

# Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία

ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2012 – ΤΟΜΟΣ 3 – ΤΕΥΧΟΣ 1

- Η επιδημιολογία του μελανώματος το 2011 - Σήμανση του χρόνου ή πρόοδος;
- Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς: Μία πρακτική προσέγγιση σε ένα σύνθετο ζήτημα
- Καρκίνος μαστού. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή
- Ανοικτή οισοφαγο-γαστρεκτομή κατά Ivor Lewis: Η τεχνική που εφαρμόζεται
- Ο ρόλος της εκπαίδευσης στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας
- Πεποιθήσεις γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας
- Στοματική μυκητίαση προκαλούμενη από χημειοακτινοθεραπεία: Η εμφάνιση, η παθοφυσιολογία, οι συνέπειες και η αντιμετώπισή της
- Γαλακτόρροια και μαστοδυνία ως πρώτη εκδήλωση αδενοκαρκινώματος πνεύμονος. Αναφορά περίπτωσης
- Melanoma epidemiology in 2011 – Marking time or making progress?
- Medullary Thyroid Carcinoma: A practical approach to a composite issue
- Breast cancer. The role of post-mastectomy radiotherapy
- The open Ivor Lewis oesophago-gastrectomy: The procedure performed
- The role of education in the prevention of cervical cancer
- Women's beliefs about cervical cancer
- Oral mucositis induced by chemoradiotherapy: Its occurrence, pathophysiology, consequences and management
- Galactorrhea and gynecomastia as the first manifestation of lung adenocarcinoma. A case report

## Hellenic Surgical Oncology

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

JANUARY-APRIL 2012 – VOLUME 3 – NUMBER 1



## Ελληνική Χειρουργική Ογκολογία

### ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

Ιδιοκτήτης: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ  
Τηλ.: 210 69 82 950, Fax: 210 6994258  
www.eexo.gr – e-mail: info@eexo.gr

#### ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

#### ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

**Πρόεδρος:** Οδ. Ζώρας  
**Αντιπρόεδρος:** Δ. Βώρος  
**Γεν. Γραμματέας:** Ι. Καραϊτιανός  
**Ταμίας:** Ι. Κακλαμάνος  
**Μέλη:** Δ. Ρούκος  
Κ. Ρωμανίδη  
Ι. Σπηλιώτης

#### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Διευθυντής Σύνταξης:

Ι. Σπηλιώτης

#### Μέλη

Ε. Αθανασίου	Σ. Οικονόμου
Δ. Βώρος	Κ. Παπαπολυχρονιάδης
Ι. Δανιηλίδης	Ν. Περάκης
Ο. Ζώρας	Γ. Πεχλιβανίδης
Ι. Κακλαμάνος	Δ. Ρούκος
Ι. Καραϊτιανός	Κ. Ρωμανίδη
Δ. Κεραμιδάς	Η. Σανιδάς
Γ. Κόκκαλης	Α. Τέντες
Δ. Μητσάκα	Κ. Τεπετές
Ι. Νομικός	Γ. Χρυσάφης
Κ. Ντάτσης	

#### ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

#### Πρόεδρος:

Ε. Παναγόπουλος

#### Μέλη:

Κ. Βαγιανός	Π. Παντελάκος
Γ. Βλαστός	Γ. Ραμαντάνης
Β. Γεωργούλιας	Γ. Ραπίδης
Ε. Γκόγκα	Ν. Σταυριανέας
Χ. Δερβένης	Α. Στρατηγός
Ι. Κανέλλος	Δ. Τσιφτσής
Γ. Καρατζάς	Γ. Χαλκιαδάκης
Γ. Μπασδάνης	Κ. Χατζηθεοφίλου
Γ. Οικονόμου	

#### ΕΚΔΟΤΗΣ – ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ:

Οδυσσεάς Ζώρας

#### ΕΡΓΑΣΙΕΣ-ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ-ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ:

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ  
Σεβαστουπόλεως 76 – 115 26 Αθήνα  
Τηλ.: 210 69 82 950, Fax: 210 6994258

ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ: 50 €

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ-ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ-ΙΔΡΥΜΑΤΑ: 100 €

#### ΕΚΔΟΣΕΙΣ: ΤΕΧΝΟΓΡΑΜΜΑmed

Λ. Μεσογείων 380 – 153 41 Αγ. Παρασκευή  
Τηλ.: 210 60 00 643, Fax: 210 6002295  
e-mail: techn@hol.gr



## Hellenic Surgical Oncology

### HELLENIC SURGICAL ONCOLOGY

OFFICIAL PUBLICATION OF THE HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

Tel.: +30 210 69 82 950, Fax: +30 210 6994258  
www.eexo.gr – e-mail: info@eexo.gr

#### ADVISORY BOARD

#### HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY

**President:** O. Zoras  
**Vice President:** D. Voros  
**General Secretary:** I. Karaitianos  
**Treasurer:** I. Kaklamanos  
**Members:** K. Romanidis  
D. Roukos  
I. Spiliotis

#### EDITORIAL BOARD

#### Editor-in-Chief:

I. Spiliotis

#### Members

E. Athanasiou	K. Papapolichroniadis
G. Chrisafis	G. Pechlivanidis
J. Daniilidis	N. Perakis
S. Economou	K. Romanidis
I. Kaklamanos	D. Roukos
I. Karaitianos	H. Sanidas
D. Keramidas	A. Tentes
G. Kokkalis	K. Tepetes
D. Mitsaka	D. Voros
I. Nomikos	O. Zoras
K. Ntatsis	

#### ADVISORY COMMITTEE

#### President:

E. Panagopoulos

#### Members:

G. Basdanis	P. Pantelakos
G. Chalkiadakis	G. Ramantanis
K. Chatzitheofilou	G. Rapisdis
C. Dervenis	N. Stavrianeas
G. Economou	A. Stratigos
V. Georgoulis	D. Tsiftsis
A. Goga	K. Vagianos
I. Kanellos	G. Vlastos
G. Karatzas	

#### PUBLISHER – DIRECTOR:

Odysseas Zoras

#### PAPERS' SUBMISSION-FEES PAYMENT-CORRESPONDENCE:

HELLENIC SOCIETY OF SURGICAL ONCOLOGY  
76 Sevastoupoleos street – GR-115 26 Athens  
Τηλ.: +30 210 69 82 950, Fax: +30 210 6994258

ANNUAL SUBSCRIPTIONS: 50 €

LIBRARIES-ORGANIZATIONS-INSTITUTIONS: 100 €

#### PUBLISHING: TECHNOGRAMMAmed

380 Mesogeion Ave. – GR-153 41 Agia Paraskevi  
Τηλ.: +30 210 60 00 643, Fax: +30 210 6002295  
e-mail: techn@hol.gr

## *Ανακοίνωση*

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΗ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ (ΕΟΕΟ) θα επιθυμούσε να ανακοινώσει στα μέλη της Ελληνικής Χειρουργικής Ογκολογίας ότι απέκτησε την επίσημη άδεια από την ASCO για να διοργανώσει στην Ελλάδα το BEST OF ASCO 2012 (BOA 2012).

Σύμφωνα με την αδειοδότηση αυτή, ειδική επιτροπή του ASCO επιλέγει τις 50 καλύτερες εργασίες που παρουσιάζονται στο ASCO, διαθέτει όλο το υλικό παρουσιάσεων (abstracts, slides) έτσι ώστε να εξασφαλίζεται μια ομοιομορφία των BOA παντού, όπου αυτά παρουσιάζονται.

Η προσπάθεια της διενέργειας του BOA 2012 στην Ελλάδα από τον Ε.Ο.Ε.Ο. είναι σημαντική και η ευθύνη που αναλάβαμε μεγάλη. Μια επιτυχής έκβαση ενός τέτοιου εγχειρήματος απαιτεί, εκτός από τη δική μας υπεύθυνη και εντατική οργανωτική δουλειά, τη συστράτευση της ογκολογικής κοινότητας. Η συστράτευση αυτή συνίσταται τόσο στην υψηλού επιπέδου δουλειά των εισηγητών που θα επιλεγούν όσο και στη συμμετοχή των ειδικευομένων και ειδικευμένων γιατρών που δεν θα είχαν την ευκαιρία να συμμετάσχουν στο ASCO.

Η εκδήλωση θα επιχορηγηθεί, όπως και τα προηγούμενα χρόνια, από τη Φαρμακοβιομηχανία έτσι ώστε να εξασφαλίζεται η πλήρης κάλυψη του κόστους των συμμετεχόντων από την οργανωτική επιτροπή (μετακινήσεις, διανομή, εκπαιδευτικό υλικό). Όμως, η στενότητα των πόρων που διατίθενται αναγκάζει στον περιορισμό των συμμετεχόντων και, ως εκ τούτου, θα κρατηθεί σειρά προτεραιότητας κατά την επιλογή.

Την υπευθυνότητα για τη διοργάνωση της εκδήλωσης έχει αναλάβει η κα Σοφία Αγγελάκη συνεπικουρούμενη από τον κο Θάνο Κωστάκη.

Η εκδήλωση θα πραγματοποιηθεί στο ξενοδοχείο Negroponte Resort, στην Ερέτρια στις **14-16 Σεπτεμβρίου 2012.**

Πληροφορίες για την εκδήλωση μπορούν να παρασχεθούν από το γραφείο διοργάνωσης της συνάντησης: **SCEP – Επιστημονικές εκδηλώσεις & Εκτυπώσεις**, Γραφείο Ηρακλείου Κρήτης: κα Μυρτώ Γαρεφαλάκη, τηλ.: 2810-222156, e-mail: scepmail@gmail.com, Γραφείο Αθήνας: κα Ελένη Κουφοπούλου, τηλ.: 210 7240093, e-mail: scep\_ath@otenet.gr

**Καθηγητής Βασίλης Γεωργούλιας**

Πρόεδρος Ελληνικής Ογκολογικής Ερευνητικής Ομάδας



## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### Ανασκοπήσεις

**Η επιδημιολογία του μελανώματος το 2011 -  
Σήμανση του χρόνου ή πρόοδος;.....4**  
Κ. Λασιθιωτάκης, Ο. Ζώρας, Γ. Χαλκιαδάκης

**Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς:  
Μία πρακτική προσέγγιση σε ένα σύνθετο ζήτημα..... 13**  
Τ.Σ. Παπαβραμίδης

**Καρκίνος μαστού. Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας  
μετά από μαστεκτομή..... 25**  
Ε. Αλεξοπούλου, Δ. Καρδαμάκης,  
Κ. Φιλίππας, Δ. Σπυροπούλου

**Ανοικτή οισοφαγο-γαστρεκτομή κατά Ivor Lewis:  
Η τεχνική που εφαρμόζεται..... 32**  
Γ. Ζαφειρίου, Γ. Ευθυμιόπουλος, Ν. Σαλβερίδης,  
Κ. Παπανικολάου, Α. Γαργαβανής, Χ. Βλάχος,  
Δ. Λιάσης, Μ. Νουσιάνου

### Ερευνητικές Εργασίες

**Ο ρόλος της εκπαίδευσης στην πρόληψη  
του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας..... 38**  
Μ. Χανιά

**Πεποιθήσεις γυναικών για τον καρκίνο  
του τραχήλου της μήτρας ..... 45**  
Μ. Χανιά, Α. Παπαγιαννοπούλου,  
Α. Μπαρμπούνη, Κ. Μεράκου

**Στοματική μυκητίαση προκαλούμενη  
από χημειοακτινοθεραπεία: Η εμφάνιση,  
η παθοφυσιολογία, οι συνέπειες  
και η αντιμετώπισή της..... 54**  
Σ. Στυλιανίδου, Ι. Τζιτζίκας, Κ. Πιστεύου-Γομπάκη

### Ενδιαφέρουσα Περίπτωση

**Γαλακτόρροια και μαστοδυνία ως πρώτη  
εκδήλωση αδενοκαρκινώματος πνεύμονος.  
Αναφορά περίπτωσης ..... 69**  
Α. Κλέοντας, Ν. Μπαρμπετάκης, Χ. Αστερίου,  
Δ. Παλιούρας, Ε. Στεργίου, Ι. Μπουκοβίνας



## CONTENTS

### Reviews

**Melanoma epidemiology in 2011 –  
Marking time or making progress?.....4**  
K. Lasithiotakis, O. Zoras, G. Chalkiadakis

**Medullary Thyroid Carcinoma: A practical  
approach to a composite issue ..... 13**  
T.S. Papavramidis

**Breast cancer. The role of post-mastectomy  
radiotherapy..... 25**  
E. Alexopoulou, D. Kardamakis,  
K. Filippatos, D. Spyropoulou

**The open Ivor Lewis oesophago-gastrectomy:  
The procedure performed ..... 32**  
G. Zafiriou, G. Eftimiopoulos, N. Salverdis,  
K. Papanikolaou, A. Gargavanis, C. Vlachos,  
D. Liasis, M. Nousinanou

### Original Papers

**The role of education in the prevention  
of cervical cancer ..... 38**  
M. Chania

**Women's beliefs  
about cervical cancer ..... 45**  
M. Chania, A. Papayiannopoulou,  
A. Barbouni, K. Merakou

**Oral mucositis induced  
by chemoradiotherapy: Its occurrence,  
pathophysiology, consequences  
and management ..... 54**  
S. Stylianidou, I. Tzitzikas, K. Pisteveu-Gompaki

### Case Report

**Galactorrhea and gynecomastia as the first  
manifestation of lung adenocarcinoma.  
A case report ..... 69**  
A. Kleontas, N. Barbetakis, C. Asteriou,  
D. Paliouras, E. Stergiou, I. Boukovinas

# Melanoma epidemiology in 2011 – Marking time or making progress?

K. Lasithiotakis, O. Zoras, G. Chalkiadakis

*MD, Department of General Surgery, Heraklion University Hospital, Crete, Greece*

---

## ABSTRACT

The incidence of cutaneous melanoma has increased dramatically during the last decades with rates far exceeding those of any other malignant disease. International data and resulting statistics monitor an alarming doubling of the disease incidence rate every 10 – 20 years. Per 100 000 population, in Australia and New Zealand, 40-60 new cases are diagnosed annually and in the USA, the number drops slightly to between 10 and 20 cases. In Europe, the Mediterranean populations would seem to be at lower risk than their northerly neighbours, but is most worrying that the incidence of cutaneous melanoma (CM) all over the world seems to be increasing over both the short and long term. On the other hand, over the same period, the increase in mortality of patients with melanoma has been less pronounced. In several countries stabilization or even a decrease in the rates has been reported, a development mainly attributed to increased public awareness and resulting early tumour diagnosis. However, advanced tumours continue to be diagnosed in the older age groups, particularly so in the male population, a fact that is of particular interest given the increasing life expectancy in all industrialized countries. While risk factors do not clearly seem to be gender- or age-related, several epidemiological studies advocate more intensified awareness and prevention campaigns focusing on elderly males. Advances in the field of genetic epidemiology are expected to discover new clues and unravel the pathogenesis of the disease and lead to new therapeutic options.

**KEY WORDS:** cutaneous melanoma, epidemiology, mortality, incidence, risk factors

---

## INTRODUCTION

Cutaneous melanoma is the most lethal malignant disease of the skin and one of the tumours with the most rapid incidence increase during the last decades. We review recent evidence regarding the epidemiology of the disease focusing particularly on the predictions for the incidence and mortality of the tumour, considerations regarding

melanoma in the elderly, the detrimental effects of sunbeds, sunscreens and vitamin D serum levels on melanoma risk, as well as advances in melanoma genetic epidemiology.

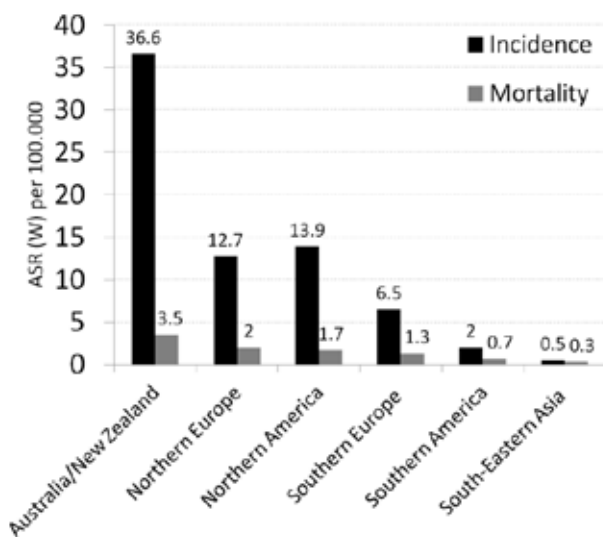
---

### *Corresponding author:*

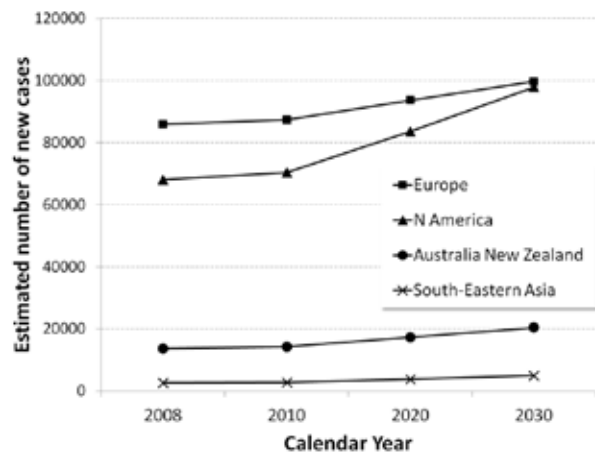
Konstantinos Lasithiotakis, Department of General Surgery, Heraklion University Hospital, 71110, Heraklion, Crete, Greece, Tel.: +30 2810 3922676, Fax: +30 2810 542063, E-mail: kwstaslasith@yahoo.gr

## INCIDENCE AND MORTALITY (Figures 1 and 2)

Based on existing data, the incidence of CM has increased dramatically over the last 40 years all over the world<sup>1-4</sup> indeed, in most western populations, rates have quadrupled<sup>5-7</sup>. The increasing geographic incidence of CM seems to decrease with increasing latitude until  $\approx 50$  N, where it reverses and begins to increase with increasing latitude in Northern Europe<sup>8</sup>. Over the same period the mortality of melanoma patients increased less rapidly and in some cases its rates stabilized or even leveled off<sup>1,9</sup>. Recent predictions show that the incidence of melanoma will increase by 30% in females and by 10% in males by 2019 in the populations of southern Europe<sup>10</sup>, although the mortality of the disease will remain stable at 1-2 cases per 100.000 annually<sup>10</sup>. In Denmark, the incidence of cutaneous melanoma is expected to double until 2030 reaching 53 cases per 100.000 and year<sup>11</sup>. In the USA, similar data are reported, with a far more rapid increase among the older age groups. In Australia, the incidence of melanoma



**Figure 1.** Cutaneous melanoma incidence and mortality in large geographic areas of the world for the year 2008. Rates standardized according to the world standard population. Data retrieved from GLOBOCAN 2008 database<sup>7</sup>.



**Figure 2.** Prediction of the number of new melanoma cases (A) and deaths from melanoma (B) in large geographic areas of the world. Data retrieved from GLOBOCAN 2008 database<sup>7</sup>.

has stabilized among younger women over the last decade<sup>2,3</sup>.

The increase in the incidence of melanoma is mainly attributed to the increased exposure to ultraviolet radiation resulting from the spate of low cost package holidays to sunny destinations in the 1970s, changes in clothing habits and widespread use of artificial tanning devices (sunbeds) in combination with the decrease of the protective ozone layer<sup>12</sup>. It is hardly surprising then that the largest melanoma prevention campaigns have emphasized the danger of excessive sun exposure and have aimed at increasing public awareness and sensitivity to the clinical characteristics of early cutaneous melanoma.

## MELANOMA IN THE ELDERLY

Although melanoma is considered a disease of the young, its incidence is generally 2-3 times higher in the elderly<sup>1,4</sup>, with the most marked increase in the incidence of the disease during the last decades being observed among the oldest age groups<sup>1,3,4,13</sup>. This observation is of particular interest considering the aging world population in the industrialized regions of the world, where the percentage of persons over 60 years is predicted

to rise to 33% of the total population by 2050<sup>14</sup>. In developed countries, life expectancy is increasing, the senior citizen age group (over 60) is growing and a dramatic increase in melanoma incidence in that particular age group will have far-reaching repercussions.

Noticeably, the overall survival from melanoma in the elderly is almost 10% lower compared to younger patients<sup>15</sup>, mainly attributable to the delayed diagnosis of melanoma with higher Breslow thickness, as well as the higher prevalence of dismal histological types (since nodular melanoma is known to progress rapidly lacking the typical characteristics of melanoma<sup>13</sup>). However, the more unfavourable prognosis of elderly melanoma patients cannot entirely be attributed to the presence of tumors with dismal prognostic factors. Several studies have reported higher risk of death among elderly melanoma patients after adjusting for well known prognostic factors of the disease (i.e. gender, tumor thickness, ulceration, anatomical site, presence of metastasis etc). The higher risk could partially be ascribed to the progressive immunosenescence as a result of aging and the presence of comorbid conditions, the lower participation of the elderly in clinical trials, limited access to health care services and the hesitance of many clinicians to consider aggressive therapies because of the perceived higher morbidity and complication rate<sup>13,16</sup>.

## SUNBEDS

It is well established that the exposure to ultraviolet radiation results in initiation and promotion of oncogenesis, as well as the evolution to malignant transformation and carcinogenesis. The World Health Organization has classified ultraviolet exposure as a class I carcinogen among cigarette smoking, exposure to asbestos, gas mustards and radioactive plutonium<sup>17</sup>. Even though the epidemiological studies have established a clear association between sun exposure and the risk for the development of melanoma, the nature of this

relation is very complicated since it does not follow a simple dose-response pattern as with most other environmental carcinogens. Intermittent ultraviolet exposure during sunbathing or mild – serious degrees of sunburn has been associated with an increased risk of melanoma at all latitudes<sup>18</sup>. On the other hand, chronic sun exposure for example in outdoor workers is associated with a lower risk for melanoma<sup>19</sup>. There is evidence that chronic sun exposure leads to some form of adaptation via tanning of the skin and thickening of the epidermis in persons chronically exposed to the sun. It is of interest to note that individuals who usually work indoors are more susceptible to sunburn, which is associated consistently with the occurrence of melanoma in intermittently sun exposed anatomical sites. Even though there is a possible protective effect of chronic sun exposure against the development of melanoma, it remains unclear whether this is due to the skin phototypes, the sun adaptation or the effects of vitamin D levels (to be discussed below)<sup>19</sup>.

The results of a systematic review of case control studies with large study populations has shown that the use of tanning devices increases the risk for the development of melanoma by 15%. If the first use of artificial tanning occurs before the age of 35, then the risk increases to a startling 75%<sup>20</sup>. Recent studies in sun exposed populations further quantify the risk and show a dose-response relationship. Using tanning devices for more than 50 hours within 5 years increases the risk for melanoma by a factor of 3.2, an effect that does not depend on other well known risk factors for melanoma<sup>21</sup>. Similar results have been reported from a recent case control study in the population of Melbourne, Australia which showed that artificial tanning significantly increases the risk for melanoma. Clearly, the earlier one begins to use a tanning device, the earlier the onset of melanoma<sup>22</sup>.

It is therefore imperative to increase public awareness regarding the risk of every type of exposure to ultraviolet radiation. This is particularly

true about the indiscriminate use of tanning beds with their well established relationship to skin cancer and melanoma. Such campaigns may lead to increased sensitivity and a significant reduction in the use of tanning beds especially among younger age groups, as demonstrated in a recent report from Denmark<sup>23</sup>. Given the high publicity currently promoting tanning salons, targeting mainly young adults, legislation on the operation of tanning beds would seem to be dangerously insufficient. To understand the magnitude of this rapidly growing industry, the turnover from the use of these devices in the United States increased from \$ 1 billion in 1992 to \$ 5.5 billion in 2009<sup>24</sup>. In the US, the proportion of adolescents who use solarium has increased from 1% in 1998 to 27% in 2007<sup>25</sup>.

The main argument of the advertisers of the tanning industry is the “beneficial effect” of the ultraviolet radiation and vitamin D synthesis. What the public is largely unaware of is that in fact, exposure during tanning device sessions far exceeds the dose required for the synthesis of vitamin D. The recommended exposure to ultraviolet radiation is 25% of the minimal erythemal dose (MED), the minimal erythemal dose for skin phototype 2 is 12.6min and for phototype 3 the MED is 17.7min. A conventional session on a tanning bed usually lasts approximately 20min - 4.5 to 7 times more than the minimum ultraviolet radiation dose required for the production of vitamin D, always given that the individual has no further daily exposure to UV radiation, something that is almost impossible<sup>24</sup>. This information should be disseminated to the public in a clear, understandable way, especially to young adolescents and their guardians, in an effort to limit their exposure to this carcinogen.

## SUNSCREENS

The literature on the use of sunscreen to prevent melanoma can not lead to safe conclusions and clear recommendations. A meta-analysis of

eleven case-controlled studies published between 1996 and 1999 did not demonstrate a significant reduction of melanoma risk with the use of sunscreen<sup>26</sup>. A second meta-analysis published in 2003 by Dennis et al included nine studies suggesting a reduction of melanoma risk with the use of sunscreen and seven studies suggesting an increase of the risk for the development of the tumor<sup>27</sup>. The authors of the study concluded that no association between the use of sunscreen and melanoma could be demonstrated and that the results of previous studies that showed a positive association had serious methodological limitations.

With the exception of two randomized trials suggesting a reduction of the appearance of new nevi with the regular use of sunscreen in children<sup>28,29</sup>, no randomized trial on the use of sunscreen and melanoma in adults had been reported until 2011. Recently, Green et al reported on the long term outcome of a randomized population based trial which included a sample of 1621 persons randomly assigned to regularly use sunscreen with a sun protection factor (SPF) of 16. The sample was followed-up for ten years and the results showed that using sunscreen significantly reduced the occurrence of melanoma of the skin by 50%. The reduction of the risk was higher for the invasive melanomas compared with in situ tumors (73% vs. 27%)<sup>30</sup>.

As the beneficial effects of vitamin D become more and more evident, the possible negative impact of sunscreens on vitamin D levels becomes increasingly interesting. In fact, there are studies which are tested for their methodology showing inhibition of vitamin D synthesis by using sunscreen. A randomized trial assessing the relationship between sunscreen and vitamin D levels appeared in 1995 reporting that the use of sunscreen was not associated with a reduction of vitamin D levels<sup>31</sup>.

## VITAMIN D

The relationship of vitamin D with melanoma



of the skin is complicated because the ultraviolet radiation which is necessary for the synthesis of the vitamin is a causative factor of the disease. On the whole, there is convincing evidence that high levels of vitamin D are associated with a significantly reduced incidence and mortality from cancer<sup>32,33</sup>. A relatively simple way to assess the potential link between vitamin D and mortality from cancer is to relate cancer mortality with indices of exposure to ultraviolet radiation, or at least to the geographic latitude. Such an approach however is extremely difficult for melanoma given that the levels of vitamin D and the risk of melanoma are both associated with factors such as skin color and sun exposure. Berwick et al<sup>34</sup> showed that the presence of solar elastosis in melanoma biopsy samples was associated with better outcome of the patients. The interpretation of this finding was that either chronic sun exposure induces the development of a less aggressive biological type of melanoma or sun exposure offered a protective effect in these patients, even if it was also associated with the etiology of the disease.

If the antimetabolic effect of vitamin D could modify the outcome of melanoma, one could suppose that the prognosis of melanoma in areas of high sun exposure would be better compared with geographic areas with lower sun exposure. In fact, the outcome of melanoma patients diagnosed in Australia was more favourable than in the patients diagnosed in the UK, notwithstanding the fact that these populations are genetically similar as suggested by the GENOMEL genome wide association study. A comparison of two study populations in Yorkshire, UK and in New South Wales, Australia showed that patients in Yorkshire had a 1.36 greater risk of death from melanoma than their Australian counterparts. However, when that risk was adjusted for known prognostic factors it dropped to 1.11 and was marginally statistically significant. Thus, this study failed to support a protective effect of vitamin D, assuming of course that the level is highest in the Australian population<sup>35</sup>.

Another case control study by the group of Bishop et al in the UK, showed that patients with higher levels of vitamin D presented with thinner tumors and experienced lower risk for recurrence and death from melanoma. An interaction of the genotype of the BsmI receptor for vitamin D and vitamin D serum levels with the disease-recurrence-free interval was also evident in the same study<sup>36</sup>. In a recent meta-analysis of different single nucleotide polymorphisms of the vitamin D receptor gene are associated with slightly increased (FoKI T allele) the risk of melanoma in the UK<sup>37</sup>.

The possible role of dietary uptake of vitamin D was reported in a meta-analysis showing a protective effect of vitamin D uptake for melanoma risk. The decrease of the risk for the development of melanoma reached 37% between groups with the largest differences in the uptake<sup>38</sup>. Asgari et al<sup>39</sup>, investigated the association between vitamin D intake and the risk for melanoma development in a large cohort study comprising 68.611 men and women. The cohort received supplementary polyvitamins and vitamin D over ten years. The results indicated a trend towards a risk reduction for melanoma development in the group of the highest dietary uptake of vitamin D. However, in this study, the authors could not adjust melanoma risk for known risk factors for the disease such as skin phototype, the presence of melanocytic nevi and sun exposure. Therefore, conclusive evidence to support the role of vitamin D for melanoma occurrence does not exist so far.

## GENETIC EPIDEMIOLOGY

As the incidence of melanoma keeps increasing in most areas of the world, there is obviously an increasing interest in recognizing genetic factors determining the risk for developing melanoma, as well as in revealing new potential therapeutic targets<sup>40,41</sup>. Heredity in melanoma i.e. contribution of genetic factors to the risk for developing the tumour ranges from 18% to 55% and almost 5-10% of the patients have an autosomal domi-

nant form of disease<sup>42,43</sup>. Hereditary alleles for melanoma consist of high risk, high penetrance alleles and low risk, low penetrance alleles, with the former being very rare in the general population and the latter being very common. Low risk alleles are not closely associated with melanoma, so that only a small proportion of their carriers will develop the disease.

The best established high risk locus for melanoma is the cyclin-dependent kinase (CDK) inhibitor 2A gene (CDKN2A). It is estimated that 25-50% of patients with familial melanoma carry this mutation. The risk for developing melanoma among carriers of CDKN2A mutation depends on the geographic region. In Europe, the penetrance of this gene reaches 13% until the age of 50 years, in Australia 32% and 50% in the USA. Until the age of 80, the risk reaches 58% in Europe, 76% in Australia and 91% in the USA<sup>44</sup>.

Among low-penetrance genes, the most stable association with melanoma has been reported for the melanocortin receptor 1 (MC1R) gene on chromosome 16<sup>43</sup>. The MC1R gene is one of the major determinants of skin colour. Several variants of MC1R lead to decreased synthesis of pheomelanin and increase the risk for melanoma development. In a meta-analysis of studies on the association of the nine most studied variants of MC1R and melanoma, seven variants were significantly associated with melanoma, five of which were also associated with the colour of skin or hair<sup>45</sup>. The summary risk associated with individual variants ranged from 2.4 to 1.2 and the population attributable fraction ranged from 0.55-6.28% suggesting a sizeable contribution to the burden of melanoma of the nine most common MC1R variants.

Over the last fifteen years approximately 150 studies have been published regarding the risk for developing melanoma and the prevalence of several melanoma genes. A meta-analysis of these studies identified several genes associated with an

increased risk of melanoma. Eight foci were recognized as being associated with melanoma risk, four of which showed a genome-wide statistical significance and strong epidemiological credibility according to the Venice criteria<sup>46</sup>. The results of this study pointed out that there may be at least two genetically distinct effects influencing melanoma susceptibility, that is, those mainly influencing pigmentation and those associated with nevus development. Other alleles with possible relevance to the risk of melanoma regulate diverse cellular pathways which determine the pigmentary traits, mechanisms of DNA repair, oxidative stress pathways, as well as pathways relevant to melanocytic differentiation and apoptosis.

## CONCLUSIONS

The increasing trend in the incidence of cutaneous melanoma in fair skinned Caucasian populations will continue in the next decades particularly in the older age groups, therefore warranting an intensification of current prevention campaigns. Melanoma prevention campaigns should describe the early signs of the disease, stress the importance of avoidance of excessive exposure to ultraviolet radiation (for recreational and occupational purposes) and the danger of artificial tanning devices. Primary and secondary prevention campaigns should be intensified and expanded in order to target the senior citizens, who present with prognostically dismal tumours and suffer from higher melanoma mortality rates. Solid evidence regarding the exact role of vitamin D, the use of sunscreens and their complex association with melanoma risk is needed in order to make clear recommendations. Ongoing research in the field of genetic epidemiology will unravel the pathogenesis of the disease, identify groups in the population at high risk for melanoma and lead to new therapeutic options.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Η επιδημιολογία του μελανώματος το 2011 - Σήμανση του χρόνου ή πρόοδος;

Κ. Λασιθιωτάκης, Ο. Ζώρας, Γ. Χαλκιαδάκης

*Τμήμα Γενικής Χειρουργικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου, Κρήτη*

Η επίπτωση του δερματικού μελανώματος έχει αυξηθεί δραματικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών με ρυθμούς που ξεπερνούν κατά πολύ εκείνους άλλων κακοθών νοσημάτων. Διεθνή δεδομένα και στατιστικές καταγράφουν τον διπλασιασμό της επίπτωσης της νόσου κάθε 10-20 έτη. Ανά 100 000 πληθυσμού, στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία διαγιγνώσκονται ετησίως 40-60 νέες περιπτώσεις μελανώματος του δέρματος. Στις ΗΠΑ η επίπτωση παρουσιάζεται ελαφρώς χαμηλότερη μεταξύ 10 και 20 περιπτώσεων. Στην Ευρώπη, οι Μεσογειακοί πληθυσμοί φαίνεται ότι βρίσκονται σε χαμηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου από τους βόρειους γείτονές τους. Εντούτοις, ιδιαίτερη ανησυχία προκαλεί το γεγονός ότι η επίπτωση της νόσου σε παγκόσμιο επίπεδο αναμένεται να παρουσιάσει τόσο βραχυπρόθεσμη όσο και μακροπρόθεσμη αύξηση. Από την άλλη, κατά την διάρκεια της ίδιας περιόδου, η θνητότητα της νόσου έχει σημειώσει πολύ μικρότερη αύξηση. Σε πολλές χώρες σημειώθηκε σταθεροποίηση ή ακόμη και ελάττωση της θνητότητας μελανώματος, μια εξέλιξη η οποία αποδίδεται κυρίως στην αύξηση της ενημέρωσης του κοινού και στην επακόλουθη πρωιμότερη διάγνωση. Εντούτοις, προχωρημένοι όγκοι συνεχίζουν να διαγιγνώσκονται στις γηραιότερες ηλικιακές ομάδες, ιδιαίτερος στους άνδρες. Αυτό το φαινόμενο είναι ιδιαίτερης σημασίας δεδομένης της αύξησης του προσδοκίμου επιβίωσης σε όλες τις βιομηχανοποιημένες χώρες. Ενώ οι παράγοντες κινδύνου δε φαίνεται να σχετίζονται σαφώς με την ηλικία, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες υποστηρίζουν ότι πρέπει να εντατικοποιηθούν οι καμπάνιες ενημέρωσης και να εστιάσουν στους ηλικιωμένους άνδρες. Εξελίξεις στο πεδίο της γενετικής επιδημιολογίας αναμένεται να αποκαλύψουν νέα στοιχεία, να αποσαφηνίσουν την παθογένεση της νόσου και να οδηγήσουν σε νέες θεραπευτικές επιλογές.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** δερματικό μελάνωμα, επιδημιολογία, θνητότητα, επίπτωση, παράγοντες κινδύνου

## REFERENCES

1. Lasithiotakis KG, Leiter U, Gorkiewicz R et al. The incidence and mortality of cutaneous melanoma in Southern Germany: trends by anatomic site and pathologic characteristics, 1976 to 2003. *Cancer* 2006; 107:1331-1339
2. Whiteman DC, Bray CA, Siskind V et al. Changes in the incidence of cutaneous melanoma in the west of Scotland and Queensland, Australia: hope for health promotion? *Eur J Cancer Prev* 2008; 17:243-250
3. Jemal A, Devesa SS, Hartge P, Tucker MA. Recent trends in cutaneous melanoma incidence among whites in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93:678-683
4. Marrett LD, Nguyen HL, Armstrong BK. Trends in the incidence of cutaneous malignant melanoma in New South Wales, 1983-1996. *Int J Cancer* 2001; 92:457-462
5. MacKie RM, Hauschild A, Eggermont AM. Epidemiology of invasive cutaneous melanoma. *Ann Oncol* 2009; 20 Suppl 6:vi1-7
6. Purdue MP, Freeman LE, Anderson WF, Tucker MA. Recent trends in incidence of cutaneous melanoma among US Caucasian young adults. *J Invest Dermatol* 2008; 128:2905-2908
7. Ferlay J SH, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v1.2, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. In Edition Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on 10/10/2010
8. Godar DE. Worldwide increasing incidences of cutaneous malignant melanoma. *J Skin Cancer* 2011; 2011:858425
9. Bosetti C, La Vecchia C, Naldi L et al. Mortality from cutaneous malignant melanoma in Europe. Has the epidemic levelled off? *Melanoma Res* 2004; 14:301-309

10. Marcos-Gragera R, Vilar-Coromina N, Galceran J et al. Rising trends in incidence of cutaneous malignant melanoma and their future projections in Catalonia, Spain: increasing impact or future epidemic? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24:1083–1088
11. Klit A, Drejoe JB, Drzewiecki KT. Trends in the incidence of malignant melanoma in Denmark 1978-2007. Incidence on the island of Bornholm compared with the whole country incidence in Denmark. *Dan Med Bull* 2011; 58:A4229
12. Leiter U, Garbe C. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Adv Exp Med Biol* 2008; 624:89–103
13. Lasithiotakis KG, Petrakis IE, Garbe C. Cutaneous melanoma in the elderly: epidemiology, prognosis and treatment. *Melanoma Res* 2010; 20:163–170
14. World population prospects the 2006 revision highlights. New York: United Nations Publications 2007
15. Lasithiotakis K, Leiter U, Meier F et al. Age and gender are significant independent predictors of survival in primary cutaneous melanoma. *Cancer* 2008; 112:1795–1804
16. Tsai S, Balch C, Lange J. Epidemiology and treatment of melanoma in elderly patients. *Nat Rev Clin Oncol* 2010; 7:148–152
17. El Ghissassi F, Baan R, Straif K et al. A review of human carcinogens--part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10:751–752
18. Chang YM, Newton-Bishop JA, Bishop DT et al. A pooled analysis of melanocytic nevus phenotype and the risk of cutaneous melanoma at different latitudes. *Int J Cancer* 2009; 124:420–428
19. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer* 2005; 41:45–60
20. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116–1122
21. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1557–1568
22. Cust AE, Armstrong BK, Goumas C et al. Sunbed use during adolescence and early adulthood is associated with increased risk of early-onset melanoma. *Int J Cancer* 2011; 128:2425–2435
23. Koster B, Thorgaard C, Philip A, Clemmensen I. Sunbed use and campaign initiatives in the Danish population, 2007-2009: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011 [epub ahead of print]
24. Riker AI, Zea N, Trinh T. The epidemiology, prevention, and detection of melanoma. *Ochsner J* 2010; 10:56–65
25. Demko CA, Borawski EA, Debanne SM et al. Use of indoor tanning facilities by white adolescents in the United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:854–860
26. Huncharek M, Kupelnick B. Use of topical sunscreens and the risk of malignant melanoma: a meta-analysis of 9067 patients from 11 case-control studies. *Am J Public Health* 2002; 92:1173–1177
27. Dennis LK, Beane-Freeman LE, VanBeek MJ. Sunscreen use and the risk for melanoma: a quantitative review. *Ann Intern Med* 2003; 139:966–978
28. Lee TK, Rivers JK, Gallagher RP. Site-specific protective effect of broad-spectrum sunscreen on nevus development among white schoolchildren in a randomized trial. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52:786–792
29. Gallagher RP, Rivers JK, Lee TK et al. Broad-spectrum sunscreen use and the development of new nevi in white children: A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:2955–2960
30. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29:257–263
31. Marks R, Foley PA, Jolley D et al. The effect of regular sunscreen use on vitamin D levels in an Australian population. Results of a randomized controlled trial. *Arch Dermatol* 1995; 131:415–421
32. Chen P, Hu P, Xie D et al. Meta-analysis of vita-

- min D, calcium and the prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121:469–477
33. Giovannucci E, Liu Y, Rimm EB et al. Prospective study of predictors of vitamin D status and cancer incidence and mortality in men. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:451–459
34. Berwick M, Armstrong BK, Ben-Porat L et al. Sun exposure and mortality from melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:195–199
35. Downing A, Yu XQ, Newton-Bishop J, Forman D. Trends in prognostic factors and survival from cutaneous melanoma in Yorkshire, UK and New South Wales, Australia between 1993 and 2003. *Int J Cancer* 2008; 123:861–866
36. Newton-Bishop JA, Beswick S, Randerson-Moor J et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 levels are associated with breslow thickness at presentation and survival from melanoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:5439–5444
37. Randerson-Moor JA, Taylor JC, Elliott F et al. Vitamin D receptor gene polymorphisms, serum 25-hydroxyvitamin D levels, and melanoma: UK case-control comparisons and a meta-analysis of published VDR data. *Eur J Cancer* 2009; 45:3271–3281
38. Gandini S, Raimondi S, Gnagnarella P et al. Vitamin D and skin cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45:634–641
39. Asgari MM, Maruti SS, Kushi LH, White E. A cohort study of vitamin D intake and melanoma risk. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1675–1680
40. Barrett JH, Iles MM, Harland M et al. Genome-wide association study identifies three new melanoma susceptibility loci. *Nat Genet* 2011; 43:1108–1113
41. Amos CI, Wang LE, Lee JE et al. Genome-wide association study identifies novel loci predisposing to cutaneous melanoma. *Hum Mol Genet* 2011; 20:5012–5023
42. Shekar SN, Duffy DL, Youl P et al. A population-based study of Australian twins with melanoma suggests a strong genetic contribution to liability. *J Invest Dermatol* 2009; 129:2211–2219
43. Nelson AA, Tsao H. Melanoma and genetics. *Clin Dermatol* 2009; 27:46–52
44. Bishop DT, Demenais F, Goldstein AM et al. Geographical variation in the penetrance of CDKN2A mutations for melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:894–903
45. Williams PF, Olsen CM, Hayward NK, White-man DC. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: a meta-analysis and estimates of population burden. *Int J Cancer* 2011; 129:1730–1740
46. Chatzinasiou F, Lill CM, Kypreou K et al. Comprehensive field synopsis and systematic meta-analyses of genetic association studies in cutaneous melanoma. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1227–1235

# Medullary Thyroid Carcinoma: A practical approach to a composite issue

T.S. Papavramidis

*3<sup>rd</sup> Department of Surgery, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

---

## ABSTRACT

This review aims in a practical approach to the composite problem of medullary thyroid carcinomas (MTCs). To start with, there is a brief historical background followed by epidemiological data. The clinical characteristics of MTCs are then analysed distinguishing various subcategories. The histopathological data as well as the molecular biology of MTCs are presented not in an exhaustive but in an explanatory manner, in order to help surgeons to form a global picture of these tumors. Finally, the diagnostic strategies as well as the management of these tumors are exposed.

**KEY WORDS:** Thyroid carcinoma, Medullary carcinoma, MEN syndromes, Therapeutic strategies

---

## HISTORICAL ASPECTS

Hazard and his colleagues were the first that described the medullary thyroid carcinoma (MTC) as a solid non-follicular carcinoma with coexisting amyloid in the stroma in 1959<sup>1</sup>. In 1962 Sipple related MTC to pheochromocytoma<sup>2</sup>, while in 1965 Schimke and Hartmann suggested a single gene inheritance between them<sup>3</sup>. In 1966 Williams further defined the histology of the tumor proposing that the disease arose from the parafollicular C cells<sup>4</sup>, later shown to secrete calcitonin. In 1968 Steiner et al proposed that familial occurrence of MTC, pheochromocytoma and parathyroid tumors should be designated MEN-2<sup>5</sup>. Finally, in 1987 the causative RET proto-oncogene was mapped to chromosome 10, and several RET mutations

were thereafter correlated to MTC<sup>6,7</sup>.

## EPIDEMIOLOGY

The annual age-standardized incidence of all MTC was, in a study originating from the national cancer registry in Sweden, 2.1 per million inhabitants during the 70s<sup>8</sup>. During the same period MTC constituted 5.2% of all reported thyroid carcinomas in Sweden<sup>8</sup>. Data from the thyroid cancer registry in Japan showed 1.55% of MTCs among the patients with thyroid malignancies during the same period. It is generally accepted that MTC compromises 1.5 to 10% of all thyroid

---

### Correspondence:

Theodossis S. Papavramidis, 6 Aigaiou str., 54655 Thessaloniki, Greece,  
tel.: +30 6944536972, e-mail: papavramidis@hotmail.com

cancers<sup>8-11</sup>. Medullary thyroid carcinoma presents, in contrast to papillary and follicular thyroid carcinomas, no difference in the distribution between females and males<sup>9-11</sup>.

The sporadic forms of MTC (75-80% of the cases) present an even distribution in the registries of various countries speaking against any environmental factors as causative agents<sup>8</sup>. On the other hand, the hereditary forms (20-25% of the cases) are more confined to certain regions, reflecting the location of identified families and the differences in the screening activity<sup>8,12</sup>.

## CLINICAL FEATURES

MTC can occur in two different settings and therefore its clinical features are dependent of these settings: (i) in sporadic form, and (ii) as a component in a hereditary disease called multiple endocrine neoplasia 2 (MEN-2). This later was described by Sipple<sup>2</sup> and includes three disorders: (a) familial MTC (fMTC), (b) MEN-2A, and (c) MEN-2B<sup>13-15</sup>.

### i) Sporadic form (sMTC)

Sporadic MTC is usually a slow growing tumor with an indolent clinical course<sup>16,17</sup>. The most common clinical presentation of sMTC is a solitary thyroid nodule. Other simultaneous symptoms such as diarrhoea and or a flushing syndrome are usually related to advanced metastatic disease. Patients with clinical palpable thyroid disease very frequently have regional node metastasis (up to 90%)<sup>18,19</sup>. At the time of diagnosis, regional lymph nodes are involved in over 50% of the patients with distal metastasis occurring in 10 to 20%<sup>20,21</sup>.

### ii) Hereditary disease

The hereditary form might be suspected on the basis of a positive family history or the association with other endocrine neoplasia or other related syndromes. The evaluation of the thyroid nodule is performed the same way in hereditary forms as in sporadic forms, but further investigations

to exclude coexisting adrenal and parathyroid disease are mandatory in the hereditary forms<sup>9</sup>. MEN associated MTC is bilateral and multicentric, and it is usually preceded by multifocal C-cell hyperplasia<sup>22</sup>.

### a. Familial MTC (fMTC) (5-15% of hereditary MTC)

Familial non-MEN MTC is inherited as an autosomal dominant disease. It appears typically in the fourth decade of life and has a relatively indolent course. Their clinical course is much similar to this of the sporadic disease. The major difference between the clinical features of those two variants is the low probability that fMTC has to present regional lymph node involvement<sup>23</sup>.

### b. MTC in MEN-2A (80-90% of hereditary MTC)

In MEN-2A, also known as Sipple's syndrome, MTC is usually the first neoplasm to present. Those patients will develop pheochromocytoma in about 50% and hyperparathyroidism in 10 to 30% of the cases<sup>5</sup>. MEN-2A presents usually in the 3<sup>rd</sup> decade of life. If the diagnosis of MEN-2A is made through identification of a thyroid mass, regional lymph nodes are positive in nearly 50%<sup>24</sup>. Distant metastasis is present in 20% of MEN-2A patients with clinically palpable MTC<sup>25</sup>. When MEN-2A patients develop pheochromocytoma or hyperparathyroidism, these abnormalities typically occur after MTC presentation. Two forms of MEN-2A have been described: (i) the first is associated with a pruritic dermatologic condition called cutaneous lichen amyloidosis; (ii) the second form is associated with Hirschprung's disease<sup>19</sup>.

### c. MTC in MEN-2B (5-10% of hereditary MTC)

MEN-2B syndrome is characterized by MTC, marfanoid body habitus, pheochromocytoma, and multiple mucosal and intestinal neuromata. This syndrome becomes clinically evident as early as the first decade of life, typically through recognition of unique habitus or thyroid mass. These patients have distinctive facial features such as thickened oral and labial mucosa, prominent

corneal nerves, and high, arched palate. In general MEN-2B is associated with marfanoid features, von Hippel Lindau disease and neuromas. As with MEN-2A, pheochromocytoma develops in approximately 50% of the patients<sup>19</sup>. This subtype of MTC is believed to represent the most virulent form of MTC as compared to sporadic and the other inherited types<sup>26</sup>.

## HISTOPATHOLOGICAL ASPECTS

MTC is a malignancy of the parafollicular C cells of the thyroid. The C cells are of neural crest origin and migrate to the ultimobranchial body and are incorporated into the thyroid when the ultimobranchial body fuses with the median thyroid anlage. C cells are located throughout the thyroid gland, but the majority of C cells are located at the junction of the upper third and lower two thirds of the thyroid gland; hence, this is the most common location of MTC. C cells secrete a variety of peptides and hormones, with calcitonin being the most common. Serum calcitonin levels are elevated in patients with MTC and can be used to confirm the diagnosis as well as to follow patients longitudinally for recurrence.

The typical MTC presents as a firm, gray-white mass, usually well demarcated and sometimes encapsulated. The C cells comprise about 0.1% of the thyroid epithelial cells<sup>27</sup>. The C cells are located within individual follicles, being sandwiched between the basal membrane and the follicular membrane either as single cells or in small groups. The tumor may grow in trabecular sheets or in insular nests, separated by fibrous tissue. The C cell hyperplasia includes focal, diffuse, and nodular hyperplasia. Nodular hyperplasia is present when the lumen of the follicle is obliterated by proliferating C cells. Early MTC represents the stage when C cells break through the basal membrane and invade the interstitium<sup>27,28</sup>. The size of MTC at clinical presentation may vary from a few mm to a large tumor extending from the mandible to the mediastinum. In hereditary MTC the tumors

are often bilateral and multicentric and associated with bilateral C cell hyperplasia.

Microscopically, MTC is characterized by uniform polygonal cells with finely granular eosinophilic cytoplasm and central nuclei. C cell hyperplasia is associated with MTC, being the precursor lesion in malignant transformation to MTC<sup>9</sup>. Amyloid may occur in the stroma but is no prerequisite for the diagnosis. The method to establish the diagnosis is immunocytochemical staining for calcitonin, but the tumor also stains for the carcinoembryonic antigen and chromogranin A and several other substances such as histaminase, ACTH, cGRP, CRF VIP etc. Deposits of calcium in the stroma can occur in the primary tumor as well as in its metastasis. Mixed tumor variants MTC-follicular or MTC-papillary are rare<sup>29</sup>. Except for bilaterality and multicentricity, there are no histological or histochemical differences between hereditary and sporadic MTC.

## MOLECULAR BIOLOGY

Molecular biology finding in MTCs corresponds quite well with the different clinical forms of the disease (sporadic or hereditary). MEN 2-associated MTC is, as mentioned previously, bilateral and multicentric. Usually, a conditioned named multifocal C cell hyperplasia precedes carcinoma formation<sup>22</sup>. MEN 2-associated-MTC is a syndrome with dominant autosomal inheritance, a variable expression pattern, and almost complete penetrance of the REarranged during Transfection (RET) gene mutation. RET is mutated in more than 95% of MEN 2 families and in roughly 50% of sporadic MTCs. This clearly demonstrates the genetic implication of RET in the core of the process of carcinogenesis. The clinical classification of these has been established based on the spectrum of germ-line mutations detected along different exons of the proto-oncogene RET<sup>30,31</sup>.

A hallmark of MTC is the association with RET which is involved in cell signaling and regulation of the production of proteins. Mutations in specific



regions of the RET gene have been described in MTC, and these occur in both the sporadic and hereditary forms of the disease<sup>32,33</sup>. Subsequent work pinpointed mutations on chromosome 10, followed by the identification of germ-line mutations in the RET proto-oncogene, located at 10q11.2 near the centromere and including 21 exons<sup>34</sup>. Before proceeding, it would be of interest to examine the physiologic role of RET. This proto-oncogene encodes a single-pass plasma-membrane-bound receptor tyrosine kinase that is mainly expressed in precursor cells of the neural crest and urogenital tract, with key roles in cell growth, differentiation and survival. RET is essential for the early development of the sympathetic, parasympathetic and enteric nervous systems, the kidney and spermatogenesis<sup>35</sup>. The role of RET is the one that justifies the theory that MTCs are in reality neuroendocrine tumors of the thyroid. RET protein, in the extracellular domain, contains 4 Calcium-dependent cell adhesion (cadherin)-like domains and a juxtamembrane cysteine rich region<sup>36</sup>. The intracellular region includes 2 tyrosine kinase subdomains (TK1 and TK2) that are involved in the activation of several intracellular signal transduction pathways. There are 3 different splicing variants of the carboxy-terminal tail of RET carrying 9 (RET9-short isoform), 43 (RET43-middle isoform) and 51 (RET51-long isoform) distinct amino acids. RET9 and RET51, which comprise 1,072 and 1,114 amino acids, respectively, are the main isoforms *in vivo*<sup>35</sup>. There are four ligands and co-receptors of the RET receptor. The ligands are the glial cell-line-derived neurotrophic factor (GDNF), neurturin, artemin and persephin<sup>37</sup>. RET is activated by each ligand through specific glycosyl-phosphatidylinositol-anchored co-receptors (GFR $\alpha$ 1-4). The RET tyrosine kinase domain is a dimer under unstimulated conditions in which the substrate-binding site of each monomer is occluded by the contralateral one. Interaction of one of the 4 GDNFs with its specific GFR $\alpha$  co-receptor probably causes a conformational change that favors the formation of active dimers,

which leads to autophosphorylation at specific tyrosine residues in the intracellular domain and relieves the trans-inhibition<sup>38</sup>. RET9 and RET43 contain 16 tyrosine residues, while RET51 has 2 additional tyrosines in the C-terminal end. These phosphorylated tyrosines serve as docking sites for a number of transduction molecules which activate downstream signaling pathways. Of these specific phosphorylation sites, Tyr1062 is crucially important in the activation of major intracellular signaling pathways<sup>35</sup>. Tyr1062 is a multidocking site for various adaptor proteins such as downstream of kinase (DOK) 1/4/5, Enigma, SH3 and multiple ankyrin repeat domains 3 (SHANK3), Src-homology collagen (Shc), ShcC (also named as Rai), fibroblast growth factor receptor substrate 2 (FRS2), insulin receptor substrate 1/2, ERK5, MAPK, phosphoinositide-dependent kinase 5 (CDK5), and PKC isoforms<sup>39</sup>. The activation of Ras/ERK, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/Akt, p38 mitogen-activated protein kinase and c-Jun N-terminal kinase (JNK) pathways, which are predominantly responsible for cell proliferation and differentiation, occurs mainly through Tyr1062<sup>35</sup>. Therefore, mutations in the RET proto-oncogene lead C cells to uncontrolled proliferation, hyperplasia and carcinogenesis. However, the intrafamilial and interfamilial phenotypic variability concerning the age of onset and tumor spectrum suggest that more genetic modifying factors exist<sup>40</sup>.

On the other hand, the few MEN-2 families negative for RET mutations that have been described and the 50% of sporadic MTCs that do not carry RET mutations, suggest the existence of additional loci implied to MTC<sup>41</sup>. In those cases MTCs behave as a complex (or multifactorial) disease, probably caused by multiple common genetic variants in different susceptibility genes commonly known as "low-penetrance genes". Although linkage analysis has been very successful in the identification of genes responsible for Mendelian diseases in the last few decades, its application to complex diseases has had limited

success<sup>42</sup>. Most of the studies aiming to identify low penetrance genes for sporadic MTC (sMTC) have been case control in design, with a relatively small number of subjects and few genes included in the analyses<sup>43-45</sup>. Research aiming to identify low penetrance genes in RET-negative MTCs has identified seven low-penetrance genes<sup>46</sup>. In STAT1, AURKA and BCL2 genes, an individual single nucleotide polymorphism (SNP) was significantly associated with sMTCs in most series in the literature<sup>46</sup>. For all three of these genes plus COMT, CDKN2B, and CDK6, individual SNPs were associated with sMTC. The seventh gene (HRAS) could not be genotyped in the British series but was identified as a low-penetrance gene because both an individual SNP and haplotypes were associated with sMTC in Spanish series<sup>46</sup>. The biologic significance of the seven above-mentioned genes is well-known. Both STAT1 and BCL2 are involved in apoptosis regulation and directly linked to the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-AKT-nuclear factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) pathway, a signaling cascade downstream of RET<sup>47,48</sup>. The AURKA gene plays a role in the development and invasiveness of neoplasias both in human and in mouse<sup>49,50</sup>. The CDKN2B promoter showed positive association with a SNP that potentially alters the binding of PAX6, a transcription factor participating in the development of neuroendocrine tissue<sup>51</sup>. HRAS and CDK6 are related to CDKN2B, the former through signaling mechanisms and the latter through its involvement in cell cycle regulation. Little is known about how the function of COMT might be related to the development of MTC, but its implication in sMTC formation is indisputable.

## DIAGNOSTIC WORKUP

### Before primary operation

A palpable nodule or a multinodular goiter is usually present and a classical workup for thyroid disease is then performed. In all cases, direct or indirect laryngoscopy should be performed. In most cases, fine needle biopsy will provide a de-

finite diagnosis before surgery; however MTC may also be diagnosed after surgery in patients with multinodular goiter and multiple nodules, not all of which will have been biopsied.

When initial cytopathologic diagnosis confirms malignancy, but cannot subtype that malignancy, thyroglobulin negative and calcitonin positive immunohistochemical staining makes the diagnosis of MTC. Cytological suspicion of MTC should be followed by measurement of serum calcitonin levels. Some groups<sup>52,53</sup> recommend routine calcitonin screening for all patients when presenting with thyroid nodules and multinodular goiter, providing another means of clinical presentation.

In terms of regional radiographic evaluation, thyroid ultrasound and neck CT scanning should be performed. Concerning distant metastatic preoperative workup, a chest CT scan (for lung metastasis), and an abdominal MRI scan (for liver metastasis) should be performed, and consideration for bone scanning should be taken.

All patients suspected of having MTC should have a basal calcitonin drawn. Keep in mind that only 60-70% of patients presenting have elevation of basal calcitonin level<sup>20</sup>. In general, the higher the calcitonin levels the greater the tumor burden and, according to some authors, the lower the chance for cure<sup>54,55</sup>. CEA is a useful marker to monitor disease status along with calcitonin postoperatively and should be drawn preoperatively. All patients suspected of having MTC should have parathyroid function evaluated with calcium albumin, phosphate and intact PTH level. Similarly, a 24-hour urine for catecholamines, VMA and metanephrines must be obtained to rule out pheochromocytoma. If urine tests are positive, abdominal radiographic evaluation for pheochromocytoma should be aggressively pursued preoperatively. The physician should keep in mind that up to one-third of patients thought to have sporadic disease preoperatively are ultimately diagnosed with inherited forms.

Moreover, it is recommended that routine RET mutation analysis should be performed on all "apparently sporadic" cases of MTC where the preva-

lence of familial disease is reported to be between 6% and 25%<sup>56,57</sup>. Screening for RET gene mutations allows the early discovery of gene carriers, who can then be treated with prophylactic thyroidectomy, providing the only chance of definitive cure of this potentially lethal thyroid disease<sup>58,59</sup>. Over 20 RET codon mutations have now been described and specific genotype-phenotype correlations are allowing for more tailored approaches to surgical treatment and timing of surgery for patients with MTC<sup>60</sup>. Likewise all at-risk members of known MEN 2 kindred should have genetic testing. Hereditary MTC has an autosomal dominant pattern of inheritance<sup>61</sup>. The penetrance of RET mutations is close to 100%, which means that all gene heterozygous carriers will eventually develop MTC<sup>62</sup>. Genetic testing also allows for the exclusion of pheochromocytoma and hyperparathyroidism, both of which are found in MEN 2. It is important the diagnosis is excluded in all cases of MTC prior to surgery with either a negative genetic screening or by measuring catecholamines as well as serum calcium and PTH.

### **Before repeat operation**

Before repeat operation an investigation of the vocal cord movements is obligatory, because the finding of a palsy of an inferior laryngeal nerve will influence the design of the operation towards a less radical operation to the non-affected side. Before surgery for persistent or recurrent MTC, the localization of the tumor and possible metastasis should be clarified. Fine needle aspiration biopsy should follow all suspect lesions of the neck. Scintigraphy can be a useful instrument for the localization of metastasis with a discriminative capability of up to 0.5cm<sup>63</sup>. PET scan is also used, during the last years, for repeat operation in order to spot the residual/metastatic tumors.

## **MANAGEMENT**

### **Surgical**

Complete surgical resection comprising in most

cases total thyroidectomy with central lymph node dissection at an early stage of the disease is the only potential cure for MTC<sup>64</sup>. The fact that MTC is multicentric in 90% of patients with hereditary forms and in 20% of patients with the sporadic form of the disease, urges for total thyroidectomy and central lymph node dissection as the minimum appropriate treatment.

The surgical treatment for MTC is influenced by several factors. First the clinical course of MTC is usually more aggressive than that of non-medullary differentiated thyroid cancer, with high rates of recurrence and mortality, especially in young patients. More than 50% of the patients with MTC will have persistent disease, despite the initial total thyroidectomy, manifested as elevated postoperative calcitonin levels<sup>65</sup>. Secondly, nodal metastases are present in more than 70% of patients with palpable disease<sup>66</sup>. When a more than 1cm tumor and/or positive central lymph nodes exist an ipsilateral lateral neck dissection should be added, while when bilateral tumors or lymph nodes are present then bilateral neck dissection should be performed<sup>67</sup>.

The surgical management of patients with MTC continues to evolve, largely based on the way in which it is diagnosed. Since the mid-1990s, genetic testing for mutations in the RET proto-oncogene has allowed earlier diagnosis of at-risk family members for the familial forms of MTC. RET mutation carriers are now offered prophylactic surgery before the development of MTC, the age of surgery being determined by risk<sup>8</sup>.

### **Non Surgical**

As mentioned previously, MTC cells do not take up radioactive iodine, and therefore radiotherapy is ineffective<sup>68</sup>. In parallel, traditional schemes of chemotherapy are all also proven fruitless in treating MTCs<sup>68</sup>. However, research nowadays focuses on other alternative chemotherapeutic targets notably tyrosine kinase inhibitors and other signal transduction pathways implicated as contributing to the growth and hormone produc-

tion of MTC tumors.

Hope was born when a new class of drugs that act as tyrosine kinase inhibitors was discovered. The first commercially available was imatinib mesylate, which has been used successfully in the treatment of chronic myelogenous leukemia and gastrointestinal stromal tumors, however initial trials in MTC showed limited efficacy<sup>69</sup>. Many of the tyrosine kinase inhibitors that are now being investigated inhibit multiple receptors, including RET, the epidermal growth factor receptor, and vascular endothelial growth factor (VEGF). Vandetanib, a RET inhibitor, is currently being evaluated in a multicenter phase II clinical trial for patients with hereditary MTC. Preliminary results have been presented in abstract form and reveal a 20% partial response rate and a 30% stable response rate by CT imaging, with a dramatic decrease in tumor markers<sup>70</sup>. Motesanib diphosphate -another multikinase inhibitor- targets the VEGF, platelet-derived growth factor, RET, and Kit receptors. It is currently evaluated in advanced MTC. Interestingly, many of these new therapies lead to dramatic reductions in calcitonin levels almost immediately, suggesting that tumor markers may not be a reliable way to monitor tumor response to therapy<sup>71</sup>.

Several signal transduction pathways have been implicated as contributing to the growth and hormone production of MTC tumors. These include the PI3K-Akt, MAPK, and Notch-1-hairy enhancer of split (HES)-1-achaete-scute complex like (ASCL)-1 signaling pathway, and the glycogen synthase kinase-3 (GSK-3) pathway<sup>71</sup>. Thus, a potential therapeutic target could be manipulation of these various cellular signaling pathways.

In specific, for these various pathways the following data are evidence based. Inhibition of the PI3K-Akt pathway by LY294002 (a well-known inhibitor) resulted in a reduction in MTC cellular growth and neuroendocrine tumor markers. The reduction in growth is mediated by apoptosis<sup>72</sup>. In addition, an Akt inhibitor, KP372-1, has been shown to inhibit cell proliferation and induce

apoptosis in thyroid cancer cells<sup>73</sup>. Concerning the Notch-1-HES-1-ASCL-1 Signaling Pathway, activation of doxycycline-inducible Notch-1 in MTC cells significantly reduced the growth of MTC cells, and the growth reduction was dependent on the level of Notch-1 protein<sup>74</sup>. Notch-1 also regulates the calcitonin level in a dose-dependent manner. Furthermore, the levels of reduction in growth and hormone production depend on the amount of Notch-1 protein present in the cell<sup>74</sup>. These observations clearly demonstrate that Notch-1 signaling pathway proteins are conserved in MTC cells and support the idea that activation of Notch-1 signaling may be a potential target to treat patients with MTC tumors. As far as it concerns the Raf-1-Mitogen-Activated Extracellular Protein Kinase-ERK Pathway, its activation in MTC cells by expression of estradiol-inducible estrogen receptor fused with the catalytic domain of the Raf-1 fusion protein led to a reduction in calcitonin and chromogranin A<sup>75</sup>, and most importantly, led to a significant growth suppression<sup>76</sup>. Finally, recently it has been shown that inactivation of GSK-3<sub>β</sub> with lithium chloride resulted in MTC differentiation and cell growth inhibition<sup>74</sup>.

## PROGNOSIS

For MTCs both the cure and survival of these patients are affected by early diagnosis<sup>77</sup>. A cure can be achieved in most patients with MTC who do not have lymph node (LN) and distant metastases. Age at diagnosis, tumor node metastasis stage, and TNM staging are independent predictors of survival. For patients (other than patients with MEN 2B), under 45 years of age at the time of diagnosis with MTC confined to the thyroid, the 10 year-survival is close to 100%<sup>78</sup>. It is now well-accepted that fMTC has the most favorable prognosis, followed by MEN-2A which has a better survival rate than sporadic disease, while MEN-2B is known to be the most aggressive form of MTC<sup>79</sup>. The presence of LN metastases adversely affects the possibility of a biochemical cure and of survival<sup>80</sup>.

Multifocal disease is associated with an increased risk of capsular and extrathyroidal invasion; the presence of LN metastases in patients with MTC and in patients with PTC portends a worse prognosis. Additionally, in both groups, multifocality is a predictor of LN metastases<sup>81</sup>. The presence of central LN metastases also increases the risk of lateral LN involvement<sup>82</sup>. Finally, Cavalheiro et al have recently observed a correlation between prognosis and the immunohistochemical expressions of metalloproteinases—enzymes related to the extracellular matrix and basement membrane degradation—in MTC surgical specimens<sup>83,84</sup>.

Ten-year survival rates are generally below 80%<sup>85</sup>, but survival rates of about 50% has also been reported<sup>86,87</sup>. Medullary thyroid cancer (MTC) accounts for fewer than 10% of all incident cases of thyroid malignancy but a disproportionately

greater number (13.4%) of thyroid cancer-related deaths<sup>88</sup>.

## CONCLUSION

Medullary thyroid carcinoma is in fact a neuroendocrine tumor localized in the thyroid gland. It is encountered either in a sporadic or in a hereditary mode. Genetic screening permits early diagnosis and prophylactic treatment in all familial forms of MTC. On the other hand, sporadic cases are treated with thyroidectomy and lymph node excision (prophylactic or curative). New chemotherapeutic drugs targeting tyrosine kinase inhibitors and other signaling pathways are explored hoping to confront the cases when surgical treatment is not radical or when recurrence is observed.

---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς: Μία πρακτική προσέγγιση σε ένα σύνθετο ζήτημα

Τ.Σ. Παπαβραμίδης

3<sup>ο</sup> Χειρουργικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Πρόκειται για μια πρακτική προσέγγιση στο σύνθετο ζήτημα των μυελοειδών καρκινωμάτων του θυρεοειδούς αδένου (ΜΚΘΑ). Η παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση περιλαμβάνει κατ'αρχήν μία βραχεία ιστορική αναδρομή και ακολουθούν επιδημιολογικά στοιχεία που αφορούν στα ΜΚΘΑ. Στη συνέχεια γίνεται μία ανάλυση των κλινικών χαρακτηριστικών των ΜΚΘΑ διαχωρίζοντας τις σποραδικές από τις οικογενείς μορφές. Τα ιστολογικά αλλά και μοριακά χαρακτηριστικά των ΜΚΘΑ παρουσιάζονται με σκοπό την ανάπτυξη από τον χειρουργό μίας εποπτικής γενικής εικόνας. Τέλος, παρουσιάζονται οι διαγνωστικές στρατηγικές καθώς και οι στρατηγικές αντιμετώπισης των ΜΚΘΑ.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Θυρεοειδικό καρκίνωμα, Μυελοειδές καρκίνωμα, Σύνδρομο MEN, Θεραπευτικές στρατηγικές

---

## REFERENCES

1. Hazard JB, Hawk WA, Crile G. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid. A clinico-pathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 1959, 19:152–161
2. Sipple JH. The association of pheochromocytoma with carcinoma of the thyroid gland *Am J Med* 1961, 163–166
3. Schimke RN, Hartmann WF. Familial amyloid-producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity. *Ann Intern Med* 1965, 63:1027–1039
4. Williams ED. Histogenesis of medullary carcinoma of the thyroid. *J Clin Pathol* 1966, 19:114–118
5. Steiner AL, Goodman AD, Powers SR. Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary

- thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease, multiple endocrine neoplasia type 2. *Medicine* 1968, 47:371-409
6. Simpson NE, Kidd JR, Jackson CE et al. Assignment of multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10 by linkage. *Nature* 1987, 328:528-530
  7. Mathew CG, Chin KS, Easton DF et al. A linked genetic marker for multiple endocrine neoplasia type 2A on chromosome 10. *Nature* 1987, 328:527-528
  8. Tisell LE, Ahlman. Medullary Thyroid Carcinoma. In Schwartz AE, Pertsemlidis D, Ganger M (eds). *Endocrine Surgery*. New York: Marcel Decker 2004:141-155
  9. Lundgren CI, Delbridge L, Learoyd D, Robinson B. Surgical approach to medullary cancer. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007, 51:818-824
  10. Bhattacharyya N. A population-based analysis of survival factors in differentiated and medullary thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003, 128:115-123
  11. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH et al. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. *J Am Coll Surg* 2005, 200:890-896
  12. Day N, Oakes S, Luben R et al. EPIC-Norfolk: study design and characteristics of the cohort. *European Prospective Investigation of Cancer. Br J Cancer* 1999, 80 Suppl1:95-103
  13. Marx SJ. Molecular genetics of multiple endocrine neoplasia types 1 and 2. *Nature Rev Cancer* 2005, 5:367-375
  14. Elisei R, Cosci B, Romei C et al. RET exon 11 (G691S) polymorphism is significantly more frequent in sporadic medullary thyroid carcinoma than in the general population. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:3579-3584
  15. Zbuk KM, Eng C. Cancer phenomics: RET and PTEN as illustrative models. *Nature Rev Cancer* 2007, 7:35-45
  16. Bergholm U, Bergstrom R, Ekbom A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997, 79:132-138
  17. Gulben K, Berberoglu U, Boyabatli M. Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2006, 30:84-90
  18. Block MA. Clinical characteristics distinguishing hereditary from sporadic MTC. *Arch Surg* 1980, 115:142-148
  19. Gagel RF, Cote G, Martins BM et al. Clinical use of molecular information in the management of multiple endocrine neoplasia type IIa. *J Intern Med* 1995, 238:333-341
  20. Saad MF, Ordonez NG, Rashid RK et al. Medullary thyroid carcinoma: a study of the clinical features and prognostic factors in 161 patients. *Medicine* 1984, 63:319-342
  21. Kkudo K, Carney JR, Sizemore GW. Medullary carcinoma of the thyroid: biologic behavior of the sporadic and familial neoplasm. *Cancer* 1985, 55:2818-2821
  22. Gagel FR, Marx SJ. Multiple endocrine neoplasia. In Williams Textbook of Endocrinology, 10 edn, Eds PR Larsen, H Kronenberg, S Melmed & K Polonsky. Philadelphia: Saunders, Elsevier Science, 2003:1717-1762
  23. Randolph GW. Medullary carcinoma of the thyroid. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 1997, 5:55-68
  24. Cance WG, Wells SA. MEN type IIa. *Curr Prob Surg* 1985, 22:7-56
  25. Bergholm U, Adami HO, Bergstrom R. Clinical characteristics in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 1989, 63:1196-1204
  26. O'Riordain D, O'Brien T, Crotty T et al. Multiple endocrine neoplasia type IIb: more than an endocrine disorder. *Surgery* 1995, 118:936-942
  27. Wolfe HJ, DeLellis RA. Familial medullary thyroid carcinoma and C-cell hyperplasia. *Clin Endocrinol Metab* 1981, 10:351-365
  28. DeLellis RA, Nunnemacher G, Wolfe HJ. C-cell hyperplasia an ultrastructural analysis. *Lab Invest* 1977, 36:237-248
  29. Volante M, Papotti M, Roth J et al. Mixed medullary-follicular thyroid carcinoma. Molecular evidence for a dual origin of tumor components. *Am J Pathol* 1999, 155:1449-1509
  30. Mulligan LM, Kwok JB, Healey CS et al. Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Nature*

- 1993, 363:458–460
31. Ponder BA, Smith D. The MEN II syndromes and the role of the ret proto-oncogene. *Adv Cancer Res* 1996, 70:179–222
  32. Eng C. RET proto-oncogene in the development of human cancer. *J Clin Oncol* 1999, 17:380–393
  33. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996, 276:1575–1579
  34. Pasini B, Hofstra RM, Yin L et al. The physical map of the human RET proto-oncogene. *Oncogene* 1995, 11:1737–1743
  35. de Groot JW, Links TP, Plukker JT, Lips CJ, Hofstra RM. RET as a diagnostic and therapeutic target in sporadic and hereditary endocrine tumors. *Endocr Rev* 2006, 27:535–560
  36. Airaksinen MS, Saarma M. The GDNF family: signaling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci* 2002, 3:383–394
  37. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Perrier ND et al. RET proto-oncogene: a review and update of genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid cancer and associated endocrine tumors. *Thyroid* 2005, 15:531–544
  38. Castellone MD, Santoro M. Dysregulated RET signaling in thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008, 37:363–374
  39. Segouffin-Cariou C, Billaud M. Transforming ability of MEN2A-RET requires activation of the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT signaling pathway. *J Biol Chem* 2000, 275:3568–3576
  40. Ponder BA. The phenotypes associated with ret mutations in the multiple endocrine neoplasia type 2 syndrome. *Cancer Res* 1999, 59:1736–1741s, discussion 1742s
  41. Montero-Conde C, Ruiz-Llorente S, González-Albarran O et al. Identification of a candidate chromosomal region using a SNP linkage panel suggests a second locus responsible for non-RET MEN2 families. *Hormone Research* 2007, 68:6–7
  42. Risch NJ. Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 2000, 405:847–856
  43. Robledo M, Gil L, Pollan M et al. Polymorphisms G691S/S904S of RET as genetic modifiers of MEN 2A. *Cancer Res* 2003, 63:1814–1817
  44. Borrego S, Fernandez RM, Dziema H et al. Evaluation of germline sequence variants of GFRA1, GFRA2, and GFRA3 genes in a cohort of Spanish patients with sporadic medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2002, 12:1017–1022
  45. Cebrian A, Lesueur F, Martin S et al. Polymorphisms in the initiators of RET (rearranged during transfection) signaling pathway and susceptibility to sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90:6268–6274
  46. Ruiz-Llorente S, Montero-Conde C, Milne RL et al. Association study of 69 genes in the ret pathway identifies low-penetrance loci in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Cancer Res* 2007, 67:9561–9567
  47. Manie S, Santoro M, Fusco A, Billaud M. The RET receptor: function in development and dysfunction in congenital malformation. *Trends Genet* 2001, 17:580–589
  48. Takahashi M. The GDNF/RET signaling pathway and human diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2001, 12:361–373
  49. Ewart-Toland A, Briassouli P, de Koning JP et al. Identification of Stk6/STK15 as a candidate lowpenetrance tumor-susceptibility gene in mouse and human. *Nat Genet* 2003, 34: 403–412
  50. Ewart-Toland A, Dai Q, Gao YT et al. Aurora-A/STK15 T+91A is a general low penetrance cancer susceptibility gene: a meta-analysis of multiple cancer types. *Carcinogenesis* 2005, 26:1368–1373
  51. Chi N, Epstein JA. Getting your Pax straight: Pax proteins in development and disease. *Trends Genet* 2002, 18:41–47
  52. Mirallie E, Iacobone M, Sebag F, Henry JF. Results of surgical treatment of sporadic medullary thyroid carcinoma following routine measurement of serum calcitonin. *Eur J Surg Oncol* 2004, 30:790–795
  53. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin

- levels. *World J Surg* 2002, 26:886–890.
54. Olson JE, Hughes J, Alpern HD. Family members of patients with sporadic medullary thyroid carcinoma must be screened for hereditary disease. *Surgery* 1992, 112:1074-8, discussion 1078–1079
  55. Wells SA Jr, Aylin SB, Johnsrude IS et al. Thyroid venous catheterization in the early diagnosis of familial medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 1982, 196:505–511
  56. Wohllk N, Cote GJ, Bugalho MM et al. Relevance of RET proto-oncogene mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996, 81:3740–3745
  57. Eng C, Mulligan LM, Smith DP et al. Low frequency of germline mutations in the RET protooncogene in patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995, 43:123–127
  58. Pacini F, Romei C, Miccoli P, et al. Early treatment of hereditary medullary thyroid carcinoma after attribution of multiple endocrine neoplasia type 2 gene carrier status by screening for ret gene mutations. *Surgery* 1995, 118:1031–1035
  59. Cote GJ, Gagel RF. Lessons learned from the management of a rare genetic cancer. *N Engl J Med* 2003, 349:1566–1568
  60. Machens A, Ukkat J, Brauckhoff M et al. Advances in the management of hereditary medullary thyroid cancer. *J Intern Med* 2005, 257:50–59
  61. Ogilvie JB, Kebebew E. Indication and timing of thyroid surgery for patients with hereditary medullary thyroid cancer syndromes. *J Natl Compr Canc Netw* 2006, 4:139–147
  62. Pinchera AE. Medullary thyroid cancer: diagnosis and management. In: Mazzaferri EL (ed). *Practical Management of Thyroid Cancer*. London: Springer-Verlag, 2006:255–273
  63. Tisell LE, Ahlman H, Wandberg B et al. Somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma. *Br J Surg* 1997, 84:543–554
  64. Chen H, Roberts JR, Ball DW et al. Effective long-term palliation of symptomatic, incurable metastatic medullary thyroid cancer by operative resection. *Ann Surg* 1998, 227:887–895
  65. Hahm JR, Lee MS, Min YK et al. Routine measurement of serum calcitonin is useful for early detection of medullary thyroid carcinoma in patients with nodular thyroid diseases. *Thyroid* 2001, 11:73–80
  66. Moley JF, DeBenedetti MK. Patterns of nodal metastases in palpable medullary thyroid carcinoma: recommendations for extent of node dissection. *Ann Surg* 1999, 229:880–887, discussion 887–888
  67. Scollo C, Baudin E, Travagli JP et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88:2070–2075.
  68. Nocera M, Baudin E, Pellegriti G, Cailleux AF, Mechelany-Corone C, Schlumberger M. Treatment of advanced medullary thyroid cancer with an alternating combination of doxorubicin-streptozocin and 5 FU-dacarbazine. Groupe d'Etude des Tumeurs a Calcitonine (GETC). *Br J Cancer* 2000, 83:715–718
  69. de Groot JW, Zonnenberg BA, van Ufford-Manesse PQ et al. A phase II trial of imatinib therapy for metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:3466–3469
  70. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF et al. Vandetanib in metastatic hereditary medullary thyroid cancer: Follow-up results of an open-label phase II trial. *J Clin Oncol* 2007, 25(18 suppl):6018
  71. Sippel RS, Kunnimalaiyaan M, Chen H. Current management of medullary thyroid cancer. *The Oncologist* 2008, 13:539–547
  72. Kunnimalaiyaan M, Ndiaye M, Chen H. Apoptosis-mediated medullary thyroid cancer growth suppression by the PI3K inhibitor LY294002. *Surgery* 2006, 140:1009–1014, discussion 1014–1015
  73. Mandal M, Kim S, Younes MN et al. The Akt inhibitor KP372–1 suppresses Akt activity and cell proliferation and induces apoptosis in thyroid cancer cells. *Br J Cancer* 2005, 92:1899–1905
  74. Kunnimalaiyaan M, Vaccaro AM, Ndiaye MA et al. Overexpression of the NOTCH1 intracellular domain inhibits cell proliferation and alters the neuroendocrine phenotype of medullary thyroid cancer cells. *J Biol Chem* 2006, 281:39819–39830
  75. Sippel RS, Carpenter JE, Kunnimalaiyaan M et



- al. The role of human achaete-scute homolog-1 in medullary thyroid cancer cells. *Surgery* 2003, 134:866–871, discussion 871–873
76. Park JI, Strock CJ, Ball DW et al. The Ras/Raf/MEK/extracellular signalregulated kinase pathway induces autocrine-paracrine growth inhibition via the leukemia inhibitory factor/JAK/STAT pathway. *Mol Cell Biol* 2003, 23:543–554
77. Elisei R, Bottici V, Luchetti F et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004, 89:163–168
78. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Medullary thyroid carcinoma: clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 2000, 88:1139–1148
79. Fardon JR, Leight GS, Dilley WG et al. Familial medullary thyroid carcinoma without associated endocrinopathies: a distinct clinical entity. *Br J Surg* 1986, 73:278–281
80. Boostrom SY, Grant CS, Thompson GB et al. Need for a revised staging consensus in medullary thyroid carcinoma. *Arch Surg* 2009, 144:663–669
81. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Increased risk of lymph node metastasis in multifocal hereditary and sporadic medullary thyroid cancer. *World J Surg* 2007, 31:1960–1965
82. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Brit J Surg* 2008, 95:586–591
83. Cavalheiro BG, Junqueira CR, Brandão LG. Expression of matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) and tissue inhibitor of metalloproteinase 2 (TIMP-2) in medullary thyroid carcinoma: prognostic implications. *Thyroid*. 2008, 18:865–871
84. Cavalheiro BG, Junqueira CR, Brandão LG. Expression of Membrane Type 1 Matrix Metalloproteinase (MT1-MMP) in Medullary Thyroid Carcinoma: Prognostic Implications. *Head Neck* 2010, 32:58–67
85. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S. 1985–1995. *Cancer* 1998, 83:2638–2648
86. Bergholm U, Bergstrom R, Ekblom A. Long-term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1997, 79:132–138
87. Gulben K, Berberoglu U, Boyabatli M. Prognostic factors for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 2006, 30:84–90
88. Carling T, Udelsman R. Thyroid tumors, in *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. 2008, Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA; 1663–1682.

# Καρκίνος μαστού

## Ο ρόλος της ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή

Ε. Αλεξοπούλου, Δ. Καρδαμάκης, Κ. Φιλιππάτος, Δ. Σπυροπούλου

*Μονάδα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας – Στερεοτακτικής Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα*

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ακτινοθεραπεία κατέχει σημαντική, διαχρονική θέση στη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του μαστού τόσο σε αρχικά όσο και σε προχωρημένα στάδια. Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει τις ενδείξεις της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας του θωρακικού τοιχώματος και των επιχώριων λεμφαδένων σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο μαστού που έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή και συμπληρωματική χημειοθεραπεία, τις κύριες θεραπευτικές προσεγγίσεις για την αντιμετώπιση της νόσου, καθώς και την τεχνική της ακτινοθεραπείας. Η μετα-ανάλυση δεδομένων και στοιχείων τυχαιοποιημένων μελετών της τελευταίας δεκαετίας αναδεικνύουν το ρόλο, αλλά και το όφελος της ακτινοβόλησης του θωρακικού τοιχώματος μετά από μαστεκτομή σε επιλεγμένες ασθενείς, τόσο όσον αφορά στον τοπικοπεριοχικό έλεγχο της νόσου, όσο και στην ολική επιβίωση.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ακτινοθεραπεία, καρκίνος μαστού, μαστεκτομή

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η παρουσίαση των ενδείξεων της ακτινοθεραπείας μετά από μαστεκτομή και των δεδομένων που αφορούν στο ρόλο της ακτινοθεραπείας ως συμπληρωματική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου, με σκοπό τον έλεγχο των τοπικών υποτροπών και τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με καρκίνο του μαστού.<sup>1</sup>

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί τη συχνότερη κακοήγη πάθηση στις γυναίκες τόσο στην Ευρώπη όσο και στην Αμερική. Υπολογίζεται ότι μία στις 9 γυναίκες θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Ο καρκίνος του

μαστού είναι σπάνιος κάτω από την ηλικία των 25 ετών, ενώ η επίπτωσή του αυξάνεται σταθερά όσο αυξάνει η ηλικία, αποτελώντας την πρώτη αιτία θανάτου στις γυναίκες ηλικίας από 40–55 ετών. Ειδικότερα, η πιθανότητα να νοσήσει μια γυναίκα στη Δύση από καρκίνο μαστού, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής της είναι 12,5% και η πιθανότητα να πεθάνει από τη νόσο είναι 3,4%.<sup>2</sup>

Στην Ελλάδα προσβάλλονται >3.000 γυναίκες ετησίως. Στο δυτικό κόσμο, από τις αρχές της δεκαετίας του 1990, παρατηρήθηκε μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του μαστού, η οποία

*Υπεύθυνη αλληλογραφίας:*

Δέσποινα Σπυροπούλου, Κλαδέου 32, 264 42 Αγιά-Πάτρα,  
Τηλ.: 2610 454 442, 6945 970 107, e-mail: despinaspyr@yahoo.com

οφείλεται τόσο στην πρόληψη, με τη διάδοση της μαστογραφίας, όσο και στην εξέλιξη των μεθόδων θεραπείας.

Οι κυριότεροι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του μαστού είναι το πορογενές καρκίνωμα (80%) και το λοβιακό καρκίνωμα (10%), ενώ στους σπανιότερους τύπους διηθητικού καρκινώματος ανήκει το φλεγμονώδες, το θηλώδες, το αποκρινικό, το ηθμοειδές και το καρκίνωμα εκ πλακώδους επιθηλίου.

Οι θεραπευτικές επιλογές για την αντιμετώπιση του καρκίνου του μαστού περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία, τη χημειοθεραπεία, την ορμονοθεραπεία και τη μοριακή στοχευμένη θεραπεία. Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα μετά από μαστεκτομή συνιστάται σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο του μαστού, με σκοπό την αύξηση του τοπικοπεριοχικού ελέγχου της νόσου, αλλά και τη βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών.

## ΚΛΙΝΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο παρόν άρθρο ανασκόπησης παρουσιάζονται τα στοιχεία τυχαιοποιημένων μελετών που αναδεικνύουν το όφελος της επικουρικής ακτινοθεραπείας του θωρακικού τοιχώματος, καθώς και οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές σύμφωνα με την ASCO (American Society of Clinical Oncology) και το NCCN (National Comprehensive Cancer Network).

Η ακτινοθεραπεία μετά από μαστεκτομή φαίνεται να μειώνει την πιθανότητα της τοπικής υποτροπής, αλλά και τη θνησιμότητα από καρκίνο του μαστού κατά 9% έναντι 28% στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα, έναντι αυτών που υποβλήθηκαν μόνο σε χημειοθεραπεία.<sup>3</sup>

Δύο πρόσφατες τυχαιοποιημένες μελέτες από τη Δανία (Danish Breast Cancer Trials Group, DBCG) μελέτησαν το ρόλο της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μαστεκτομή

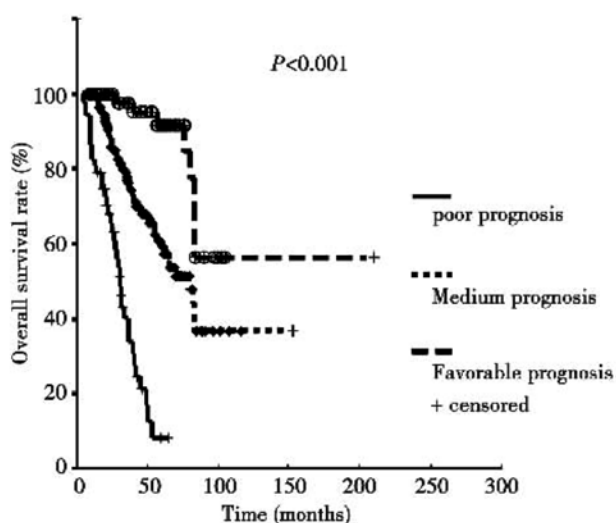
και επικουρική χημειοθεραπεία.<sup>4</sup> Μετά από 18 έτη παρακολούθησης των ασθενών, παρατηρήθηκε ποσοστό τοπικής υποτροπής 49% στις ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία, έναντι 14% των ασθενών, οι οποίες είχαν λάβει μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

Από άλλες μελέτες αναδείχθηκε ότι σε ασθενείς με νόσο σταδίου II και με 1–3 θετικούς λεμφαδένες, ο κίνδυνος της τοπικής υποτροπής στη δεκαετία ήταν 15%, ενώ στις ασθενείς με 4 ή περισσότερους διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες, το ποσοστό ανερχόταν στο 30%.<sup>5</sup>

Νέα δεδομένα αναφέρονται στη σημασία της προεγχειρητικής χημειοθεραπείας ως θεραπεία εφόδου για τη μείωση του μεγέθους του αρχικού όγκου και την εξάλειψη των μικρομεταστάσεων. Μειονέκτημα αυτής της θεραπείας αποτελεί η απώλεια προγνωστικής αξίας πληροφοριών για την κατάσταση των μασχαλιαίων λεμφαδένων.<sup>6</sup>

Ηλικιωμένες ασθενείς (γυναίκες ηλικίας >65 ετών) αντιμετωπίζονται όπως οι νεότερες ασθενείς με στάδιο νόσου T3 και T4 ή με  $\geq 4$  θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Εξαίρεση αποτελούν ασθενείς με συνοδές σοβαρές νόσους και όσες παρουσιάζουν αδυναμία συνεργασίας.<sup>7</sup>

Ως υποτροπή του καρκίνου του μαστού ορίζεται η επανεμφάνιση της νόσου μετά από μια περίοδο ελεύθερης νόσου. Το 90% των υποτροπών λαμβάνει χώρα στο σημείο του αρχικού όγκου. Η ακτινοθεραπεία συνιστάται σε περιπτώσεις τοπικών υποτροπών μετά από μαστεκτομή σε οστά, μύες, δέρμα του θωρακικού τοιχώματος, καθώς και σε λεμφαδένες της μασχάλης, της υποκλείδιας περιοχής και στους έσω μαστικούς λεμφαδένες μετά από μαστεκτομή.<sup>8</sup> Οι περισσότερες τοπικοπεριοχικές υποτροπές παρουσιάζονται μετά τη μαστεκτομή σε διάστημα <2 ετών.<sup>9</sup> Το 85% των υποτροπών αναπτύσσονται μέσα στην πενταετία, ενώ 15% εμφανίζονται μετά την πενταετία και 1–2% μετά τη δεκαετία. Η ολική επιβίωση (Εικ. 1) στη διετία, στην πενταετία και στην οκταετία κυμαίνεται, αντίστοιχα, στο 100%, 91,6% και 56,4% και καθορίζεται από πολλαπλούς προγνωστικούς παράγοντες.<sup>10</sup>



Εικόνα 1. Καμπύλες επιβίωσης ασθενών με καρκίνο του μαστού.<sup>10</sup>

Ο κίνδυνος παρουσίας τοπικοπεριοχικής υποτροπής και απομακρυσμένων μεταστάσεων ήταν 35% για ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, έναντι 6% αυτών που υποβλήθηκαν.<sup>4</sup>

Σε μια μελέτη από τη Δανία που αφορούσε σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου, οι οποίες είχαν υποβληθεί σε μαστεκτομή, πραγματοποιήθηκε σύγκριση δύο ομάδων. Η πρώτη ομάδα υποβλήθηκε σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και έλαβε και ταμοξιφαίνη, ενώ η δεύτερη ομάδα έλαβε μόνο ταμοξιφαίνη.<sup>11</sup> Η πιθανότητα της τοπικής υποτροπής στα 10 έτη ήταν για την πρώτη ομάδα 8% και για τη δεύτερη 38%, ενώ η δεκαετής επιβίωση ανερχόταν στο 45% και 36%, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα των τυχαιοποιημένων μελετών και η μετα-ανάλυσή τους από το Early Breast Cancer Trialists Group έδειξαν ότι η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε ασθενείς, οι οποίες έχουν υποβληθεί σε μαστεκτομή και που έχουν λάβει και επικουρική χημειοθεραπεία, μειώνει κατά 65–75% το ποσοστό της τοπικοπεριοχικής υποτροπής της νόσου.<sup>12</sup> Η ίδια μετα-ανάλυση ανέδειξε σε ασθενείς σταδίου II με 1–3 θετικούς λεμφαδένες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή

και συμπληρωματική ακτινοθεραπεία, μείωση του ποσοστού της τοπικής υποτροπής κατά 3% στη δεκαετία.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της τοπικής υποτροπής εξαρτάται από την έκταση της υποτροπής ενώ πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η υψηλή πιθανότητα συνύπαρξης συστηματικής νόσου.<sup>13</sup> Σε περίπτωση τοπικής υποτροπής μετά από μαστεκτομή, η ακτινοθεραπεία κατέχει σημαντικό ρόλο όταν η περιοχή δεν έχει ακτινοβοληθεί στο παρελθόν. Σε υποτροπές εντός του προηγούμενου ακτινοθεραπευτικού πεδίου οι δυνατότητες επαναακτινοβολήσης είναι ιδιαίτερα περιορισμένες.

Η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται επίσης για ανακουφιστικούς λόγους, στις προχωρημένες, επιθετικές μορφές της τοπικής υποτροπής με στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Συνήθως, την ακτινοθεραπεία συμπληρώνει η συστηματική θεραπεία με ορμονοθεραπεία, χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία.

## ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ

Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα μετά από μαστεκτομή συνιστάται σε ασθενείς με:<sup>14</sup>

- Όγκους διαμέτρου  $\geq 5$  cm
- Διήθηση μυών θωρακικού τοιχώματος, περιτονίας, δέρματος
- Φλεγμονώδη καρκίνο T4
- Διήθηση 4 ή περισσότερων μασχαλιαίων λεμφαδένων
- Πολυεστιακό νεόπλασμα
- Όγκους χαμηλής διαφοροποίησης
- Διήθηση λεμφαγγείων
- Θετικά ή πολύ κοντινά χειρουργικά όρια (όριο  $\leq 1$  mm θεωρείται θετικό, ενώ όριο  $>1$  cm θεωρείται επαρκές).

Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ακτινοθεραπεία εφαρμόζεται:

- Στο θωρακικό τοίχωμα
- Στους υπερ- και υποκλείδιους λεμφαδένες
- Κατ' εξαίρεση στη μασχαλιαία χώρα, εάν υπάρ-

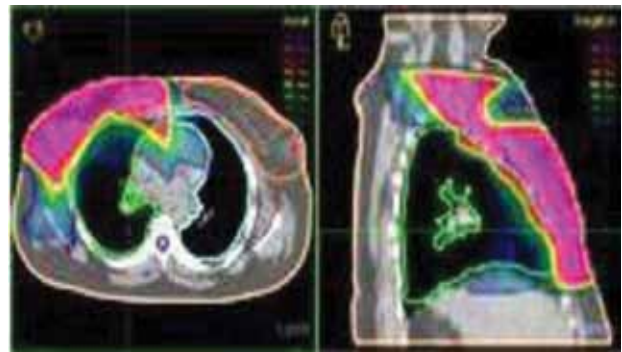
χει κλινικά εμφανής μεταστατική νόσος.

## ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

Η ακτινοβολήση του θωρακικού τοιχώματος, μετά από μαστεκτομή, μπορεί να επιτευχθεί είτε με φωτόνια είτε με ηλεκτρόνια,<sup>15</sup> με την εφαρμογή δύο εφαπτόμενων πεδίων (Εικ. 2, 3). Η επιλογή της ενέργειας των ηλεκτρονίων εξαρτάται από το πάχος του θωρακικού τοιχώματος. Συνήθως, χρησιμοποιείται ενέργεια 6–8 Mev. Η χορηγούμενη συνολική δόση στο θωρακικό τοίχωμα είναι της τάξης των 56–58 Gy. Οι επιχώριοι λεμφαδένες λαμβάνουν συνολική δόση 45–50 Gy. Η ακτινοθεραπεία χορηγείται συνήθως 4–8 εβδομάδες μετά από τη χειρουργική επέμβαση. Όταν χορηγείται επικουρική χημειοθεραπεία μετά από τη χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία ακολουθεί μετά από ένα διάστημα 4–6 εβδομάδων από το πέρας της χημειοθεραπείας.

## ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ

Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία στο θωρακικό τοίχωμα δυνατόν να προκαλέσει τόσο οξείες όσο και όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες.<sup>16</sup> Στις οξείες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται η κόπωση, το ερύθημα και η επιθηλιόλυση του δέρματος (ακτινική δερματίτιδα) (Πίν. 1), ενώ στις



Εικόνα 3. Ισοδοσιακές καμπύλες χορηγούμενης δόσης στο θωρακικό τοίχωμα και στους επιχώριους λεμφαδένες.

### Πίνακας 1. Ακτινική δερματίτιδα (RTOG).

Βαθμού I	Ερύθημα – ξηρή επιθηλιόλυση
Βαθμού II	Υγρή επιθηλιόλυση εντοπισμένη στις πτυχές του δέρματος – οίδημα
Βαθμού III	Διάχυτη υγρή επιθηλιόλυση – αιμορραγία μετά από εκδορές
Βαθμού IV	Νέκρωση δέρματος, έλκος και αυτόματη αιμορραγία

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνεται το οίδημα του άνω άκρου, κυρίως στις περιπτώσεις ακτινοβολήσης της μασχάλης μετά από λεμφαδενικό καθαρισμό, η ακτινική πνευμονίτιδα και η ακτινική περικαρδίτιδα. Ωστόσο, η χρήση των



Εικόνα 2. (Α) Προβολή των πεδίων ακτινοβολήσης στο θωρακικό τοίχωμα. (Β, C) Απεικόνιση εφαπτόμενων πεδίων και κατανομή των ισοδοσιακών καμπυλών.

σύγχρονων ακτινοθεραπευτικών τεχνικών και ο ακριβής σχεδιασμός του πλάνου θεραπείας έχουν περιορίσει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στις γυναίκες που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία για καρκίνο του μαστού.

## ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αποκατάσταση του μαστού σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή εξακολουθεί να αποτελεί αμφιλεγόμενο θέμα. Η χρονική δυνατότητα της εφαρμογής της είναι είτε ταυτόχρονα με τη μαστεκτομή ή μετά από τη μεσολάβηση ενός χρονικού διαστήματος. Η εφαρμογή της ωστόσο, δε φαίνεται να έχει επίδραση στις υποτροπές της νόσου και δεν εμποδίζει τη μετεγχειρητική χορήγηση ακτινο-χημειοθεραπείας, ενώ πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι δεν επηρεάζει την περαιτέρω θεραπεία, αλλά και την επιβίωση των ασθενών.<sup>17</sup> Η επιλογή του τρόπου αποκατάστασης εξαρτάται τόσο από το είδος της μαστεκτομής όσο και από την προηγηθείσα ακτινοθεραπεία. Η μέθοδος που συνήθως χρησιμοποιείται, όταν έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία, είναι η αποκατάσταση του μαστού με τον πλατύ ραχιαίο μυ.<sup>18</sup> Η χειρουργική αποκατάσταση του μαστού, μετά από την ολοκλήρωση της θεραπευτικής αντιμετώπισης, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά τόσο στην ψυχολογική κατάσταση όσο και στην ποιότητα ζωής των γυναικών που υποβλήθηκαν σε μαστεκτομή.<sup>19</sup>

## ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΚΑΤΕΥΘΥΝΣΕΙΣ

Οι μελλοντικές κατευθύνσεις προσανατολίζονται στη μελέτη νέων θεραπευτικών τεχνικών και μοριακών παραγόντων που θα βελτιώσουν περαιτέρω την πρόγνωση των ασθενών με καρκίνο του μαστού.<sup>20</sup>

Κατά τη διάρκεια του συνεδρίου της ASCO, το Μάρτιο του 2010, πραγματοποιήθηκε παρουσίαση

της διεγχειρητικής ακτινοθεραπείας (Intraoperative Radiation Therapy, IORT), που αφορά στην εντοπισμένη εκπομπή ακτίνων X και εφαρμόζεται αμέσως μετά από τη χειρουργική αφαίρεση του όγκου. Κλινικές δοκιμές της μεθόδου που αφορούσαν σε 77 ασθενείς στη Βρετανία, στη Γερμανία και στην Αυστραλία αποδεικνύουν το όφελός της.<sup>21</sup>

Στο ιατρικό κέντρο Queen στο Nottingham και στο πανεπιστήμιο Witten στη Γερμανία μελετήθηκαν 466 ασθενείς με καρκίνο του μαστού, από τις οποίες μια ομάδα εμφάνισε υπέρταση και έλαβε κάποιο β-αναστολέα ως φαρμακευτική αγωγή. Οι γυναίκες που έλαβαν β-αναστολείς είχαν 71% λιγότερες πιθανότητες θανάτου από τη νόσο. Ωστόσο, η μελέτη ήταν μικρή και τα αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από έρευνες μεγαλύτερου εύρους.

Ελάττωση της πιθανότητας τοπικής υποτροπής και μεταστάσεων φαίνεται να επιτυγχάνεται και με το εμβόλιο κατά του καρκίνου του μαστού. Στις ΗΠΑ, μια μελέτη 10 αντικαρκινικών κέντρων σε 172 ασθενείς ανέδειξε σημαντική καθυστέρηση στην επανεμφάνιση της νόσου. Οι γυναίκες που εμβολιάζονται έχουν προσβληθεί από καρκίνο του μαστού, έχουν ολοκληρώσει την κλασική τους θεραπεία (χειρουργική, χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία) και βρίσκονται σε διάστημα ελεύθερο νόσου. Μόνο το 5% των γυναικών που εμβολιάστηκαν παρουσίασε υποτροπή, ενώ 12% των γυναικών που δεν εμβολιάστηκαν εμφάνισε υποτροπή της νόσου.<sup>21</sup>

Τέλος, σημαντικά υποσχόμενη φαίνεται να είναι και η χρήση του PET

(Positron Emission Tomography) scan σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού το οποίο μπορεί να συμβάλλει στη διαφορική διάγνωση όγκων που εμφανίζονται σε ευμεγέθεις μαστούς, καθώς και σε μαστούς μετά από εμφύτευση σιλικόνης. Η χρήση του PET scan μπορεί να βοηθήσει τόσο στην αρχική σταδιοποίηση και στην επανασταδιοποίηση της νόσου, όσο και στην ανίχνευση μεταστάσεων, αλλά και στη διάγνωση των υποτροπών.<sup>22</sup>

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου καρκίνου του μαστού είναι πολυπαράγοντική, περιλαμβάνοντας το χειρουργείο, τη χημειοθεραπεία, την ακτινοθεραπεία και την ορμονοθεραπεία. Η ακτινοβόληση του θωρακικού

τοιχώματος μετά από μαστεκτομή, φαίνεται να έχει σαφή ένδειξη μειώνοντας σημαντικά τη συχνότητα των υποτροπών, σε ποσοστό μικρότερο του 5%, αλλά και τη θνησιμότητα από τον καρκίνο του μαστού. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η ακτινοθεραπεία κατέχει σημαντικό και διαχρονικό ρόλο στη θεραπεία των ασθενών με καρκίνο του μαστού.

---

## ABSTRACT

### Breast cancer. The role of post-mastectomy radiotherapy

E. Alexopoulou, D. Kardamakis, K. Filippatos, D. Spyropoulou

*Radiotherapy and Oncology Center – Stereotactic Radiotherapy, University of Patra, Patra, Greece*

There is no doubt that radiation therapy plays an important and diachronic role in the treatment of patients with breast cancer at not only early but also at advanced stages. Post-mastectomy radiotherapy has been shown to increase not only local control, but also overall survival. This review presents the main therapeutic approaches in the treatment of the disease, the radiation therapy techniques and the indications of post-mastectomy radiotherapy to the chest wall and to the regional lymph nodes in patients with locally advanced breast cancer that have undergone mastectomy and adjuvant chemotherapy. The meta-analysis of data of randomized clinical trials over the past decade implies the role and benefits of radiating the chest wall after mastectomy in concern not only to the local-regional control, but also in overall survival.

**KEY WORDS:** Breast cancer, mastectomy, radiotherapy

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jagsi R, Abrahamse P, Morrow M et al. Postmastectomy radiotherapy for breast cancer: Patterns, correlates, communication, and insights into the decision process. *Cancer* 2009, 115:1185–1193
2. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast-cancer incidence in 2003 in the United States. *N Engl J Med* 2007, 356:1670–1674
3. Overgaard M, Hansen PS, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk premenopausal women with breast cancer who receive adjuvant chemotherapy. Danish Breast Cancer Cooperative Group 82b Trial. *N Engl J Med* 1997, 337, 949–955
4. Danish Breast Cancer Cooperative Group, Nielsen HM, Overgaard M et al. Study of failure pattern among high-risk breast cancer patients with or without postmastectomy radiotherapy in addition to adjuvant systemic therapy: Long-term results from the Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82 b and c randomized studies. *J Clin Oncol* 2006, 24:2268–2275
5. Taghian A, Jeong JH, Mamounas E et al. Patterns of locoregional failure in patients with operable breast cancer treated by mastectomy and adjuvant chemotherapy with or without tamoxifen and without radiotherapy: Results from five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2004, 22:4247–4254
6. Haffty BG, Wilson LD (eds). *Handbook of radiation oncology: Basic principles and clinical protocols*. Jones & Bartlett, Sudbury, MA, 2009:447–448
7. Katz A, Strom EA, Buchholz TA et al. Locore-

- gional recurrence patterns following mastectomy and doxorubicin-based chemotherapy: Implications for postoperative irradiation. *J Clin Oncol* 2000, 18:2817–2827
8. Würschmidt F, Dahle J, Petersen C et al. Reirradiation of recurrent breast cancer with and without concurrent chemotherapy. *Radiat Oncol* 2008, 3:28
  9. Kahán Z. Local control in breast cancer: Constant importance, changing radiotherapy practice. *Orv Hetil* 2010, 151:17–23
  10. Chen JY, Ma XJ, Zhou WB et al. Radiotherapy for and prognosis of breast cancer patients with local-regional recurrence after mastectomy. *Ai Zheng* 2009, 28:1077–1082
  11. Overgaard M, Jensen MB, Overgaard J et al. Postoperative radiotherapy in high-risk postmenopausal breast-cancer patients given adjuvant tamoxifen: Danish Breast Cancer Cooperative Group DBCG 82c randomised trial. *Lancet* 1999, 353:1641–1648
  12. Clarke M, Collins R, Darby S et al. Effects of radiotherapy and of differences in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15-year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet* 2005, 366:2087–2106
  13. Kim HJ, Kim JS, Chie EK et al. The sequencing of chemotherapy and radiotherapy in breast cancer patients after mastectomy. *Tumori* 2010, 96:28–33
  14. Hoskin P. External beam therapy. Radiotherapy in practice. 3rd ed. Oxford University Press, 2009:451–452
  15. Barrett A, Dobbs J, Morris S et al. *Practical radiotherapy planning*. 4th ed. Hodder Education, London, 2009:266
  16. Moran MS, Haffty BG. Radiation techniques and toxicities for locally advanced breast cancer. *Semin Radiat Oncol* 2009, 19:244–255
  17. Kronowitz SJ, Robb GL. Radiation therapy and breast reconstruction: A critical review of the literature. *Plast Reconstr Surg* 2009, 124:395–408
  18. Cowen D, Gross E, Rouannet P et al. Immediate post-mastectomy breast reconstruction followed by radiotherapy: Risk factors for complications. *Breast Cancer Res Treat* 2010, 121:627–634
  19. Saint-Cyr M, Nagarkar P, Wong C et al. The pedicled subpectoral fascia flap for expander coverage in postmastectomy breast reconstruction: A novel technique. *Plast Reconstr Surg* 2010, 125:1328–1334
  20. Lin SX, Chen J, Mazumdar M et al. Molecular therapy of breast cancer: Progress and future directions. *Nat Rev Endocrinol* 2010, 6:485–493
  21. Phend C. Two types of radiation therapy yield same appearance. *ASCO Breast* 2009, 10–13T08:5844–04:00
  22. Πλατανιώτης ΓΑ. Αρχές Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας. Ελληνική Εταιρία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Αθήνα, 2009:239



# Ανοικτή οισοφαγο-γαστρεκτομή κατά Ivor Lewis: Η τεχνική που εφαρμόζεται

Γ. Ζαφειρίου,<sup>1</sup> Γ. Ευθυμιόπουλος,<sup>2</sup> Ν. Σαλβερίδης,<sup>1</sup> Κ. Παπανικολάου,<sup>1</sup>  
Α. Γαργαβανής,<sup>1</sup> Χ. Βλάχος,<sup>1</sup> Δ. Λιάσης,<sup>1</sup> Μ. Νουσινάνου<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Α΄ Χειρουργική, <sup>2</sup>Β΄ Χειρουργική, Αντικαρκινικό Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο»,  
Θεσσαλονίκη

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του οισοφάγου αποτελεί χειρουργική οντότητα με αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης τα τελευταία χρόνια, ιδίως στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ και με χαμηλά ποσοστά πενταετούς επιβίωσης. Η ανοικτή οισοφαγο-γαστρεκτομή κατά Ivor Lewis αποτελεί την πιο συχνά χρησιμοποιούμενη χειρουργική τεχνική αντιμετώπισης του οισοφαγικού καρκίνου. Στο κείμενο που ακολουθεί περιγράφεται η τεχνική που εφαρμόζεται στην Α΄ Χειρουργική Κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο».

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Ανοικτή οισοφαγο-γαστρεκτομή, Ivor Lewis, καρκίνος οισοφάγου, ΚΟΣ

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ανοικτή οισοφαγο-γαστρεκτομή κατά Ivor Lewis έχει ένδειξη κυρίως σε καρκίνο του μέσου και κάτω τριτημορίου του οισοφάγου, σε καρκίνο της καρδιοοισοφαγικής συμβολής (με κριτήριο την ταξινόμηση κατά Siewert<sup>1</sup>), καθώς και σε υψηλού βαθμού δυσπλασίες οισοφάγου Barrett. Το αδενοκαρκίνωμα του περιφερικού οισοφάγου είναι η συχνότερη μορφή οισοφαγικού καρκίνου στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ,<sup>2</sup> ενώ τα ποσοστά πενταετούς επιβίωσης είναι περίπου 15%.

Η μέθοδος ανακοινώθηκε για πρώτη φορά από τον Ivor Lewis το 1946 στο Βρετανικό Βασιλικό

Κολλέγιο των Χειρουργών.<sup>3</sup> Αρχικά, η τεχνική πραγματοποιείτο σε δύο στάδια που εκτελούνταν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Κατά το πρώτο στάδιο εφαρμόζοταν μέση υπερομφάλια λαπαροτομία, με σκοπό την κινητοποίηση του στομάχου. Στο δεύτερο στάδιο, 10–15 ημέρες αργότερα, πραγματοποιείτο δεξιά θωρακοτομή που περιελάμβανε εκτομή του πάσχοντος τμήματος του οισοφάγου και οισοφαγογαστρική αναστόμωση.

Η εξέλιξη της τεχνολογίας, με τη χρήση αυ-

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Γεώργιος Ζαφειρίου, Τηλ.: 2310 898 429, E-mail: gzafiriou@hotmail.com

τόματων συρραπτικών, μειώνει σημαντικά τη διάρκεια των δύο επεμβάσεων ώστε να μπορούν να διενεργούνται ταυτόχρονα. Τα οφέλη που προκύπτουν είναι πολλαπλά: σημαντικά μειωμένος χρόνος χειρουργείου, λιγότερη απώλεια αίματος, μικρότερο ποσοστό επιπλοκών, ταχύτερη αποκατάσταση ασθενών.

Τα πλεονεκτήματα της οισοφαγεκτομής κατά Ivor Lewis περιλαμβάνουν άριστη οπτική επαφή με άμεση προσέγγιση σε όλο το χειρουργικό πεδίο, δυνατότητα εκτεταμένου λεμφαδενικού καθαρισμού, χαμηλό ποσοστό διαφυγών και μικρή πιθανότητα κάκωσης του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου. Το κυριότερο μειονέκτημα της επέμβασης είναι το έντονο άλγος που σχετίζεται με τη δεξιά θωρακοτομή.

Στις επιπλοκές της επέμβασης περιλαμβάνονται η κοιλιακή μαρμαρυγή, ο χυλοθώρακας, η διαφυγή στη γραμμή γαστρεκτομής, η ρίκνωση της αναστόμωσης, καθώς και η διαφυγή στη γραμμή της αναστόμωσης που κυμαίνεται σε ποσοστό από 3–8%.<sup>4-7</sup>

Η κοιλιακή μαρμαρυγή αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση αμιωδαρόνης, ενώ η πρόκληση χυλοθώρακα αποτρέπεται με την απολίνωση του θωρακικού πόρου αμέσως πάνω από το διάφραγμα. Ο βαθμός διαφυγής από τη γραμμή αναστόμωσης καθορίζει και τον τρόπο αντιμετώπισης της επιπλοκής. Η αντιμετώπιση μπορεί να είναι (α) συντηρητική με παροχέτευση υπό CT καθοδήγηση, (β) ήπια επεμβατική με ενδοαυλική τοποθέτηση clips ή κόλλας ινωδογόνου στο σημείο της διαφυγής, ενδοαυλική ναρθικοποίηση της αναστόμωσης με χρήση αυτοδιατεινόμενων stent<sup>8</sup> και (γ) επανεπέμβαση για αναθεώρηση της αναστόμωσης. Με την εφαρμογή των αυτόματων συρραπτικών μειώθηκε σημαντικά το ποσοστό των διαφυγών. Όμως, έχει αποδειχθεί ότι προκαλείται μεγαλύτερου βαθμού ρίκνωση στο επίπεδο της αναστόμωσης. Από την εμπειρία της ομάδας φαίνεται ότι τα ποσοστά ρίκνωσης είναι ελάχιστα με τη χρήση κυκλικού αναστομωτήρα Νο 28. Η κάκωση του παλίνδρομου λαρυγγικού νεύρου είναι άλλη μια επιπλοκή της επέμβασης,

η οποία όμως δεν είναι τόσο συχνή εκτός και εάν έχει πραγματοποιηθεί εκτεταμένος λεμφαδενικός καθαρισμός του άνω μεσαλλίου χώρου. Για την αντιμετώπιση του άλγους της θωρακοτομής, εφαρμόζεται προεγχειρητικά στους ασθενείς επισκληρίδιος αναισθησία.

Η μετεγχειρητική νοσηρότητα και θνησιμότητα των ασθενών που υποβάλλονται σε Ivor Lewis οισοφαγο-γαστρεκτομή είναι απότοκος κυρίως των επιπλοκών της επέμβασης και κυμαίνεται από 1,4–10%.<sup>4-7</sup>

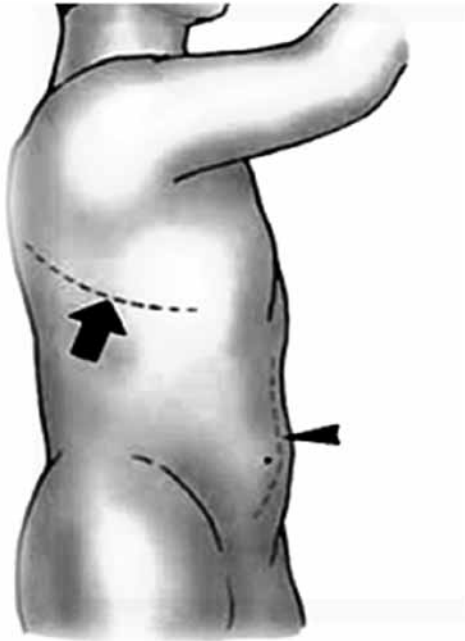
Μολονότι η γενική ιδέα της επέμβασης είναι συγκεκριμένη, εντούτοις η τεχνική που εφαρμόζεται στα διάφορα στάδια της διαφέρει από χειρουργό σε χειρουργό. Οι διαφορές αφορούν (α) στην έκταση της λεμφαδενεκτομής, (β) στην αντιμετώπιση του πυλωρικού σπασμού λόγω εκτομής των πνευμονογαστρικών νεύρων (πυλωροπλαστική, πυλωρομυτομή, χρήση Botox, καμιά παρέμβαση), (γ) στον τρόπο της αναστόμωσης (με το χέρι ή με συρραπτικά), (δ) στον τύπο της αναστόμωσης (τελικό-πλάγια, πλάγιο-πλάγια, τελικό-τελική). Παρακάτω, περιγράφεται η τεχνική που εφαρμόζεται στην Α' Χειρουργική Κλινική του Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο» από συγκεκριμένη χειρουργική ομάδα.

## ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΤΕΧΝΙΚΗ

### (Α) Κοιλιακός χρόνος

Η είσοδος στην περιτοναϊκή κοιλότητα επιτυγχάνεται με μέση υπερυπομφάλια λαπαροτομία, με αριστερή παράκαμψη του ομφαλού (Εικ. 1) και ακολουθεί έλεγχος για μακροσκοπικές μεταστάσεις στο περιτόναιο, το επίπλου και τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα. Εφόσον τα ευρήματα είναι αρνητικά για μεταστατική νόσο, ακολουθεί η κινητοποίηση του στομάχου και του κοιλιακού οισοφάγου.

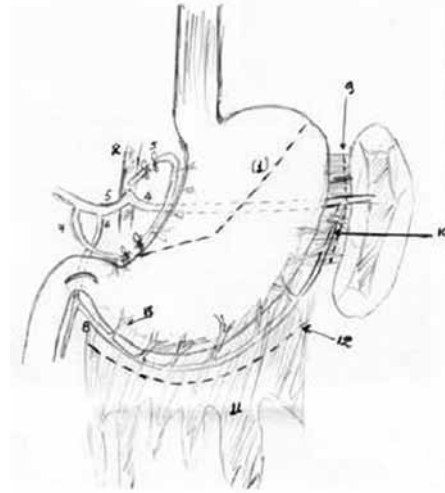
Για να επιτευχθεί η κινητοποίηση του στομάχου είναι απαραίτητη η διατομή μιας σειράς συνδέσμων του με όμορες ανατομικές δομές, όπως του γαστροκολικού, του γαστροσπληνικού και του ηπατογαστρικού συνδέσμου. Η διατομή



**Εικόνα 1.** Θέσεις χειρουργικών προσπελάσεων, μικρό βέλος για τη μέση υπερυπομφάλιο λαπαροτομία και μεγάλο βέλος για τη (δε) θωρακοτομή.

του γαστροσπληνικού συνδέσμου συνοδεύεται από απολίνωση της αριστερής γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας στο σημείο της έκφυσής της από τη σπληνική αρτηρία με τη χρήση συσκευής θερμικής συγκόλλησης και διατομής αγγείων. Με την ίδια συσκευή γίνεται απολίνωση και των βραχέων γαστρικών αρτηριών που βρίσκονται εντός του συνδέσμου. Ακολουθεί η διατομή του γαστροκολικού συνδέσμου που διενεργείται πλησίον του εγκαρσίου κόλου. Η εκτομή του μείζονος επιπλόου αρχίζει από το ύψος της δεύτερης βραχείας γαστρικής αρτηρίας μετά τον πυλωρό και πραγματοποιείται παράλληλα με τον άξονα του αγγειακού δικτύου του μείζονος τόξου, διαφυλάττοντας την ακεραιότητα της δεξιάς γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας και των βραχέων γαστρικών αρτηριών που εκπορεύονται από αυτή (Εικ. 2).

Η είσοδος στον ελάσσονα επιπλοϊκό θύλακο επιτρέπει τον έλεγχο της οπίσθιας επιφάνειας του στομάχου και την κινητοποίησή του από την πρόσθια επιφάνεια του παγκρέατος. Διενεργείται έλεγχος για την ύπαρξη αγγειακών δομών (όπως



**Εικόνα 2.** Κινητοποίηση στομάχου. (1) Γραμμή γαστρεκτομής, (2) κοιλιακή αορτή, (3) αριστερή γαστρική αρτηρία, (4) σπληνική αρτηρία, (5) κοινή ηπατική αρτηρία, (6) γαστροδωδεκαδακτυλική αρτηρία, (7) δεξιά γαστρική αρτηρία, (8) δεξιά γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, (9) γαστροσπληνικός σύνδεσμος, (10) αριστερή γαστροεπιπλοϊκή αρτηρία, (11) μείζον επίπλου, (12) γραμμή εκτομής μείζονος επιπλόου, (13) βραχείες γαστρικές αρτηρίες.

οπίσθιας γαστρικής αρτηρίας και λεμφαγγείων), οι οποίες και απολινώνονται.

Με τη διατομή του ηπατογαστρικού συνδέσμου κινητοποιείται το ελάσσον τόξο του στομάχου. Έχει μεγάλη σημασία πριν από τη διατομή να αναγνωριστούν οι αγγειακές δομές της υποκείμενης ανατομικής περιοχής: ηπατική αρτηρία, αριστερή γαστρική αρτηρία και στεφανιαία φλέβα. Ακολουθεί απολίνωση της αριστερής γαστρικής αρτηρίας πλησίον της έκφυσής της στον τρίποδα του Haller και λεμφαδενικός καθαρισμός κατά μήκος της ηπατικής αρτηρίας. Το αγγειακό δίκτυο (αρτηρία-φλέβα) του ελάσσονος τόξου διατέμνεται μετά από διπλή απολίνωση (Silk No 0) στο σημείο που πλησιάζει περισσότερο στο τοίχωμα του στομάχου, στο χήνιο πόδα (crows foot) (Εικ. 2).

Κατά την κινητοποίηση του στομάχου ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στη διαφύλαξη της δεξιάς γαστροεπιπλοϊκής αρτηρίας (κλάδος της γαστροδωδεκαδακτυλικής αρτηρίας) και της δεξιάς γαστρικής αρτηρίας (κλάδος, ιδίως της ηπατικής

αρτηρίας). Οι δύο αυτές αρτηρίες θα εξασφαλίσουν την αγγείωση του γαστρικού κολοβώματος μετά από τη γαστρεκτομή.

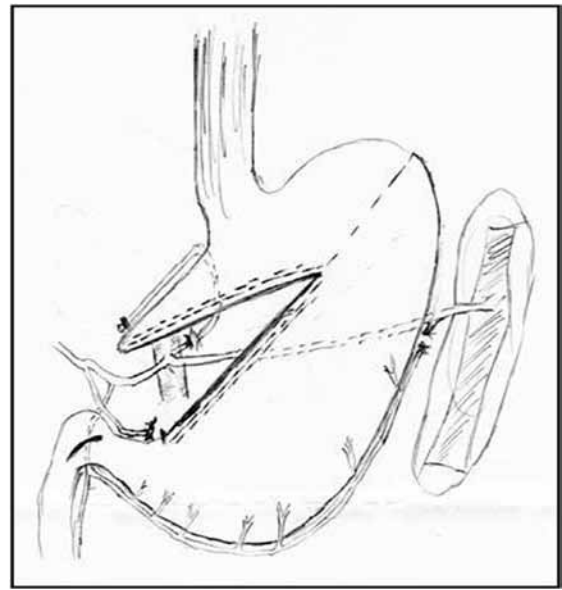
Η κινητοποίηση του κοιλιακού οισοφάγου επιτυγχάνεται με τη διατομή του φρενο-οισοφαγικού συνδέσμου. Στη συνέχεια, το κατώτερο τμήμα του οισοφάγου περιβρογχίζεται από σωλήνα Penrose και έλκεται προς την περιτοναϊκή κοιλότητα. Ακολουθεί η διαστολή του οισοφαγικού τρήματος με το χέρι και η διεύρυνσή του με διατομή μερικών ινών και από τα δύο σκέλη του διαφράγματος, με τη χρήση συσκευής θερμικής συγκόλλησης και διατομής. Με την κίνηση αυτή είναι δυνατή η μετάθεση του κινητοποιημένου στομάχου στο δεξιό ημιθώρακιο, όπου θα λάβει χώρα η οισοφαγο-γαστρική αναστόμωση.

Ο καθορισμός των ορίων της γαστρεκτομής εφαρμόζεται με βάση δύο κριτήρια: τα ασφαλή όρια εκτομής ως προς τη νόσο και τη «σωληνοποίηση» του γαστρικού κολοβώματος. Το εύρος της «σωληνοποίησης» που εφαρμόζεται, επιτρέπει αφενός την άνετη –αλλά όχι χαλαρή– διέλευση του κολοβώματος από το οισοφάγειο τρήμα, αφετέρου αποτρέπει φαινόμενα γαστρικής παλινδρόμησης. Κατά τον κοιλιακό χρόνο, γίνεται διατομή των  $\frac{3}{4}$  της γραμμής της γαστρεκτομής. Η διατομή εκτελείται με ευθύγραμμο κοπτοράπτη που φροντίζουμε να είναι δύο ή τριών γραμμών συρραφής (Εικ. 3).

Ο κοιλιακός χρόνος τελειώνει με πυλωροπλαστική κατά Heinecke-Mickulicz με συνεχόμενη ορομυϊκή ραφή Davos με ράμμα Monocryl 3-0. Ακολουθεί επιμελής αιμόσταση, τοποθέτηση παροχέτευσης κλειστού τύπου υφηπατικά και σύγκλιση χειρουργικού τραύματος κατά την ανατομική τάξη.

### (B) Θωρακικός χρόνος

Ο ασθενής τοποθετείται σε αριστερή πλάγια θέση και η είσοδος στο δεξιό ημιθώρακιο γίνεται με θωρακοτομή στο 5ο ή στο 6ο μεσοπλεύριο διάστημα (ανάλογα με την εντόπιση του όγκου). Ακολουθεί η σύμπτυξη του δεξιού πνεύμονα (η διασωλήνωση του ασθενούς γίνεται εξ αρχής με δί-



Εικόνα 3. Διατομή κατά τα  $\frac{3}{4}$  της γραμμής γαστρεκτομής κατά τον κοιλιακό χρόνο.

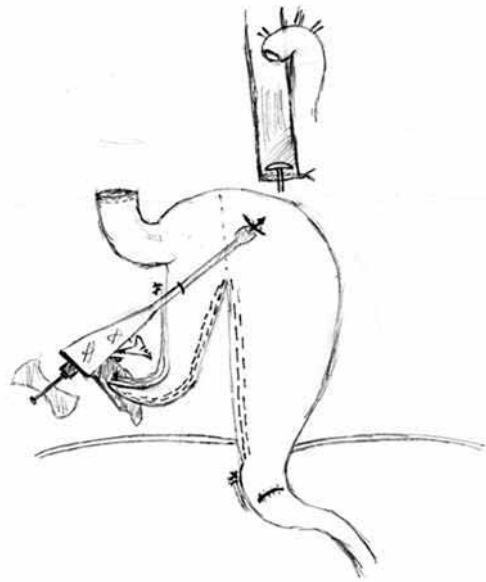
αυλο σωλήνα και ξεχωριστό αυλό σε κάθε βρόγχο). Η άζυγος φλέβα αναγνωρίζεται και απολινώνεται (διπλή απολίνωση με Silk No 0). Ο υπεζωκότας διατέμνεται από το ύψος της απολίνωσης της άζυγου φλέβας έως το οισοφάγειο τρήμα και ο υποκείμενος οισοφάγος κινητοποιείται μαζί με τους παρακείμενους λεμφαδένες. Οριοθετείται το ύψος της οισοφαγεκτομής, που δεν απέχει περισσότερο από 2 cm από το ανώτερο σημείο κινητοποίησης του οισοφάγου και τοποθετείται λαβίδα περίπαρσης. Μετά από την οισοφαγεκτομή τα χείλη εκτομής του παρασκευάσματος αποστέλλονται για ταχεία βιοψία (επιβεβαίωση ασφαλών ορίων εκτομής) και τοποθετείται στο κεντρικό κολόβωμα η κεφαλή (άκμονας) του κυκλικού αναστομωτήρα (No 28). Τα πνευμονογαστρικά νεύρα απολινώνονται στο ύψος της εκτομής και ο μείζων θωρακικός πόρος απολινώνεται αμέσως πάνω από το διάφραγμα.

Ο κινητοποιημένος στόμαχος έλκεται στο θωρακικό κλωβό μέσα από το διευρυνμένο οισοφάγειο τρήμα. Με ράμμα σημαίνεται στο πρόσθιο τοίχωμα του στομάχου το σημείο όπου θα επιτευχθεί η αναστόμωση με τον οισοφάγο. Το σημείο της αναστόμωσης επιλέγεται με βάση δύο

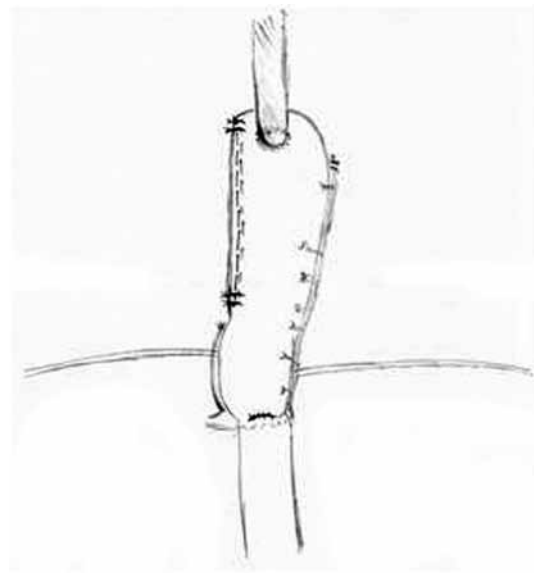
παράγοντες: την έλλειψη τάσης και την απόσταση από τη γραμμή της γαστρεκτομής (>2 cm), ώστε να διαφυλαχθεί η αγγείωση και να αποφευχθεί νέκρωση. Η εισαγωγή της βάσης του κυκλικού αναστομωτήρα πραγματοποιείται από το τμήμα του στομάχου που θα εκταμεί (Εικ. 4). Μετά την οισοφαγο-γαστρική αναστόμωση, ολοκληρώνεται η γαστρεκτομή με τη χρήση κοπτοράπτη που φέρει δύο ή τρεις γραμμές συρραφής (χρησιμοποιείται το ίδιο είδος κοπτοράπτη για όλο το μήκος της γαστρεκτομής). Η γραμμή γαστρεκτομής δεν ενισχύεται με συμπληρωματικές ραφές παρά μόνο τα άκρα της που ενταφιάζονται με μεμονωμένες ραφές (Silk No 2-0). Η αναστόμωση επίσης δεν ενισχύεται με μεμονωμένες ραφές (Εικ. 5).

Ακολουθεί συρραφή του τοιχωματικού υπεζωκότα, έκπλυση της θωρακικής κοιλότητας με φυσιολογικό ορό και επιμελής αιμόσταση. Δύο σωλήνες θωρακοστομίας τοποθετούνται στο ημιθωράκιο εργασίας, ο ένας παράλληλα με το γαστρικό κολόβωμα και έως το ύψος της αναστόμωσης (σωλήνας Α) και ο άλλος πλησίον του διαφράγματος για την παροχέτευση των κατωφερέστερων σημείων του δεξιού ημιθωρακίου (σωλήνας Β). Στη συνέχεια, πραγματοποιείται σύγκλιση του θωρακικού τοιχώματος κατά την ανατομική τάξη, αφού προηγουμένως επιβεβαιωθεί η έκπτυξη του δεξιού πνεύμονα.

Διεγχειρητικά, χορηγείται μία δόση κεφαλοσπορίνης δευτέρας γενεάς και η χημειοπροφύλαξη διατηρείται για 4 ημέρες μετεγχειρητικά. Ο ασθενής καλύπτεται επίσης με PPI (protein pump inhibitor) και ισχυρή αναλγησία μετεγχειρητικά. Από την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα αρχίζει έντονη αναπνευστική φυσικοθεραπεία και αφαιρείται ο ρινογαστρικός σωλήνας (σωλήνας Levin). Η έναρξη της σίτισης γίνεται με στερεές τροφές την 4η μετεγχειρητική ημέρα, οπότε και αφαιρούνται τόσο η κοιλιακή παροχέτευση όσο και ο σωλήνας θωρακοστομίας Β. Την 6η μετεγχειρητική ημέρα αφαιρείται ο σωλήνας θωρακοστομίας Α (η εμπειρία της ομάδας δείχνει ότι εφόσον η



Εικόνα 4. Οισοφαγο-γαστρική αναστόμωση με χρήση κυκλικού αναστομωτήρα.



Εικόνα 5. Ολοκλήρωση της οισοφαγο-γαστρικής αναστόμωσης, χωρίς ενισχυτικές ραφές στη γραμμή συρραφής και στη γραμμή γαστρεκτομής.

μετεγχειρητική πορεία είναι ανεπίπλεκτη, δεν απαιτείται να προηγηθεί της αφαίρεσης ακτινοσκοπικός έλεγχος) και την 8η μετεγχειρητική ημέρα ο ασθενής εξέρχεται από την κλινική.

---

**ABSTRACT****The open Ivor Lewis oesophago-gastrectomy: The procedure performed**

G. Zafiriou,<sup>1</sup> G. Efthimiopoulos,<sup>2</sup> N. Salveridis,<sup>1</sup> K. Papanikolaou,<sup>1</sup> A. Gargavanis,<sup>1</sup> C. Vlachos,<sup>1</sup>  
D. Liasis,<sup>1</sup> M. Nousinanou<sup>1</sup>

<sup>1</sup>First Surgical Department, <sup>2</sup>Second Surgical Department, "Theageneio" Anticancer Hospital,  
Thessaloniki, Greece

The oesophageal carcinoma is a surgical disease with increased incidence in Europe and United States nowadays and with very poor overall 5-year survival rate. The Ivor Lewis oesophago-gastrectomy is the most frequently performed procedure for oesophageal cancer and in this article the technique which is performed in the 1st Surgical Department in "Theageneio" Anticancer Hospital of Thessaloniki is described.

**KEY WORDS:** Ivor Lewis, oesophageal carcinoma, open oesophago-gastrectomy

---

**REFERENCES**

1. Siewert JR, Stein HJ. Carcinoma of the cardia: Carcinoma of the gastroesophageal junction – classification, pathology and extent of resection. *Dis Esophagus* 1996, 9:173–182
2. Pera M, Manterola C, Vidal O et al. Epidemiology of esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 2005, 92:151–159
3. Lewis I. The surgical treatment of carcinoma of the oesophagus with special reference to a new operation for growths of the middle third. *Br J Surg* 1946, 34:18–31
4. Rentz J, Bull D, Harpole D et al. Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: A prospective study of 945 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003, 125:1114–1120
5. Visbal AL, Allen MS, Miller DL et al. Ivor Lewis esophagogastrectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg* 2001, 71:1803–1808
6. Karl RC, Schreiber R, Boulware D et al. Factors affecting morbidity, mortality, and survival in patients undergoing Ivor Lewis esophagogastrectomy. *Ann Surg* 2000, 231:635–643
7. Hulscher JB, van Sandick JW, de Boer AG et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the esophagus. *N Engl J Med* 2002, 347:1662–1669
8. Dai Y, Chopra SS, Kneif S et al. Management of esophageal anastomotic leaks, perforations, and fistulae with self-expanding plastic stents. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011, 141:1213–1217

# The role of education in the prevention of cervical cancer

M. Chania

*Nurse, MSc, General Hospital of Sparti, Sparti, Greece*

---

## ABSTRACT

Aim of present research is the briefing and sensitization of women in the prefectures Arkadia and Lakonia with concrete methodology of health education with final objective their mobilisation so that they proceed in screening making the essential examinations (test-Pap), for the convenient diagnosis of cervical cancer. The method of estimate of needs that was used follows the cognitive model and concretely the model of beliefs for the health (health belief model HBM). As method of health education it was used traditional and concretely the techniques that were used were lectures that were realised in women's associations in the previously mentioned prefectures with the help of program of presentations of computer and the distribution of informative booklets of Health Ministry and Social Solidarity. For the evaluation of direct result of intervention (change in the knowledge beliefs and attitudes), was used questionnaire, before the beginning of lecture from the treatment of data in resulted that the sample is constituted by women that belong mainly in the age-related groups of the 25-30 years and 45-60 years. Evaluating the direct result of intervention were observed important change in the knowledge, beliefs and attitudes of women towards cervical cancer and the methods of its convenient diagnosis.

**Keywords:** cervical, cancer, education

---

## INTRODUCTION

According to the Greek Anticancer Company in Greece, as in most countries of Western World, the cancer of neck of uterus constitutes the second cause of death in women of 45-55 years, afterwards the cancer of breast. With the convenient diagnosis of cancer of neck of uterus, is achieved his confrontation with conservative chiralurgical methods, decreasing drastically the [akrotiriasitikes] consequences and complications of interventions that are required when the cancer

is detected in advanced stage. Are achieved with the way [ayto] [i] elongation of duration of life of women and the improvement of her quality. Today exist two methods of convenient diagnosis of volumes of neck of uterus: the test-pap and vaccine, anticipating the infection with [ogkogona] executives of HPV. The briefing and sensitization of woman's cloth of population, play important role

---

*Υπεύθυνος αλληλογραφίας:*

Χανιά Μαρία, Βυζαντίου 34 Σπάρτη 23100, Τηλ.: 2731026992-6978182819, Fax: 2731029068, e-mail mchania8@gmail.com

in the adoption of healthy behaviors of secondary prevention of cancer of neck of uterus. The concretisation of this intervention of education of health follows the cognitive model, concretely the model of convictions for the health (Health Belief Model [IBM]) and aims in the change of behavior, via a process of briefing, with particular accent in the individual acquisition of knowledge relative with the illness. The initial central convictions of individual constitute his perception in regard to his sensitivity in the illness, the gravity of illness, the cost and the profit that involves the adoption of healthy behavior. The sign for action that prompts the individual to acquire the desirable behavior of prevention, is often exterior, as the reading of informative booklet or the follow-up of lecture. When the maintenance of health constitutes sovereign attitude of individual, the motive it acts he is more powerful and it emanates from a combination how much frail it believes that it is toward to problem, gravity of problem and effectiveness of behavior of prevention. The role of education of health lies in the mobilisation of persons they change their behavior, indicating the individual and social advantages of new behavior and in them it convinces that the application of this behavior is feasible.

## AIM AND OBJECTIVES OF RESEARCH AND INTERVENTION

### Aim

Aim of this research is the briefing and sensitization of woman's cloth of population with concrete methodology of education of health, aiming at his mobilisation so that it proceeds in control of his health, making the essential examinations. The usefulness of this research lies in the fact that it was realised in regions in which do not become often informative interventions. Also, in this prefectures do not exist elements with regard to the adoption of healthy behaviors and attitudes, in regard to the convenient diagnosis of cancer of neck of uterus. Material and method Material For the realisation

of research was selected the feminine population of prefectures Arkadia and Lakonia. The material they constituted 300 women (150 in each prefecture). The contact with this women became mainly via the local associations of women. Were investigated the knowledge, the convictions and the behavior of health of particular women concerning the cancer of neck of uterus, with public and for the two prefectures questionnaire.

### Method

The stages that were followed in the present research were following: • Configuration of drawing of research (choice of population of report, choice of method of education of health, choice of suitable tools, after study of relative bibliography and planning of way of collection of elements). • Application of [parapano] drawing of research and collection of elements. • Analysis of data with statistical methods. • Interpretation of results of statistical analysis and export of conclusions. The method that was used follows the cognitive model and concretely the model of convictions for the health (Health Belief Model HBM). It as resulting from aims in the change of behavior of process of rational information, with particular accent in the individual acquisition of knowledge, in regard to [noso]<sup>23,24</sup>. The tools that were used are following: 1. Lecture with the help of program of presentations of computer (power point). 2. Distribution of informative booklets of Health Ministry and Social Solidarity with regard to the convenient diagnosis of cancer of neck of uterus. 3. Questionnaire of closed type (annex 1). The questionnaire includes a line of closed questions, that is developed in two units. In the first unit are reported the demographic elements of sample and in second are searched the knowledge and the convictions asked with regard to the cancer of neck of uterus and the methods of his convenient diagnosis. In the second unit the questions concern in the knowledge asked for the methods of convenient diagnosis of cancer of neck of uterus and in their convictions in regard to: • How many



frail they believe that they are toward the illness (I have a lot of probabilities I suffer cancer of neck of uterus). • The cost that involves the adoption of healthy behavior (I make test - pap it will make me I worry without reason for the cancer of neck of uterus). • The profit that involves the adoption of healthy behavior (as long as more women are checked systematically, so much less deaths than cancer of neck of uterus will be observed). • The obstacles for the realisation of essential examinations (I believe that I will ache making test - pap). The questionnaires were supplemented by the same women that participated in the program (method of [aytosimpliromeny] questionnaire) and were collected immediately afterwards their completion. They were given clarification with regard to the expediency of research, it was stressed their importance of attendance, it was underlined the need of sincere answers, it was asked the completion of all questions and was pointed out the anonymity of questionnaire.

Globally were informed 300 women also in the two prefectures. The statistical analysis became with statistical program SPSS for Windows (version 10.0.1) statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL). Initially became simple controls of cross-correlations in order to it is investigated if somebody of the demographic characteristics they were related with the questions. The simple accountant regression was used for the control of relation of variable with a [dichotomo] result. The ordeal Mann-Witney was used in order to it is checked [ean] a quantitative variable that did not follow the regular distribution differs between two categories, while the ordeal Kruskal Wallis for whether it differs in 3 or more categories. The ordeal of cross-correlation of Spearman was used in order to it is checked [ean] two quantitative, not regular, variables were related. Statistically important were considered the cross-correlations for which the prices of observed level of importance ( $r$ ) were smaller or equal with 0,05, while the control of regularity became with the statistical ordeal Kolmogorov-Smirnov.

## RESULTS

The bigger percentage of asked women belongs in age-related teams from 25-30 years, was wedded (percentage 44%), does not have children (37,7%), has nursed (50,3%), has Greek citizenship (90%), is salaried (45,4%), is governed in the actuarial institution of State (34,6%) and the bigger percentage of women (92%) does not have private insurance. Most women have medium education (51,3%), have monthly familial income above 1000 Euros (49,8%). The 40% of women live in villages of prefecture Lakonia, while the 15% in Sparta. The 32,3% live in Tripoli and the 12,30% in villages of prefecture Arkadia. Rest 0,4% is residents of other prefectures.

[So] frame of multiple control of cross-correlation (multiple linear regression), demographic that was related with the percentage of correct answers on the prevention of cancer of neck, before the teaching, were following: The number of children The category of education The prefecture of stay Consequently, also the 3 characteristics were really related with the percentage of correct answers on the prevention of cancer of neck, before the teaching.

## DISCUSSION

The treatment of data of first unit of questionnaire, led to important observations that sketch out the profile of sample. The sample is constituted by women that belong mainly in the age-related teams of the 25-30 years and 45-60 years. Most of them are wedded. A enough big percentage does not have children, while from those that have children, the bigger percentage has two. The parameter lactation was not taken into consideration finally in the research, because it did not offer any important conclusion. The overwhelming majority of participating women they have Greek citizenship. Most are salaried and secured in the State. Minimal they only have private insurance of health. Most have medium education

and monthly familial income above 1000 Euros. The many from the women that participated in the prefecture Lakonia remain in villages of prefecture and less in Sparta, while from those that participated in the prefecture Arkadia, most remain in Tripoli. The bigger number of women lives with one or two individuals. Finally, a big percentage of women reports bodily problems of health and a smaller percentage reports mental problems of health. The three first questions of second unit of questionnaire are reported in the convictions of women for how many corruptible they believe that they are toward the illness. At the first phase of research, that is to say before the intervention, most women think that perhaps sometimes they present cancer of neck of uterus, enough however they do not have this conviction. When they learn that their acquaintance presented cancer of neck of uterus, they believe that perhaps sometimes she happens also in them. They believe that as long as they pass the years, it is more likely they present cancer of neck of uterus. As it results also from other researches, this happens because the initial intervention functions as spark for further briefing with regard to her object. Also, the distribution of informative booklets, that was realised with the intervention, gave the occasion in the women that participated, for individualised study and moreover benefit of information on the cancer of neck [mitras]<sup>28,30</sup>. The next question of same unit is reported in the profit that involves the adoption of healthy behavior. The perception that as long as more women are checked systematically, so much less deaths than cancer of neck of uterus they will be observed, it possesses high percentage Pacts and with other studies this discovery is encouraging, because when the individual believes in the effectiveness of behavior of prevention, it is instigated more easily [pragmatopoiisei]<sup>28,32</sup>. In the question [an] they are in danger least from other women, the himself with these or more from these they suffer cancer of neck of uterus, most

answer that they do not know. Most women do not have the fatalistic attitude that if the test-pap she shows some abnormality, she does not have no importance, because thus and differently she is very late. Enough however from them they believe opposite.

The next four questions of same unit of questionnaire concern in the knowledge of women with regard to test-pap. Almost the half women believe that test-pap he is not painful, enough however they declare that they do not know or believe that they will ache. Almost the half women believe that test-pap it is not dangerous, enough however they declare that they do not know. Less from the half women answer that test-pap it should become a time per year [kaischedon] the half women declares that they are ashamed they make the test-pap, [paroti] they believe that it is useful examination. The next question concerns in the cost that involves the adoption of healthy behavior of prevention (I make systematically test-pap it will make me I worry without reason for the cancer of neck of uterus). Most women agree with this opinion. According to the Model of Convictions for the Health when the thought of cost of healthy behavior ceases she is sovereign, while on the contrary dominates the attitude of individual for maintenance of health, the motive for action is more [ischyro].<sup>24</sup> In the frame of simple controls of cross-correlations is observed statistically important cross-correlation of certain characteristics with the percentage of correct answers on the prevention of cancer of neck of uterus. The women with children appear to give more correct answers concerning those that do not have children (price of observed level of importance  $p=0,049$ ). As it appears and from the bibliography, this is perhaps owed in that they feel more persons in charge and for this they are informed more. The educative level presents also statistically important cross-correlation with the percentage of correct answers.

## CONCLUSIONS

### Proposals

The education and Promotion of Health are a subject with particular importance in our season. International Organisms as the World Organisation of Health, the Council of Europe and the European Community agree that the growth of programs of education and promotion of health is the most advisable method for the prevention and improvement of health of persons. The transmission of valid knowledge, the aid of personality and the growth of dexterities in the decision-making, are the subjects that are appeared by the modern approach of such programs and contribute in the control and the improvement of quality of life of person and health [toy]<sup>18,24</sup>. From the results of present research, but also from the study of bibliography it results that using the suitable tools it can be achieved change in the knowledge, the

attitudes and convictions of individuals in regard to subjects of health. This objective is achieved effectively when the knowledge, the dexterities and the behaviors that are taught, are supported and strengthened by the social environment. The education of Health is unbreakably connected with [koinonia]<sup>41</sup>. The planning of programs of education of health is more effective when he is central. A central body could oversee and coordinate the efforts that are developed in the all levels, while particular importance should be given in the most removed regions, that have limited occasions of access in such programs. Essential are the localisation of particularities of each team of objective and each geographic region, the recording of problems and the estimate of priorities. Role in this process they can play also the means of mass briefing, but also the mobilisation of local associations, so that they help in the distribution of important information on subjects [ygeias]<sup>17,41</sup>.

---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Ο ρόλος της εκπαίδευσης στην πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας

Χανιά Μαρία

*Νοσηλεύτρια MSc, Υποψήφια Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης*

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η ενημέρωση και ευαισθητοποίηση των γυναικών στους νομούς Αρκαδίας και Λακωνίας με συγκεκριμένη μεθοδολογία αγωγής υγείας, με απώτερο στόχο την κινητοποίησή τους προκειμένου να προβούν σε έλεγχο κάνοντας τις απαραίτητες εξετάσεις (test-pap), για την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Στη μελέτη αναγκών και στην παρέμβαση συμμετείχαν 300 γυναίκες από τους νομούς Αρκαδίας και Λακωνίας. Η μέθοδος εκτίμησης αναγκών που χρησιμοποιήθηκε ακολουθεί το γνωστικό μοντέλο και συγκεκριμένα το μοντέλο πεποιθήσεων για την υγεία (Health Belief Model HBM). Ως μέθοδος αγωγής υγείας χρησιμοποιήθηκε η παραδοσιακή και συγκεκριμένα οι τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η διάλεξη που πραγματοποιήθηκε σε συλλόγους γυναικών στους παραπάνω νομούς, με τη βοήθεια προγράμματος παρουσιάσεων ηλεκτρονικού υπολογιστή και η διανομή ενημερωτικών φυλλαδίων του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Για την αξιολόγηση του άμεσου αποτελέσματος της παρέμβασης (αλλαγή στις γνώσεις, πεποιθήσεις και στάσεις), χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο, πριν από την έναρξη της διάλεξης καθώς και αμέσως μετά. Η αξιολόγηση του ίδιου αποτελέσματος έγινε μετά από έξι μήνες, με τη χρήση του ίδιου ερωτηματολογίου, στο οποίο προστέθηκε μια ενότητα για τη διερεύνηση της αλλαγής συμπεριφοράς. Από την επεξεργασία των δεδομένων προέκυψε ότι το δείγμα αποτελείται από γυναίκες που ανήκουν κυρίως στις ηλικιακές ομάδες των 25-30 ετών και 45-60 ετών. Αξιολογώντας το άμεσο αποτέλεσμα της παρέμβασης παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στις γνώσεις, πεποιθήσεις και στάσεις των γυναικών απέναντι στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και τις μεθόδους έγκαιρης διάγνωσης του. Έξι μήνες αργότερα, η αξιολόγηση του ίδιου αποτελέσματος έδειξε ότι το 80,1% των γυναικών έκαναν το test-pap και από αυτές το 50,9% έκανε την εξέταση πριν 5-6 μήνες. Από τις γυναίκες που δεν έκαναν το test-pap, το 93% δηλώνει ότι ντρεπόταν, το 7% δηλώνει ότι το αμέλησε, ενώ πολύ μικρά είναι τα ποσοστά

εκείνων που απαντούν πως φοβήθηκαν, πίστευαν ότι δεν χρειάζεται ή επικαλέστηκαν οικονομικούς λόγους.

**Λέξεις κλειδιά:** cervical, cancer, εκπαίδευση

## REFERENCES

1. [Mpesmpeas] P. Prevention and convenient diagnosis of diseases of deterioration. 2nd publication. Athens, Greek *Anticancer Company* 2004:439-445
2. Duarte-Franco E, Franco EL. Cancer of the Uterine Cervix. *BMC Women's Health* 2004 Aug 25, 4(Suppl 1):S13
3. Papadimitriou Mr. Diseases of neck of uterus, Special Pathological anatomy (Systematic Pathology). Publications [Litsas], Athens, 1990, p. 643-649. Gynecology. Publications [Litsas], Athens, 1996, p. 486-509
4. Beral V, Hermon C, Munoz N, Devesa SS. 5. [Mantalenakis] P. Cancer of neck of uterus, Synopsis of obstetrics and Cervical cancer. *Cancer Surv* 1994, 19-20:265-285
5. Shanta V, Krishnamurthi S, Gajalakshmi CK, Swaminathan R, Ravichandran K. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *J Indian Med Assoc* 2000, 98:49-52
6. Malik AI. The role of human papilloma virus (HPV) in the aetiology of cervical cancer. *J Pak Med Assoc* 2005, 55:553-558
7. Sierra-Torres CH, Tyring SK, Au WW. Risk contribution of sexual behavior and cigarette smoking to cervical neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2003, 13:617-225
8. Sawaya GF, Sung HY, Kearney KA, Miller M, Kinney W, Hiatt RA, Mandelblatt J. Advancing age and cervical cancer screening and prognosis. *J Am Geriatr Soc* 2001, 49:1499-1504
9. Bray F, Loos AH, McCarron P, et al. Trends in cervical squamous cell carcinoma incidence in 13 European countries: changing risk and the effects of screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005, 14:677-86.  
www.gyn.gr
10. Narducci F, Sabban F, Vanlerenberghe E, et al. What is new in the surgical treatment of pelvic gynecologic cancers? *Bull Cancer* 2006, 93:43-49.
11. Manzione L. Chemotherapy in cervical cancer. *Tunis Med* 2005, 83(Suppl 12):62
12. Foerster V, Murtagh J. Vaccines for prevention of human papillomavirus infection. *Issues Emerg Health Technol* 2005, (75):1-4
13. Paniagua H. Knowledge of cervical cancer and the HPV vaccine. *Br J Nurs* 2006, 15:126-127.
14. Sankaranarayanan R, Gaffikin L, Jacob M, Sellors J, Robles S. A critical assessment of screening methods for cervical neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2005, 89(Suppl 2):S4-S12
15. Petersen WO, Trapp MA, Sellers TA, Nicometo AM, Kaur JS. Evaluation of a training program to prepare community health representatives to promote breast and cervix cancer screening among native american women. *J Cancer Educ* 2004, 19:237-243
16. Aydemir G, Sogukpinar N, Turkistanli EC. Prevention and health education: how recent advances in the science and art of health education have applied in practical ways within medical and other settings for prevention and public health. *Asian Pac J Cancer Prev* 2003, 4:71-74.
17. Hansen LK, Feigl P, Modiano MR, Lopez JA, Esvobedo Sluder S, Moinpour CM. An educational program to increase cervical and breast cancer screening in Hispanic women: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Nurs* 2005, 28:47-53.
18. Staten LK, Gregory-Mercado KY, Ranger-Moore J, et al. Provider counseling, health education and community health workers: the Arizona WISE-WOMAN project. *J Womens Health (Larchmt)* 2004, 13:547-556.
19. Lam TK, McPhee SJ, Mock J, Doan HT, Nguyen T, Lai KQ. Encouraging Vietnamese-American women to obtain Pap-tests through lay health worker outreach and media education. *J Gen Intern Med* 2003, 18:516-524
20. Mayo RM, Sherrill WW, Crew L, Watt P, Mayo

- WW. Connecting rural African American and Hispanic women to cancer education and screening: the Avon Health Connector project. *J Cancer Educ* 2004, 19:123-126
21. Hou SI, Fernandez ME, Parcel GS. Development of a cervical cancer educational program for Chinese women using intervention mapping. *Health Promot Pract* 2004, 5:80-87
22. Ogden J. Health Psychology. A textbook. 2<sup>nd</sup> edition Buckingham-Philadelphia, Open University Press, 2000:23-26
23. Attia AK, Abdel-Rahman DAM, Kamel LI. Effect of an educational film on the Health Belief Model and breast self-examination practice. *Eastern Mediterranean Health Journal* 1997, 3:435-443
24. Medical Outcomes Trust. Trust introduces new translation criteria. *Medical Outcomes Trust Bulletin* 1997, 5:1-4
25. Λιονής Χ. Χρήση διαγνωστικών κλιμάκων και εργαλείων εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 31<sup>ο</sup> Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 2005:67-68
26. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Girgis A, Davey HM. Can personal health record booklets improve cancer screening behaviors? *Am J Prev Med* 2002; 22:15-22
27. Moreira ED Jr, Oliveira BG, Ferraz FM, Costa S, Costa Filho JO, Karic G. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears, and cervical cancer among young women in Brazil: implications for health education and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16:599-603
28. McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005; 12:134-141
29. Park S, Chang S, Chung C. Effects of a cognition-emotion focused program to increase public participation in Papanicolaou smear screening. *Public Health Nurs* 2005, 22:289-298
30. Breitkopf CR, Reardon HC, Breitkopf DM. Poor knowledge regarding the Pap test among low-income women undergoing routine screening. *Perspect Sex Reprod Health* 2005, 37:78-84

# Πεποιθήσεις γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Μ. Χανιά,<sup>1</sup> Α. Παπαγιαννοπούλου,<sup>2</sup> Α. Μπαρμπούνη,<sup>2</sup> Κ. Μεράκου<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Γενικό Νοσοκομείο Σπάρτης, Σπάρτη, <sup>2</sup>Τομέας Δημόσιας και Διοικητικής Υγιεινής, Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Αθήνα

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**ΣΚΟΠΟΣ:** Στόχος της μελέτης είναι η εκτίμηση των πεποιθήσεων των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας πριν από την υλοποίηση ενός προγράμματος αγωγής υγείας. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ:** Ένα ανώνυμο ερωτηματολόγιο, βασισμένο στο Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία (Health Belief Model) (HBM), διανεμήθηκε σε 300 γυναίκες σε δύο νομούς της νότιας Ελλάδας. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Ποσοστό 38% των γυναικών δεν πίστευε ότι θα μπορούσε να προσβληθεί από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, το 28% διαφώνησε ότι θα μπορούσε να συμβεί και σε εκείνες επειδή εμφανίστηκε σε μια άλλη γυναίκα, το 51,7% απάντησε ότι ένιωθαν περισσότερο ευάλωτες έναντι της συγκεκριμένης νόσου καθώς μεγάλωναν, το 38% είχε την πεποίθηση ότι διατρέχει τον ίδιο κίνδυνο με άλλες γυναίκες και το 33,7% είχε μια μοιρολατρική στάση απέναντι στην ασθένεια. Εντούτοις, το 71,3% συμφώνησε ότι το τεστ Παπανικολάου μπορεί να σώσει ζωές, ενώ το 23,7% το θεώρησε επώδυνο, το 17% επικίνδυνο και το 49% δήλωσε ότι ντρέπεται κατά τη διάρκεια της εξέτασης. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία (HBM) βοήθησε στην ανίχνευση των πεποιθήσεων που επηρεάζουν την προληπτική συμπεριφορά των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και επέτρεψε το σχεδιασμό ενός αποτελεσματικότερου προγράμματος αγωγής υγείας.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Αγωγή υγείας, γυναίκες, HBM, καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, πεποιθήσεις υγείας

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 493.243 περιπτώσεις γυναικών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και 273.505 γυναίκες πεθαίνουν από αυτό το νόσημα. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί το δεύτερο συχνότερο καρκίνο στις γυναίκες ανά τον κόσμο. Περίπου το 10% των γυναικών του γενικού πληθυσμού υπολογίζεται ότι μπορεί να προσβληθεί από λοίμωξη από τον ιό HPV ενώ το

70,1% της επίπτωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στον κόσμο αποδίδεται στους τύπους 16 ή 18 του HPV.<sup>1</sup>

Κατά τη διάρκεια των ετών 2001–2005, η μέση ηλικία διάγνωσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ήταν τα 48 έτη και η μέση ηλικία θανάτου τα 57 έτη, ενώ το ποσοστό επίπτωσης ήταν 8,4

Υπεύθυνος αλληλογραφίας:

Χανιά Μαρία, Βυζαντίου 34 Σπάρτη 23100, Τηλ.: 2731026992-6978182819, Fax: 2731029068, e-mail mchania8@gmail.com

ανά 100.000 γυναίκες ετησίως και το ποσοστό θνησιμότητας 2,5 ανά 100.000 γυναίκες ετησίως στις ΗΠΑ.<sup>2</sup>

Στην Ευρώπη, 21,8 εκατομμύρια γυναίκες ηλικίας 15 ετών και άνω βρίσκονται σε κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Κάθε χρόνο καταγράφονται 59.391 νέες περιπτώσεις και 29.812 θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η συγκεκριμένη νόσος εκτιμάται ότι είναι ο δεύτερος πιο συχνός καρκίνος σε γυναίκες, ηλικίας 15–44 ετών στην Ευρώπη.<sup>1</sup> Στην Ελλάδα, 4.850.000 γυναίκες ηλικίας 15 ετών και άνω βρίσκονται σε κίνδυνο προσβολής από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 578 γυναίκες με τον εν λόγω καρκίνο και 239 πεθαίνουν από αυτή την αιτία. Στην Ελλάδα, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας θεωρείται ο ένατος πιο συχνός καρκίνος στις γυναίκες και ο δεύτερος συχνότερος καρκίνος μεταξύ γυναικών ηλικίας 15–44 ετών. Περίπου το 3,6% των γυναικών του γενικού πληθυσμού υπολογίζεται ότι θα εμφανίσει τραχηλική λοίμωξη από HPV σε μια δεδομένη στιγμή, ενώ το 57% της προσβολής από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας αποδίδεται στους τύπους 16 ή 18 του HPV.<sup>1</sup>

Στην πραγματικότητα, σχεδόν όλες οι περιπτώσεις καρκίνου του τραχήλου της μήτρας (99%) συνδέονται με τη λοίμωξη από τον ιό HPV που αποτελεί την πλέον κοινή λοίμωξη που μεταδίδεται με τη σεξουαλική οδό.<sup>3</sup>

Η μεγαλύτερη επίπτωση της λοίμωξης HPV καταγράφεται στις ηλικίες από 16–24 ετών.<sup>3–5</sup> Επίσης, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση φαίνεται να επηρεάζει την επίπτωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Σύμφωνα με διάφορες μελέτες, όσο χαμηλότερο είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο τόσο μεγαλύτερη είναι η επίπτωση του συγκεκριμένου καρκίνου. Επίσης, η επιβίωση από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας ήταν μεγαλύτερη σε γυναίκες υψηλού κοινωνικοοικονομικού επιπέδου. Κατά συνέπεια, η κοινωνικοοικονομική θέση φαίνεται να επηρεάζει τόσο την επίπτωση όσο και την επιβίωση από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.<sup>6,7</sup> Επιπλέον, κάποιες

μελέτες υποστηρίζουν ότι γυναίκες χαμηλότερης κοινωνικής τάξης υποβάλλονται πολύ λιγότερο σε προληπτικές εξετάσεις για τον έλεγχο του συγκεκριμένου καρκίνου.<sup>8,9</sup> Σχεδόν το 80% των περιπτώσεων καταγράφονται σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, όπου ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο πλέον κοινός καρκίνος στις γυναίκες.<sup>3</sup> Ακόμη, μια έρευνα για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε 57 χώρες έδειξε ότι η αποτελεσματική κάλυψη των γυναικών είναι πολύ πιο χαμηλή στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες και ότι οι γυναίκες που διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του τραχήλου είναι λιγότερο πιθανό να ελεγχθούν.<sup>10</sup> Επίσης, οι ηλικιωμένες και οι πτωχές γυναίκες που διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, είναι λιγότερο πιθανό να ελεγχθούν.<sup>10</sup> Το τεστ Παπανικολάου είναι το κυριότερο εργαλείο για την έγκαιρη ανίχνευση και διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.<sup>11</sup> Πρόκειται για μια απλή, ανώδυνη, αναιμακτική και σύντομη εξέταση που μπορεί να πραγματοποιηθεί σε ιδιωτικά ιατρεία ή σε δημόσια νοσοκομεία.

Η αγωγή υγείας αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο της δημόσιας υγείας για μια τέτοια νόσο που μπορεί να αποτραπεί. Εντούτοις, τα αποτελεσματικά προγράμματα αγωγής υγείας πρέπει να σχεδιάζονται συστηματικά και να βασίζονται σε τεκμηρίωση της αποτελεσματικότητάς τους. Προκειμένου να σχεδιαστεί μια πιθανή επιτυχημένη παρέμβαση αγωγής υγείας στις γυναίκες για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, είναι απαραίτητη η εκτίμηση αναγκών για την ανίχνευση των γνώσεων, των πεποιθήσεων, των στάσεων και της συμπεριφοράς των γυναικών που θα ήταν χρήσιμες. Το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία είναι ένα εφαρμόσιμο μοντέλο για την εκτίμηση αναγκών και είναι πολύ χρήσιμο για τους οργανωτές προγραμμάτων αγωγής υγείας όσον αφορά στο σχεδιασμό και στην επιλογή των σωστών τεχνικών.<sup>12–15</sup> Σύμφωνα με το συγκεκριμένο μοντέλο, η συμπεριφορά υγείας είναι αποτέλεσμα μιας σειράς κεντρικών

πεποιθήσεων των ανθρώπων που αφορούν στις αντιλήψεις τους για την προσωπική τους ευπάθεια, τη σοβαρότητα της νόσου, τα οφέλη της «νέας» υγιεινής συμπεριφοράς, καθώς και τα εμπόδια κατά την εφαρμογή της υγιεινής συμπεριφοράς. Η συμπεριφορά υγείας είναι το αποτέλεσμα όλων αυτών των παραγόντων.<sup>16-18</sup>

## ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη αποτελεί την πρώτη φάση, η οποία ονομάζεται εκτίμηση των αναγκών αγωγής υγείας των γυναικών που θα συμμετείχαν σε ένα πρόγραμμα αγωγής υγείας για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας με απώτερο σκοπό να υποβληθούν σε τεστ Παπανικολάου. Ο στόχος αυτής της φάσης ήταν η ανίχνευση των πεποιθήσεων των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου, χρησιμοποιώντας το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία και τα ευρήματα να χρησιμοποιηθούν τόσο για τη διαμόρφωση του περιεχομένου όσο και για την επιλογή των μεθόδων και των τεχνικών της αγωγής υγείας.

Οι συμμετέχουσες στην εν λόγω έρευνα ήταν 300 γυναίκες, οι οποίες ήταν μέλη τοπικών συλλόγων γυναικών, δύο νομαρχιακών διαμερισμάτων, της Λακωνίας και της Αρκαδίας. Το δείγμα επιλέχθηκε με βάση την εθελοντική συμμετοχή στη μελέτη ενώ το εργαλείο που χρησιμοποιήθηκε για τη συλλογή των δεδομένων ήταν το ερωτηματολόγιο. Για το σχεδιασμό του κατάλληλου ερωτηματολογίου χρησιμοποιήθηκε μια ερευνητική ομάδα αποτελούμενη από διάφορες ειδικότητες. Η μελέτη της σχετικής βιβλιογραφίας οδήγησε στην επιλογή ενός ερωτηματολογίου που αποτέλεσε τη βάση του δικού μας ερωτηματολογίου μετά από γραπτή άδεια των συντακτών του.<sup>19</sup> Η στάθμιση του ερωτηματολογίου έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Trust's Scientific Advisory Committee.<sup>20</sup> Σύμφωνα με αυτές, έγιναν δύο ξεχωριστές μεταφράσεις του ερωτηματολογίου, από τα αγγλικά στα ελληνικά και αντίστροφα, από τα ελληνικά στα αγγλικά, από δύο άτομα της ερευνητικής ομάδας. Στη συνέχεια, το κείμενο δόθηκε σε δύο άτομα

με μητρική γλώσσα τα αγγλικά για επιπρόσθετη αξιολόγηση. Η έκδοση του ερωτηματολογίου που προέκυψε, δοκιμάστηκε σε δείγμα 5 ατόμων, προκειμένου να διευκρινιστεί εάν οι ερωτήσεις ήταν κατανοητές και αντιληπτές με τον ίδιο τρόπο τόσο στα ελληνικά όσο και στα αγγλικά. Τα συμπεράσματα από τη συγκεκριμένη πειραματική προσαρμογή καθόρισαν την τελική μορφή της ελληνικής εκδοχής του ερωτηματολογίου.

Η πρώτη ενότητα του ερωτηματολογίου αναφερόταν στα δημογραφικά στοιχεία όπως ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, αριθμός παιδιών, υπηκοότητα, επάγγελμα, ασφάλιση, εκπαίδευση, μηνιαίο εισόδημα, κατοικία και αριθμός ατόμων της πυρηνικής οικογένειας. Η δεύτερη ενότητα περιελάμβανε ερωτήσεις για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με βάση τις ενότητες του Μοντέλου Πεποιθήσεων για την Υγεία (Health Belief Model) (HBM), περιγράφοντας:

- Πόσο ευάλωτες θεωρούν ότι είναι οι γυναίκες απέναντι στη νόσο (καρκίνος του τραχήλου της μήτρας)
- Πόσο σοβαρό θεωρούν το συγκεκριμένο νόσημα
- Τα οφέλη από την υιοθέτηση της προληπτικής συμπεριφοράς (τεστ Παπανικολάου)
- Τα εμπόδια που τις αποτρέπουν από τη διενέργεια του τεστ Παπανικολάου.

Οι απαντήσεις σε αυτές τις ερωτήσεις είχαν τρεις επιλογές: «Συμφωνώ», «διαφωνώ», «δε γνωρίζω/δεν απαντώ». Τα ερωτηματολόγια ήταν ανώνυμα, συμπληρώθηκαν από τις ίδιες τις γυναίκες και συλλέχθηκαν αμέσως μετά από τη συμπλήρωσή τους.

Η στατιστική ανάλυση διεξήχθη με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows (version 10.1), στατιστικό λογισμικό (SPSS Inc., Chicago, IL).

## ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η πλειοψηφία των γυναικών ήταν ηλικίας από 25–35 (15%) και 45–50 (17%) ετών, ενώ μόνο το 2% ήταν ηλικίας 70–75 ετών. Οι περισσότερες



γυναίκες ήταν παντρεμένες (44%) και λιγότερες ανύπανδρες (34,7%), χήρες (9%) και διαζευγμένες (12,3%). Οι μισές από τις γυναίκες είχαν παιδιά (50,3%). Το 7,7% των γυναικών δεν είχε ελληνική υπηκοότητα. Σχεδόν μία στις δύο ήταν εργαζόμενες (45,4%), το 22% νοικοκυρές ή άνεργες, το 20,3% αγρότισσες και το 11,9% ελεύθερες επαγγελματίες. Όλες τους είχαν κρατική ασφάλιση και μόνο το 7% είχαν ιδιωτική ασφάλιση. Οι μισές από τις γυναίκες ήταν απόφοιτοι γυμνασίου (51,3%), το 30,6% ήταν πτυχιούχοι ΑΕΙ ή ΤΕΙ και το 16,3% ήταν απόφοιτοι της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης. Οι μισές από τις γυναίκες (49,8%) είχαν μηνιαίο οικογενειακό εισόδημα >1.000 €, το 40% μεταξύ 600–1.000 € και 10% <600 €. Η πλειοψηφία των γυναικών ανέφερε την ύπαρξη σωματικών προβλημάτων υγείας (69,7%), ενώ πολύ λιγότερες ανέφεραν ψυχολογικά προβλήματα (28,1%). Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται επιλεγμένες ερωτήσεις, καθώς και οι απαντήσεις των γυναικών που δείχνουν τις πεποιθήσεις τους με βάση το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία.

Σε ερώτηση που αφορούσε στην αντίληψη του προσωπικού κινδύνου για την υγεία, το 38% των γυναικών θεωρούσαν ότι διέτρεχαν τον ίδιο

κίνδυνο με τις άλλες γυναίκες να προσβληθούν από αυτή τη μορφή καρκίνου, το 9% ανέφερε μικρότερο κίνδυνο από τις άλλες γυναίκες, το 6,7% μεγαλύτερο κίνδυνο έναντι των άλλων γυναικών και το 47% δε γνώριζε ή δεν απάντησε.

Σχετικά με τις γνώσεις τους για το πόσο συχνά πρέπει να γίνεται το τεστ Παπανικολάου, το 42,3% απάντησε μία φορά το χρόνο, το 24% κάθε 6 μήνες, το 10% κάθε δύο χρόνια, το 3% κάθε τρία χρόνια και το 21% δε γνώριζε ή δεν απάντησε.

Τόσο οι σωστές γνώσεις όσο και η προληπτική συμπεριφορά των γυναικών παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με το υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο ( $p<0,001$ ), το μεγαλύτερο αριθμό παιδιών ( $p=0,049$ ) και το νομό Λακωνίας ( $p<0,001$ ).

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι περισσότερες από τις γυναίκες ανήκαν στις ηλικιακές ομάδες των 25–30 και 45–50 ετών, ενώ πολύ λίγες ήταν ηλικίας >70 ετών. Η απόκλιση στην ηλικία πιθανόν να οφείλεται στο γεγονός ότι οι νέες γυναίκες, οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας και οι γυναίκες υψηλού κινδύνου εμφάνι-

**Πίνακας 1.** Πεποιθήσεις γυναικών για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Ερωτήσεις	Συμφωνώ (%)	Διαφωνώ (%)	Δε γνωρίζω (%)
Είμαι καλά στην υγεία μου, γι' αυτό δε σκέφτομαι ότι ίσως κάποτε να προσβληθώ από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας	38	43	19
Όταν μαθαίνω ότι κάποια γνωστή μου παρουσίασε καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, νομίζω ότι αυτό μπορεί να συμβεί κάποτε και σε μένα	53	28	19
Όσο περισσότερο περνούν τα χρόνια, είναι πιο πιθανό να εμφανίσω καρκίνο του τραχήλου της μήτρας	51,7	15	33,3
Όσο περισσότερες γυναίκες ελέγχονται συστηματικά, τόσο λιγότεροι θάνατοι από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας θα συμβαίνουν	71,3	11	18
Εάν το τεστ Παπανικολάου δείξει κάποια ανωμαλία θα είναι πολύ αργά	33,7	44	22,3
Θα πονέσω εάν κάνω τεστ Παπανικολάου	23,7	47,3	29
Το τεστ Παπανικολάου είναι επικίνδυνο	17	54	28,7
Ντρέπομαι να κάνω τεστ Παπανικολάου	49	48	3
Εάν έκανα τακτικά τεστ Παπανικολάου θα ανησυχούσα για τα αποτελέσματα	48	45	7

σης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας είχαν μεγαλύτερο κίνητρο να συμμετάσχουν στην έρευνα. Ο μικρός αριθμός των ηλικιωμένων γυναικών που συμμετείχαν ενδεχομένως να σημαίνει ότι οι ίδιες θεωρούσαν ότι δε διατρέχουν αυτόν τον κίνδυνο. Η εν λόγω πεποίθηση είναι λανθασμένη και πιθανόν να οφείλεται στην έλλειψη γνώσεων εκ μέρους των γυναικών, δεδομένου ότι τα στοιχεία από τις ΗΠΑ δείχνουν ότι 10,4% των γυναικών που πάσχουν από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας είναι ηλικίας 65–74 ετών, το 6,8% μεταξύ 75–84 ετών και το 2,5% >85 ετών.<sup>2</sup>

Οι περισσότερες από τις γυναίκες του δείγματος ήταν παντρεμένες και είχαν παιδιά. Η συντριπτική πλειοψηφία τους είχε ελληνική υπηκοότητα και σχεδόν όλες είχαν κρατική ασφάλιση. Οι μισές από τις γυναίκες ήταν απόφοιτες γυμνασίου και είχαν μηνιαίο εισόδημα >1.000 €. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών ανέφερε προβλήματα σωματικής υγείας, ενώ σχεδόν μία στις τρεις γυναίκες ψυχολογικά προβλήματα. Ίσως, αυτό το μεγάλο ποσοστό σηματοδοτεί την πεποίθηση των συγκεκριμένων γυναικών ότι είναι ευπαθείς στις νόσους και μπορεί να εξηγήσει το ενδιαφέρον τους για την παρούσα μελέτη.

Οι πρώτες τέσσερις ερωτήσεις αφορούσαν στις πεποιθήσεις των γυναικών για το πόσο ευπαθείς νομίζουν ότι είναι απέναντι στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Η πλειοψηφία των γυναικών θεωρούσε ότι δεν είναι ευπαθείς στη συγκεκριμένη νόσο αν και σχεδόν μία στις τρεις γυναίκες είχαν την πεποίθηση ότι κάποτε θα μπορούσαν να προσβληθούν από καρκίνο του τραχήλου. Επίσης, μία στις 5 γυναίκες δε γνώριζε την απάντηση στη συγκεκριμένη ερώτηση. Σχεδόν οι μισές από τις γυναίκες ανησυχούσαν όταν άκουγαν ότι μια άλλη γυναίκα εμφάνισε καρκίνο του τραχήλου και ενδεχομένως ότι θα μπορούσε να συμβεί το ίδιο και σε εκείνες. Επιπλέον, μία στις δύο θεωρούσαν ότι όσο μεγάλωναν σε ηλικία τόσο πιο αυξημένες πιθανότητες είχαν να προσβληθούν από τη νόσο. Αυτή η πεποίθηση θα μπορούσε να φανερώνει την ανησυχία τους για το πόσο εύάλωτες είναι απέναντι στη νόσο και πιθανόν

να οδηγεί στην πρόθεση για εφαρμογή της προληπτικής συμπεριφοράς, όπως ο τακτικός έλεγχος με τεστ Παπανικολάου. Όμως, οι υπόλοιπες μισές γυναίκες μπορεί να μην υιοθετούν παρόμοια προληπτική στάση δεδομένου ότι διαφώνησαν στην ερώτηση ή δε γνώριζαν. Σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία, αυτή η αντίληψη θα μπορούσε να μεταβληθεί με τη βοήθεια ενός αποτελεσματικού προγράμματος αγωγής υγείας.<sup>9,21–24</sup> Επίσης, η έλλειψη γνώσεων εκφράζει την ανάγκη σωστής ενημέρωσης των γυναικών όπως ήδη αναφέρεται και σε άλλες μελέτες.<sup>25,26</sup> Όσον αφορά στο όφελος που συνεπάγεται από την υιοθέτηση προληπτικής συμπεριφοράς, επτά στις δέκα γυναίκες είχαν επίγνωση του οφέλους του τεστ Παπανικολάου, που περιλαμβάνει και την επιβίωση. Αυτό είναι εμφανές, δεδομένου ότι θεωρούν πως όσο περισσότερες γυναίκες εμμένουν στον τακτικό έλεγχο, τόσο λιγότεροι θάνατοι θα προκύπτουν. Αυτή η πεποίθηση μπορεί επίσης να είναι ενθαρρυντικός παράγοντας προληπτικής στάσης. Εντούτοις, μία στις τρεις γυναίκες δε συμφώνησαν ή δε γνώριζαν. Αυτή η άγνοια για τα οφέλη του τεστ Παπανικολάου μπορεί να αποτελεί ένα από τα κύρια σημεία εστίασης ενός προγράμματος αγωγής υγείας για τον καρκίνο του τραχήλου. Η αύξηση των γνώσεων σχετικά με την προστασία της υγείας ενισχύει τα κίνητρα των γυναικών να υποβληθούν σε τεστ Παπανικολάου, γεγονός που έχει τονιστεί και από άλλους ερευνητές.<sup>21,9</sup>

Όσον αφορά στη σοβαρότητα της νόσου, οι γυναίκες φαίνεται να έχουν μια μοιρολατρική στάση απέναντι στη χρήση του τεστ Παπανικολάου, δεδομένου ότι μία στις τρεις γυναίκες απάντησε ότι είναι πάρα πολύ αργά για επιβίωση εάν το τεστ αποκαλύψει κάποια ανωμαλία και μία στις πέντε γυναίκες δε γνώριζε. Αυτό το εύρημα αποκαλύπτει μια λανθασμένη στάση ως προς την αξία του τεστ Παπανικολάου και ένα κενό στη γνώση ως προς την αναγκαιότητα της συγκεκριμένης εξέτασης. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι η ακριβής πληροφόρηση για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μπορεί να τροποποιήσει παρόμοιες μοιρολατρικές πεποιθήσεις των γυναικών.<sup>27</sup>

Σε σχέση με τα εμπόδια υποβολής σε τεστ Παπανικολάου, μία στις δύο γυναίκες θεωρεί ότι θα πονέσει, γνωστός παράγοντας μη συμμετοχής σε προγράμματα διαλογής (screening) για την πρόληψη του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας ή μη επίσκεψης στον ιατρό διεθνώς.<sup>22,28-35</sup> Αυτός ο λόγος σε συνδυασμό με άλλους μπορεί να εξηγήσει την έλλειψη επισκέψεων στον ιατρό. Επιπλέον, πολλές γυναίκες δε γνώριζαν πόσο συχνά πρέπει να γίνεται το τεστ Παπανικολάου. Το γεγονός αυτό τονίζει επίσης την ανάγκη μιας ενεργούς διαδικασίας ενημέρωσης. Οι μισές από τις γυναίκες υπέδειξαν τη ντροπή ως έναν άλλο αποτρεπτικό παράγοντα που τις εμποδίζει να υποβληθούν σε τεστ Παπανικολάου, κάτι που έχει επιβεβαιωθεί από μεγάλο αριθμό ερευνών.<sup>22,28-35</sup> Επίσης, άλλες μελέτες παρέχουν στοιχεία ότι οι ενημερωμένες γυναίκες αισθάνονται λιγότερη ντροπή και φόβο για τον πόνο από το τεστ Παπανικολάου.<sup>21,36</sup> Οι μισές από τις γυναίκες του δείγματος νομίζουν ότι το τεστ Παπανικολάου έχει και ψυχολογικό κόστος, θεωρώντας ότι εάν υιοθετήσουν τακτικούς ελέγχους με τεστ Παπανικολάου, η σκέψη πως το αποτέλεσμα μπορεί να δείξει ότι έχουν καρκίνο θα τους προκαλέσει μεγάλη αγωνία και έτσι θα επιλέξουν να μην εφαρμόσουν την προληπτική συμπεριφορά.

Από το στατιστικό έλεγχο, οι γυναίκες με παιδιά φάνηκε να έχουν ένα υψηλότερο επίπεδο προστατευτικών πεποιθήσεων υγείας σε σχέση με τις γυναίκες χωρίς παιδιά. Μια πιθανή εξήγηση γι' αυτό μπορεί να προκύπτει από το γεγονός ότι αισθάνονται περισσότερο υπεύθυνες για την υγεία τους. Επίσης, όσο υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο έχουν οι γυναίκες τόσο πιο υπεύθυνες νιώθουν για την υγεία τους. Αυτό πιθανόν να σημαίνει ότι η εκπαίδευση διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό προληπτικών συμπεριφορών υγείας, γεγονός που έχει επιβεβαιωθεί άλλωστε από σειρά μελετών.<sup>37,38</sup> Επιπλέον, οι γυναίκες του νομού Λακωνίας φαίνεται να έχουν καλύτερη συμπεριφορά πρόληψης σχετικά με το τεστ Παπανικολάου απ' ό,τι οι γυναίκες του νομού Αρκαδίας. Πιθανόν αυτή η διαφορά να εξηγείται από προηγούμενες

δραστηριότητες που είχαν πραγματοποιηθεί στο νομό Λακωνίας για την πληροφόρηση των γυναικών σχετικά με τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας. Επίσης, άλλες μελέτες έχουν τονίσει την αξία της σωστής πληροφόρησης για την αλλαγή των πεποιθήσεων.<sup>36,37</sup>

Σύμφωνα με το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία, όταν σε ένα άτομο η κυρίαρχη πεποίθηση είναι η προστασία της υγείας και όχι το κόστος της αλλαγής συμπεριφοράς, τότε το κίνητρο για δράση αναφορικά με την υγεία είναι ισχυρότερο.<sup>16-18</sup> Στο παρόν δείγμα, η προληπτική στάση δεν ήταν η κυρίαρχη δεδομένου ότι σχεδόν περισσότερες από τις μισές γυναίκες δεν αισθάνονταν ευπαθείς απέναντι στη νόσο, θεωρούσαν το συγκεκριμένο νόσημα μοιραίο και αντιλαμβάνονταν τον πόνο, τον κίνδυνο, τη ντροπή και την ανησυχία αναφορικά με τα αποτελέσματα ως εμπόδια για την εν λόγω εξέταση. Εντούτοις, η μεγάλη πλειοψηφία είχε την άποψη ότι το τεστ Παπανικολάου επιφέρει θετικό όφελος για την υγεία.

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να λεχθεί ότι τα ευρήματα που προέκυψαν, έδειξαν ένα υψηλό ποσοστό γυναικών που απάντησαν «δε γνωρίζω/δεν απαντώ» και ένα υψηλό ποσοστό γυναικών που έχουν μη προστατευτικές για την υγεία πεποιθήσεις, καθώς και κάποιες αντιλήψεις που παρεμποδίζουν την υιοθέτηση προληπτικής συμπεριφοράς. Το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία βοήθησε πολύ στην ανίχνευση των συγκεκριμένων παρερμηνειών και στην καθοδήγησή μας στην οργάνωση ενός κατάλληλου προγράμματος αγωγής υγείας για τις γυναίκες.

Από την εν λόγω εμπειρία, το Μοντέλο Πεποιθήσεων για την Υγεία θεωρείται ένα πολύ χρήσιμο εργαλείο για την εκτίμηση των αναγκών ενημέρωσης των γυναικών. Μπορεί να προσφέρει εμβάθυνση στις πεποιθήσεις των γυναικών που έχουν ανάγκη της αλλαγής και μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του σχεδιασμού και της εφαρμογής ενός προγράμματος αγωγής υγείας.

Ακόμη, το συγκεκριμένο μοντέλο εξυπηρετεί την αξιολόγηση των τροποποιημένων πεποιθήσεων, μετά από την εφαρμογή του κατάλληλου

προγράμματος αγωγής υγείας.

Μια άλλη αίσθηση που αποκομίστηκε κατά τη διάρκεια υλοποίησης αυτής της μελέτης είναι ο σημαντικός ρόλος που μπορεί να διαδραματίσει η τοπική κοινότητα, ιδιαίτερα οι τοπικές οργανώσεις όπως οι σύλλογοι γυναικών ή οι πολιτιστικοί σύλλογοι, στις παρεμβάσεις προαγωγής της υγείας.

Ως περιορισμοί της παρούσας μελέτης μπορούν να αναφερθούν η τοπικότητα των συμπερασμάτων και ο σχεδιασμός ειδικού προγράμματος για τις συγκεκριμένες γυναίκες. Και οι δύο παραπάνω λόγοι δεν επιτρέπουν τη γενίκευση των αποτελεσμάτων.

---

## ABSTRACT

### Women's beliefs about cervical cancer

M. Chania,<sup>1</sup> A. Papayiannopoulou,<sup>2</sup> A. Barbouni,<sup>2</sup> K. Merakou<sup>2</sup>

<sup>1</sup>General Hospital of Sparta, Sparta, <sup>2</sup>Department of Public and Administrative Health, National School of Public Health, Athens, Greece

**AIM:** This study aimed to assess women's beliefs about cervical cancer before the implementation of a health education program. **METHOD:** An anonymous questionnaire, based on the Health Belief Model (HBM), was distributed to 300 women in two prefectures of southern Greece. **RESULTS:** Thirty-eight percent of the women did not think that they could develop cervical cancer at some point, 28% disagreed that it could also happen to them if it might occur to another woman, 51.7% felt more susceptible as they get older, 38% thought that they might run the same risk with other women, 33.7% had a fatalistic attitude towards the disease. However, 71.3% agreed that the pap-test can save lives, 23.7% considered the pap-test painful, 17% dangerous and 49% felt ashamed of its application. **CONCLUSIONS:** The Health Belief Model helped us detect the beliefs of women influencing their preventative behavior regarding cervical cancer and allowed us to design for them a more effective health education program.

**KEY WORDS:** Cervical cancer, HBM, health education, needs assessment, women

---

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Castellsagué X, de Sanjosé S, Aguado T et al. HPV and cervical cancer in the world: Report 2007. *Vaccine* 2007, 25(Suppl 3):1–241
2. Surveillance Epidemiology and End Results (SEER). Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/cervix.html> (retrieved 14.12.2008)
3. World Health Organization. *Preparing for the introduction of HPV vaccines: Policy and programme guidance for countries*. WHO, Geneva, 2006
4. Kjaer SK, Breugelmans G, Munk C et al. Population-based prevalence, type- and age-specific distribution of HPV in women before introduction of an HPV-vaccination program in Denmark. *Int J Cancer* 2008, 123:1864–1870
5. Smith JS, Melendy A, Rana RK et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: A global review. *J Adolesc Health* 2008, 43(Suppl 4): S5–25, S25.e1–41
6. Jensen KE, Hannibal CG, Nielsen A et al. Social inequality and incidence of and survival from cancer of the female genital organs in a population-based study in Denmark, 1994–2003. *Eur J Cancer* 2008, 44:2003–2017
7. Van der Aa MA, Siesling S, Louwman MW et al. Geographical relationships between sociodemographic factors and incidence of cervical cancer in the Netherlands 1989–2003. *Eur J Cancer Prev* 2008, 17:453–459
8. Rückinger S, von Kries R, Pauli S et al. Cancer screening for women is less frequently visited in regions with lower household income – analysis

- of data from health insurances in Bavaria. *Gesundheitswesen* 2008, 70:393–397
9. Breitkopf CR, Pearson HC, Breikopf DM. Poor knowledge regarding the Pap test among low-income women undergoing routine screening. *Perspect Sex Reprod Health* 2005, 37:78–84
  10. Gakidou E, Nordhagen S, Obermeyer Z. Coverage of cervical cancer screening in 57 countries: Low average levels and large inequalities. *PLoS Med* 2008, 5:e132
  11. Paniagua H. Knowledge of cervical cancer and the HPV vaccine. *Br J Nurs* 2006, 15:126–127
  12. Simon KJ, Das A. An application of the health belief model toward educational diagnosis for VD education. *Health Educ Q* 1984, 11:403–418
  13. Norman P, Brain K. An application of an extended health belief model to the prediction of breast self-examination among women with a family history of breast cancer. *Br J Health Psychol* 2005, 10:1–16
  14. Abood DA, Black DR, Feral D. Nutrition education worksite intervention for university staff: Application of the health belief model. *J Nutr Educ Behav* 2003, 35:260–267
  15. Yarbrough SS, Braden CJ. Utility of health belief model as a guide for explaining or predicting breast cancer screening behaviours. *J Adv Nurs* 2001, 33:677–688
  16. Janz N, Becker MH. The Health Belief Model: A decade later. *Health Educ Q* 1984, 11:1–47
  17. Ogden J. *Health psychology: A textbook*. 2nd ed. Open University Press, Buckingham-Philadelphia, 2000
  18. Koelen MA, Van den Ban AW. *Health education and health promotion*. Wageningen Academic Publishers, Wageningen, 2004
  19. Attia AK, Abdel-Rahman DAM, Kamel LI. Effect on an educational film on the Health Belief Model and breast self-examination practice. *East Med Health J* 1997, 3:435–443
  20. Medical Outcomes Trust. Trust introduces new translation criteria. *Trust Bulletin* 1997, 5:1–4
  21. Newell SA, Sanson-Fisher RW, Girgis A et al. Can personal health record booklets improve cancer screening behaviors? *Am J Prev Med* 2002, 22:15–22
  22. Moreira ED Jr, Oliveira BG, Ferraz FM et al. Knowledge and attitudes about human papillomavirus, Pap smears and cervical cancer among young women in Brazil: Implications for health education and prevention. *Int J Gynecol Cancer* 2006, 16:599–603
  23. McCaffery K, Irwig L. Australian women's needs and preferences for information about human papillomavirus in cervical screening. *J Med Screen* 2005, 12:134–141
  24. Park S, Chang S, Chung C. Effects of a cognition-emotion focused program to increase public participation in Papanicolaou smear screening. *Public Health Nurs* 2005, 22:289–298
  25. Rezaei MB, Seydi S, Alizadeh SM. Effects of two educational methods on the knowledge, attitude, and practice of women high school teachers in prevention of cervical cancer. *Cancer Nurs* 2004, 27:364–369
  26. Twinn S. The evaluation of the effectiveness of health education interventions in clinical practice: A continuing methodological challenge. *J Adv Nurs* 2001, 34:230–237
  27. Hou SI, Fernandez ME, Parcel GS. Development of a cervical cancer educational program for Chinese women using intervention mapping. *Health Promot Pract* 2004, 5:80–87
  28. Abdullahi A, Copping J, Kessel A et al. Cervical screening: Perceptions and barriers to uptake among Somali women in Camden. *Public Health* 2009, 123:680–685
  29. Byrd TL, Chavez R, Wilson KM. Barriers and facilitators of cervical cancer screening among Hispanic women. *Ethn Dis* 2007, 17:129–134
  30. Wright D, Fenwick J, Stephenson P et al. Speculum “self-insertion”: A pilot study. *J Clin Nurs* 2005, 14:1098–1111
  31. Crombie IK, Orbell S, Johnston G et al. Women's experiences at cervical screening. *Scott Med J* 1995, 40:81–82
  32. Jubelirer SJ, Blanton ME, Blanton PD et al. Assessment of knowledge, attitudes, and behaviors relative to cervical cancer and the Pap smear among adolescent girls in West Virginia. *J Cancer*

- Educ* 1996, 11:230–232
33. Kahn JA, Chiou V, Allen JD et al. Beliefs about Papanicolaou smears and compliance with Papanicolaou smear follow-up in adolescents. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1999, 153:1046–1054
  34. Fylan F. Screening for cervical cancer: A review of women's attitudes, knowledge, and behaviour. *Br J Gen Pract* 1998, 48:1509–1514
  35. Guilfoyle S, Franco R, Gorin SS. Exploring older women's approaches to cervical cancer screening. *Health Care Women Int* 2007, 28:930–950
  36. Kakefuda I, Stallones L. Comparisons of Colorado women's cancer screening practices by residence: Metropolitan, non-metropolitan and farm. *J Agric Saf Health* 2006, 12:59–69
  37. Lam TK, McPhee SJ, Mock J et al. Encouraging Vietnamese-American women to obtain Pap tests through lay health worker outreach and media education. *J Gen Intern Med* 2003, 18:516–524
  38. Al Riyami A, Afifi M, Mabry RM. Women's autonomy, education and employment in Oman and their influence on contraceptive use. *Reprod Health Matters* 2004, 12:144–154

# Oral mucositis induced by chemoradiotherapy: Its occurrence, pathophysiology, consequences and management

S. Stylianidou, I. Tzitzikas, K. Pistevou-Gompaki

*Aristotle University Medical School, AHEPA University Hospital, Radiation Oncology Department AHEPA University Hospital of Thessaloniki, Thessaloniki, Greece*

---

## ABSTRACT

Oral mucositis, also called stomatitis, is a frequent complication of anticancer treatments, chemotherapy and radiotherapy, occurring in about 40% of patients. It impairs the patients quality of life and may also limit the patient's ability to tolerate either chemotherapy or radiotherapy. Mucositis may be so severe as to delay treatment and so limit the effectiveness of cancer therapy. As we have come to understand its pathogenesis, new developments in its management and prevention have allowed us to minimize this side effect.

**KEY WORDS:** chemotherapy, radiotherapy, oral mucositis, palifermin

---

## INTRODUCTION

Anticancer treatment-related mucosal damage to the oral cavity is referred to as oral mucositis.<sup>1</sup> It results from the systemic effects of cytotoxic chemotherapy agents and from the local effects of radiation to the oral mucosa. Oral mucositis is inflammation of the mucosa of the mouth which ranges from redness to severe ulceration. Symptoms of mucositis vary from pain and discomfort to an inability to tolerate food or fluids. Patients with damaged oral mucosa and reduced immunity resulting from chemotherapy and radiotherapy are also prone to opportunistic infections in the mouth. The mucositis may affect patients' gum

and dental condition, speech and self esteem are reduced, further compromising patients' response to treatment and/or palliative care.

Important epidemiologic studies have been conducted in an attempt to isolate risk factors and a great deal of basic research has advanced our understanding of the mechanisms underlying oral mucositis. Concomitant with mucositis is often a chemotherapy-induced myelosuppression. The neutropenia that results, puts the patient with oral mucositis is significant risk for systemic infection.

---

### *Corresponding Author:*

Stylianidou Styliani MD, Radiation Oncology Department AHEPA, Aristotle University Hospital Thessaloniki, 1 St. Kyriakidi street, 54636 Thessaloniki, Greece, Tel.: 2310 993421, +30 6941677422, e-mail: stell\_star@yahoo.gr

Patients with mucositis and neutropenia have a relative risk of septicemia that is greater than four times that of individuals without mucositis.<sup>2</sup> It is estimated that approximately 15% of patients treated with radical radiotherapy to the oral cavity and oral pharynx will require hospitalization for treatment – related complications.<sup>3</sup> Mortality rates range from 6-30%.<sup>32</sup> In addition, severe oral mucositis may interfere with the ability to deliver the intended course of therapy, leading to significant interruptions in treatments, and possibly impacting on local tumor control and patient's survival. It is also not unusual for mucositis to necessitate delays in cancer chemotherapy particularly with those agents that are known to be mucotoxic, including 5-fluorouracil with or without folinic acid, methotrexate, doxorubicin, etoposide, melphalan, cytosine arabinoside and cyclophosphamide. In addition to its impact on a patient's treatment course, on quality of life, and morbidity and mortality, mucositis can also have a significant economic cost. This is particularly true in the autologous and allogeneic bone marrow transplant settings for hematologic malignancies, where the length of hospital stay may be prolonged due to severe mucositis.<sup>4</sup>

A critical review of the literature allowed a panel of experts to propose clinical practice guidelines for the prevention and treatment of this complication.<sup>5,6</sup> In this paper we summarize the studies that have been performed to precisely identify the epidemiology, cost, consequences, pathophysiology, and treatment of oral mucositis.

## EPIDEMIOLOGY

Cancer patients consider oral mucositis to be the most difficult treatment – related toxicity to endure. The frequency of oral mucositis is about 30% to 40% in the general cancer patient population.<sup>7</sup> Patients receiving high-dose chemotherapy (HDC) conditioning before hematopoietic stem cell transplant (HSCT) have a 76% chance of developing mucositis.<sup>8</sup> Patients receiving radiation,

especially for head and neck cancers, have a 30% to 60% chance of suffering from this complication. The increased incidence is not only related to drugs used but also to the number of chemotherapy cycles and the previous occurrence of mucositis.<sup>8</sup> Annually there are approximately 400.000 cases of therapy-induced oral mucositis.<sup>8</sup> Risk factors can be divided into two main categories: risk related to patient status and those related to the treatment itself.<sup>9</sup>

## PATIENT - RELATED RISKS

Age has been shown to be a risk factor because children experience more frequent and debilitating mucositis probably because of high cellular turnover. In general younger patients appear to have an increased risk of chemotherapy-induced mucositis. This observation may be explained by the higher epithelial mitotic rate or the presence of more epidermal growth factor receptors (EGFR) in the epithelium of younger patients. Alternatively, the physiologic decline in renal function associated with aging may result in older patients being at higher risk of chemotherapy-induced mucositis. Hematologic malignancies are relatively more frequent in children than adults, and their treatments tend to produce more prolonged and intense myelosuppression which may also result in more severe indirect mucotoxicity.<sup>10</sup> In addition, patients over 50 years of age may develop severe mucositis, perhaps because of insufficient DNA repair.<sup>11</sup> Female patients are more likely to develop oral mucositis, for instance after 5-fluorouracil treatment (5FU).<sup>12</sup>

Other patient related factors include: Nutritional status, type of malignancy, drug-induced xerostomia (dry mouth), pre-existing mouth damage, chronic periodontal disease, pretreatment xerostomia which may contribute significantly to the development of oral mucositis, and any decrease in neutrophil count before chemotherapy. Tobacco and alcohol consumption is probably an important risk factor, although this remains controversial.<sup>13</sup>



In addition, in patients undergoing HDC (high dose chemotherapy) for hematopoietic stem cell transplant (HSCT), a polymorphism in the 5,10-methylen tetrahydrofolate reductase gene was associated with a differential rate of oral mucositis after treatment with methotrexate.<sup>14</sup> Finally, previous episodes of oral mucositis are also an important risk factor.

## TREATMENT - RELATED RISK

Mucositis is the second most frequent dose-limiting factor in patients receiving chemotherapy.<sup>15</sup> Chemotherapeutic drugs affecting DNA synthesis are particularly stomatotoxic. For instance, 5-FU administration is associated with oral mucositis in about 40% of patients<sup>16</sup>, and grade 3 to 4 oral mucositis is observed in 10% to 15% of 5-FU recipients.<sup>17</sup> Other cytotoxic agents are known to be very damaging to mucosa (anthracyclines and taxanes, methotrexate)<sup>1,18</sup>. Finally, some drugs are excreted in the saliva, such as methotrexate and etoposide<sup>8</sup>. Conditioning regimens including melphalan are associated with high rates of oral mucositis<sup>19</sup>. Allogeneic transplant recipient experience higher grades of mucositis compared with those receiving autologous transplant<sup>1</sup>. In addition there is a strong relationship between low neutrophilic count and the severity of stomatitis<sup>20</sup>. Radiotherapy is also associated with an increased risk of mucositis. The risk varies with dose, fractionation and the site of radiotherapy. In head and neck cancer patients, the incidence of mucositis is over 50%, and this rate increases when chemotherapy is given concomitantly or in HSTC (Hematopoietic stem cell-transplant) recipients when total body irradiation is administered<sup>5,21</sup>. Accelerated fractionation even increases the risk of mucositis to >70%, at which point mucositis is often dose limiting<sup>21</sup>.

The severity of mucositis has a direct influence on the treatment planning with the necessity of dose reductions, delays, or even discontinuations of anticancer therapy. This condition also can favor

the development of life threatening infections, especially if the patient is neutropenic. Finally, oral mucositis, has important economic costs. In a recent economic study, patients with mucositis had significantly higher costs for nutrition/hygration support and prescription medications but not for hospitalization compared with head-and-neck cancer patients free of mucositis. This difference resulted, however, in higher total costs for patients with mucositis.<sup>22</sup>

## PATHOPHYSIOLOGY

Clinically, oral mucositis appears about 7 to 10 days after the start of chemotherapy. Recovery occurs between days 14 to 21.<sup>20</sup> However, mucositis complicating radiotherapy usually develops later, and it has a more chronic course.<sup>6</sup> It starts at a cumulative dose of 15 Grays (Gy) and peaks at 30 Gy. Despite this difference in timing of occurrence, physiopathologic mechanisms underlying the development of oral mucositis are probably identical. It is generally accepted that oral mucositis results from the direct inhibitory effects of chemoradiotherapy on DNA replication and mucosal cell proliferation, resulting in a reduction in the renewal capabilities of the basal epithelium. These events are believed to result in mucosal atrophy, collagen breakdown, and eventual ulceration.<sup>23,24</sup> The high rate of cellular replication makes the oral and lower gastrointestinal mucosa particularly susceptible to this cytotoxicity.<sup>25</sup> The current working biological model for oral mucositis is based on 5 interrelated phases, including an initiation phase, a message generation phase, a signaling and amplification phase, an ulceration phase, and a healing phase.<sup>26</sup>

Initiation is the first phase. Immediately after exposure to radiotherapy or chemotherapy, there is DNA and non-DNA damage. This damage is observed in mucosa and submucosa, but only a small proportion of cells die quickly.<sup>7</sup> Generation of oxidative stress and reactive oxygen species is thought to be the origin of injuries to mucosal cells, tissues, and blood vessels.

Message generation is the second phase. During this period, there is an upregulation of transcription factors, such as nuclear factor-KB (Nf-KB), and genes coding for proinflammatory cytokines such as interleukin (IL-1, IL-2 and IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha). IL-1B mediates inflammation and dilates vessels, potentially increasing the concentration of chemotherapeutic agents at the site. TNF-alpha causes tissue damage, perhaps in an escalating fashion. In addition, enzymes such as neutral and acidic sphingomyelinases and ceramide synthase are activated. This activation results in apoptosis of submucosal endothelial cells and fibroblasts. Fibroblast destruction leads to generation of fibronectin, which is responsible for a breakdown in connective tissue and the release of metalloproteinases responsible for more apoptosis. It should be noted that at this time the mucosa still seems clinically normal.

Signaling and amplification is the third phase. During this period, the release of mediators from the initial injury amplifies the destruction process through activation of positive feedback loops. For example TNF-alpha activates NFkB,<sup>27</sup> mitogen-activated protein kinase (MAPK), and sphingomyelinase<sup>28</sup> pathways while also contributing directly to cellular and tissue injury. The result is erythema from increased vascularity and epithelial atrophy 4-5 days after the initiation of chemotherapy. Microtrauma from day-to-day activities, such as speech, swallowing and mastication, leads to ulceration. It is interesting to note that in fractionated radiotherapy, the insult is permanent and feedback loops are constantly activated blocking the healing process.<sup>7</sup>

Ulceration is the fourth phase. During the ensuing ulcerative/bacteriologic phase (during which time neutropenia is common), putative bacterial colonization of ulcerations occurs, resulting in the flow of endotoxins into mucosal tissues and the subsequent release of more IL-1 and TNF-alpha. During this period mouth injuries become clinically evident with areas of erosion. Erosions are covered by fibrinous exudates that are also

called "pseudomembrane". The exudates contains oral bacteria. This period frequently coincides with the lowest neutrophil count. Bacterial colonization of the submucosa is present and activates macrophages, leading to new positive feedback and more proinflammatory cytokine secretion. Other cytokines, such as platelet-activating factor (PAF), may play an important role at this stage. It seems that platelet aggregation may worsen oral mucositis.<sup>29</sup> High salivary PAF levels are correlated with mucositis severity,<sup>30</sup> and pharmacologic inhibition of platelet aggregation results in reduction of mucositis.<sup>31</sup> Finally, angiogenesis is a late event of mucositis-induced ulcers. This is likely the phase most responsible for the clinical pain and morbidity associated with oral mucositis. As part of the ulcerative/microbiological phase, the myelosuppression and inflammation that lead to the breakdown of the mucosal barriers, thereby compromised the ability of the patient to resist entry of pathogens, renders them susceptible to infection from a number of different, sources, including viral, fungal, and bacterial infections (Indirect mucotoxicity: Oral infections). After chemotherapy, the oral cavity may be secondarily infected by a number of viral pathogens, including herpes simplex virus (HSV). Oral HSV is an extremely common infection in the general population, and the patients who develop mucositis after chemotherapy, 40% to 70% of cultures from oral lesions will demonstrate HSV.<sup>33</sup> Superficial fungal infections with *Candida albicans* can occur frequently in patients receiving chemoradiotherapy. It has been reported that 60% to 90% of patients with cancer will have positive cultures for *Candida* species.

Healing is the fifth phase. During this period (last phase), because of some not yet well-characterized signals, epithelial cells directly bordering the site migrate, proliferate, and differentiate. These cells move beneath the pseudomembrane to reconstitute an intact surface. This phenomenon is frequently concomitant with the return of the white blood cell count to normal values. The epi-

thelium then proliferates so that the thickness of the mucosa returns to normal. However, despite the fact that the mucosa appears to be clinically normal, the environment has been altered and does not revert to its original normal state. The patient is at risk of subsequent injury with antineoplastic treatments.<sup>9</sup> Reconstitution of the WBCs in neutropenic patients effects local control of bacteria, which also contributes to resolution of the ulcers. However, the direct relationship between the white blood cell count and oral mucositis is uncertain and clearly not all patients with mucositis demonstrate hematologic toxicity.<sup>32</sup>

### Toxicity Scales

Over the last 20 years many instruments have been developed in the literature to document and quantify changes in the tissues of the oral cavity and in oral function during and after cancer treatment. These vary from the simple 3 or 4 point "toxicity scales" to detailed and specific inventories of mucosal events and changes scored for different anatomical regions of the mouth.<sup>34</sup> A good scoring system must fulfill two criteria: content and validity, and inter-user/intra-user reliability. Traditionally the first criterion has been fulfilled by reviewing the relevant literature and soliciting the opinions and ideas of experts in the field. The second criterion is satisfied by demonstrating the reproducibility of the scoring system when used by the same person and/or by different individuals over a defined period of time. A list of the more commonly used mucositis scoring systems includes the scoring system proposed by the World Health Organization (WHO), the National Cancer Institute, the Radiation Therapy Oncology Group, and the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group.<sup>10</sup>

### Mucositis Assessment (WHO)

Assess condition of the patient's mouth daily. While there is no evidence to suggest any one assessment tool is better than others, below is the World Health Organization grading of mucositis,

as an example of typical tool.

Grade	Signs and Symptoms
0	→ No symptoms
1	→ Sore mouth, no ulcers
2	→ Sore mouth with ulcers, but able to eat normally
3	→ Liquid diet only
4	→ Unable to eat or drink

In summary, examples of general or overall rating scales that provide simple 0 to 3 or 0 to 4 mucositis scores which are based on clinical impressions (e.g. the WHO oral mucositis scale) are limited. In contrast, scales have been developed that combine detailed mucosal change descriptors with various subjective (e.g. pain) and performance criteria (e.g. speaking, swallowing). The oral assessment guide developed by Eilers et al<sup>82</sup> consists of eight categories-voice, swallow, lips, tongue, saliva, mucous membranes, gingival, and tooth-that are rated using a 1 (normal) to 3 (definitively compromised) scale. These more detailed scales have received less experience in the clinical trial setting and frequently require the training of specialized oral cavity experts to provide consistency in mucositis assessment.

It may be difficult to design one single scale for measuring mucositis that will be appropriate in all clinical situations, given the diversity of chemoradiotherapy treatments available and their resulting toxicities. However, with the advent of new forms of treatment and greater emphasis on assessment of treatment-related morbidity and mortality, there exists a strong need for universally accepted, validated scales to assess mucositis.<sup>10</sup>

### Prevention and treatment of oral mucositis

Management of oral mucositis can be artificially divided in three basic components general oral care, prevention, and palliative cares.<sup>20</sup>

Fortunately, because of a growing interest in this important side effect of cancer treatment, interesting clinical studies have been reported, and new drugs have been developed and tested.

## General oral care

General oral care is the basis of oral mucositis management, and it has a crucial role in prevention of its occurrence. The aim is to reduce some host-related risk factors for stomatitis, including lowering the impact of oral microbial flora. First a pre-treatment oral assessment of the patient should be performed. Some simple care should be suggested, for instance: brushing teeth twice daily using a new toothbrush at each chemotherapy cycle, daily flossing, and mouth rinsing with sterile water after each brushing or flossing.

In addition, spicy food, alcoholic beverages, and alcohol-based mouthwashes should be avoided.<sup>35</sup> A variety of mouthwashes with mixed actions have been evaluated and include benzydamine hydrochloride, corticosteroids and chamomile. Benzydamine hydrochloride is a drug which has anti-inflammatory, pain relieving, antipyretic and antimicrobial activities, and has been used as a gargle or mouthwash to prevent and treat oral mucositis. There is good evidence that benzydamine hydrochloride mouthwash is effective in improving the symptoms of radiation-induced mucositis in patients with head and neck cancer.<sup>36</sup> Chamomile is said to have anti-inflammatory and spasmolytic effects and to promote mucosal healing, however there is no evidence to support its use. Corticosteroids have also been used in mouthwash preparations as treatment for mucositis and there is limited evidence in favour of corticosteroid mouthwash.<sup>36</sup> Topical antimicrobial treatments have frequently been shown to be ineffective in modifying mucositis.<sup>7</sup> Many oral care regimens include prophylactic antibacterial and/or antifungal treatments to clear the mouth of oral microflora before and during chemo/radiotherapy. Antimicrobial agents used include nystatin, clotrimazole and PTA lozenges. Nystatin is a broad spectrum antifungal agent, and comparison between nystatin mouthwash, saline or placebo failed to show any significant difference in mucositis severity or oral ulceration score.

Antibiotic lozenges contain polymixin E, tobramycin and amphotericin B, which together provide broad spectrum antibacterial and antifungal cover. These are commonly known as PTA pastilles. There is some evidence supporting the use of PTA lozenges in preventing infections complications of mucositis in cancer patients undergoing radiotherapy, but there is as yet no evidence relating to their efficacy in chemotherapy treated patients.<sup>36</sup>

Acyclovir is an antiviral agent which is active against the Herpes species that commonly infect the oral mucous membranes in immunosuppressed cancer patients. It appears that prophylactic acyclovir may have some value in reducing oral lesions due to Herpes in susceptible patients, but as the majority of mucositis lesions do not result from a virus they are not affected by this agent.<sup>36</sup> For instance use of amphotericin B, tobramycin, and polymixin B has shown efficacy in preventing oral mucositis induced by radiotherapy but not by chemotherapy.<sup>37</sup>

## Prevention

Prevention is the second most important factor in addressing oral mucositis.

1. Cryotherapy, consists of the use of ice chips when bolus 5-FU chemotherapy is administered. This rapid cooling of the oral cavity using ice, causes local vasoconstriction and hence reduces blood flow to the oral mucosa.<sup>20</sup> For cytotoxic and neoplastic drugs such as 5-fluorouracil, which have a short half life and are sometimes administered as a bolus injection, cryotherapy may reduce the amount of drug reaching the oral mucous membranes, and may therefore reduce mucositis caused by local cytotoxic activity of these drugs.<sup>36</sup> This procedure has been validated in two randomized clinical trials.<sup>38,39</sup> The group receiving cryotherapy experienced a reduction in mucositis of approximately 50%.<sup>38</sup> In practice, ice chips are given for 30 minutes, starting 5 minutes before the beginning of the chemotherapy. It should be noted that this procedure is neither useful for

continuous infusion of 5-FU nor for methotrexate and anthracycline-containing therapies since the half-life of these drugs is too long.<sup>5</sup> The advantages of this procedure are its simplicity, lack of toxicity, and low cost.

2. It has long been observed that mucositis often resolves within days of granulocyte recovery. The effectiveness of colony stimulating factors and immunoglobulin have been evaluated. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) are cytokines which stimulate haemopoiesis and modulate leukocyte functions.<sup>36</sup> Some reports suggest that granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) or granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) can reduce oral mucositis by accelerating neutrophil recovery.<sup>40</sup> However, randomized trials are controversial with positive<sup>41,42</sup> and negative results.<sup>43,44</sup> There is currently no evidence supporting the use of G-CSF or GM-CSF subcutaneously or in the form of mouthwash for patients with oral mucositis.<sup>45,46</sup> While there is some evidence to support its use for patients with head and neck cancer undergoing chemo/radiotherapy it has not been shown to be effective in patients undergoing radiation therapy alone.<sup>36</sup>

In addition, these medications are very expensive.

3. A range of antiseptic solutions have been used including chlorhexidine, povidone iodine and hydrogen peroxide. Chlorhexidine reduces mucosal colonization by microorganisms, but this effect has never been translated into clinical benefits for patients receiving either chemotherapy or conventional or altered fractionation.<sup>20</sup>

In a randomized trial, chlorhexidine was found to be less effective and more toxic than a placebo rinse in patients with head and neck tumors receiving radiotherapy.<sup>47</sup> Chlorhexidine is not recommended in the clinical guidelines.<sup>5</sup> In addition, chlorhexidine has several side effects including inflammation, mouth discomfort, taste alterations, and teeth staining.<sup>48</sup>

A single uncontrolled study was identified which examined the use of a povidone iodine gargle for preventing mucositis in patients with leukemia. Two studies evaluating hydrogen peroxide mouth rinses in cancer patients concluded that systemic oral care may be more important than the specific mouth rinsing agent used. There is currently no evidence to support the use of either povidone iodine or hydrogen peroxide mouthwash.<sup>36</sup>

4. Benzydamine is a non-steroidal anti-inflammatory drug used topically. It also has cytoprotective, anesthetic, and antimicrobial properties.<sup>1</sup> This drug is recommended by the MASCC/ISOO panel of experts for prevention of radiotherapy-induced mucositis.<sup>5</sup> This product is safe, but its efficacy for prevention of chemotherapy-induced mucositis is still unknown.<sup>49</sup> However, further work is needed to evaluate the effectiveness of this agent for chemotherapy-induced mucositis, and to compare benzydamine with other preparations.

5. Low level laser therapy (LLLT) is also an important part of the prevention strategies of mouth mucositis.<sup>56</sup> This procedure has been shown to be effective in patients receiving high-dose chemotherapy and hematopoietic stem cell transplant.<sup>57,58</sup>

Low energy laser treatment may promote the proliferation of mucosal cells and wound healing, and has been tried as a treatment for chemo/radiotherapy-induced mucositis. It reduces pain and inflammation<sup>5</sup>. In addition, LLLT produces no toxicity and is nontraumatic to patients but requires expensive materials and is time consuming. The limited evidence available supports its use in bone marrow transplant cancer patients.

Silver nitrate has also been used to stimulate the mucosal epithelial cells to proliferate, but the available evidence suggests that silver nitrate is of questionable value in preventing radiation-induced mucositis.<sup>36</sup>

Glutamine, is a major energy source for mucosal epithelial cells and stimulates mucosal growth and repair. Glutamine is a neutral amino acid rich in nitrogen that plays an important role in mucosal

cellular metabolism. In cancer patients treated by chemotherapy or radiotherapy, a significant glutamine depletion is frequently observed.<sup>20</sup> Conflicting results have been published about the effect of glutamine repletion in cancer patients. No positive effect was reported for patients receiving 5-FU chemotherapy.<sup>50,51</sup> However, two smaller studies demonstrated a reduction in oral mucositis grade and duration for patients who did not receive 5FU.<sup>52,53</sup> The effect of glutamine repletion in the BMT setting is also controversial with positive<sup>54</sup> and negative<sup>55</sup> studies. Glutamine has been evaluated and the limited available evidence suggests that it may decrease the duration of mucositis, although further research is required.

6. Amifostine is a radioprotectant pro-drug that when dephosphorylated protects normal but not malignant cells against oxygen-based radicals, alkylator or organoplatinum anticancer drugs<sup>59</sup> and radiotherapy. It acts as a free-radical scavenger and has been shown to reduce pro-inflammatory cytokine levels.<sup>7</sup> The protection of normal cells results in part from improved vascularity, higher alkaline phosphatase levels, and higher PH of normal tissues.<sup>59</sup>

One randomized trial has shown that amifostine reduced the incidence of xerostomia, but not the severity of oral mucositis after radiotherapy for head-and-neck cancers.<sup>60</sup>

The study by Spencer and colleagues (2005)<sup>59</sup> also suggested that amifostine reduced the median grade of oral mucositis and the severity of mucositis, but not the requirement of parenteral nutrition or analgesic use after high-dose melphalan and HSCT for multiple myeloma. Finally, amifostine reduced the frequency of severe esophagitis after chemo-radiotherapy for non-small-cell lung cancer(NSCLC).<sup>61</sup> Guidelines do not recommend amifostine for prevention of oral mucositis except for NSCLC patients undergoing concomitant chemo-radiotherapy.<sup>5</sup> One of the main issues with amifostine administration is the toxicity. Nausea, vomiting, hypotension, sneezing, flushing, somnolence, metallic taste, allergic reactions, and

hypocalcemia have been frequently reported. However, subcutaneous injection could be more tolerable.<sup>62</sup>

7. Palifermin is the recombinant keratinocyte growth factor 1(rHukGF-1). This molecule was purified from fibroblast culture fluid in 1989 as a protein of 26-28 KDa.<sup>63</sup>

Cloning showed that KGF and its receptor are members of the fibroblast growth factor (FGF) family with 30%-45% homology with other proteins of the FGF family<sup>64</sup>. It is also called FGF-7.

Keratinocyte growth factor is produced by fibroblasts and microvascular endothelial cells in different organs like lungs, skin, stomach and bladder.<sup>65</sup> Keratinocyte growth factor receptor expression has been found in gut epithelium, hepatocytes, skin keratinocytes, alveolar type "cells", mammary epithelium, and urothelium. Keratinocyte growth factor is also a mediator of hair follicle growth and development.<sup>66</sup> It can be considered as a mesenchymally-derived paracrine mediator of epithelial growth and development.<sup>65</sup>

Like other members of the FGF family, KGF is a heparin-binding molecule and heparine is required for maximal KGF stimulation through its receptor.<sup>67</sup> When bound to the receptor, KGF is internalized by endocytosis.<sup>65</sup> Keratinocyte growth factor expression seems mediated by pro-inflammatory cytokines like TNF- $\alpha$ , IL-1, and IL-6.<sup>68</sup> Glucocorticoids appear to decrease KGF production (impairing wound healing) while estrogen and progesterone increase KGF in mammary gland and endometrium.<sup>65</sup> Beneficial effects of KGF on mucosa seem to be broader than expected. For instance KGF upregulates the transcription factor Nrf 2 that encodes genes playing a role in detoxifying radical oxygen species<sup>69</sup> attenuating TNF- $\alpha$ , and in the expression of adhesion molecules.<sup>70</sup>

One major concern about KGF is the presence of the receptor on malignant cells from a variety of tissues.<sup>66</sup> This finding has raised the possibility that exogenous KGF might stimulate tumor cells. Interestingly, some authors observed increased expression of the KGF/KGF receptor in

more-differentiated and less-advanced tumors, and absence of expression in malignant versus benign cells or a switch to FGF receptor is forms with low binding affinity to KGF.<sup>66</sup> In addition, KGF has been described as stimulating matrix metalloproteinases and inducing angiogenesis, mechanisms related to tumor progression and metastatic potential. Fortunately, several reports have shown that even if KGF modestly stimulated tumor cell growth for a minority of solid tumor samples tested, it did not impair tumor sensitivity to chemotherapy<sup>66</sup> or radiotherapy.<sup>71</sup>

Pharmacokinetic variables of palifermin have been determined in healthy volunteers and in metastatic colorectal cancer patients.<sup>72</sup> Palifermin has been tested in clinical trials. In a phase I trial determined that KGF was well tolerated at doses up to 40µg/kg/day administered iv for 3 days before 5-FU plus leukovorin in patients with advanced colon cancers.<sup>73</sup> This phase I study was randomized and suggested that patients treated with palifermin had a lower rate of grade 2 to 4 mucositis compared with patients who received placebo. It has been shown recently in a large randomized trial that palifermin reduced the incidence of grade 3 to 4 mucositis, decreased the median duration of mucositis, the duration of opioid analgesic use, and the incidence of use of parenteral nutrition in patients with hematologic cancers receiving total-body irradiation and HDC (High Dose Chemotherapy).<sup>74</sup> Adverse events encountered were mild to moderate and transient and consisted mainly of rash, pruritus, erythema, edema, hypoesthesia, paresthesia, and mouth and tongue disorders like thickening and taste.<sup>73</sup> Asymptomatic and reversible increases of amylases and lipases have also been observed.<sup>18</sup>

In December 2004, palifermin was approved by the FDA for prevention of mucositis in patients receiving HDC and HSCT (Haematopoietic-Stem cell Transplant).<sup>20</sup>

This molecule is the first innovative “target-based” biologic agent for prevention of oral mucositis. Many trials are currently on going to

determine the efficacy of this molecule in patients receiving radiotherapy, various chemotherapy regimens, or an allogenic transplant.

In animal models, however, it has been shown that KGF can reduce acute oral and intestinal mucositis after chemoradiotherapy or fractionated irradiation.<sup>75,76</sup> Recently in allogeneic and haploidentical bone marrow transplant animal models, KGF has shown interesting properties in reducing the incidence of graft-versus-host disease. This effect seemed to be independent of repair of conditioning-induced injuries.<sup>77,80</sup>

In addition, it has been demonstrated that KGF has a favorable effect on lung repair in mice after allogeneic bone marrow transplant.<sup>77</sup> A recent clinical study reported 69 patients who received palifermin after high-dose chemo-radiotherapy and allogeneic bone marrow transplantation. This medication was shown to be safe and well tolerated and did not have any negative effects on engraftment, GvHD, and survival.<sup>78</sup> Another clinical study even suggested a survival benefit in patients with a high risk for acute GvHD when palifermin was added to tacrolimus and Methotrexate.<sup>79</sup>

### Palliative Cares

Palliative cares are implemented when mucositis is present. Continuation of routine oral care should be advised.<sup>1</sup> In addition, dietary guidelines should be respected with avoidance of tobacco, alcohol, and spicy food. In some cases, parenteral or enteral supports may even be required. Topical anaesthetic agents have been included as part of some oral care protocols, but their effectiveness has rarely been evaluated. Viscous lidocaine and xilocaine in mouth rinses have been recommended for patients whose oral mucositis pain is severe (they are frequently used to decrease pain related to oral mucositis) but currently there is no evidence to support their use and there are no experimental studies to support this approach. In addition, viscous lidocaine requires frequent applications and can be accompanied by burning sensation and the blunting of taste.<sup>20</sup> Comparisons

between dyclonineHCl, viscous lidocaine with 1% cocaine and a solution containing kaolin-pectin, diphenhydramine and saline, found dyclonine HCl provided better pain relief.<sup>36</sup> Finally, correct analgesia should be implemented. Morphine has been recommended as the treatment of choice for patients with mucositis undergoing HDC and HSCT.<sup>5</sup> Prevailing clinical guidelines can help the clinician to choose the best analgesia for the patient.<sup>81</sup> These guidelines include the use of opioids, nonopioids, adjuvant medications, and assessment tools.<sup>36</sup> Patients undergoing bone marrow transplantation usually develop severe mucositis requiring aggressive analgesia with intravenous opioids. A modification of patient controlled analgesia, where individual pharmacokinetic profiles for morphine were used to tailor the infusion rates for each patient, was compared to traditional patient controlled bolus analgesia.<sup>36</sup> The pharmacokinetically based patient controlled analgesia was superior to conventional patient controlled analgesia in terms of relief of oral mucositis pain, and even though more morphine was used by the former group there were no increases in the side effects of morphine. A further trial was conducted by the same research group to compare the opioids morphine with alfentanil using this system and morphine was significantly more potent than alfentanil for pain relief.<sup>36</sup>

Capsaicin, which is the active ingredient in chilli peppers and acts by desensitizing some neurons to provide temporary pain relief, has also been evaluated. Candies containing capsaicin have been promoted as an alternate analgesic treatment for chemotherapy-induced mucositis.

Currently, there is insufficient evidence to draw conclusions about the possible benefits of capsaicin candy.<sup>36</sup>

Psychological interventions for managing persistent cancer pain have been advocated as adjuncts to pharmacological techniques, but little work has been done to evaluate these interventions. Psychotherapy techniques tested include cognitive behavior training, relaxation and imagery training,

hypnosis and therapist support. Hypnosis reduced oral pain experienced by patients, but intake of opioid analgesics was not significantly different. Relaxation and imagery training significantly reduced patient-assessed mucositis pain, but the in reductions pain were not matched by corresponding reductions in mucositis severity or intake of opioids for oral pain relief.<sup>36</sup>

## CONCLUSIONS

Oral mucositis is a frequent complication of anticancer treatments that has long been overlooked and underreported. Recently there has been greater focus on the frequency, physiopathology, consequences, and treatments of oral mucositis. Some interesting studies have been done to provide evidence for these approaches. The systemic review of the research literature identified a vast number of interventions that have been investigated to determine their effectiveness in the prevention or treatment of oral mucositis in cancer patients.

Furthermore, many combinations of agents are advocated by local experts without evidence to support their use.

The understanding of the physiopathological basis of mucositis led to the development of target drug therapies, of which palifermin is the hallmark. This new drug constitutes a milestone in the management of cancer treatment-induced toxicity. Other molecules are currently under investigation, including transforming growth factor- $\beta$ 3, IL-11, and FGF-20.<sup>15</sup>

The pathophysiology of mucositis can also explain why some preventive treatments like topical anti-infective agents may have some paradoxical effects. Guidelines have recently been developed to help clinicians in the daily management of this devastating toxicity.<sup>5,6</sup>

One can not insist enough on the importance of prevention systemic oral care, and good patient information. When oral mucositis is profuse, appropriate analgesia is required. It is clear that treatment of mucositis is not based on a unique



and non-existent magic drug, but rather on a logical and rational use of different modalities. Combining drugs in specific sequences and at different times relative to the administration of anticancer treatment will probably be the solution for adequate management of oral mucositis. In the near future, dose, timing, and sequencing of anti-mucositis agents will probably be as well developed as chemotherapy regimens.<sup>15</sup> General approaches include effective oral care, dietary modifications and topical mucosal protectants. In addition, appropriate use of topical anesthetics and systemic analgesics remain the cornerstone of therapy.

While many interventions used for the treatment or prevention of mucositis have some evidence supporting their use, no intervention has

been conclusively validated by research. It is interesting to note that new drugs in development seem to have different mechanisms of action. Promising agents that accelerate mucosal healing and after the course of the biologic process of mucositis are under investigation, like the keratinocyte growth factor.<sup>83</sup>

The use of such agents in many settings, including head and neck cancer and bone marrow transplantation, promises to substantially reduce treatment-related morbidity, improve patient quality of life, and potentially allow treatment intensification in high-risk disease. In addition, it is no longer pure optimism to expect effective specific treatments of oral mucositis in the near future.

---

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Στοματική μυκητίαση προκαλούμενη από χημειοακτινοθεραπεία: Η εμφάνιση, η παθοφυσιολογία, οι συνέπειες και η αντιμετώπισή της

Σ. Στυλιανίδου, Ι. Τζιτζίκας, Κ. Πιστεύου-Γομπάκη

Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας, Ιατρική Σχολή Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο, Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ, Θεσσαλονίκη

Η στοματική μυκητίαση, αποκαλούμενη επίσης στοματίτιδα, είναι συχνή επιπλοκή των αντικαρκινικών θεραπειών, της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, προσβάλλοντας περίπου το 40% των ασθενών. Επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών και μπορεί επίσης να περιορίσει την ικανότητα ανοχής των ασθενών είτε στη χημειοθεραπεία είτε στην ακτινοθεραπεία. Η στοματική μυκητίαση μπορεί επίσης να είναι τόσο σημαντική όσο για να καθυστερήσει τη θεραπεία και έτσι να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας του καρκίνου. Έχοντας πλέον κατανοήσει την παθοφυσιολογία της, νέες εξελίξεις στην αντιμετώπιση και προφύλαξη της, μας επιτρέπουν να ελαχιστοποιήσουμε αυτή την παρενέργεια.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, στοματική μυκητίαση, παλιφερμίνη.

---

## REFERENCES

1. Wright J, Feld R, Knox J. Chemotherapy-induced oral mucositis: new approaches to prevention and management. *Exp Opin Drug Saf* 2005, 4:193-200.
2. Elting LS, Bodey GP, Keefe BH. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992, 14:1201-1207
3. Peters LJ, Ang KK, Thames HD. Altered fractionation schedules. In: Perez CA, Brady LW, eds. Principles and Practice of Radiation Oncology. Philadelphia: JB Lippincott 1992, 97-113.

4. Ruescher TJ, Sodeifi A, Scrivani SJ, et al. The impact of mucositis on alpha-hemolytic streptococcal infections in patients undergoing autologous bone marrow transplantation for hematologic malignancies. *Cancer* 1998, 82:2275-2281.
5. Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, et al. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100:2026-2046.
6. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury Pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 2004, 100:1995-2025.
7. Sonis ST. A biological approach to mucositis. *J Support Oncol* 2004, 2:21-36.
8. Rao Naidu MV, Venkat Ramana G, Usha Rani P, et al. Chemotherapy-induced and/or radiation therapy-induced oral mucositis-complicating the treatment of cancer. *Neoplasia* 2004, 6:423-431
9. D'Hondt L, Lonchay C, Andre M, Canon J-L. Oral mucositis induced by anticancer treatments: physiopathology and treatments. *Ther Clin Risk Manag* 2006, 2:159-168
10. Pico J-L, Avila-Garavito A, Naccache P. Mucositis: Its occurrence, Consequences, and Treatment in the Oncology Setting". *The Oncologist* 1998, 3:446-451
11. Balducci L, Exterman M. Management of cancer in the older person: a practical approach, *Oncologist* 2000, 20:224-237
12. Sonis ST. Mucositis as a biologic process: a new hypothesis for the development of chemotherapy-induced stomatotoxicity. *Oral Oncol* 1998, 34:39-43
13. Dood MJ, Miaskowski C, Shiba GH, et al. Risk factors for chemotherapy-induced oral mucositis: dental appliance, oral hygiene, previous oral lesions, and a history of smoking. *Cancer Invest* 1999, 17:278-284
14. Ulrich CM, Yasui Y, Storb R, et al. Pharmacogenetics of methotrexate toxicity among marrow transplantation patients varies with the methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism. *Blood* 2001, 98:231-234
15. Peterson DE, Cariello A. Mucosal damage:a major risk factor for severe complications after cytotoxic therapy. *Semin Oncol* 2004, 31:35-44
16. Popescu RA, Norman A, Ross PJ, et al. Adjuvant or palliative chemotherapy for colorectal cancer in patients 70 years or older. *J Clin Oncol* 1999, 17:2412-2418
17. [MAC] Meta-Analysis Group in Cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration schedule and prognostic factors. Meta-Analysis Group in Cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:3537-3541.
18. Sharma R, Tobin P, Clarke SJ. Management of chemotherapy-induced nausea, vomiting, oral mucositis and diarrhea. *Lancet Oncol* 2005, 6:93-102
19. Wardley AM, Jayson GC, Swindell R, et al. Prospective evaluation of oral mucositis in patients receiving myeloablative conditioning regimens and hematopoietic progenitor rescue. *Br J Haematol* 2000, 110:292-299
20. Saaden CE. Chemotherapy and radiotherapy-induced oral mucositis:review of perspective strategies and treatment. *Pharmacotherapy* 2005, 25:540-554
21. Troth A, Byhardt R, Stetz J, et al. Common toxicity criteria: version 2.0. An improved reference for grading the acute effects of cancer treatment: impact of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 47:13-47
22. Peterman A, Cella D, Glandon G, et al. Mucositis in head and neck cancer: economic and quality-of-life outcomes. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2001, 29:45-51
23. Guggenheimer J, Verbin RS, Apple BN et al. Clinicopathologic effects of cancer chemotherapeutic agents on human buccal mucosa. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1997; 44:58-63
24. Lockhart PB, Sonis ST. Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents. A histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 1981, 7:1019-1025
25. Squier CA. Mucosal alterations. *NCI Monograph* 1990; 9:169-172

26. Sonis ST. Pathobiology of oral mucositis: novel insights and opportunities. *J Support Oncol* 2007, 5(9 Suppl 4):3-11
27. Sonis ST. The biologic role for nuclear factor-κB in disease and its potential involvement in mucosal injury associated with anti-neoplastic therapy. *Crit Rev Oral Biol Med* 2002; 13:380-389
28. Andriea-Abadic N, Levade T. Sphingomyelin hydrolysis during apoptosis. *Biochem Biophys Acta* 2002, 1585:126-134
29. Kuenen BC, Levi M, Meijers JC, et al. Potential role of platelets in endothelial damage during treatment with gemcitabine and the angiogenesis inhibitor SU5416. *J Clin Oncol* 2003, 21:2192-2198
30. McManus LM, Ostrom KK, Laer C, et al. Radiation-induced increased platelet-activating factor activity in mixed saliva. *Lab Invest* 1993, 68:118-124
31. Wang J, Albertson CM, Zheng H, et al. Short-term inhibition of ADP-Induced platelet aggregation by chlopidrogel ameliorates radiation-induced toxicity in rat small intestine. *Thromb Haemost* 2002, 87:122-128
32. Nathaniel S, Treister, DMD. Chemotherapy-induced Oral Mucositis. [emedicine.medscape.com/article/1079570/overview](http://emedicine.medscape.com/article/1079570/overview) Dec 3, 2010, 2-3.
33. Greenberg MS, Friedman H, Cohen SG, et al. A comparative study of herpes simplex infections in renal transplant and leukemic patients. *J Infect Dis* 1987, 156:280-287
34. Schubert MM. Measurement of oral tissue damage and mucositis pain. In: Chapman CR, Foley KH, eds. *Current and Emerging Issues on Cancer Pain: Research and Practice*. New York: Raven Press 1993, 247-265
35. Larson P, Miakowski C, MacPhail L, et al. The PRO-SELF mouth aware program: an effective approach for reducing chemotherapy-induced mucositis *Cancer Nurs* 1998, 21:263-268
36. Joanna Briggs Institute, Mr Brent Hodgkinson-Dr Lesley Long, Mr Dand Evans, Margaret Graham Building. Best Practice, Evidence Based Information sheets for Health Professionals. "Prevention And Treatment of Oral Mucositis". *In Cancer Patients* 1998, 2:2-3
37. Donnelly JP, Bellm LA, Epstein JB, et al. Antimicrobial therapy to prevent or treat mucositis. *Lancet Infect Dis* 2003, 3:405-412
38. Mahood DJ, Dose AM, Loprinzi CL, et al. Inhibition of fluorouracil-induced stomatitis by oral cryotherapy. *J Clin Oncol* 1991; 9:449-452
39. Cascinu S, Fedeli A, Fedeli SL, et al. Oral cooling (Cryotherapy), an effective treatment for the prevention of 5-fluorouracil induced stomatitis. *Eur J Cancer B Oral Control* 1994, 30B:234-236
40. Wilkes JD. Prevention and treatment of oral mucositis following cancer chemotherapy. *Sem Oncol* 1998, 25:538-551
41. Chi KH, Chen CH, Chan WK, et al. Effect of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor on oral mucositis head and neck cancer patients after cisplatin fluorouracil, and leukovorin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1995, 13:2620-2628
42. Kannan V, Bapsy PP, Anantha N, et al. Efficacy and safety of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) on the frequency and severity of radiation mucositis in patients with head and neck carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 37:1005-1010
43. Mascarin M, Franchin G, Minatel E, et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on oral mucositis in head and neck cancer patients treated with hyperfractionated radiotherapy. *Oral Oncol* 1999, 35:203-208
44. MaKKnoen TA, Minn H, Jekunen A, et al. Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) and sucralfate in prevention of radiation-induced mucositis: a prospective randomized study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000, 46:525-534
45. Karthaus M, Rosenthal C, Huebner G, et al. Effect of topical oral GCSF on oral mucositis: a randomized placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant* 1998, 22:781-785
46. Dazzi C, Cariello A, Giovanis P, et al. Prophylaxis with GM-CSF mouthwashes does not reduce frequency and duration of severe oral mucositis in patients with solid tumors undergoing high-

- dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell transplantation rescue: a double blind randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2003; 14:559-563
47. Foote RL, Loprinzi CL, Frank AR, et al. Randomized trial of chlorhexidine mouthwash for alleviation of radiation induced-mucositis. *J Clin Oncol* 1994, 12:2630-2633
  48. Pitten FA, Kiefer T, Buth C, et al. Do cancer patients with chemotherapy-induced leukopenia benefit from an antiseptic chlorhexidine-based oral rinse? A double-blind, block-randomized, controlled study. *J Hosp Infect* 2003; 53:283-291
  49. Peterson D, Beck S, Keefe D. Novel therapies. *Sem Oncol Nursing* 2004; 20:53-58
  50. Okuno SH, Woodhouse CO, Loprinzi CL, et al. Phase III controlled evaluation of glutamine for decreasing stomatitis in patients receiving fluorouracil (5-FU)-based chemotherapy. *Am J Clin Oncol* 1999, 22:258-261.
  51. Jebb SA, Osborne RJ, Maughan TS, et al. 5-fluorouracil and folinic acid-induced mucositis: no effect of oral glutamine supplementation. *Br J Cancer* 1994, 70:732-735.
  52. Skubitz KM, Anderson PM. Oral glutamine to prevent chemotherapy induced stomatitis: a pilot study. *J Lab Clin Med* 1996, 127:223-228
  53. Anderson PM, Schroeder G, Skubitz KM. Oral glutamine reduces the duration and severity of stomatitis after cytotoxic cancer chemotherapy. *Cancer* 1998, 83:1433-1439
  54. Anderson PM, Ramsay NK, Shu XO, et al. Effect of low-dose oral glutamine on painful stomatitis during bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1998, 22:339-334
  55. Pytlik R, Benes P, Patorkova M, et al. Standardized parenteral alanylglutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant* 2002, 30:953-961
  56. Genot MT, Klastersky J. Low level laser for prevention and therapy of oral mucositis induced by chemotherapy and/or radiotherapy. *Curr Opin Oncol* 2005, 17:263-240
  57. Barach A, Peterson DE, Tanzer JM, et al. Helium-neon laser effects on conditioning-induced oral mucositis in bone marrow transplantation patients. *Cancer* 1995, 76:2550-2556
  58. Cowen D, Tardieu C, Schubert M, et al. Low energy helium-neon laser in the prevention of oral mucositis in patients undergoing bone marrow transplant: results of a double blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997, 38:697-703
  59. Spencer A, Horvath N, Gibson J, et al. Prospective randomized trial of amifostine cytoprotection in myeloma patients undergoing high-dose melphalan conditioned autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2005, 35:971-977
  60. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al. Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2000, 18:3339-3345
  61. Komaki R, Leels S, Kaplan B, et al. Randomized phase III study of chemoradiation with or without amifostine for patients with favourable performance status inoperable stage II and III non-small cell lung cancer: preliminary results. *Semin Radiat Oncol* 2002, 12(suppl 1):46-49
  62. Bardet E, Martin L, Calais G, et al. Preliminary data of the GORTEC 2000-02 phase III trial comparing intravenous and subcutaneous administration of amifostine for head and neck tumors treated by external radiotherapy. *Sem Oncol* 2002; 29(suppl 19):57-60
  63. Rubin JS, Osada H, Finch PW, et al. Purification and characterization of a newly identified growth factor specific for epithelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, 86:802-806
  64. Finch PW, Rubin JS, Miki T, et al. Human KGF-related with properties of a panacrine effector of epithelial cell growth. *Science* 1989, 245:752-755
  65. Mac Donald K, Hill G. Keratinocyte growth factor (KGF) in haematology and oncology. *Curr Pharm Des* 2002, 8:395-403
  66. Oelmann E, Haghu S, Kulimiva E, et al. Influence of Keratinocyte growth factor on clonal growth

- of epithelial cells, lymphoma and leukemia cells and on sensitivity of tumor cells towards 5-fluorouracil in vitro. *Int J Oncol* 2004, 25:1001-1012
67. Hsu YR, Nybo R, Sullivan JK, et al. Heparin is essential for a single keratinocyte growth factor molecule to bind and form a complex with two molecules of the extracellular domain of this receptor. *Biochemistry* 1999, 38:2523-2534
68. Chedid M, Rubin JS, Csaky KG, et al. Regulation of keratinocyte growth factor gene expression by interleukin 1. *J Biol Chem* 1994, 269:10753-10757
69. Braun S, Hanselmann C, Gassman MG, et al. NrF2 transcription factor: a novel target of keratinocyte growth factor action regulates gene expression and inflammation in the healing skin wound. *Mol Cell Biol* 2002, 22:5492-5495
70. Just N, Tillie-Leblond I, Guery BP, et al. Keratinocyte growth factor (KGF) decreases ICAM-1 and VCAM-1 cell expression on bronchial epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2003, 132:61-69
71. Hille A, Rave-Frank M, Pradier O, et al. Effect of keratinocyte growth factor on the proliferation, clonogenic capacity and colony size of human epithelial tumour cells in vitro. *Int J Radiat Biol* 2003, 79:119-128
72. Neuman TK, Foote MA. The development of supportive-care agents for patients with cancer. *Biotechnol Ann Rev* 2003, 9:397-416
73. Meropol NJ, Somer RA, Gutheil J, et al. Randomized phase 1 trial of recombinant human keratinocyte growth factor plus chemotherapy: potential role as mucosal protectant. *J Clin Oncol* 2003, 21:1452-1458
74. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 2004, 351:10-18
75. Farrell CL, Bready JV, Rex KL, et al. Keratinocyte Growth factor protects mice from chemotherapy and radiation-induced gastrointestinal injury and mortality. *Cancer Res* 1998, 58:933-939
76. Dorr W, Spekl K, Farrell C. Amelioration of acute oral mucositis by keratinocyte growth factor: fractionated irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:245-251
77. Panoskaltis-Mortari A, Jugbar DH, Jung P, et al. KGF pretreatment decreases B7 and granzyme B expression and hastens repair in lungs of mice after allogeneic BMT. *Ann J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, 278:988-999
78. Blazar BR, Weisdorf DJ, Defor TE, et al. Palifermin (A rttuKGF molecule) is safe and well tolerated in patients with hematologic malignancies (HM) undergoing high-dose chemoradiotherapy (HD-CRT). Followed by allogeneic hematopoietic stem cell transplant (HSCT). *Biol Blood Marrow Transplant* 2005; 11(suppl 1):11
79. Reynolds CM, Levine JE, Uberti JP, et al. Keratinocyte Growth factor (Palifermin) in combination with tacrolimus and methotrexate for the prevention of acute graft-vs-host disease (aGvHD) in patients at high risk of a GvHD. *Blood* 2004, 104:1228
80. Vanclee A, Lutgens LC, Oving EB, et al. Keratinocyte Growth factor ameliorates acute graft-versus-host disease in a novel nonmyeloablative haploidentical transplantation model. *Bone Marrow Transplant* 2005, 36:907-915
81. [WHO] World Health Organization 2. Geneva, Italy: WHO; 1996. Cancer pain relief
82. Eilers J, Berger A, Peterson M. Development, testing, and application of the oral assessment guide. *Oncol Nurs Forum* 1988, 15:325-330
83. Serdar C, Heard R, Parthikanti E, et al. Safety, pharmacokinetic and biologic activity of rttuKGF in normal volunteers: results of placebo-controlled, randomized double-blind phase 1 study. *Blood* 1997, 90(suppl 1):172a

# Galactorrhea and gynecomastia as the first manifestation of lung adenocarcinoma

## A case report

A. Kleontas<sup>1</sup>, N. Barbetakis<sup>1</sup>, C. Asteriou<sup>1</sup>, D. Paliouras<sup>1</sup>, E. Stergiou<sup>2</sup>, I. Boukovinas<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Thoracic Surgery Department, <sup>2</sup>2<sup>nd</sup> Department of Clinical Oncology, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, Greece

---

### ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Gynecomastia with mastodynia and galactorrhea as a paraneoplastic syndrome to lung cancer with complete response after surgical excision is not a quiet often clinical scenario. **CASE REPORT.** A 62-year-old Caucasian male presented with mastodynia, galactorrhea and right breast enlargement. The performed chest radiography revealed a left upper lobe tumor. The patient had a serum beta-human chorionic gonadotropin (b-HCG) level of 7660 mIU/ml and a prolactin level of 270 ng/ml. Physical examination and complete staging was consistent with a solitary mass in the left upper lobe without mediastinal lymph node involvement. A typical left upper lobectomy with radical mediastinal lymph node dissection was performed. Pathology report was consistent with a poorly differentiated adenocarcinoma (T2N1M0). Immunohistochemically, multinucleate cells and occasional mononucleate tumor cells showed positivity for human chorionic gonadotropin. The patient received adjuvant chemotherapy with cisplatin – navelbine. One year later physical examination showed regression of both gynecomastia and mastodynia and there was no nipple discharge while he is free from local or distant metastatic disease and the b-HCG level is normal (1,59 mIU/ml). **CONCLUSION.** This case represents a very rare first manifestation of lung cancer. Galactorrhea, mastodynia and gynecomastia were the initial symptoms which totally resolved following the successful surgical resection and adjuvant chemotherapy. In this case prolactin and b-HCG are useful biomarkers during follow up checking local or distal recurrence of the disease.

**KEY WORDS:** Galactorrhea, mastodynia , gynecomastia, lung adenocarcinoma

---

### INTRODUCTION

Gynecomastia is the abnormal development of large mammary glands in males resulting in breast enlargement. Although gynecomastia has been documented in non–small-cell lung cancers (NSCLC), variably elevated b-HCG levels are detected in up to half of patients with NSCLC in either

serum or urine using sensitive assays and may be a poor prognostic marker<sup>1,2</sup>. Subclinical elevations in prolactin have been described in a minority of NSCLCs. Gynecomastia with mastodynia and

---

#### Correspondence:

N. Barbetakis, A. Simeonidi 2, Thoracic Surgery Department, Theagenio Cancer Hospital, Thessaloniki, 54007, Greece  
Tel.: +302310898311, E-mail: nibarbet@yahoo.gr

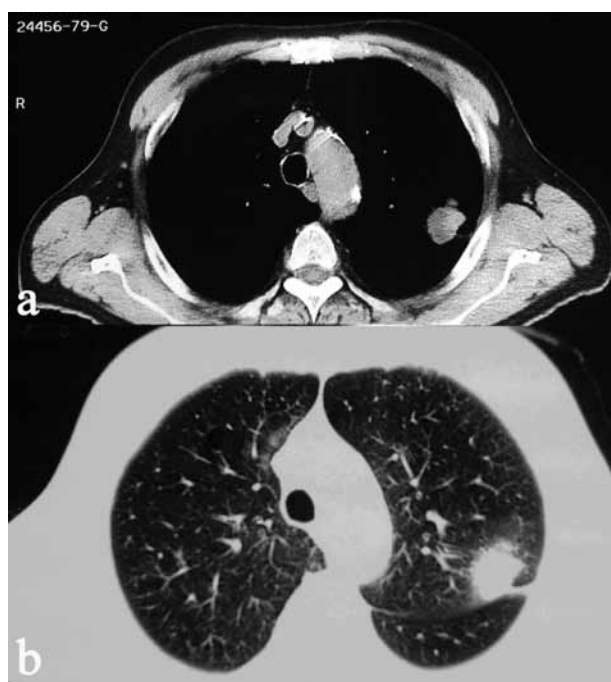
galactorrhea as a paraneoplastic syndrome to lung cancer with complete response after surgical excision is not a quiet often clinical scenario.

## CASE REPORT

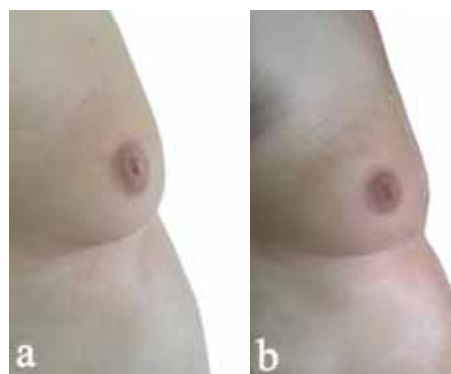
A 62-year-old Caucasian male presented with mastodynia, galactorrhea and right breast enlargement. These symptoms were present for about 3 months before admission. He was a heavy smoker and he denied use of other medications, supplements or hormones. Physical examination showed a slightly enlarged right breast with a milky discharge from the nipple and sensitivity to palpation. Physical examination of the testes and testicular ultrasonography were normal. The performed mammogram showed only bilateral hyperplasia of the mammary gland. Chest radiography revealed a left upper lobe tumor. Computed tomography (CT) of the chest was consistent with a solitary mass in the left upper lobe without mediastinal lymph node involvement (Fig. 1). Complete staging (abdominal and brain CTs and bone scanning) was negative for metastatic disease. In addition, PET/CT Scan showed strong FDG uptake with a SUV of 6.4 in the left upper lobe. The patient had a serum beta-human chorionic gonadotropin (b-HCG) level of 7660 mIU/ml (normally undetectable - normal values range: <10 mIU/ml) and a prolactin level of 270 ng/ml (normal values range: 1,8 - 15,9 ng/ml). Alpha-Fetoprotein was in normal range.

A typical left upper lobectomy with radical mediastinal lymph node dissection was performed. The patient had a straightforward postoperative period. Pathology report was consistent with a poorly differentiated adenocarcinoma (T2N1M0). Immunohistochemically, multinucleate cells and occasional mononucleate tumor cells showed positivity for human chorionic gonadotropin.

Fifteen days later, physical examination showed regression of both gynecomastia and mastodynia and there was no nipple discharge (Fig 2a, 2b). One month after surgery the bHCG level was 135 mIU/



**Figure 1. a-b.** Chest computed tomography with a solitary mass in the left upper lobe without mediastinal lymph node involvement.



**Figure 2.** Preoperative profile photo shows gynecomastia. Post treatment profile photo shows regression of gynecomastia.

ml and the prolactin level was normal (14,40 ng/ml). The patient received adjuvant chemotherapy with cisplatin – navelbine. One year later he is free from local or distant metastatic disease and the b-HCG level is normal (1,59 mIU/ml).

## DISCUSSION

Gynecomastia is defined clinically by the pres-

ence of a rubbery or firm mass extending concentrically from the nipples. Gynecomastia results from an altered estrogen-androgen balance, in favor of estrogen, or from increased breast sensitivity to a normal circulating estrogen level<sup>3</sup>. The imbalance is between the stimulatory effect of estrogen and the inhibitory effect of androgen. Estrogens induce ductal epithelial hyperplasia, ductal elongation and branching, proliferation of the periductal fibroblasts, and an increase in vascularity. The histologic picture is similar in male and female breast tissue after exposure to estrogen<sup>4</sup>. Estrogen production in males results mainly from the peripheral conversion of androgens (testosterone and androstenedione) — through the action of the enzyme aromatase, mainly in muscle, skin, and adipose tissue — to estradiol and estrone. Gynecomastia is reported in some gonadal and extragonadal originated cancer types as a paraneoplastic syndrome<sup>5,6</sup>. The lung cancer with paraneoplastic syndrome as initial symptom is difficult to diagnose because of its latent onset. Patients with lung cancer and gynecomastia as paraneoplastic syndrome have a frequency of approximately 2.4%<sup>7</sup>.

In our case an increased level of b-HCG and prolactin was noted. HCG is usually produced in the human placenta. b-HCG is used for detecting and managing gestational trophoblastic diseases, diagnosing quiescent gestational trophoblastic disease, diagnosing placental site trophoblastic tumor, managing testicular germ cell malignancies and monitoring other human malignancies<sup>8</sup>. b-HCG production is frequently detected in lung tumours, using immunohistochemical methods. Eventually, elevated serum levels of the b-subunit of b-HCG lead to paraneoplastic symptoms, e.g. gynecomastia in male lung cancer patients<sup>9</sup>.

Prolactin is a hormone with multiple biological actions, synthesized by the anterior pituitary gland and is best known for its roles in the mammary gland. However, it is now revealed that prolactin is able to exert its effects on additional cells and tissues (decidual cells of the placenta, bone, brain, lymphocytes and breast epithelial cells). Prolac-

tin is secreted not only by lactotrophic cells of the pituitary gland but also by a variety of other normal tissues and human tumours including malignant tumours of the lung, kidney, uterine, ovary, and breast<sup>10</sup>.

Paraneoplastic syndromes (PNS) represent a clinical spectrum of manifestations of the indirect and remote effects produced by tumor metabolites or other products and exclude metastasis or any other normal events associated with tumor progression<sup>11</sup>. It is reported that 7.4% of all cancers have PNS associated with them. Although rare, it is important to be aware of these PNS as their clinical presentation could be (i) often the first or prominent clinical manifestation, (ii) can raise suspicion of a deep-seated tumor<sup>12</sup>. The exact nature of the paraneoplastic phenomena associated with underlying malignancy is not fully understood. However, it was suggested that neoplastic cells utilizes more than one way to produce components of PNS. Tumor cells can produce hormones, enzymes or fetal proteins, cytokines, stimulate antibody production and metabolize steroids<sup>13</sup>. Paraneoplastic syndromes occur in approximately 10 % of all patients with lung cancer. Although gynecomastia has been documented in non-small-cell lung cancers (NSCLC), variably elevated b-HCG levels are detected in up to half of patients with NSCLC in either serum or urine using sensitive assays and may be a poor prognostic marker. Search of the international literature revealed only one similar case but with stage IV disease and unfavourable outcome<sup>14</sup>.

## CONCLUSION

This case represents a very rare first manifestation of lung cancer. Galactorrhea, mastodynia and gynecomastia were the initial symptoms which totally resolved following the successful surgical resection and adjuvant chemotherapy. In this case prolactin and b-HCG are useful biomarkers during follow up checking local or distal recurrence of the disease.



## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Γαλακτόρροια και μαστοδυνία ως πρώτη εκδήλωση αδενοκαρκινώματος πνεύμονος. Αναφορά περίπτωσης

Α. Κλέωντας<sup>1</sup>, Ν. Μπαρμπετάκης<sup>1</sup>, Χ. Αστερίου<sup>1</sup>, Δ. Παλιούρας<sup>1</sup>, Ε. Στεργίου<sup>2</sup>, Ι. Μπουκοβίνας<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Θωρακοχειρουργική Κλινική, <sup>2</sup>Β' Παθολογική - Ογκολογική Κλινική, Θεαγένειο Αντικαρκινικό Νοσοκομείο, Θεσσαλονίκη

Γυναικομαστία συνδυαζόμενη με μαστοδυνία και γαλακτόρροια ως παρανεοπλασματικό σύνδρομο καρκίνου πνεύμονος δεν είναι ιδιαίτερα συχνό φαινόμενο. Διενεργείται αναφορά περίπτωσης ενός άνδρα 62 ετών ο οποίος προσήλθε με μαστοδυνία, γαλακτόρροια και διόγκωση του δεξιού μαστού. Ο απεικονιστικός έλεγχος κατέδειξε την ύπαρξη όγκου στον άνω λοβό του αριστερού πνεύμονα. Η ειδική εργαστηριακή διερεύνηση της γυναικομαστίας απέδειξε υψηλές τιμές β-χοριακής γοναδοτροπίνης και προλακτίνης. Ακολούθησε πλήρης σταδιοποίηση και στη συνέχεια χειρουργική αντιμετώπιση (αριστερή άνω λοβεκτομή και συστηματικός λεμφαδενικός καθαρισμός μεσοθωρακίου). Η παθολογοανατομική εξέταση ήταν συμβατή με χαμηλής διαφοροποίησης αδενικαρκίνωμα (pT2N1M0). Ακολούθησε συμπληρωματική χημειοθεραπεία (cisplatin-navelbine) και 1 έτος αργότερα ο ασθενής είναι ελεύθερος νόσου με φυσιολογικά επίπεδα προλακτίνης και β-χοριακής γοναδοτροπίνης και υποχώρηση της γυναικομαστίας. Η περιγραφείσα περίπτωση αποτελεί μία σπάνιας μορφής πρώτη εκδήλωση καρκίνου πνεύμονος. Στη συγκεκριμένη περίπτωση η προλακτίνη και η β-χοριακή γοναδοτροπίνη αποτελούν χρήσιμους δείκτες παρακολούθησης ενδεχόμενης υποτροπής της νόσου.

**ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:** Γαλακτόρροια, μαστοδυνία, γυναικομαστία, αδενοκαρκίνωμα, πνεύμονας

## REFERENCES

1. Szturmowicz M, Slodkowska J, Zych J, Rudzinski P, Sakowicz A, Rowinska-Zakrzewska E. Frequency and clinical significance of beta-subunit human chorionic gonadotropin expression in non-small cell lung cancer patients. *Tumour Biol* 1999, 20:99-104
2. Yoshimura M, Nishimura R, Murotani A, et al. Assessment of urinary beta-core fragment of human chorionic gonadotropin as a new tumor marker of lung cancer. *Cancer* 1994, 73:2745-2752
3. Glass AR. Gynecomastia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994, 23:825-837
4. Braunstein GD. Gynecomastia. *N Engl J Med* 1993, 328:490-495
5. Yaturu S, Harrara E, Nopajaroonsri C, Singal R, Gill S. Gynecomastia attributable to human chorionic gonadotropin-secreting giant cell carcinoma of lung. *Endocr Pract* 2003, 9:233-235
6. Mohammed Ilyas MI, Turner GD, Cranston D. Human chorionic gonadotropin-secreting clear cell carcinoma with paraneoplastic gynaecomastia. *Scand J Urol Nephrol* 2008, 42:555-557
7. Wu R, Fang W, Lin L. The clinical analysis of lung cancer with paraneoplastic syndrome as initial symptom. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2003, 6:204-205
8. Okutur K, Hasbal B, Aydin K et al. Pleomorphic carcinoma of the lung with high serum beta-human chorionic gonadotropin level and gynecomastia. *J Korean Med Sci* 2010, 25:1805-1808
9. Sagaster P, Zojer N, Dekan G, Ludwig H. A paraneoplastic syndrome mimicking extrauterine pregnancy. *Ann Oncol* 2002, 13:170-172
10. Soroush AR, Zadeh HM, Moemeni M, Shakiba B, Elmi S. Plasma prolactin in patients with colorectal cancer. *BMC Cancer* 2004, 4:97
11. Ferlito A, Elsheikh MN, Manni JJ, Rinaldo A. Paraneoplastic syndromes in patients with primary head and neck cancer. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2007, 264:211-222
12. Toro C, Rinaldo A, Silver CE, Politi M, Ferlito A. Paraneoplastic syndromes in patients with oral cancer. *Oral Oncol* 2010, 46:14-18
13. Mathew DG, Rooban T, Janani V, Joshua E, Rao UK, Ranganathan K. Review of paraneoplastic syndromes associated with oropharyngeal squamous cell carcinoma. *J Oral Maxillofac Pathol* 2010; 14:41-47
14. Liu G, Rosenfield Darling ML, Chan J, Jaklitsch MT, Skarin AT. Gynecomastia in a patient with lung cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17:1956.