίας<sup>252</sup>. Άλλοι παράγοντες κινδύνου για Κ-ΤΜ είναι η μικρή ηλικία ενάρξεως της εμμηνου ρύσεως, η ανοσοκαταστολή, η ύπαρξη πολλών σεξουαλικών συντρόφων, το κάπνισμα, η λήψη αντισυλληπτικών από του στόματος και η έλλειψη beta-carotene.

3. Διαγιγνώσκεται σχετικά εύκολα και  
4. Χαρακτηρίζεται από μακρά περίοδο δυσπλαστικής/ προκαρκινικής καταστάσεως (Τραχηλική Ενδοεπιθηλιακή Νεοπλασία – ΤΕΝ) η οποία προηγείται των κλινικών εκδηλώσεων. Λοίμωξη από HPV βρίσκεται στο 77% των υψηλής κακοήθειας ΤΕΝ και στο 84%-100% των διηθητικών Κ-ΤΜ. Η ΤΕΝ διακρίνεται σε 3 ομάδες: ΤΕΝ 1 = Ήπια δυσπλασία, ΤΕΝ 2 = Ενδιάμεση δυσπλασία και ΤΕΝ 3 = Σοβαρή δυσπλασία. Συνήθως η ΤΕΝ αντιμετωπίζεται με χειρουργική εκτομή, κρυοθεραπεία, κωνοειδή εκτομή ή θεραπεία με laser και η κλινική ανταπόκριση στα 2 χρόνια είναι περίπου 80%. Ο κίνδυνος υποτροπής είναι υψηλότερος σε γυναίκες >30 ετών, με λοίμωξη HPV 16 ή 18 ή ασθενείς ή επί ήδη προηγηθείσας υποτροπής<sup>1,82</sup>.

Δεδομένων αυτών είναι ευνόητο ότι επιτυχής χημειοπροφυλακτική αγωγή σε στάδια δυσπλασίας έχει μεγάλη σημασία για την εξέλιξη της νόσου και οι μελέτες με φολινικό οξύ, με καρωτένη, με ρετινοϊκό, με βιταμίνη C και μία με τοπική χρήση all-trans retinoid acid –(ΑΤΡΑ) έχουν ρόλο δευτερογενούς χημειοπροφύλαξης. Όλες οι μελέτες έχουν γίνει με την μέθοδο των κλειστών φακέλων και το σκέλος ελέγχου περιλάμβανε ασθενείς στις οποίες χορηγήθηκε placebo (πίνακας 13).

Στην μελέτη των Meyskens et al περιελήφθησαν 301 γυναίκες με ΤΕΝ ΙΙ και ΙΙΙ, οι οποίες έλαβαν με την μέθοδο των κλειστών φακέλων, τοπικά ΑΤΡΑ ή placebo. Το φάρμακο χορηγείτο υπό μορφή διαλύματος 0,372%, με την βοήθεια σπόγγου κολλαγόνου, αρχικά κάθε μέρα για 4 μέρες και στην συνέχεια για 2 μέρες τους μήνες 3 και 6.

Η εκτίμηση των ασθενών έγινε με κολποσκόπηση, Pap-test και βιοψία τραχήλου της μήτρας. Η μείζονα ωφέλεια αφορούσε τις άρρωστες με ΤΕΝ ΙΙ στις οποίες η Π.Υ. ήταν 43%, έναντι 27% της ομάδας ελέγχου (p=0,041). Η τοξικότητα της αγωγής ήταν αποδεκτή, ήπια και αναστρέψιμη και συνίστατο σε τοπική φλεγμονή στο 5% των ασθενών, οι οποίες ολοκλήρωσαν την παρακολούθηση. Πρέπει όμως να τονισθεί ότι 52 από τις άρρωστες της μελέτης διέκοψαν την παρακολούθηση.

Τα καρωτενοειδή στην αντιμετώπιση προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας αξιολογήθηκαν στην μοναδική μελέτη με τυχαία κατανομή κατά την οποία ασθενείς κατενέμοντο μεταξύ β- καρωτένης 10mg/ημερησίως για 3 μήνες ή placebo. Η εκτίμηση των δύο ομάδων μετά 3 μήνες δεν ανέδειξε διαφορές μεταξύ των<sup>1</sup> Αντιθέτως προς αυτά, μελέτη φάσεως ΙΙΙ χωρίς τυχαία κατανομή, κατέληξε σε Σ.Α. 70% σε άρρωστες οι οποίες έλαβαν επί 6μηνο β-carotene, 30mg/ημερησίως. Το ποσοστό μειώνεται στο 30%, 6 μήνες μετά την διακοπή της θεραπείας<sup>254</sup>.

Καμιά από τις μελέτες με συστηματική χορήγηση ρετινοϊκών (πίνακας 13) δεν κατέληξε σε θετική προστατευτική ικανότητα κάποιου μέλους της ομάδας. Ιδιαίτερα η ενδιάμεση ανάλυση της μελέτης με ΑΤΡΑ, κατέληξε σε

βάρος (αν και μη στατιστικά σημαντικό) της ομάδας η οποία έλαβε την χημειοπροφύλαξη. Αντιθέτως σημαντική προφύλαξη παρείχε η συμπληρωματική χορήγηση Indole-3-carbinol 200-400mg και a-Difluoromethylornithine 0,6-1gr/m<sup>2</sup> 82.

Την τελευταία τριετία πολλές μελέτες φάσεως III ελέγχουν την αποτελεσματικότητα εμβολίων κατά λοιμώξεως από HPV των υποτύπων 16 και 18, οι οποίοι ευθύνονται για το 70% του συνόλου K-TP. Τα συνήθως χρησι-

μοποιούμενα εμβόλια είναι χιμαιρικά μόρια κατά τμημάτων τα οποία ομοιάζουν με αντίστοιχα του ιού (Virus-Like Particles – VLPs) HPV16. Πρόσφατα, επανειλημμένες μελέτες με σκέλος ελέγχου, κατέληξαν σε υψηλή προφυλακτική ικανότητα (έως και 100%) του εμβολίου, δεν έχει ιδιαίτερες παρενέργειες και δεδομένου αυτού ήδη συστήνεται σε νέες γυναίκες με έντονη σεξουαλική ζωή<sup>255</sup>.

Πίνακας 13. Μελέτες δευτερογενούς προφύλαξης σε ασθενείς με προκαρκινικές αλλοιώσεις Τραχήλου της Μήτρας

Συγγραφέας	Πληθυσμός	Θεραπεία	A.A.	Στόχος	Έκβαση
Meyskens et al, 1994	T.E.N. II, III	Τοπικά ATRA	150	Πλήρης Υφέση	TEN II, p=0.041, TEN III, p=N.S.
DeVet et al, 1991	T.E.N.I-III	BC 10mg	278	Συνολική Ανταπόκριση	p=N.S.
Follen et al, 2001	T.E.N. II, III	4-HPR 200mg	39	Συνολική Ανταπόκριση	p=N.S.
Mackerras et al, 1999	Ατυπία - T.E.N. I	BC 30mg, βιταμίνη C 500mg	141	Συνολική Ανταπόκριση	p=N.S.
Butterworth et al, 1992	T.E.N. I, II	Folic acid 10mg	177	Συνολική Ανταπόκριση	p=N.S.
Alvarez et al, 2003	T.E.N. II, III	9cRA 25-50mg	114	Συνολική Ανταπόκριση	p=N.S.
Kim et al, 2003	T.E.N.I-III	13cRA 1mg/Kg	45	Συνολική Ανταπόκριση	p=N.S.
Bell et al, 2000	T.E.N. II, III	Indole-3-carbinol 200-400mg	27	Συνολική Ανταπόκριση	p=0.023
Mitchell et al, 1995	T.E.N. III	DFMO 0.6-1gr/m <sup>2</sup>	30	Συνολική Ανταπόκριση	P=0.001

Οι δόσεις των φαρμακευτικών παραγόντων είναι οι χορηγούμενες ημερησίως. ATRA = All-Trans Retinoid Acid, 4-HPR = N-[4-hydroxyphenyl] retinamide, DFMO = a-Difluoromethylornithine

## ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ

Το καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως είναι το 4<sup>ο</sup> συχνότερο στις Η.Π.Α. Το 2004 κατεγράφησαν 60.240 νέες περιπτώσεις και 12.710 θάνατοι από την νόσο<sup>82</sup>. Περίπου τα 2/3 των

νέων διαγνωσμένων ασθενών έχει επιφανειακό καρκίνωμα από μεταβατικό επιθήλιο, το οποίο συνήθως αντιμετωπίζεται εύκολα με χειρουργική εξαίρεση και ενδοκυστικές εγχύσεις κυτταροτοξικών φαρμάκων ή/και βιολογικών τροποποιητών. Εντούτοις οι

τοπικές υποτροπές είναι ιδιαίτερα συχνές (66% στα 5 και 88% στα 15 χρόνια), ενώ στο 10%-30% των περιπτώσεων η νόσος αποκτά διηθητική τροπή, ώστε οι συγκεκριμένοι ασθενείς με επιφανειακό καρκίνωμα εκτιμώνται ως κατάλληλοι για εφαρμογή εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων, μεταξύ των οποίων η χημειοπροφύλαξη<sup>1,256</sup>.

Παράγοντες κινδύνου για την νόσο είναι το κάπνισμα, η χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης Α, χαμηλά επίπεδα καρωτένης ορού και αμφιβληστροειδούς, ανεπαρκής πρόσληψη γάλακτος, καρώτων, λαχανικών και έκθεση σε αρωματικές αμίνες, έκθεση σε χρωστικές, σχιστοσωμίαση και χρόνιες λοιμώξεις της ουροδόχου κύστεως. Σε χαμηλής κακοήθειας όγκους, ανωμαλίες του χρωμοσώματος 9 συνδέονται με έναρξη γεγονότων για μετάπτωση σε υψηλής κακοήθειας νόσο<sup>82</sup>. Τα ρετινοειδή εμφανίζουν ισχυρή χημειοπροφυλακτική ικανότητα σε μελέτες σε πειραματόζωα και σε επιδημιολογικές, προκλινικές και κλινικές μελέτες σε ανθρώπους. Στο καρκίνωμα της ουροδόχου κύστεως έχουν ταυτοποιηθεί υποδοχείς RAR και RXR, οι οποίοι δεσμεύονται από το ATRA και το 9cRA, αντιστοίχως. Σε πειραματόζωα έγιναν προσπάθειες καθορισμού της αντισπλασματικής προφύλαξης των μελών της οικογένειας των ρετινοειδών, με την μικρότερη τοξικότητα. Από την οικογένεια των all trans ισομερών βρέθηκε ότι η all trans-4-hydroxyphenyl-retinamide είναι η περισσότερο δραστική και ολιγότερο τοξική και θεωρείται ιδανική για συμμετοχή σε πρωτόκολλα χημειοπροφύλαξης κατά καρκινώματος ουροδόχου κύστεως.

Προκαταρκτικά αποτελέσματα μελετών υποστηριζόμενων από το NCI έδειξαν ότι σε καρκινώματα αρχικών σταδίων:

- ο Ο συνδυασμός ρετινοειδών και BCG επάγει μεγαλύτερη προφύλαξη σε σύγκριση με μόνη χορήγηση ρετινοειδούς ή BCG, και
- ο Η Celecoxib μπορεί να αυξήσει την δραστικότητα του BCG<sup>1</sup>.

### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ**

Η WHO ταξινομήσε ορισμένες κατηγορίες επιπέδων βλαβών του βλεννογόνου ως:

1. Η αντιδραστική ατυπία,
2. Η ατυπία άγνωστης σημαντικότητας
3. Η δυσπλασία και
- 4 Το καρκίνωμα in situ.

Από τις αλλοιώσεις αυτές η δυσπλασία εκτιμάται ως χαμηλής κακοήθειας και το καρκίνωμα in situ ως υψηλής κακοήθειας<sup>257</sup>.

Στην μοναδική μελέτη πρωτογενούς προφύλαξης, με δετή παρακολούθηση, σε 11.580 συνταξιούχους χωρίς προηγούμενο ιστορικό νεοπλασματικής νόσου, βρέθηκε ότι η προσθήκη βιταμίνης C στην διατροφή μείωνε σημαντικά τον κίνδυνο καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως (82).

Τρεις μελέτες τριτογενούς προφύλαξης με τυχαία κατανομή ασθενών, σχεδιάσθηκαν για να καθορισθεί ο ρόλος της etretinate (25-50mg/ημερησίως) στην προφύλαξη ασθενών από υποτροπή, μετά ριζική εξαίρεση επιφανειακού καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως.

Είναι γνωστό ότι υποτροπή μετά ρι-



ζική εξαίρεση επιφανειακού καρκινώματος της ουροδόχου κύστεως συμβαίνει στο 40-90% των περιπτώσεων. Οι συγκεκριμένες μελέτες περιλαμβάνουν μικρό αριθμό ασθενών και πρακτικά δεν ολοκληρώθηκαν, λόγω της ιδιαίτερα μεγάλης βλεννογονικής τοξικότητας του φαρμάκου. Στις δύο από τις εργασίες αυτές υπάρχουν ενδείξεις, ότι μπορεί να ωφελούνται όσοι ασθενείς, αντιμετωπίστηκαν με δόση etretinate 25mg/ημερησίως επί >1χρόνο. Εντούτοις το θετικό αποτέλεσμα των μελετών πρέπει να εκτιμηθεί με δεδομένο τον μικρό αριθμό των ασθενών τους οποίους περιλαμβάνουν.

Σε άλλη ενδιαφέρουσα μελέτη, 65 άρρωστοι με καρκίνωμα ουροδόχου κύστεως από μεταβατικό επιθήλιο κατανεμήθηκαν με την μέθοδο των κλειστών φακέλων μεταξύ ομάδας τυπικού σιτηρεσίου (30 ασθενείς) και δεύτερης, η οποία ελάμβανε επί πλέον 40.000 IU ρετινόλης, 100mg πυριδοξίνης, 2.000mg ασκορβικού οξέως, 400U α-τοκοφερόλης και 90mg ψευδαργύρου.

Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά: Μετά 5ετή παρακολούθηση τα ποσοστά υποτροπής ήταν 91% και 41% ( $p=0,0014$ ) για τις ομάδες χωρίς και με θεραπεία αντιστοίχως. Εξίσου ενδιαφέρον μήνυμα αυτής της εργασίας ήταν, ότι μόνο σε ένα άρρωστο από όσους πήραν θεραπεία, απαιτήθηκε μείωση των δόσεων λόγω γαστρικής δυσανεξίας. Στο προσεχές μέλλον αναμένονται κλινικές μελέτες με την χρήση 4HPR, η οποία αποδείχθηκε ισχυρό αντικαρκινικό φάρμακο, λιγότερο τοξική από την etretinate, σε μυσ στο εργαστήριο και με 13cRA ήδη αποδεδειγμένα δραστικό σε μελέτες

φάσεως ΙΙΑ σε ανθρώπους<sup>10</sup>.

## **ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ**

Είναι το συχνότερο καρκίνωμα στους άνδρες στο Δυτικό Ημισφαίριο. Στις Η.Π.Α. υπολογίζεται ότι το 2004 υπήρξαν 230.110 νέες περιπτώσεις της νόσου και 29.900 θάνατοι από την νόσο<sup>184</sup>. Η πιθανότητα ενός άνδρα να αναπτύξει καρκίνωμα προστάτου κατά την διάρκεια της ζωής του, ανέρχεται στο 19%. Παράγοντες κινδύνου για την νόσο είναι η προχωρημένη ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα, η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία και πιθανώς το λίπος της διατροφής<sup>258</sup>. Μελέτες καταλήγουν ότι το οξειδωτικό stress έχει ευοδωτικό ρόλο στην παθογένεια του καρκινώματος του προστάτου<sup>10</sup>. Έως σήμερα δεν υπάρχουν ιδιαίτερα πολλές μελέτες (επιδημιολογικές, πληθυσμιακές, δομημένες, με τυχαία κατανομή) συσχετίσεως γενετικών και διαιτητικών παραγόντων με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου.

Μαζικοί προληπτικοί έλεγχοι με δακτυλική εξέταση και προσδιορισμό PSA ορού είναι ιδιαίτερος αποτελεσματικοί για διάγνωση του καρκινώματος του προστάτου σε αρχικά στάδια και πρέπει να εφαρμόζονται σε άνδρες γενικώς από ηλικίας 50 ετών και μετά και επί επιβαρυσμένου οικογενειακού ιστορικού ή υπάρξεως άλλων παραγόντων κινδύνου από τα 40-45 χρόνια<sup>259</sup>.

Η προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Prostatic Intraepithelial Neoplasia – PIN), διακρίνεται σε χαμηλού, ενδιάμεσου και υψηλού ιστολογικού βαθμού κακοηθείας (PIN I, II και III, αντιστοίχως) και συνιστά υπερπλασία των εκκριτικών κυττάρων των λοβιακών πόρων του προστάτου. Οι συνή-

θεις γενετικές διαταραχές στην PIN και στον καρκίνωμα του προστάτου περιλαμβάνουν τρισωμία 7, απώλεια χρωμοσωματικών τμημάτων των 8p, 10q, 16q, 18q και αύξηση γενετικού υλικού της χρωμοσωματικής περιοχής 8q<sup>258</sup>. Ενώ η εξέλιξη PIN ιστολογικού βαθμού κακοηθείας I προς καρκίνωμα προστάτου αμφισβητείται έντονα, η πιθανότητα μεταπτώσεως PIN III σε κακώθες νεόπλασμα είναι εξαιρετικά υψηλή (260). Η πιθανότητα η αδενωματώδης υπερπλασία του προστάτου, να συνιστά προστάδιο καρκινώματος της μεταβατικής ζώνης συζητείται, αλλά δεν έχει αποδειχθεί (82).

#### **ΜΕΛΕΤΕΣ ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΕΩΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ**

Η βιταμίνη Α και τα παράγωγά της έχουν δείξει προστατευτική ικανότητα έναντι πολλών κακοήθων νεοπλασμάτων αλλά οι σχετικές πληροφορίες για το καρκίνωμα του προστάτου είναι αντικρουόμενες. Στην ήδη αναφερθείσα μελέτη ATBC, η ομάδα ανδρών η οποία έλαβε προφυλακτικά βιταμίνη Ε εμφάνιζε μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου κατά 33%. Τα περισσότερα μεγάλα Αμερικανικά κέντρα συμμετέχουν στην μελέτη φάσεως III, SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial), η οποία πρόκειται να περιλάβει 32.400 άνδρες και να ελέγξει τον ενδεχόμενο χημειοπροστατευτικό ρόλο του σεληνίου και της βιταμίνης Ε έναντι της νόσου.

Η μελέτη σύμφωνα με τον σχεδιασμό πρόκειται να ολοκληρωθεί το 2006. Εκτός αυτής της μεγάλης μελέτης, έχουν σχεδιασθεί και άλλες μικρότερες μελέτες οι οποίες ελέγχουν τον ρόλο της lycopene και διατροφικών

συμπληρωμάτων με σελήνιο στην πρόληψη της νόσου<sup>10</sup>. Η έλλειψη βιταμίνης D και η υπερβολική έκθεση στον ήλιο φαίνεται να συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου<sup>261,262</sup>.

Στις ολοκληρωμένες επιδημιολογικές μελέτες με ρετινοειδή οι μισές περίπου αποδίδουν προστασία από την νόσο, ενώ στις υπόλοιπες τα αποτελέσματα δεν είναι εύκολα ερμηνεύσιμα. Πιθανότερη εξήγηση φαίνεται ότι είναι πως τα ρετινοειδή παρέχουν (για άγνωστους λόγους) προστασία μόνον σε άτομα ηλικίας >70 ετών με αποτέλεσμα ο βαθμός συμμετοχής αυτής της ομάδας στις διάφορες μελέτες να καθορίζει τα αποτελέσματα, ενώ και άλλοι συγχυτικοί παράγοντες (κάπνισμα, δίαιτα πτωχή σε genistein) μπορεί να επηρεάζουν δυσμενώς το τελικό αποτέλεσμα<sup>1</sup>. Στον πίνακα 14 δίδονται επιλεγμένες μελέτες χημειοπροφυλάξεως καρκινώματος του προστάτου με ρετινοειδή με τυχαία κατανομή συμμετεχόντων<sup>82</sup>.

Στην Prostate Cancer Prevention Trial 18882 άνδρες ηλικίας ≥55 ετών με φυσιολογική δακτυλική εξέταση και PSA ορού <3ng/ml, έλαβαν με τυχαία κατανομή Finasteride 5mg ημερησίως ή placebo, για 5 χρόνια. Στα 7 χρόνια τα ποσοστά καρκινώματος προστάτου ήταν 18,4% και 24,4% (p<0,001), αντιστοίχως. Τα καρκινώματα προστάτου στην ομάδα της Finasteride ήταν υψηλότερου ιστολογικού βαθμού κατά Gleason<sup>7-10</sup>, ενώ τα άτομα της ομάδας είχαν περισσότερες σεξουαλικές παρενέργειες και λιγότερα προβλήματα από την ούρηση σε σχέση με την ομάδα ελέγχου<sup>263</sup>.

Πίνακας 14. Επιλεγμένες μελέτες χημειοπροφυλάξεως καρκίνου Προστάτου

Μελέτη	Πληθυσμός	Θεραπεία	AA	Πρόληψη	Στόχος	Έκβαση
PCPT, 2003	Άνδρες	Finasteride 5mg	18882	Πρωτογενής	Καρκίνωμα Προστάτου	Θετική
Mc Con- nell, et al 2003	Καλοήθης Προστατική Υπερπλα- σία	Finasteride 5mg Doxa- zocin 4 ή 8mg	3047	Δευτερογενής Καλοήθους Προστατικής Υπερπλασίας	Εξέλιξη	Θετική

Οι δόσεις των φαρμακευτικών παραγόντων είναι οι χορηγούμενες ημερησίως. PCPT = Prostate Cancer Prevention Trial

Στην δεύτερη μελέτη 3047 άνδρες με καλοήγη προστατική υπερπλασία, έλαβαν με τυχαία κατανομή Finasteride (5mg) ± Doxazocin (4 ή 8mg) ή placebo. Μετά διάμεση παρακολούθηση 4,5 χρόνων αποδείχθηκε ότι ο φαρμακευτικός συνδυασμός επήγε προφύλαξη στην εξέλιξη της υπερπλασίας σε καρκίνωμα του προστάτου<sup>264</sup>.

Διαιτολόγιο πλούσιο σε β-καρωτένη προκαλεί αυξημένη προστασία έναντι της νόσου και αυτό είναι τεκμηριωμένο σε επιδημιολογική μελέτη από το 1987. Στις περισσότερες μελέτες ελέγχου της σχέσεως καρωτενοειδών και καρκινώματος προστάτου χρησιμοποιείται η lycopene, η οποία είναι το ισχυρότερο από τα συνήθη καρωτενοειδή στην δέσμευση ελευθέρων ριζών οξυγόνου και το κύριο καρωτενοειδές στο πλάσμα και σε πολλούς ανθρώπινους ιστούς και όργανα, μεταξύ των οποίων ο προστάτης.

Η πρόληψη αυξημένων ημερησίων ποσοτήτων τομάτας (κύριας πηγής lycopene) και παραγώγων της, συνοδεύεται από μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκινώματος προστάτου σε δύο μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες μεταξύ Αντβεντιστών της Εκκλησίας της 7<sup>ης</sup> Ημέρας και εργαζομένων σε Υπηρεσίες Υγείας, ενώ στην μοναδική στην Βιβλιογραφία σχετική εργασία,

υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ επιπέδων lycopene πλάσματος και κινδύνου αναπτύξεως της νόσου. Στην μελέτη τα υψηλά επίπεδα της lycopene στο πλάσμα συνοδεύονταν από σχετικό κίνδυνο αναπτύξεως καρκινώματος προστάτου 0,35 για άνδρες <70 ετών και 0,50 για όλη την μελετηθείσα ομάδα ανδρών. Η μη ανάδειξη ισχυρής στατιστικής σημαντικότητας οφείλεται πιθανότατα στον μικρό αριθμό των ατόμων (συνολικά 103) της συγκεκριμένης μελέτης<sup>1</sup>.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν λεπτομερείς δομημένες μελέτες στις οποίες να αξιολογείται η προστατευτική επίδραση των συστατικών του τσαγιού στην ανάπτυξη της νόσου. Όλες οι δημοσιευμένες μελέτες οι οποίες αναδεικνύουν ασθενή συσχέτιση λήψεως τσαγιού και κινδύνου καρκίνου προστάτου δεν περιγράφουν αναλυτικά τους τρόπους παρασκευής του ροφήματος και οι περισσότερες αναφέρονται σε μαύρο τσάι. Εξάλλου δύο επιδημιολογικές μελέτες μία σε 7.833 κατοίκους της Χαβάης Ιαπωνικής καταγωγής και άλλη μία σε 3 επαρχίες του Καναδά έδειξαν μειωμένη συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος προστάτου σε λήπτες >1 ή >2 κυπέλλων μαύρου τσαγιού ημερησίως αντιστοίχως<sup>265,266</sup>, μολονότι άλλες 3 επιδημιο-

λογικές μελέτες σε Ιταλία, Καναδά και Γιούτα δεν έδειξαν προφυλακτική δράση του τσαγιού. Εντούτοις το πλείστον των μελετών περιλαμβάνουν πληθυσμούς οι οποίοι κατανάλωναν μαύρο τσάι και είναι ενδιαφέρον ότι πρόσφατη μελέτη φάσεως II επί 48 ανδρών, απέδειξε αντινεοπλασματική δραστικότητα του πράσινου τσαγιού σε μεταστατικό ανδρογονοανεξάρητο καρκίνωμα προστάτου<sup>267</sup>.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Βασλαματζής Μ.Μ., Πετράκη Κ.Δ. Η θέση της χημειοπροφύλαξης στον καρκίνο. Νοσοκ Χρονικά 2001; 63 (Συμπλήρωμα): 197-241.
2. Sporn MB. Approaches to prevention of epithelial cancer during the preneoplastic period. Cancer Res 1976, 36: 2689-2702.
3. Sporn MB. Chemoprevention of cancer. Lancet 1993, 342: 1211-1213.
4. O' Shaughnessy JA, Kelloff GJ, Gordon GB, et al. Treatment and prevention of intraepithelial neoplasia: an important target for accelerated new agent development. Clin Cancer Res 2002, 8: 314-346.
5. Alvarez RD, Conner MG, Weiss H, et al. The efficacy of 9-cis-retinoid acid (Aliretinoin) as a chemopreventive agent for cervical dysplasia: results of a randomized double-blind clinical trial. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2003, 12: 114-119.
6. Kelloff GJ, Boone CW, Crowell JA, et al. Risk biomarkers and current strategies for cancer chemoprevention. J Cell Biochem Suppl 1996, 25: 1-14.
7. Greenwald P. Cancer risk factors for selecting cohorts for large-scale chemoprevention trials. J Cell Biochem Suppl 1996, 25: 29-36.
8. Walaszek Z, Hanausek M, Slaga TJ. Mechanisms of chemoprevention. Chest 2004, 125(5 Suppl): 1285-1335.
9. Kakizoe T. Chemoprevention of cancer – Focusing on Clinical trials. Jpn J Clin Oncol 2003, 33(9): 421-442.
10. Mayne ST, Lippman SM. Retinoids, Carotenoids and Micronutrients. In De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer Principles and Practice of Oncology, 7th edition. Lippincott Williams και Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York, London, Buenos Aires, Hong Kong, Sydney, Tokyo, 2005, p 521-536.
11. Slaga TJ. Inhibition of the induction of cancer by antioxidants. Adv Exp Med Biol 1995, 369: 167-174.
12. Loeb LA. Cancer cells exhibit a mutator phenotype. Adv Cancer Res 1998, 72: 25-56.
13. Sun SY, Hail N, Lotan R. Apoptosis as a novel target for cancer chemoprevention. J Natl Cancer Inst 2004, 96: 662-672.
14. Hill LL, Ouhtit A, Loughlin SM, et al. Fas ligand: a sensor for DNA damage critical in skin cancer etiology. Science 1999, 285: 898-900.
15. Reed JC. Apoptosis targeted therapies for cancer. Cancer Cell 2002, 3: 17-22.
16. Kelloff GJ, Boone CW, Steele VE, et al. Mechanistic considerations in the evaluation of chemopreventive data. In: Stewart BW, McGregor D, Kleihues P, editors. Principles of Chemoprevention. IARC Scientific Publication No 139. Lyon: 1996, 203-219.
17. Lubet RA, Steele VE, Casebolt TL, et al. Chemopreventive effects of the aromatase inhibitors vorozole (R83842) and 4-hydroxyandrostenedione in the methyl-nitrosourea induced mammary tumor model in Sprague-Dawley rats. Carcinogenesis 1994, 15: 2775-2780.
18. Roebuck BD, Lie Y-L, Rogers AE, et al. Protection against aflatoxin B1- induced hepatocarcinogenesis in F344 rats by 5-(2-pyrazinyl)-4-methyl-1,2-dithiol-3-thione (oltipraz): predictive role for short term molecular dosimetry. Cancer Res 1991, 51: 5501-5506.
19. Kensler TW, Trush MA, Guyton KZ.

- Free radicals as targets for cancer chemoprevention: prospects and problems. In: Steele VE, Stoner GD, Boone CW, Kelloff GJ, editors. Cellular and Molecular Targets for Chemoprevention. Boca Raton, FL: CRC Press 1992, 173-191.
20. Zenser TV, Davis BB. Arachidonic acid and metabolism. In: Steele VE, Stoner GD, Boone CW, Kelloff GJ, editors. Cellular and Molecular Targets for Chemoprevention. Boca Raton, FL: CRC Press 1992, 225-243.
  21. Powis G, Workman P. Signaling targets for the development of cancer drugs. *Anticancer Drugs Des* 1994, 9: 554-568.
  22. Doll R, Peto R. The causes of cancer: Qualitative estimates of available risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981, 66: 1191-1308.
  23. National Academy of Sciences: C.o.D.N.a.C. Diet, Nutrition and Cancer. Washington, DC, National Academy Press, 1982.
  24. Steinmetz KA, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer. I. *Epidemiology. Cancer Causes Control* 1991, 2: 325-357.
  25. Block G, Patterson B, Subar A. Fruit, vegetables, and cancer prevention: A review of the epidemiological evidence. *Nutr Cancer* 1992, 18: 1-29.
  26. Βασλαματζής ΜΜ. Ο Ρόλος των βιταμινών στην προφύλαξη και θεραπεία των κακοήθων νεοπλασμάτων. *Νοσοκ Χρονικά* 1998; 66(1): 58-76.
  27. Ziegler H, Mayne ST, Swanson CA. Diet and lung cancer. *Cancer Causes and Control* 1966; 7: 157-177.
  28. Lamson DW and Brignall MS. Natural agents in the prevention of cancer, part two: Preclinical data and chemoprevention for common cancers. *Altern Med Rev* 2001, 6(2): 167-187.
  29. Singh DK, Lippman SM. Cancer chemoprevention part I: retinoids and carotenoids and other classic antioxidants. *Oncology (Huntingt)* 1998, 12: 1643-1653, 1657-1658, discussion 1659-1660.
  30. Dragnev KH, Rigas JR, Dmitrovsky E. The retinoids and cancer prevention mechanisms. *Oncologist* 2000, 5: 361-368.
  31. Whelan P. Retinoids in chemoprevention. *Eur Urol* 1999, 35: 424-428.
  32. Hsing AW, McLaughlin JK, Schuman LM, et al. Diet, tobacco use, and fatal prostate cancer: results from the Lutheran Brotherhood Cohort Study. *Cancer Res* 1990, 50: 6836-6840.
  33. Meyer JP and Gillatt DA. Can diet affect prostate cancer? *BJU International* 2002, 89: 250-254.
  34. Cooper DA, Eldridge AL, Peters JC. Dietary carotenoids and certain cancers, heart disease, and age-related macular degeneration: a review of recent research. *Nutr Rev* 1999, 57: 201-214.
  35. Chan JM and Giovannucci EL. Vegetables, fruits, associated micronutrients, and risk of prostate cancer. *Epidemiol Rev* 2001, 23(1): 82-86.
  36. Wang XD, Russell RM. Procarcinogenic and anticarcinogenic effects of beta-carotene. *Nutr Rev* 1999, 57: 263-272.
  37. Βασλαματζής ΜΜ, Αλεβιζόπουλος ΝΔ. Η επιδημιολογία του καρκίνου του προστάτου. *Νοσοκ Χρονικά* 2003, 65 (4): 304-329.
  38. Cook NR, Stampfer MJ, Ma J, et al. Beta-carotene supplementation for patients with low baseline levels and decreased risks of total and prostate carcinoma. *Cancer* 1999, 86: 1783-1792.
  39. Mills PK, Beeson WL, Phillips RL, Fraser GE. Cohort study of diet, lifestyle, and prostate cancer in Adventist men. *Cancer* 1989, 64: 598-604.
  40. Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 317-331.
  41. Gann PH, Ma J, Giovannucci E, et al. Lower prostate cancer risk in men with elevated plasma lycopene levels: Results of a prospective analysis. *Cancer Res* 1999, 59: 1225-1230.
  42. Giovannucci E, Rimm ER, Liu Y, et al. A

- prospective study of tomato products, lycopene, and prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94: 391-398.
43. Riso P, Pinder A, Santangelo A, Porrini M. Does tomato consumption effectively increase the resistance of lymphocyte DNA to oxidative damage? *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 712-718.
  44. De Marzo AM, Marchi VL, Epstein JI, Nelson WG. Proliferative inflammatory atrophy of the prostate: Implications for prostatic carcinogenesis. *Am J Pathol* 1999, 155: 1985-1992.
  45. Karas M, Amir H, Fishman D, et al. Lycopene interferes with cell progression and insulin-like growth factor I signaling in mammary cancer cells. *Nutr Cancer* 2000, 36: 101-111.
  46. Levy J, Bosin E, Feldman B, et al. Lycopene is a more potent inhibitor of human cancer cell proliferation than either alpha-carotene or beta-carotene. *Nutr Cancer* 1995, 24: 257-266.
  47. Zhang S, Tang G, Russel RM, et al. Measurement of retinoids and carotenoids in breast adipose tissue and a comparison of concentrations in breast cancer cases and control subjects. *Am J Clin Nutr* 1997, 66: 626-632.
  48. Pastori M, Pfander H, Boscoboinik D, Azzi A. Lycopene in association with alpha-tocopherol inhibits at physiological concentrations proliferation of prostate carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998, 250: 582-585.
  49. Piyathilake CJ, Johanning GL, Macaluso M, et al. Localized folate and vitamin B-12 deficiency in squamous cell lung cancer is associated with global DNA hypomethylation. *Nutr Cancer* 2000, 37: 99-107.
  50. Williams CN. Should folic acid supplementation be used to reduce the risk of cancer in ulcerative colitis? *Can J Gastroenterol* 1999, 13: 715-716.
  51. Zhang S, Hunter DJ, Hankinson SE, et al. A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer. *JAMA* 1999, 281: 1632-1637.
  52. Wu K, Helzlsouer KJ, Comstock GW, et al. A prospective study on folate, B12, and pyridoxal 5-phosphate (B6) and breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 209-217.
  53. Costello LC, Franklin RB. Effect of prolactin on the prostate. *Prostate* 1994, 24: 162-166.
  54. Goffin V, Touraine P, Pichard C, et al. Should prolactin be reconsidered as a therapeutic target in human breast cancer? *Mol Cell Endocrinol* 1999, 151: 79-87.
  55. Fujimori S, Kishida T, Yonezawa M, et al. Mean corpuscular volume may be a useful index of risk for colorectal adenoma in middle-aged Japanese men. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 793-797.
  56. Hunter DJ, Willet WC. Nutrition and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1996, 7: 56-68.
  57. Wu K, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, et al. A prospective study of plasma ascorbic acid concentrations and breast cancer. *Cancer Causes Control* 2000, 11: 279-283.
  58. World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research. Food research and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research, 1997.
  59. Podmore ID, Griffiths HR, Herbert KE, et al. Vitamin C exhibits pro-oxidant properties. *Nature* 1999, 392: 559(letter).
  60. Lee KW, Lee HJ, Surh YJ and Lee CY. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am J Clin Nutr* 2003, 78: 1074-1078.
  61. Feiz HR, Mobarhan S. Does vitamin C intake slow the progression of gastric cancer in *Helicobacter pylori* infected populations? *Nutr Rev* 2002, 60: 34-36.
  62. Dabrowska-Ufniarz E, Dzieniszewski J, Jarosz M, Wartanowicz M. Vitamin C concentration in gastric juice in patients with precancerous lesions of the stomach and gastric cancer. *Med Sci Monit*

- 2002, 8: 96-103.
63. Deneo-Pellegrini H, DeStefani E, Ronco A, et al. Foods, nutrients and prostate cancer: a case control study in Uruguay. *Br J Cancer* 1999, 80: 591-597.
  64. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999, 69: 842-856.
  65. Miller GJ. Vitamin D and prostate cancer: biological interactions and clinical potentials. *Cancer Metastasis Rev* 1999, 17: 353-360.
  66. Iseki K, Tatsuta M, Uehara H, et al. Inhibition of angiogenesis as a mechanism for inhibition by 1-alpha-hydroxyvitamin D3 and 1,25 dihydroxyvitamin D3 of colon carcinogenesis induced by azoxymethane in Wistar rats. *Int J Cancer* 1999, 81: 730-733.
  67. Reiter RE, de Kernion JB. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: *Cambell's: Urology*. Eds: Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ. Saunders WB, Philadelphia, London, St Louis, Sydney, Toronto, 2002, pp: 3003-3024.
  68. Tong WM, Bises G, Sheinin Y, et al. Establishment of primary cultures from human colonic tissue during tumor progression: vitamin-D responses and vitamin-D-receptor expression. *Int J Cancer* 1998, 75: 467-472.
  69. Krill D, Stoner J, Konety BR, et al. Differential effects of vitamin D on normal human prostate epithelial and stromal cells in primary culture. *Urology* 1999, 54: 171-177.
  70. Lipkin M, Newmark HL. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review. *J Am Coll Nutr* 1999, 18: 392S-397S.
  71. El Abdaimi K, Dion N, Papavasiliou V, et al. The vitamin D analogue EB 1089 prevents skeletal metastasis and prolongs survival time in nude mice transplanted with human breast cancer cells. *Cancer Res* 2000, 60: 4412-4418.
  72. Lupulescu AP. Hormones, Vitamins, and Growth Factors in Cancer Treatment and Prevention. *Cancer* 1996; 78: 2264-2280.
  73. Sigounas G, Anagnostou A, Steiner M. dl-alpha-tocopherol induces apoptosis in erythroleukemia, prostate, and breast cancer cells. *Nutr Cancer* 1997, 28: 30-35.
  74. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, et al. Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: Incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 440-446.
  75. Βασλαματζής Μ.Μ., Αλεβιζόπουλος Ν.Δ., Πετράκη Κ.Δ. Στοιχεία επιδημιολογία του καρκίνου του προστάτη. Ο ρόλος της διατροφής και συνηθειών της ζωής στην ανάπτυξη καρκίνου προστάτου (Μέρος Β). «Βήμα Κλινικής Ογκολογίας» 2004, 3B(3-4): 109-133.
  76. Winterhalder RC, Hirsch FR, Kotantoulas GK, et al. Chemoprevention of lung cancer – from biology to clinical reality. *Ann Oncol* 2004, 15: 185-196.
  77. Lamson DW and Brignall MS. Natural agents in the prevention of cancer, part I: Human chemoprevention trials. *Altern Med Rev* 2001, 6: 7-19.
  78. Alaejos MS, Romero FJD, Romero CD. Selenium and cancer: some nutritional aspects. *Nutrition* 2000, 16: 376-383.
  79. Reid ME, Duffield AJ, Garland L, et al. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the Nutritional Prevention of Cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11: 1285-1291.
  80. Clark LC, Cantor K, Allaway HM. Selenium in forage crops and cancer mortality in U.S. counties. *Arch Environ Health* 1991, 46: 37-42.
  81. Garland M, Morris JS, Stampfer MJ, et al. Prospective study of toenail selenium levels and cancer among women. *J Natl Cancer Inst* 1995, 87: 497-505.
  82. Tsao AS, Kim ES, Hong WK. Chemoprevention of cancer. *CA Cancer J Clin* 2004, 54: 150-180.

83. Combs GF, Gray WP. Chemopreventive agents: selenium. *Pharmacol Ther* 1998, 79: 179-192.
84. Nelson MA, Porterfield BW, Jacobs ET, Clark LC. Selenium and prostate cancer prevention. *Sem Urol Oncol* 1999, 17: 91-96.
85. Baron JA, Beach M, Mandel JS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999, 340: 101-107.
86. Kampman E, Slattery ML, Caan B, Potter JD. Calcium, vitamin D, sunshine exposure, dairy products and colon cancer risk. *Cancer Causes Control* 2000, 11: 459-466.
87. Van der Meer R, Lapre JA, Govers MJ, Kleibeuker JH. Mechanisms of the intestinal effects of dietary fats and milk products on colon carcinogenesis. *Cancer Lett* 1997, 114: 75-83.
88. Yang CY, Chiu HF, Cheng MF, et al. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from breast cancer. *J Toxicol Environ Health* 2000, 60: 231-241.
89. Yang CY, Chiu HF, Tsai SS, et al. Calcium and magnesium in drinking water and risk of death from prostate cancer. *J Toxicol Environ Health* 2000, 60: 17-26.
90. Liang JY, Liu YY, Zou J, et al. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999, 40: 200-207.
91. Magalova T, Bella V, Brtkova A, et al. Copper, zinc and superoxide dismutase in precancerous, benign diseases and gastric, colorectal and breast cancer. *Neoplasma* 1999, 46: 100-104.
92. Baldescu R, Chirulescu Z. Study of interrelationship between Zn, Ca and Mg serum concentrations in healthy subjects comparatively with diverse forms of cancer. *Rom J Intern Med* 1994, 32: 203-208.
93. Portakal O, Ozkaya O, Erden Inal M, et al. Coenzyme Q10 concentrations and antioxidant status in tissues of breast cancer patients. *Clin Biochem* 2000, 33: 279-284.
94. Palazzoni G, Rucello D, Littarrou GP, et al. Coenzyme Q10 and colorectal neoplasms in aged patients. *Rays* 1997, 22: 73-76.
95. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants and cancer, part 3: quercetin. *Altern Med Rev* 2000, 5: 196-208.
96. Hayashi A, Gillen AC, Lott JR. Effects of daily oral administration of quercetin chalcone and modified citrus pectin. *Altern Med Rev* 2000, 5: 546-552.
97. Hanif R, Qiao L, Shiff SJ, Rigas B. Curcumin, a natural plant phenolic food additive, inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin-independent pathway. *J Lab Clin Med* 1997, 130: 576-584.
98. Verma SP, Salamone E, Goldin B. Curcumin and genistein, plant natural products, show synergistic inhibitory effects on the growth of human breast cancer MCF-7 cells induced by estrogen pesticides. *Biochem Biophys Res Comm* 1997, 233: 692-696.
99. Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. Chemopreventive efficacy of curcumin-free aqueous turmeric extract in 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced rat mammary tumorigenesis. *Cancer Lett* 1998, 123: 35-40.
100. Huang MT, Lou YR, Xie JG, et al. Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7, 12-dimethylbenz (a) anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice. *Carcinogenesis* 1998, 19: 1697-1700.
101. Ahmad N, Mukhtar H. Green tea polyphenols and cancer: biologic mechanisms and practical implications. *Nutr Rev* 1999, 57: 78-83.
102. Pillai SP, Mitscher LA, Menon SR, et al. Antimutagenic/ antioxidant activity of green tea components and related compounds. *J Environ Pathol Toxicol Oncol*



- 1999, 18: 147-158.
103. Fujiki H, Suganuma M, Okabe S, et al. A new concept of tumor promotion by tumor necrosis factor-alpha and cancer preventive agents (-)epigallocatechin gallate and green tea- a review. *Cancer Detect Prev* 2000, 24: 91-99.
  104. August DA, Landau J, Caputo D, et al. Ingestion of green tea rapidly decreases prostaglandin E2 levels in rectal mucosa in humans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, 8: 709-713.
  105. Gupta S, Ahmad N, Mukhtar H. Prostate cancer chemoprevention by green tea. *Sem Urol Oncol* 1999, 17: 70-76.
  106. Yang CS, Chung JY, Yang G, et al. Tea and tea polyphenols in cancer prevention. *J Nutr* 2000, 130: 472S-478S.
  107. Nakachi K, Suemasu K, Suga K, et al. Influence of drinking green tea on breast cancer malignancy among Japanese patients. *Jpn J Cancer Res* 1998, 89: 254-261.
  108. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest* 2003, 123: 21S-49S.
  109. Lam S, Mac Aulay C, le Riche JC, et al. A randomized phase IIb trial of anethole dithiolethione in smokers with bronchial dysplasia. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94: 1001-1009.
  110. Estensen RD, Levy M, Klopp SJ, et al. N-acetylcysteine suppression of the proliferative index in the colon of patients with previous adenomatous colonic polyps. *Cancer Lett* 1999, 147: 109-114.
  111. van Zandwijk N, Dalesio O, Pastorino U, et al. EUROSCAN, a randomized trial of vitamin A and N-acetylcysteine in patients with head and neck and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 977-986.
  112. Lamson DW, Brignall MS. Antioxidants in cancer therapy; their action and interactions with Oncologic therapies. *Altern Med Rev* 1999, 4: 304-329.
  113. Kabat GC, Chang CJ, Sparano JA, et al. Urinary estrogen metabolites and breast cancer: a case control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 505-509.
  114. Fowke JH, Longcope C, Hebert JR. Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 773-779.
  115. Hudson EA, Howells L, Ball WL, et al. Mechanisms of action of indole-3-carbinol as a chemopreventive agent. *Biochem Soc Trans* 1998, 26: S370.
  116. Chang Y-C, Riby J, Chang GH-F, et al. Cytostatic and antiestrogenic effects of 2-(indole-3-ylmethyl)-3,3-dindolymethane, a major in vivo product of dietary indole-3-carbinol. *Biochem Pharmacol* 1999, 58: 825-834.
  117. Chen I, McDougal A, Wang F, Safe S. Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of dindolymethane. *Carcinogenesis* 1998, 19: 1631-1639.
  118. Bell MC, Crowley-Nowick P, Bradlow HL, et al. Placebo-controlled trial of indole-3-carbinol in the treatment of CIS. *Gynecol Oncol* 2000, 78: 123-129.
  119. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, et al. Indole-3-carbinol and Tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. *Cancer Res* 1999, 59: 1244-1251.
  120. Shamsuddin AM, Vucenik I, Cole KE. IP6: a novel anti-cancer agent. *Life Sci* 1997, 61: 343-354.
  121. Shamsuddin AM. Metabolism and cellular functions of IP 6: a review. *Anticancer Res* 1999, 19: 3711-3736.
  122. Shamsuddin AM, Vucenik I. Mammary tumor inhibition by IP 6: a review. *Anticancer Res* 1999, 19: 3671-3674.
  123. Kennedy AR. The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent. *Am J Clin Nutr* 1998, 68S: 1406S-1412S.
  124. Hellerstein M. Antimitotic peptide characterized from soybean: role in the protection of cancer? *Nutr Rev* 1999, 57: 359-361.
  125. Zhou JR, Gugger ET, Tanaka T, et al. Soybean phytochemicals inhibit the growth of transplantable human pros-

- tate carcinoma and tumor angiogenesis in mice. *J Nutr* 1999, 129: 1628-1635.
126. Miodinin P, Fioravanti L, DiFronzo G, Cappelletti V. The two phyto-oestrogens genistein and quercetin exerts different effects on oestrogen receptor function. *Br J Cancer* 1999, 80: 1150-1155.
  127. Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000, 9: 781-786.
  128. Lu LJW, Cree M, Josyula S, et al. Increased urinary excretion of 2-hydroxyesterone but not 16-alpha-hydroxyesterone in premenopausal women during a soya diet containing isoflavones. *Cancer Res* 2000, 60: 1299-1305.
  129. Lu LJW, Anderson KE, Grady JJ, et al. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000, 60: 4112-4121.
  130. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000, 18: 1068-1074.
  131. Hempstock J, Kavanagh JP, George NJR. Growth inhibition of prostate cell lines in vitro, by phyto-estrogens. *Br J Urol* 1998, 82: 560-563.
  132. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 1998, 9: 553-557.
  133. Messina M, Bennink M. Soy foods, isoflavones and risk of colonic cancer: a review of the in vitro and in vivo data. *Baillieres Clin Endocrinol* 1998, 12: 707-728.
  134. Wargovich MJ, Uda N, Woods C, et al. Allium vegetables: their role in the prevention of cancer. *Biochem Soc Trans* 1996; 24: 811-814.
  135. Gao C-M, Takezaki T, Ding J-H, et al. Protective effect of Allium vegetables against both esophageal and stomach cancer: a simultaneous case-referent study of a high-epidemic area in Jiangsu Province, China. *Jpn J Cancer Res* 1999, 90: 614-621.
  136. Levi F, Pasche C, La Vecchia C, et al. Food groups and colorectal cancer risk. *Br J Cancer* 1999, 79: 1283-1287.
  137. Fleischauer AT, Poole C and Arab L. Garlic consumption and cancer prevention: meta-analyses of colorectal and stomach cancers. *Am J Clin Nutr* 2000, 72: 1047-1052.
  138. Walaszek Z, Szemraj J, Hanausek M, et al. D-glucaric acid content of various fruits and vegetables a D-glucaric acid and cholesterol – lowering effects of dietary D-glucarate in the rat. *Nutr Res* 1996, 16: 673-682.
  139. Walaszek Z, Szemraj J, Narog M, et al. Metabolism, uptake, and excretion of a D-glucaric acid salt and its potential use in cancer prevention. *Cancer Detect Prev* 1997, 21: 178-190.
  140. Taylor PR and Greenwald P. Nutritional interventions in cancer prevention. *J Clin Oncol* 2005, 23(2): 333-345.
  141. Dawsey SM, Yu Y, Taylor PR, et al. Esophageal cytology and subsequent risk of esophageal cancer. A prospective follow-up study from Linxian, China. *Acta Cytol* 1994, 38: 183-192.
  142. Liu SF, Shen Q, Dawsey SM, et al. Esophageal balloon cytology and subsequent risk of esophageal and gastric cardia cancer in high risk Chinese population. *Int J Cancer* 1994, 57: 775-780.
  143. Li B, Taylor PR, Li JY, et al. Linxian nutrition intervention trials. Design, methods, participant characteristics, and compliance. *Ann Epidemiol* 1993, 3: 577-585.
  144. Dawsey SM, Wang GQ, Taylor PR, et al. Effects of vitamin/ mineral supplementation on the prevalence of histological dysplasia and early cancer of the

- esophagus and stomach: results from the Dysplasia Trial in Linxian, China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, 3: 167-172.
145. Taylor PR, Wang GQ, Dawsey SM, et al. Effect of the nutrition intervention on intermediate endpoints in esophageal and gastric carcinogenesis. *Am J Clin Nutr* 1995, 62: 1420S-1423S.
  146. Blot WJ, Li JY, Taylor PR, et al. Nutrition intervention trials in Linxian, China: supplementation with specific vitamin/mineral combinations, cancer incidence, and disease specific mortality in the general population. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 1483-1492.
  147. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. *Cancer Statistics 2003*, *CA Cancer J Clin* 2003, 53: 5-26.
  148. Cohen V and Khuri FR. Progress in lung cancer chemoprevention. *Cancer Control* 2003, 10(4): 315-324.
  149. McLaughlin JK, Hrubec Z. Smoking and cancer mortality among US veterans: a 26-year follow-up. *Int J Cancer* 1995, 6: 190-193.
  150. Johnson KC, Repace J. Lung cancer and passive smoking. *Br Med J* 2000, 321: 1221(letter).
  151. Keith RL, Miller YE, Hoshikawa Y, et al. Manipulation of pulmonary prostacyclin synthase expression prevents murine lung cancer. *Cancer Res* 2002, 62: 734-740.
  152. Dragnev KH, Stover D and Dmitrovsky E. Lung Cancer Prevention: The Guidelines. *Chest* 2003, 123: 60-71.
  153. Kaye FJ. Molecular biology of lung cancer. *Lung Cancer* 2001, 34(Suppl 2): S35-S41.
  154. Travis W, Colby T, Corrin B, et al. *Histological Typing of Lung and Pleural Tumours*. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag 1999, WHO International Histological Classifications of Tumours, No 1.
  155. Colby TV, Wistuba II, Gazdar A. Precursors to pulmonary neoplasia. *Adv Anat Pathol* 1998, 5: 205-215.
  156. Lonardo F, Dragnev KH, Freemantle SJ, et al. Evidence for the epidermal growth factor receptor as a target for lung cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2002, 8: 54-60.
  157. Slaughter DP, Southwick HW, Smejkal F. Field cancerization in oral stratified squamous epithelium; clinical implications or multicentric origin. *Cancer* 1953, 6: 963-968.
  158. Lippman SM, Hong WK. Molecular markers of the risk of oral cancer. *N Engl J Med* 2001, 344: 1323-1326.
  159. Rosenthal AN, Ryan A, Hopster D, Jacobs IJ. Molecular evidence of a common clonal origin and subsequent divergent clonal evolution in vulval intraepithelial neoplasia, vulval squamous cell carcinoma and lymph node metastases. *Int J Cancer* 2002, 99: 549-554.
  160. Braakhuis BJ, Tabor MP, Kummer JA, et al. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization: evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003, 63: 1727-1730.
  161. Toloza EM, Roth JA, Swisher SG. Molecular events in bronchoscopic carcinoma and their implications for therapy. *Semin Surg Oncol* 2000, 18: 91-99.
  162. Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92: 1764-1772.
  163. Spitz MR, Wu X, Wang Y, et al. Modulation of nucleotide excision repair capacity for XPD polymorphisms in lung cancer patients. *Cancer Res* 2001, 61: 1354-1357.
  164. Mao L, Lee JS, Kurie JM, et al. Clonal genetic alterations in the lungs of current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 857-862.
  165. Mao EJ, Oda D, Haigh WG, Beckmann AM. Loss of adenomatous polyposis coli gene and human papillomavirus infection in oral carcinogenesis. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1996, 32B: 260-263.

166. Jacobson D. Ras mutation in lung cancer. In: Brambilla C, Brambilla E (eds). Lung Tumors: fundamental biology and clinical management, New York, NY: Marcel Dekker 1999: 139-156.
167. Mishina T, Dosaka-Akita H, Kinoshita I, et al. Cyclin D1 expression in non-small-cell lung cancers: its association with altered p53 expression, cell proliferation and clinical outcome. *Br J Cancer* 1999, 80: 1289-1295.
168. Fukuse T, Hirata T, Naiki H, et al. Prognostic significance of cyclin E overexpression in resected non-small-cell lung cancer. *Cancer Res* 2000, 60: 242-244.
169. Soria JC, Jang SJ, Khuri FR, et al. Overexpression of cyclin B1 in early stage non-small-cell lung cancer and its clinical implication. *Cancer Res* 2000, 60: 4000-4004.
170. Albanes D, Heinonen OP, Taylor PR, et al. Alpha-tocopherol and beta-carotene supplements and lung cancer incidence in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study: effects of baseline characteristics and study compliance. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88: 1560-1570.
171. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Effects of a combination of beta-carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 1150-1155.
172. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst* 1996, 88: 1550-1559.
173. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta-carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996, 334: 1145-1149.
174. Kelley MJ and McCrory DC. Prevention of lung cancer. Summary of published evidence. *Chest* 2003, 123: 50S-59S.
175. Lee IM, Cook NR, Manson JE, et al. Beta-carotene supplementation and evidence of cancer and cardiovascular disease: the Women's Health Study. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 2102-2106.
176. Kurie JM, Lee JS, Khuri FR, et al. N-(4-Hydroxyphenyl) - retinamide in the chemoprevention of squamous metaplasia and dysplasia of the bronchial epithelium. *Clin Cancer Res* 2000, 6: 2973-2979.
177. Lippman SM, Lee JJ, Karp DD, et al. Randomized phase III Intergroup trial of isotretinoin to prevent second primary tumors in stage I non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 605-618.
178. Pastorino U, Infante M, Maioli M, et al. Adjuvant treatment of stage I lung cancer with high dose vitamin A. *J Clin Oncol* 1993, 11: 1216-1222.
179. Kurie JM, Lee JS, Morice RC, et al. Autofluorescence bronchoscopy in the detection of squamous metaplasia and dysplasia in current and former smokers. *J Natl Cancer Inst* 1998, 90: 991-995.
180. Hirsch FR, Prindiville SA, Miller YE, et al. Fluorescence versus white-light bronchoscopy for detection of preneoplastic lesions: a randomized study. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93: 1385-1391.
181. Hirsch FR, Gazdar AF, Gabrielson E, et al. Histopathologic evaluation of Premalignant and early malignant bronchial lesions: an interactive program based on Internet digital images of lung cancer and for monitoring studies. *Lung Cancer* 2000, 29: 209.
182. Shi-Yong S, Kurie JM, Yue P, et al. Differential responses of normal, premalignant, and malignant human bronchial epithelial cells to receptor selective retinoids. *Clin Cancer Res* 1999, 5: 431-437.
183. Dahl AR, Grossi IM, Houchens DP, et al. Inhaled isotretinoin is an effective lung cancer chemopreventive agent in A/J mice in low dose: A pilot study. *Clin Cancer Res* 2000, 6: 3015-3024.

184. Jemal A, Tiwari R, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004, *CA Cancer J Clin* 2004, 54: 8-29.
185. Burstein HJ, Winer EP. Primary care for survivors of breast cancer. *N Engl J Med* 2000, 343: 1086-1094.
186. Powles TJ. Breast cancer prevention. *Oncologist* 2002, 7: 60-64.
187. Singletary SE. Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg* 2003, 237: 474-482.
188. King MC, Wieand S, Hale K, et al. Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA-1 and BRCA-2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP- P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA* 2001, 286: 2251-2256.
189. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998, 351: 1451-1467.
190. Baum M. Has tamoxifen had its day? *Breast Cancer Res* 2002, 4: 213-217.
191. Cuzick J, Forbes J, Edwards R, et al. First results from the International Breast Cancer Intervention Study (IBIS-1): a randomized prevention trial. *Lancet* 2002, 360: 817-824.
192. Taylor R, Taguchi K. Tamoxifen for breast cancer chemoprevention: Low uptake by high-risk women after evaluation of a breast lump. *Ann Fam Med* 2005, 3: 242-247.
193. Fisher B, Land S, Mamounas E, et al. Prevention of invasive breast cancer in women with ductal carcinoma in situ: an update of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project experience. *Semin Oncol* 2001, 28: 400-418.
194. Fisher B, Jeong JH, Dignam J, et al. Findings from recent National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project adjuvant studies in stage I breast cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001, 30: 62-66.
195. Vogel VG. Follow-up of the breast cancer prevention trial and the future of breast cancer prevention efforts. *Clin Cancer Res* 2001, 7(12 Suppl): 4413s-4418s, discussion 4411s-4412s.
196. Kelloff GJ, Crowell JA, Steele VE, et al. Progress in cancer chemoprevention. *Ann NY Acad Sci* 1999, 889: 1-13.
197. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003, 349: 1793-1802.
198. Baum M, Buzdar A, Cuzick J, et al. Anastrozole alone or in combination with tamoxifen versus tamoxifen alone for adjuvant treatment of postmenopausal women with early-stage breast cancer: results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen alone or in combination) trial efficacy and safety update analyses. *Cancer* 2003, 98: 1802-1810.
199. Smith RE and Good BC. Chemoprevention of breast cancer and the trials of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project and others. *Endocrine Related Cancer* 2003, 10: 347-357.
200. Einspahr JG, Stratton SP, Bowden GT, Alberts DS. Chemoprevention of human skin cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2002, 41: 269-285.
201. Cockerell CJ. Histopathology of incipient intraepidermal squamous cell carcinoma ("actinic keratosis"). *J Am Acad Dermatol* 2000, 42: 11-17.
202. Greenberg ER, Baron JA, Stukel TA, et al. A clinical trial of beta-carotene to prevent basal-cell and squamous-cell cancers of the skin. The Skin Cancer Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1990, 323: 789-795.
203. Tangrea JA, Edwards BK, Taylor PR et al. Long-term therapy with low dose isotretinoin for prevention of basal cell carcinoma: a multicenter clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 328-332.
204. Levine N, Moon TE, Cartmel B, et al. Trial of Retinol and Isotretinoin in skin cancer prevention: a randomized, double-blind, controlled trial. *Southwest*

- Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, 6: 957-961.
205. Clark LC, Combs GF, Turnbull BW Jr, et al. Effects of selenium supplementation for cancer prevention in patients with carcinoma of the skin. A randomized controlled trial. Nutritional Prevention of Cancer Study Group. *JAMA* 1996, 276: 1957-1963.
  206. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, et al. Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol* 1998, 81: 720-734.
  207. Duffield-Lillico AJ, Reid ME, Turnbull BW, et al. Baseline characteristics and the effect of selenium supplementation on cancer incidence in a randomized clinical trial: a summary report of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11: 630-639.
  208. Reid ME, Duffield-Lillico AJ, Garland L, et al. Selenium supplementation and lung cancer incidence: an update of the nutritional prevention of cancer trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002, 11: 1285-1291.
  209. Duffield-Lillico AJ, Dalkin B, Reid ME, et al. Selenium supplementation, baseline plasma selenium status and incidence of prostate cancer: an analysis of the complete treatment period of the Nutritional Prevention of Cancer Trial. *BJU Int* 2003, 91: 608-612.
  210. Moon TE, Levine N, Cartmel B, et al. Design and recruitment for retinoid skin cancer prevention (SKICAP) Trials. The Southwest Skin Cancer Prevention Study Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995, 4(6): 661-669.
  211. Kraemer KH, DiGiovanna JJ, Moshell AN, et al. Prevention of skin cancer in xeroderma pigmentosum with the use of oral Isotretinoin. *N Engl J Med* 1988, 318: 1633-1637.
  212. Demierre MF, Merlino G. Chemoprevention of melanoma. *Curr Oncol Rep* 2004, 6: 406-413.
  213. Demierre MF, and Sondak VK. Chemoprevention of melanoma: Theoretical and practical considerations. *Cancer Control JMCC* 2005, 12(4): 219-222.
  214. Pollock PM, Harper UL, Hansen KS, et al. High frequency of B-RAF mutations in nevi. *Nat Genet* 2003, 33: 19-20.
  215. Reifemberger J, Knobbe CB, Sterzinger AA, et al. Frequent alterations of Ras signaling pathway genes in sporadic malignant melanomas. *Int J Cancer* 2004, 109: 377-384.
  216. Demierre MF, Sondak VK. Cutaneous melanoma: pathogenesis and rational for chemoprevention. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005, 53: 225-239.
  217. Wang L, Soria JC, Kemp BL, et al. hTERT expression is a prognostic factor of survival in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002, 8: 2883-2889.
  218. Albanell J, Leonardo F, Rusch V, et al. High telomerase activity in primary lung cancers: association with increased cell proliferation rates and advanced pathologic stage. *J Natl Cancer Inst* 1997, 89: 1609-1615.
  219. Yashima K, Litzky LA, Kaiser L, et al. Telomerase expression in respiratory epithelium during the multistage pathogenesis of lung carcinomas. *Cancer Res* 1997, 57: 2373-2377.
  220. Bunn PA Jr, Keith RL. The future of cyclooxygenase-2 inhibitors and other inhibitors of the eicosanoid signal pathway in the prevention and therapy of lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2002, 3: 271-277.
  221. Torrance CJ, Jackson PE, Montgomery E, et al. Combinatorial chemoprevention of intestinal neoplasia. *Nat Med* 2000, 6: 1024-1028.
  222. Rioux N, Castonguay A. Inhibitors of lipoxygenase: a new class of cancer chemopreventive agents. *Carcinogenesis* 1998, 19: 1393-1400.

223. Leval X, Julemont F, Delarge J, et al. New trends in dual 5-LOX/COX inhibition. *Curr Med Chem* 2002, 9: 941-962.
224. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell* 1996, 87: 159-170.
225. King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000, 75: 57-67.
226. Lynch HT, Smyrk T, Lynch JF. Overview of natural history, pathology, molecular genetics and management of HNPCC (Lynch Syndrome). *Int J Cancer* 1996, 69: 38-43.
227. Rougier P, and Mitry E. Epidemiology, treatment and chemoprevention in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2003, 14(Suppl 2) ii3-ii5.
228. Cheng Y, Desreumaux P. 5-aminosalicylic acid is an attractive candidate agent for the chemoprevention of colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005, 11(3): 309-314.
229. Gann PH, Manson JE, Glynn RJ, et al. Low-dose-aspirin and incidence of colorectal tumors in a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 1993, 85: 1220-1224.
230. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003, 348: 891-899.
231. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, et al. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003, 348: 883-890.
232. Giardiello FM, Hamilton SR, Krush AJ, et al. Treatment of colonic and rectal adenomas with sulindac in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 1993, 328: 1313-1316.
233. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000, 342: 1946-1952.
234. Ocke MC, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C et al. Average intake of antioxidant (pro) vitamins and subsequent cancer mortality in the 16 cohorts of the Seven Countries Study. *Int J Cancer* 1995; 61(4): 480-484.120.
235. Zaridze D, Evstifeeva T and Boyle B. Chemoprevention of oral leukoplakia and chronic esophagitis in an area of high incidence of oral and esophageal cancer. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 225-234.
236. Shirvani VN, Ouatu-Lascar R, Kaur BS, et al. Cyclooxygenase-2 expression in Barrett's esophagus and adenocarcinoma: Ex vivo induction by bile salts and acid exposure. *Gastroenterology* 2000, 118: 487-496.
237. Morris CD, Armstrong GR, Bigley G, et al. Cyclooxygenase-2 expression in the Barrett's metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 990-996.
238. Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/ NSAIDs and esophageal cancer: a systemic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2003, 124: 47-56.
239. Hur C, Nishioka NS, Gazelle GS. Cost-effectiveness of aspirin chemoprevention for Barrett's esophagus. *J Natl Cancer Inst* 2004, 96: 316-325.
240. McManus DT, Olaru A, and Meltzer SJ. Biomarkers of esophageal adenocarcinoma and Barrett's esophagus. *Cancer Res* 2004, 64: 1561-1569.
241. Franceschi S, Munoz N, Bosch XF, et al. Human papillomavirus and cancers of the upper aerodigestive tract: a review of epidemiological and experimental evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 567-575.
242. Rhee JC, Khuri FR, Shin DM. Advances in chemoprevention of head and neck cancer. *The Oncologist* 2004, 9: 302-311.
243. Sudbo J, Kildal W, Risberg B, et al. DNA content as a prognostic marker in patients with oral leukoplakia. *N Engl J*

- Med 2001, 344: 1270-1278.
244. Lotan R, Lee JJ, Martin J, et al. Retinamide activity in retinoid resistant oral premalignant lesions (OPLs): Translational correlative studies. Proc Am Soc Clin Oncol 2000, 19: 415a. Abstract 1639.
  245. Goodin S and Shiff SJ. NSAIDs for the chemoprevention of oral cancer: Promise or pessimism. Clin Cancer Res 2004, 10: 1561-1564.
  246. Benner SE, Winn RJ, Lippman SL et al. Regression of oral leukoplakia with alpha-tocopherol: a community clinical oncology program chemoprevention study. J Natl Cancer Inst 1993, 85: 44-47.
  247. Kiremidjian-Schumacher L, Roy M. Effect of selenium on the immunocompetence of patients with head and neck cancer and on adoptive immunotherapy of early and established lesions. Biofactors 2001, 14: 161-168.
  248. Leahy KM, Koki AT and Masferrer JL. Role of cyclooxygenases in angiogenesis. Curr Med Chem 2000, 7: 1163-1170.
  249. Papadimitrakopoulou VA, Clayman GL, Shin DM, et al. Biochemoprevention for dysplastic lesions of the upper aerodigestive tract. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999, 125: 1083-1089.
  250. Shin DM, Khuri FR, Murphy B, et al. Combined interferon-alpha, 13-cis-retinoic acid, and alpha-tocopherol in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma: novel bioadjuvant phase II trial. J Clin Oncol 2001, 19: 3010-3017.
  251. Papadimitrakopoulou VA. Chemoprevention of head and neck cancer an update. Curr Opin Oncol 2002, 14: 318-322.
  252. Hahn SM, Bernhard EJ, Regine W, et al. A phase I trial of farnesyltransferase inhibitor L-778123 and radiotherapy for locally advanced lung and head and neck cancer. Clin Cancer Res 2002, 8: 1065-1072.
  253. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. J Pathol 1999, 189: 12-19.
  254. Meyskens FL Jr., Manetta A. Prevention of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. Am J Clin Nutr 1995; 62(6 Suppl):1417S-1419S.
  255. Mandic A και Vujkov T. Human papillomavirus vaccine as a new way of preventing cervical cancer: a dream or the future? Ann Oncol 2004, 15: 197-200.
  256. Lotan Y, Roehrborn CG. Sensitivity and specificity of commonly available bladder tumor markers versus cytology: results of a comprehensive literature review and meta-analyses. Urology 2003, 61: 109-118, discussion 118.
  257. Amin MB, McKenney JK. An approach to the diagnosis of flat intraepithelial lesions of the urinary bladder using the World Health Organization/ International Society of Urological Pathology consensus classification system. Adv Anat Pathol 2002, 9: 222-232.
  258. Nelson WG, De Marzo AM, Isaacs WB. Prostate cancer. N Engl J Med 2003, 349: 366-381.
  259. Barry MJ. Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. N Engl J Med 2001, 344: 1373-1377.
  260. Πετράκη Κων.Δ., Βασιλαματζής Μ.Μ.. Προστατική ενδοεπιθηλιακή νεοπλασία (Prostatic Intraepithelial Neoplasia - PIN). Νοσοκ Χρονικά 1995, 57 (4): 257-266.
  261. Kamat AM, Lamm DL. Chemoprevention of urological cancer J Urol 1999, 161: 1748-1760.
  262. Polek TC, Weigel NL. Vitamin D and prostate cancer. J Androl 2002, 23: 9-17.
  263. Thompson IM, Goodman PJ, Tangen CM, et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. N Engl J Med 2003, 349: 215-224.
  264. McConnell JD, Roehrborn CG, Bautista OM, et al. The long-term effect of Doxazosin, Finasteride and combination therapy on the clinical progression of benign prostatic hyperplasia. N Engl J Med



- 2003, 349: 2387-2398.
265. Heilbrun LK, Nomura A και Stemmermann GN. Black tea consumption and cancer risk: a prospective study. *Br J Cancer* 1986, 54: 677-683.
266. Jain MG, Hislop GT, Howe GR, et al. Alcohol and other beverage use and prostate cancer risk among Canadian men. *Int J Cancer* 1998, 78: 707-711.
267. Adhami VM, Ahmad N, and Mukhtar H. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. *J Nutr* 2003, 133: 2417S-2424S