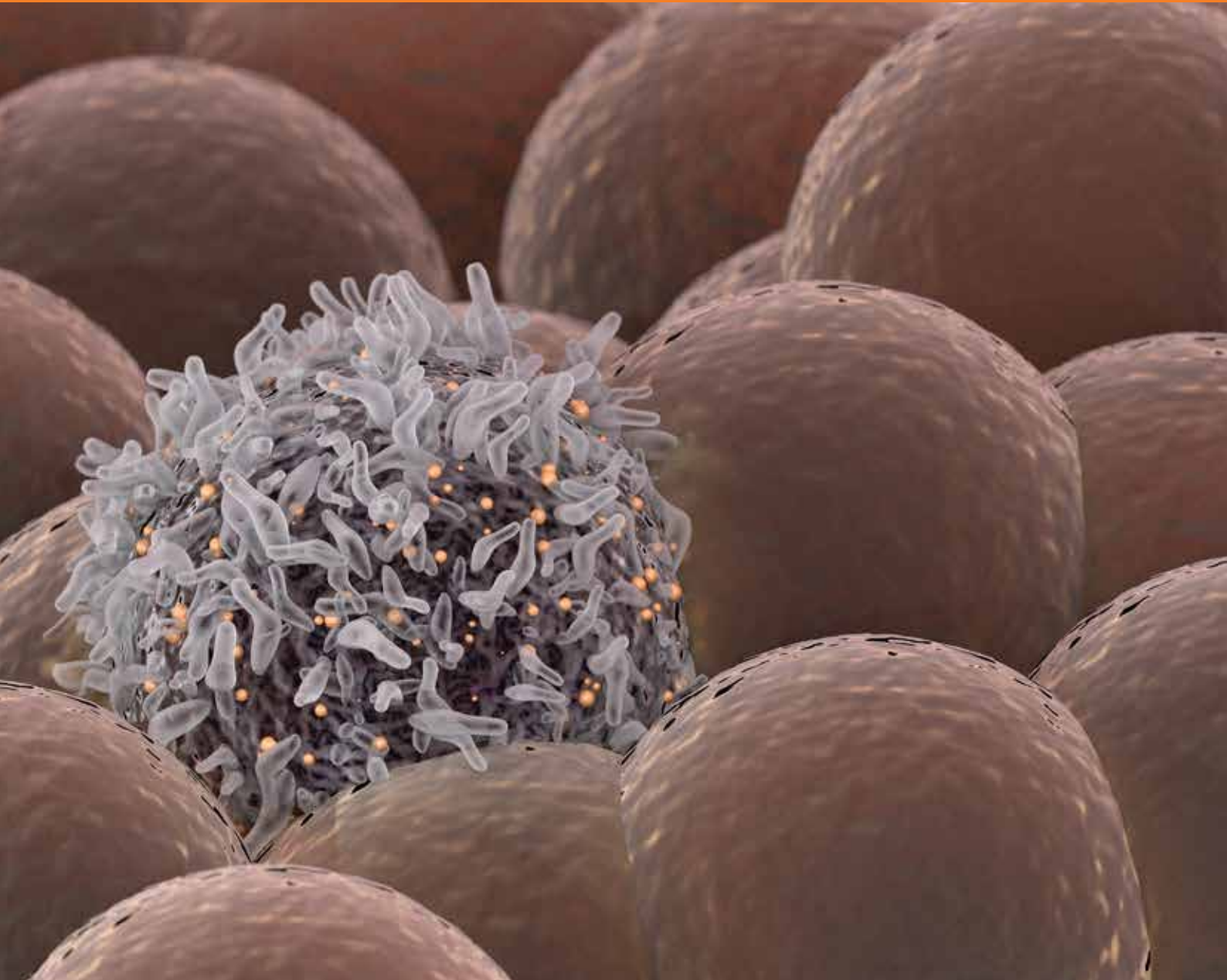


# ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 7 Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2017



## Αφιέρωμα στην Ογκολογία

**ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ**



ISSN 1790-4045  
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

# ιατρικά ανάλεκτα

ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ



Τριμηνιαία έκδοση των ΥΓΕΙΑ, ΜΗΤΕΡΑ, ΛΗΤΩ  
και HYGEIA HOSPITAL TIRANA του Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
ISSN 1790-4045

#### Επιτροπή Σύνταξης

**Κωστής Γεωργιλής**

Παθολόγος - Λοιμωξιολόγος,  
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

**Ελπιδοφόρος Δουράτος**

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

**Γεώργιος Καλλιπολίτης**

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,  
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

**Βασίλειος Πρασόπουλος**

Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος  
Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ

**Ελευθερία Κρικέλη**

Παθολόγος, Διευθύντρια  
Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

**Μένι Σακλαμάκ - Κοντού**

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας  
Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

#### Διευθυντής Σύνταξης

**Ιωάννης Αποστολάκης**

Παθολόγος,  
Διευθυντής Α' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ  
(i.apostolakis@hygeia.gr)

#### Βοηθό Διευθυντή Σύνταξης

**Ιωάννης Πατούλης**

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ  
(ipatoulis@hygeia.gr)

**Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης**

Ειδικός Παθολόγος του ΥΓΕΙΑ  
(e.papadakis@hygeia.gr)

#### Δημοσιογραφική Επιμέλεια

**Μαριλένα Καραμήτρου**

Δημοσιογράφος,  
Υπεύθυνη Γραφείου Τύπου Ομίλου ΥΓΕΙΑ  
(m.karamitrou@hygeia.gr, τηλ.: 210 6867044)

[www.hygeia.gr](http://www.hygeia.gr), [www.mitera.gr](http://www.mitera.gr), [www.letto.gr](http://www.letto.gr)

#### Εκδότης

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

#### Υπεύθυνος

**Χρήστος Ζαρίφης** (zarifis@media2day.gr)

#### Δημιουργικό

**Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφianoπούλου**

#### Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικολή 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

## Άρθρα

**324**

Νεότερες εφαρμογές  
στην ογκολογική απεικόνιση  
Ρωζάνη Ευθυριάδου

**327**

Η σύγχρονη εφαρμογή Ga<sup>68</sup>  
επισημασμένων ιχνηθετών σε PET/CT  
μελέτες - Κύριες εφαρμογές  
στον καρκίνο του προστάτη  
και στους νευροενδοκρινείς όγκους  
Θεόδωρος Πιπίκος

**330**

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο  
Πάρις Α. Κοσμίδης

**333**

Ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων  
ελέγχου στον καρκίνο κεφαλής  
και τραχήλου: μια νέα θεραπευτική  
προσέγγιση  
Αθανάσιος Αργύρης

**336**

Νέα από το χώρο της νευροογκολογίας  
Στέφανος Λαμπρόπουλος  
Γεώργιος Ρηγάκος  
Ευαγγελία Ραζή

**339**

Νεότερα για τη θεραπευτική  
του μελανώματος  
και των σαρκωμάτων  
Γεώργιος Ρηγάκος

**341**

Θεραπευτική προσέγγιση  
των καρκίνων  
των νεφρών και της ουροδόχου  
κύστεως  
Φλώρα Σταυρίδη

**343**

Σύγχρονη ακτινοθεραπεία  
στο κεντρικό νευρικό σύστημα  
Γεώργιος Κριτσέλης  
Νικόλας Γιακουμάκης

**349**

Νέες τάσεις στην ακτινοθεραπεία  
των καρκίνων  
πνεύμονα & κεφαλής / τραχήλου  
Δέσποινα Κατσάκη

**352**

Νεότερα δεδομένα  
στην ακτινοθεραπεία  
του καρκίνου του προστάτη  
Σοφία Π. Κοσμίδη

**355**

Η επεμβατική ακτινολογία  
στην ογκολογία  
- Πού βρισκόμαστε σήμερα  
Μ. Γλυνός

**357**

Ομίλος ΥΓΕΙΑ - Συνέδρια  
Η επιστημονική δραστηριότητα Απριλίου -  
Ιουνίου 2017 και οι επόμενες εκδηλώσεις

### Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Τα ΙΑΤΡΙΚΑ ΑΝΑΛΕΚΤΑ είναι τριμηνιαίο περιοδικό γενικής ύλης και απευθύνεται στους γιατρούς κάθε ειδικότητας. Δεκτά για δημοσίευση είναι άρθρα γραμμένα από γιατρούς των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ και από επιστήμονες συναφών επαγγελματίων. Τα άρθρα πρέπει να έχουν επίκαιρο επιστημονικό ενδιαφέρον, να είναι βιβλιογραφικά πλήρως τεκμηριωμένα, σύντομα, μέχρι 1.200 λέξεις, γραμμένα με σαφήνεια, κατανοητά από γιατρούς όλων των ειδικοτήτων, όχι μόνο από τους ειδικούς επί του θέματος που πραγματεύονται. Κύριο κομμάτι του περιοδικού αποτελούν οι ανακοινώσεις περιπτώσεων, οι σύντομες ανασκοπήσεις, τα επίκαιρα θέματα. Δεκτές, επίσης, διδακτικές απεικονίσεις, κοιζ, δοκιμασίες αυτοελέγχου. Για τη μορφή του άρθρου και την αναγραφή της βιβλιογραφίας παρακαλούνται οι συγγραφείς να συμβουλευθούν τα προηγούμενα τεύχη του περιοδικού. Όλα τα άρθρα ελέγχονται από συντακτική επιτροπή, η οποία κρίνει αν το άρθρο είναι κατάλληλο προς δημοσίευση ως έχει ή ύστερα από υποδεικνυόμενες τροποποιήσεις. Μετά την έγκριση της συντακτικής επιτροπής, το άρθρο υπόκειται σε συντακτικές και γραμματικές διορθώσεις, οι οποίες μπορεί να περιλαμβάνουν και περικοπές φράσεων ή ολόκληρων παραγράφων, ώστε να γίνει περισσότερο περιεκτικό και εύληπτο.

Απαγορεύεται η αναδημοσίευση και γενικά η αναπαραγωγή, μερική ή ολική, περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή του περιεχομένου του περιοδικού, με οποιοδήποτε μέσο και τρόπο, χωρίς έγγραφη άδεια του εκδότη και του ιδιοκτήτη. Η άποψη των συντακτών των άρθρων δεν εκφράζει απαραίτητα και την επίσημη άποψη του εκδότη και του ιδιοκτήτη.

## Γράμμα από τη σύνταξη

Οι εξελίξεις στην ογκολογία τα τελευταία 10 χρόνια είναι ραγδαίες. Οι ίδιοι οι ογκολόγοι ίσως αδυνατούν να τις παρακολουθήσουν σε όλο τους το φάσμα. Τα «Ιατρικά Ανάλεκτα», στην προσπάθειά τους να ενημερώσουν το ευρύ ιατρικό κοινό, έχουν από το 2007 αφιερώσει, μαζί με το παρόν, 5 τεύχη σε θέματα σχετικά με τις νεοπλασίες. Το παρόν αφιέρωμα αναπτύχθηκε σε συνεργασία με την ογκολόγο, κ. Φλώρα Σταυρίδη, την οποία και από τη θέση αυτή ευχαριστούμε.

Ιωάννης Αποστολάκης

## Νεότερες εφαρμογές στην ογκολογική απεικόνιση

Ρωξάνη Ευθυμιάδου

Ακτινολόγος, Δ/ντρια PET-CT ΥΓΕΙΑ

r.efthimiadi@hygeia.gr

Η ογκολογική απεικόνιση είναι ένα ευρύ επιστημονικό πεδίο, συνεχώς εξελισσόμενο και εξαιρετικής κλινικής σημασίας. Η σημαντική πρόοδος στον τομέα αυτό βασίστηκε τόσο στις επιστημονικές εξελίξεις στην ογκολογία και την κατανόηση της μοριακής βιολογίας των όγκων όσο και στη ραγδαία τεχνολογική πρόοδο, που οδήγησε στην ανάπτυξη και την εφαρμογή σύγχρονων τεχνικών απεικόνισης. Η σύγχρονη απεικόνιση δεν αρκείται πλέον στην παροχή ανατομικής πληροφορίας, αλλά παρέχει περισσότερο και πλέον σύνθετη πληροφορία στον κλινικό ιατρό, καθώς τα αποτελέσματα των μεθόδων στηρίζονται πλέον και σε ποιοτικά και μεταβολισμικά χαρακτηριστικά των αλλοιώσεων που μελετώνται.

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία αποτελούν απεικονιστικές μεθόδους καθιερωμένες στη συνείδηση του κλινικού ιατρού για την αντιμετώπιση των ογκολογικών νοσημάτων. Οι σύγχρονες εφαρμογές τους, προϊόν της προηγμένης τεχνολογίας και του εξελιγμένου λογισμικού, παρέχουν περισσότερη και πλέον εξειδικευμένη πληροφορία. Μέθοδοι όπως η αξονική κολονογραφία, η αξονική εντερογραφία, η ογκομέτρηση των νόσων του πνεύμονα, οι αξονικές αγγειογραφίες και η αξονική πυελογραφία είναι μερικές από τις σύγχρονες εφαρμογές του αξονικού τομογράφου και γίνονται όλο και περισσότερο δημοφιλείς στην καθημερινή πράξη. Είναι μέθοδοι αναίμακτες, μη επεμβατικές και για τον λόγο αυτό προσφιλείς στους εξεταζόμενους. Οι εξετάσεις ολοκληρώνονται σε λίγα μόλις δευτερόλεπτα, ενώ η επεξεργασία των εικόνων γίνεται σε ειδικούς σταθμούς μετεπεξεργασίας από εξειδικευμένους ιατρούς.

Η ογκομέτρηση όζων του πνεύμονα έχει χρησιμοποιηθεί για τη μελέτη της πιθανής μεταβολής του μεγέθους ενός όγκου, που είναι σημαντικό κριτήριο για την εκτίμηση της βιολογικής τους συμπεριφοράς (καλοήθεις ή κακοήθεις). Κατ' ανάλογο τρόπο είναι δυνατή η ογκομέτρηση εστιακών αλλοιώσεων του ήπατος, καθώς και η μέτρηση των διαστάσεων των λοβών των οργάνων.

Η αξονική κολονογραφία ή κολονοσκόπηση είναι μία

μη επεμβατική και ανώδυνη μέθοδος, που σκοπό έχει να ανιχνεύσει καρκίνους ή πολύποδες του παχέος εντέρου και απευθύνεται σε όσους πρέπει να υποβάλλονται σε προληπτικό έλεγχο του παχέος εντέρου και δεν μπορούν ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε κολονοσκόπηση, καθώς και σε περιπτώσεις που για διάφορους λόγους δεν ήταν δυνατή η ολοκλήρωση της κλασικής κολονοσκόπησης.

Η αξονική πυελογραφία είναι μια προηγμένη τεχνική που αξιολογεί με υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα το ουροποιοπτικό σύστημα και ενδείκνυται κυρίως στη διερεύνηση της αιματοουρίας.

Οι αξονικές αγγειογραφίες σε οποιαδήποτε περιοχή του ανθρώπινου σώματος (εγκέφαλο και σώμα) έχουν πλέον καθιερωθεί ως απλές, ανώδυνες και αναίμακτες μέθοδοι. Ειδικά για τον ογκολογικό ασθενή, παρέχουν πολύτιμη πληροφορία στον προεγχειρητικό σχεδιασμό και στη χαρτογράφηση της περιοχής του όγκου.

Οι εφαρμογές του αξονικού τομογράφου στηρίζονται βεβαίως στη χρήση των ακτινών Χ, επομένως θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με φειδώ στους νέους ανθρώπους. Στην πλειονότητά τους χορηγείται ενδοφλεβίως ιωδιούχος σκιαγραφική ουσία, ως εκ τούτου χρειάζεται αυξημένη προσοχή σε άτομα με αλλεργίες, τα οποία θα πρέπει να υποβληθούν σε αντιαλλεργική προετοιμασία. Επιπροσθέτως, λόγω της δυνητικής νεφροτοξικότητας των ιωδιούχων σκιαγραφικών μέσων, η μέθοδος αντενδείκνυται σε άτομα με σοβαρά επηρεασμένη νεφρική λειτουργία.

Η μαγνητική τομογραφία με τις επιμέρους εφαρμογές της είναι ένα σημαντικό πολύτιμο διαγνωστικό εργαλείο για τους ογκολόγους. Η μαγνητική τομογραφία σήμερα είναι μια καθιερωμένη πρακτική για τη διερεύνηση όλων των συστημάτων του ανθρώπινου σώματος σε ένα μεγάλο φάσμα παθήσεων, ιδιαίτερα δε του νευρικού και του μυοσκελετικού συστήματος. Η μαγνητική τομογραφία, πέραν της λεπτομερούς ανατομικής πληροφορίας, δύναται να παρέχει και λειτουργική πληροφορία. Τα δεδομένα αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά όχι μόνο στον καθορισμό της διάγνωσης, αλλά και στην επιλογή της καταλληλότε-

ρης θεραπευτικής αγωγής.

Λόγω της λεπτομερούς μορφολογικής πληροφορίας που παρέχει, η μέθοδος χρησιμοποιείται για τη χαρτογράφηση των ιστών στον προεγχειρητικό σχεδιασμό, αλλά και για την επανεκτίμηση για τον έλεγχο των αποτελεσμάτων της θεραπείας και για τη διερεύνηση πιθανής υποτροπής των νοσημάτων.

Λόγω της απουσίας ιοντίζουσας ακτινοβολίας, η μαγνητική τομογραφία μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ευχέρεια σε νεαρά άτομα. Η μαγνητική τομογραφία επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια στα άτομα όπου η αξονική τομογραφία αντενδείκνυται είτε λόγω σοβαρής αλλεργίας σε ιωδιούχα μέσα είτε λόγω επηρεασμένης νεφρικής λειτουργίας.

Η μαγνητική αγγειογραφία, όπως και η αξονική αγγειογραφία, χρησιμοποιούνται με εξαιρετικά αποτελέσματα για την προεγχειρητική χαρτογράφηση των όγκων και για την ανάδειξη της σχέσης των αγγείων με αυτούς.

Η μαγνητική φασματοσκοπία είναι μια προηγμένη απεικονιστική τεχνική, η οποία παρέχει πληροφορίες σε μοριακό επίπεδο και συμβάλλει στον ακριβέστερο χαρακτηρισμό βλαβών του εγκεφάλου, όπως οι όγκοι, ενώ η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (functional MRI) δίνει πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργική δραστηριότητα του εγκεφάλου και χρησιμοποιείται κατ'εξοχήν για την προεγχειρητική αξιολόγηση ασθενών με όγκο στον εγκέφαλο.

Η μαγνητική δεσμιδογραφία του εγκεφάλου είναι μια προηγμένη τεχνική που απεικονίζει τρισδιάστατα τις νευρικές οδούς και εφαρμόζεται σε κακοήθεις όγκους του κινητικού νευρώνα και άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Η μαγνητική μαστογραφία είναι μια προηγμένη μέθοδος υψηλής ευαισθησίας για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού χωρίς τη χρήση ιοντίζουσας ακτινοβολίας. Χρησιμοποιείται συμπληρωματικά της μαστογραφίας, της κλινικής εξέτασης και του υπερηχοτομογραφήματος. Υπό την καθοδήγηση του μαγνητικού τομογράφου είναι δυνατή η εφαρμογή επεμβατικών πράξεων στον μαστό όπως η σήμανση ή η βιοψία αλλοιώσεων.

Η μαγνητική χολαγγειογραφία είναι μια ανώδυνη μη επεμβατική τεχνική που χρησιμοποιείται τόσο για τη διερεύνηση λιθίασης όσο και πιθανών νεοπλασμάτων του χοληφόρου δέντρου ή του φύματος του Vater.

Η μαγνητική πυελογραφία είναι μια εναλλακτική επιλογή της αξονικής πυελογραφίας καθώς δεν χρησιμοποιεί

ιοντίζουσα ακτινοβολία, έτσι ώστε να καθίσταται ιδιαίτερα χρήσιμη σε παιδιά και, γενικότερα, σε νεαρά άτομα.

Τέλος, η πολυπαραμετρική μαγνητική τομογραφία του προστάτη είναι μια μέθοδος που κερδίζει συνεχώς έδαφος στην κλινική πράξη συνδυάζοντας ανατομική και λειτουργική πληροφορία. Δίνει πληροφορίες για την ύπαρξη πολλαπλών εστιών του καρκίνου έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί στοχευμένη διορθική βιοψία. Επιτρέπει την ακριβή τοπική σταδιοποίηση της νόσου, ώστε να γίνει ο θεραπευτικός σχεδιασμός. Δύνανται να εκτιμήσει με ακρίβεια την αποτελεσματικότητα της θεραπείας και να ανιχνεύσει πιθανή τοπική υποτροπή.

Η διενέργεια διαγνωστικών βιοψιών και παρακεντήσεων υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου αποτελεί πλέον ένα ευρύ πεδίο εφαρμογής. Υπό την καθοδήγηση του αξονικού τομογράφου διενεργούνται νεφροστομίες, παροχετεύσεις αποστημάτων ή άλλων συλλογών και θερμοκαυτηριασμοί οστικών ή άλλων όγκων. Οι εν λόγω πρακτικές έχουν γίνει ιδιαίτερα δημοφιλείς τα τελευταία χρόνια, καθώς είναι πράξεις λιγότερο επεμβατικές από τις αμιγώς χειρουργικές και εμφανίζουν πολύ καλά αποτελέσματα.

## Η PET/CT

Η PET/CT αποτελεί μια υβριδική προηγμένη ολόσωμη εξέταση, που προέρχεται από τον συνδυασμό της τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και της αξονικής τομογραφίας (CT). Στο Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ λειτούργησε ο πρώτος PET/CT τομογράφος στην Ελλάδα (2004) και από τότε μέχρι σήμερα συνεχώς διενεργούνται εξετάσεις PET/CT με πολύ καλά αποτελέσματα και με μεγάλη αποδοχή από τους κλινικούς ιατρούς και τους ασθενείς.

Η εισαγωγή της υβριδικής αυτής μεθόδου στην κλινική ογκολογική πράξη ήταν ιδιαίτερα σημαντική καθώς κατέστη πιο πρώιμη και πιο ακριβής η διάγνωση πολλών ογκολογικών παθήσεων. Η PET/CT παρέχει όχι μόνο μορφολογική, αλλά και λειτουργική πληροφορία. Με την εφαρμογή της μεθόδου άλλαξε ο χειρισμός των ογκολογικών ασθενών σε ποσοστό που υπερβαίνει το 30%, με ανάλογες επιδράσεις τόσο στην καλύτερη διαχείριση του ασθενούς όσο και στα οικονομικά οφέλη του συστήματος υγείας.

Το μέλλον της ογκολογικής απεικόνισης δείχνει πολλά υποσχόμενο καθώς νεότερες τεχνικές -κυρίως στον τομέα της υβριδικής απεικόνισης- έχουν αρχίσει ήδη να εφαρμό-

ζονται ή σχεδιάζεται να εφαρμοστούν.

Στόχος παραμένει η ακριβέστερη και η εγκυρότερη διάγνωση τόσο στη σταδιοποίηση όσο και στην επαναστα-

διοποίηση των ογκολογικών ασθενών, καθώς και η εξατομίκευση της θεραπείας και της γενικότερης προσέγγισης του ασθενούς.

### Abstract

Euthymiadou R. Recent developments in oncologic imaging. *Iatrika Analekta*, 2017; 7: 324-326

Oncologic imaging is a broad scientific field constantly evolving and of exceptional clinical significance. Significant progress in this field has been based on both scientific advances in Oncology and the understanding of tumor's molecular biology. The technological progress has led to the development and application of modern imaging techniques. Modern imaging provides not only anatomical but also more and more complex information to the clinician as the results of the methods are now based on the qualitative and metabolic characteristics of the studied lesions. The goal remains the most accurate and validated diagnosis in both the staging and re-staging of oncologic patients as well as the individualization of the treatment and the general approach of the patient.

### Βιβλιογραφία

1. Og A, Brennan SB, Dershaw DD, et al. *Advances in Oncologic Imaging: Update on 5 Common Cancers*. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 364-393.
2. Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, et al. *Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up*. *Radiographics* 2011; 31: 1.773-1.791.
3. Podoloff DA, Ball DW, Ben-Josef E, et al. *NCCN task force: clinical utility of PET in a variety of tumor types*. *J Natl Compr Canc Netw*, 2009; 7: 1-26.
4. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics, 2015*. *CA Cancer J Clin*, 2015: 65: 5-29.

## Η σύγχρονη εφαρμογή Ga<sup>68</sup> επισημασμένων ιχνηθετών σε PET/CT μελέτες - Κύριες εφαρμογές στον καρκίνο του προστάτη και στους νευροενδοκρινείς όγκους

Θεόδωρος Πιπίκος

Πυρηνικός ιατρός, Τμήμα Πυρηνικής Ιατρικής- PET/CT ΥΓΕΙΑ

tpipikos@hygeia.gr

### **Ga<sup>68</sup>-PSMA στη σταδιοποίηση και παρακολούθηση του καρκίνου του προστάτη**

Ο καρκίνος του προστάτη είναι η συχνότερη κακοήθεια στους άνδρες και ευθύνεται για το 30% περίπου των θανάτων από κακοήθεια στον ανδρικό πληθυσμό. Τα στατιστικά αυτά υπερτονίζουν τη σημασία της έγκαιρης και πρώιμης διάγνωσης. Παρά τις προόδους της μορφολογικής απεικόνισης (CT-MRI) υπάρχουν περιπτώσεις παθολογικών λεμφαδένων με φυσιολογικό μέγεθος, που με βάση τη συμβατική απεικόνιση δεν θεωρούνται παθολογικοί. Αυτός είναι και ένας από τους λόγους που μεγάλο ποσοστό ασθενών εμφανίζει στην πρόοδο του χρόνου βιοχημική υποτροπή με άνοδο του PSA.

Η ακριβής, λοιπόν, σταδιοποίηση είναι κρίσιμη για τον χειρισμό των ασθενών. Προς την κατεύθυνση αυτή στρέφονται και μέθοδοι της πυρηνικής ιατρικής και μοριακής απεικόνισης, όπως η PET/CT απεικόνιση. Το κύριο ραδιοφάρμακο που έχει χρησιμοποιηθεί στον καρκίνο του προστάτη είναι η F<sup>18</sup>-Choline. Όμως, πολλές μελέτες καταδεικνύουν μέτρια ευαισθησία και ειδικότητα της μεθόδου, ιδίως σε ασθενείς με χαμηλές τιμές PSA (<3 ng/ml) που αποτελούν συχνά διαφοροδιαγνωστικό πρόβλημα. Σε αυτήν την ομάδα ασθενών η ευαισθησία της μεθόδου είναι χαμηλή, γύρω στο 50%.

Καινούργιος PET/CT ιχνηθέτης είναι στη μελέτη του καρκίνου του προστάτη το Ga<sup>68</sup>-PSMA. Η PSMA είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη που εκφράζεται σε σημαντικό βαθμό στα καρκινικά κύτταρα σε σχέση με τα φυσιολογικά προστατικά κύτταρα. Όλες οι σύγχρονες μελέτες δείχνουν σαφή υπεροχή του νέου ιχνηθέτη σε σχέση με την F<sup>18</sup>-Choline. Ο νέος αυτός ιχνηθέτης δείχνει εξαιρετικά αποτελέσματα τόσο στη σταδιοποίηση των ασθενών όσο και σε περιπτώσεις βιοχημικής υποτροπής. Αυτό συμπεριλαμβάνει την ομάδα ασθενών με χαμηλό PSA, ακόμα και σε τιμές μικρότερες του 1 ng/ml.

Οι μελέτες σε ασθενείς μετρίου και υψηλού κινδύνου

με καρκίνο του προστάτη καταδεικνύουν σαφή βελτίωση στην εκτίμηση των λεμφαδένων με τη χρήση του Ga<sup>68</sup>-PSMA. Σε ασθενείς με βιοχημική υποτροπή τα αποτελέσματα είναι επίσης εξαιρετικά ικανοποιητικά ακόμη και σε πολύ χαμηλές τιμές PSA (73% και 58% για τιμές 0,5-1 ng/ml και 0,25-0,5 ng/ml αντίστοιχα). Όλα αυτά οδηγούν σε ακριβέστερη και πιο πρώιμη διάγνωση με σαφώς περισσότερες πιθανότητες ριζικής θεραπείας.

Όσον αφορά δε την οστική νόσο, περιορισμένος αριθμός μελετών δείχνει πολύ καλά αποτελέσματα, σε πολλές περιπτώσεις καλύτερα από το σπινθηρογράφημα οστών. Λόγω της απουσίας, όμως, μεγάλων πολυκεντρικών μελετών, η θέση του προς το παρόν στην οστική νόσο είναι επικουρική και δεν υποκαθιστά το σπινθηρογράφημα οστών.

### **Ga<sup>68</sup> επισημασμένα ανάλογα σωματοστατίνης στη διάγνωση και παρακολούθηση των νευροενδοκρινικών όγκων**

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι είναι μια ομάδα νεοπλασιών με συνεχώς αυξανόμενη συχνότητα. Κεντρικό ρόλο στη διάγνωση και σταδιοποίηση των ασθενών έχει η πυρηνική ιατρική με το σπινθηρογράφημα υποδοχέων σωματοστατίνης. Εγγενώς οι τεχνικές της κλασικής πυρηνικής ιατρικής, ακόμα και η SPECT/CT, εμφανίζουν μικρότερη διακριτική ικανότητα σε σχέση με την PET/CT απεικόνιση. Πρόσφατα έχουν εισαχθεί στην κλινική πράξη τα ανάλογα σωματοστατίνης επισημασμένα με Ga<sup>68</sup> με εξαιρετικά αποτελέσματα. Οι χρησιμοποιούμενοι ιχνηθέτες είναι τα DOTA-TOC, DOTA-TATE συνδεδεμένα με Ga<sup>68</sup> με συγγένεια κυρίως για τους υποδοχείς II και IV, ενώ το DOTA-NOC εμφανίζει συγγένεια και για τον υποδοχέα III. Δεν υπάρχει κάποια υπεροχή μεταξύ τους, με χρήση όποιου είναι διαθέσιμο.

Σημαντικές μελέτες καταδεικνύουν την υπεροχή των PET ιχνηθετών σε σχέση με τις μεθόδους της κλασικής πυρηνικής ιατρικής, με ευαισθησία και ειδικότητα περίπου

στο 95%, έναντι περίπου 80% της κλασικής απεικόνισης. Η μέθοδος είναι ευαίσθητη τόσο στην ανίχνευση της πρωτοπαθούς όσο και των δευτεροπαθών εντοπίσεων. Υπερέχει επίσης της συμβατικής ανατομικής απεικόνισης, και πιο συγκεκριμένα της αξονικής τομογραφίας, με ακρίβεια της PET απεικόνισης με  $Ga^{68}$  περί το 96% και της CT 75%.

Σε περιπτώσεις ανίχνευσης της πρωτοπαθούς εστίας σε μεταστατικό νευροενδοκρινή όγκο είναι η απεικονιστική μέθοδος εκλογής.

Μεγάλη είναι επίσης η επίδραση στον κλινικό χειρισμό των ασθενών, με τροποποίησή του στις μελέτες σχεδόν στο 20% των περιστατικών σε σχέση με τη CT απεικόνιση.

Η μέθοδος έχει επίσης προγνωστική αξία, καθώς η καθήλωση του ραδιοφαρμάκου συνδέεται με καλύτερη διαφοροποίηση και καλύτερες πιθανότητες ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Όσον αφορά την ανταπόκριση στη θεραπεία, τα πεπτιδια σωματοστατίνης επισημασμένα με  $Ga^{68}$  είναι η μέθοδος εκλογής στην παρακολούθηση του θεραπευτικού αποτελέσματος.

Τέλος, η χρήση των φαρμάκων αυτών μπορεί να γίνει επιλεκτικά και σε περιπτώσεις άλλων όγκων πέραν των νευροενδοκρινών, που εκφράζουν υψηλή πυκνότητα υποδοχέων σωματοστατίνης, όπως φαιοχρωμοκυτώματα, νευροβλαστώματα, μυελοειδής καρκίνος του θυρεοειδούς, αδενώματα υποφύσεως, μυελοβλαστώματα, Merkel cell καρκινώματα κ.ά.

Η απεικόνιση με τα  $Ga^{68}$  ανάλογα σωματοστατίνης χρησιμοποιείται επίσης ως βάση και προσαπαιτούμενο για την πιθανή επιλογή θεραπείας με ανάλογα σωματοστατίνης επισημασμένα με θεραπευτικά ισότοπα, όπως το  $Y^{90}$  ή το  $Lu^{177}$ .

### Γεννήτρια $Ge^{68}/Ga^{68}$

Οι ανωτέρω διαγνωστικές επιλογές, τόσο για τον καρκίνο του προστάτη όσο και για τους νευροενδοκρινείς όγκους με τη χρήση του  $Ga^{68}$ , είναι πιο άμεσα διαθέσιμα πλέον σε κάθε τμήμα PET/CT με τη χρήση της γεννήτριας  $Ge^{68}/Ga^{68}$ , που επιτρέπει την παραγωγή  $Ga^{68}$  σε κάθε τμήμα PET/CT χωρίς την ανάγκη κύκλου. Στη συνέχεια το ισότοπο επισημαίνεται με τον βιολογικό ιχνηθέτη (το PSMA ή τα ανάλογα σωματοστατίνης) για να χορηγηθεί στον εξεταζόμενο. Η διαδικασία της εξετάσεως δεν διαφέρει ουσιωδώς από τη διαδικασία της FDG PET/CT εξέτασης, με συνολική παραμονή του ασθενούς στο τμήμα περί τη μιάμιση ώρα και διάρκεια απεικόνισης περί τα 20 λεπτά. Το ισότοπο είναι εξαιρετικά βραχύβιο, με χρόνο ημιζωής τα 68 λεπτά, με αποτέλεσμα σε 4 περίπου ώρες να μην ανιχνεύεται ουσιωδώς στον ορό του αίματος ή στα ούρα και τα μέτρα ακτινοπροστασίας να είναι περιορισμένες διάρκειας. Τα ανωτέρω ραδιοφάρμακα δεν έχουν ουσιώδεις παρενέργειες για τους εξεταζόμενους και είναι εξαιρετικά ανεκτά. Η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη όλο και διευρύνεται.

#### Abstract

Pipikos Th. Contemporary application of  $Ga^{68}$  labelled ligands in PET tumor imaging. *Iatrika Analekta*, 2017; 7: 327-329

$Ga^{68}$ -PET radiopharmaceuticals are an evolving and emerging field in tumor imaging.  $Ga^{68}$ -PSMA can detect prostate cancer relapse in earlier stages, even with low PSA values, offering a more accurate patient staging and restaging.  $Ga^{68}$  - somatostatin analog tracers, are the imaging modality of choice for neuroendocrine tumors, showing staging accuracy up to 95%. These tracers can also be used for the selection of patients suitable for PPRT (Peptide Receptor Radionuclide Therapy).



## Βιβλιογραφία

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, et al. *Global cancer statistics*, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015; 65: 87-108.
2. Krause BJ, Souvatzoglou M, Tuncel M, et al. *The detection rate of [11C]choline-PET/CT depends on the serum PSA-value in patients with biochemical recurrence of prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008; 35: 18-23.
3. Afshar-Oromieh A, Zechmann CM, Malcher A, et al. *Comparison of PET imaging with a (68)Ga-labelled PSMA ligand and (18)F-choline-based PET/ CT for the diagnosis of recurrent prostate cancer*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014; 41: 11-20.
4. Maurer T, Gschwend JE, Rauscher I, et al. *Diagnostic Efficacy of Gallium- PSMA Positron Emission Tomography Compared to Conventional Imaging in Lymph Node Staging of 130 Consecutive Patients with Intermediate to High Risk Prostate Cancer*. *J Urol*. 2016; 195: 1.436-1.443.
5. M. Eiber TP, Okamoto S, et al. *<sup>68</sup>Gallium-HBED-CC-PSMA PET compared to conventional bone scintigraphy for evaluation of bone metastases in prostate cancer patients*. *European Urology Supplements*, 2016; 15: 3.
6. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, et al. *Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]-and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdamexperience with more than 1000 patients*. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-731.
7. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, et al. *<sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors:comparison with somatostatin receptor scintigraphyand CT*. *J Nucl Med* 2007; 48: 508-518.
8. Eiber M, Maurer T, Souvatzoglou M, et al. *Evaluation of hybrid (6)(8)Ga- PSMA ligand PET/CT in 248 patients with biochemical recurrence after radical prostatectomy*. *J Nucl Med*. 2015; 56: 668-674.
9. Ambrosini V, Campana D, Tomassetti P, et al. *<sup>68</sup>Galabelled peptides for diagnosis of gastroenteropancreatic NET*. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 52-60.
10. Ambrosini V, Campana D, Bodei L, et al. *<sup>68</sup>Ga-DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors*. *J Nucl Med* 2010; 51: 669-673.

# Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο

Πάρις Α. Κοσμίδης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Δ/ντής Β΄ Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

parkosmi@otenet.gr

Η ανοσοθεραπεία είναι ένας σύγχρονος τρόπος αντιμετώπισης του καρκίνου. Είναι γνωστή, έστω και εμπειρικά, εδώ και πολλές δεκαετίες. Ακόμη και στο παρελθόν, οι επιστήμονες αναγνώριζαν ότι το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού ήταν η πρώτη γραμμή άμυνας εναντίον του καρκίνου.

Οι πρόσφατες εξελίξεις της μοριακής βιολογίας έχουν συμβάλει ώστε η δομή και η λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος να έχουν πλήρως διαλευκανθεί. Η δομή αποτελείται βασικά από ορισμένα κύτταρα, όπως τα Τ και Β λεμφοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονιάδες. Η δομή αυτή συμπληρώνεται από χημικές ουσίες που υπεισέρχονται στον ανοσοποιητικό μηχανισμό.

Η δημιουργία του καρκινικού κυττάρου αποτελεί ερέθισμα εγρήγορσης του ανοσοποιητικού μηχανισμού. Το καρκινικό κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του ουσίες που λέγονται αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά προσλαμβάνονται και προσροφώνται από τα δενδριτικά κύτταρα, που μετατρέπονται σε αντιγονοπαρουσιαστικά. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα. Έτσι, τα Τ-λεμφοκύτταρα, μέσω της γνωριμίας τους με τα αντιγόνα, αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και προσκολλώνται επάνω τους. Κατά την ένωση του Τ-λεμφοκυττάρου και καρκινικού κυττάρου αναπτύσσονται δυνάμεις, που άλλες ενισχύουν αυτήν την ένωση και άλλες την αναστέλλουν. Έτσι, αναπτύσσεται μια ισορροπία, που άλλοτε γέρνει προς το μέρος του Τ-λεμφοκυττάρου, που έχει σαν αποτέλεσμα την ισχυροποίησή του και έτσι την καταστροφή του καρκινικού κυττάρου, και άλλοτε γέρνει προς το μέρος του καρκινικού κυττάρου, που έχει σαν αποτέλεσμα τη διαφυγή του.

Οι δυνάμεις αυτές γίνονται και ελέγχονται δια μέσου ορισμένων ρυθμιστικών σημείων των κυττάρων, που έχουν διάφορα ονόματα. Τα πλέον γνωστά και μελετημένα είναι το PD-1, PD-L1, CTLA-4, που παίζουν ρόλο ανασταλτικό στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν

ερευνηθεί, αναστέλλουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών σημείων PD-1, PD-L1, CTLA-4 με αποτέλεσμα την ενίσχυση της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων, που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Τα ανοσοθεραπευτικά αυτά φάρμακα είναι μονοκλωνικά αντισώματα, πολλά εκ των οποίων έχουν εγκριθεί από τις αρχές και έχουν εισέλθει στην καθημερινή κλινική εφαρμογή. Καρκίνοι που μέχρι τώρα έχουν ανταποκριθεί στις θεραπείες αυτές είναι του πνεύμονα, του νεφρού, της ουροδόχου κύστης, καθώς επίσης το μελάνωμα και το λέμφωμα Hodgkin.

## Καρκίνος πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις αναπτυγμένες χώρες. Υπάρχουν δύο κυρίως μορφές: ο μη μικροκυτταρικός, που είναι ο συχνότερος, και ο μικροκυτταρικός, που είναι ο επιθετικότερος. Ο μη μικροκυτταρικός υποδιαιρείται σε δύο μεγάλες υποκατηγορίες: τον πλακώδη και τον μη πλακώδη (αδενοκαρκίνωμα). Η ανοσοθεραπεία έχει αποδειχθεί πλέον αποτελεσματική και στις δύο υποκατηγορίες του μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα.

Τα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν εγκριθεί και χρησιμοποιούνται σήμερα, είναι αναστολείς του PD-1 και στοχεύουν στο μονοπάτι που είναι γνωστό σαν PD-1/PD-L1, που συνδέει το Τ-λεμφοκύτταρο με το καρκινικό κύτταρο.

Η έγκριση των φαρμάκων βασίστηκε σε ερευνητικές μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και αφού είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και είχε ο καρκίνος τους υποτροπιάσει.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες, από τις οποίες η πρώτη έλαβε ανοσοθεραπεία και η δεύτερη χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία, έζησαν περίπου 3 μήνες περισσότερο σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία. Πλήρης ή μερική μείωση του όγκου παρατηρήθηκε στο 19% των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία και η χρονική διάρκεια της μείωσης

κατά μέσον όρο ήταν 17 μήνες. Σε αντίθεση, στην ομάδα της χημειοθεραπείας το 12% των ασθενών παρουσίασε μείωση που διήρκεσε περίπου 6 μήνες. Οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας ήταν ήπιες. Στις μελέτες της ανοσοθεραπείας μελετήθηκε η ποσότητα της πρωτεΐνης PD-L1 που υπήρχε στα τμήματα της βιοψίας του καρκίνου, που υπολογίζεται και εκφράζεται σαν ένταση της χρώσης στην ανοσοϊστοχημεία. Όσο εντονότερη η χρώση, τόσο μεγαλύτερη η ποσότητα του PD-L1. Βρέθηκε ότι το όφελος των ασθενών ήταν συχνότερο όσο εντονότερη η χρώση PD-L1. Βεβαίως, υπήρξε και όφελος ακόμη και σε εκείνους που είχαν μηδαμινό PD-L1, αν και λιγότερο συχνά.

Η χρησιμοποίηση της ανοσοθεραπείας σε ασθενείς με προχωρημένο ανεγχείρητο καρκίνο ευθύς εξαρχής, χωρίς να μεσολαβήσει χημειοθεραπεία, είναι σήμερα γεγονός. Αρκεί να εκφράζει ο καρκίνος των ασθενών αυτών ένταση της χρώσης σε ποσοστό άνω του 50%. Η γνώση αυτή βασίστηκε σε ερευνητική μελέτη ανοσοθεραπείας σε σύγκριση με χημειοθεραπεία σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς που η ένταση της χρώσης PD-L1 ήταν πάνω από το 50%. Στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα η χρήση ανοσοθεραπείας είναι πολύ περιορισμένη στην παρούσα φάση. Οι έρευνες δεν έχουν ακόμη δώσει απτά δείγματα ωφέλειας στους ασθενείς. Υπάρχει μελέτη που χρησιμοποιεί συνδυασμό αντι-PD-1 και αντι-CTLA-4 ανοσοθεραπευτικών ουσιών με υποσχόμενα αποτελέσματα. Θα αναμένουμε την τελική έκβαση της έρευνας.

### Καρκίνος ουροδόχου κύστης

Η ανοσοθεραπεία εγκρίθηκε πρόσφατα για τη θεραπεία του ουροθηλιακού καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Η κλασική θεραπεία ήταν η χημειοθεραπεία. Όμως, οι μισοί ασθενείς με τον καρκίνο αυτό δεν ωφελούνται από τη χημειοθεραπεία όταν δοθεί σαν αρχική θεραπεία. Μάλιστα, το όφελός της σαν δεύτερης γραμμής θεραπείας φθάνει μόνο στο 10%-15% των ασθενών.

Η ανοσοθεραπεία εγκρίθηκε για εκείνους τους ασθενείς που έχουν τοπικά εκτεταμένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο της ουροδόχου κύστης και έχουν επιδεινωθεί μετά ή κατά τη διάρκεια της αρχικής χημειοθεραπείας που βασίζεται στην πλατίνα.

Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα μελέτης ασθενών με ανεγχείρητο, τοπικά εκτεταμένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα που επιδεινώθηκε μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα. Το 19,6% των ασθενών παρουσίασε σημαντική μείωση του καρκίνου και μάλιστα σε λίγους ο όγκος εξαφανίστηκε πλήρως. Το αποτέλεσμα θεωρείται σημαντικό διότι οι θεραπευτικές δυνατότητες στην κατηγορία αυτή των ασθενών είναι περιορισμένες.

Σε σχέση με την ένταση της χρώσης του PD-L1 στη βιοψία του όγκου, βρέθηκε ότι το όφελος στους ασθενείς με υψηλή ένταση ήταν μεγαλύτερο απ' ό,τι σε εκείνους που είχαν χαμηλή ένταση. Όμως, και το μικρότερο όφελος σε εκείνους τους ασθενείς με χαμηλότερη ένταση PD-L1 δεν ήταν αμελητέο.

Υπάρχουν μελέτες σε εξέλιξη που συνδυάζουν αντι-PD-1 και αντι-CTLA-4 ανοσοθεραπευτικά φάρμακα και τα αποτελέσματά τους αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

### Καρκίνος νεφρού

Τα τελευταία χρόνια, οι θεραπευτικές εξελίξεις στον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού υπήρξαν θεαματικές. Κυρίως εντυπωσίασαν οι στοχευμένες θεραπείες που είχαν σαν βάση την αγγειογένεση. Παρά τις εξελίξεις αυτές, οι περισσότεροι ασθενείς υποτροπιάζουν. Η ανοσοθεραπεία έδειξε όφελος στην κατηγορία αυτή των ασθενών και εγκρίθηκε για την καθημερινή κλινική πρακτική. Η έγκριση βασίστηκε σε τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 3, όπου η ανοσοθεραπεία συγκρίθηκε με στοχευμένη θεραπεία. Οι ασθενείς είχαν λάβει στο παρελθόν έως δύο στοχευμένες θεραπείες. Οι ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία έζησαν κατά μέσο όρο 25 μήνες έναντι 19,6 μήνες στη στοχευμένη θεραπεία. Οι όγκοι ελαττώθηκαν σε μέγεθος σε ποσοστό 25% των ασθενών στην ανοσοθεραπεία έναντι 5% στη στοχευμένη θεραπεία. Οι παρενέργειες ήταν ηπιότερες στην ομάδα της ανοσοθεραπείας.

### Καρκίνος κεφαλής - τραχήλου

Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα των οργάνων στην περιοχή κεφαλής και τραχήλου που επιδεινώνεται μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, έχουν περιορισμένες πιθανότητες επιβίωσης.

Η ανοσοθεραπεία στην περίπτωση αυτή, όταν χορηγήθηκε, ωφέλησε τους ασθενείς και επιμήκυνε την επιβίωση σημαντικά και μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 30%. Τα αποτελέσματα της μελέτης που οδήγησε στην έγκριση της ανοσοθεραπείας στον συγκεκριμένο καρκίνο είναι τα εξής: Ασθενείς με υποτροπή και μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής - τραχήλου (στοματική κοιλότητα, φάρυγγας, λάρυγγας), που έχουν ήδη λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη έλαβε ανοσοθεραπεία και η δεύτερη χημειοθεραπεία. Από τους πρώτους μήνες της μελέτης η διαφορά ήταν συντριπτική υπέρ της ανοσοθεραπείας. Η υπεροχή της ανοσοθεραπείας ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που είχαν εντονότερη χρώση PD-L1, καθώς επίσης και σε εκείνους που είχαν καρκίνους θετικούς στο HPV. Στον ένα χρόνο, το 36% των ασθενών που έλαβαν ανοσοθεραπεία ήταν στη ζωή, ενώ μόνο το 16,6% των ασθενών στην ομάδα

της χημειοθεραπείας. Η διάμεση επιβίωση ήταν 7,5 μήνες στην ανοσοθεραπεία και 5,1 μήνες στη χημειοθεραπεία. Η τοξικότητα ήταν ηπιότερη με την ανοσοθεραπεία.

### Μελάνωμα

Οι μισοί περίπου ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα φέρουν τη μετάλλαξη BRAF στα νεοπλασματικά τους κύτταρα. Αυτοί οι ασθενείς συχνά θεραπεύονται με εγκεκριμένες στοχευμένες θεραπείες. Στους ασθενείς που δεν έχουν τη συγκεκριμένη μετάλλαξη, η συνήθης θεραπεία είναι η ανοσοθεραπεία. Αρχικά χορηγήθηκε ευρέως αντι-CTLA-4 ανοσοθεραπευτικό φάρμακο και ακολούθως εγκρίθηκαν και χρησιμοποιούνται αντι-PD-1 ανοσοθεραπευτικές ουσίες.

Η έγκριση βασίστηκε σε μελέτη ασθενών που δεν είχαν τη μετάλλαξη BRAF και είχαν μεταστατικό μελάνωμα. Οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Η πρώτη έλαβε ανοσοθεραπεία και η δεύτερη χημειοθεραπεία.

Στην ομάδα της ανοσοθεραπείας στον ένα χρόνο ζούσε το 72,9% των ασθενών σε σχέση με το 42,1% στη χημειοθεραπεία. Επίσης, η μίκρυνση του καρκίνου ήταν στο 40% της ανοσοθεραπείας έναντι 13,9% της χημειοθεραπείας. Το διάστημα χωρίς επιδείνωση ήταν 5,1 μήνες στην ανοσοθεραπεία και 2,2 μήνες στη χημειοθεραπεία.

Η ένταση της χρώσης PD-L1 στη βιοψία του όγκου δεν

σχετίστηκε με τον βαθμό του οφέλους στους ασθενείς. Οι παρενέργειες ήταν ηπιότερες στην ανοσοθεραπεία.

Θετική εξέλιξη είχε ο συνδυασμός αντι-PD-1 και αντι-CTLA-4 που δοκιμάστηκε σε ερευνητική μελέτη. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντικό όφελος για τους ασθενείς με ταχύτερη ανταπόκριση. Η τοξικότητα ήταν μεγαλύτερη απ' ό,τι σε κάθε φάρμακο χωριστά, αλλά διαχειρίσιμη.

### Λέμφωμα Hodgkin

Η ανοσοθεραπεία έχει εγκριθεί για ασθενείς που έχουν Λέμφωμα Hodgkin και η ασθένειά τους έχει υποτροπιάσει και έχει επιδεινωθεί μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών αρχέγονων κυττάρων και έχουν λάβει το φάρμακο Brentuximab Vedotin.

Η έγκριση βασίστηκε σε μελέτη χορήγησης ανοσοθεραπείας στην κατηγορία αυτή των ασθενών, ανεξάρτητα από την ένταση της χρώσης PD-L1 στο βιοψικό υλικό. Η ανοσοθεραπεία πέτυχε ύφεση της νόσου στο 65% των ασθενών, εκ των οποίων το 58% μερική και το 7% πλήρη. Η διάρκεια της ύφεσης υπολογίστηκε στους 8,7 μήνες. Σοβαρές παρενέργειες παρουσιάστηκαν στο 21% των ασθενών και οι πλέον συχνές ήταν η πνευμονίτιδα, η πνευμονία και πυρετός με εξάνθημα. Η χρήση της ανοσοθεραπείας στους ασθενείς αυτής της κατηγορίας πρέπει να γίνεται σε κέντρα με πείρα στις μεταμοσχεύσεις.

### Abstract

**Kosmidis PA. Immunotherapy in cancer. Iatrika Analekta, 2017; 7: 330-332**

Immunotherapy is a new mode of cancer treatment although it had been used on an empirical way in the past. Developments in molecular biology discovered receptors on cancer cells and T-lymphocytes which are important checkpoints for immunomodulation. At the same time, drug industry developed, through clinical trials, checkpoints inhibitors, a novel drug group, which modulate the immune reaction for the benefit of the patient. Immunotherapeutic drugs do not kill the cancer cells directly but indirectly through activation of the T-Lymphocytes that destroy the cancer cells. Immunotherapy is effective in several cancer types like Non-small cell lung cancer, melanoma, renal cancer, bladder cancer, head and neck cancer and Hodgkin's lymphoma. Major issue is the identification of tumor markers, such as PD-L1, to predict response, in order to identify the right patient for treatment.

### Βιβλιογραφία

1. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, et al. *Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade*. Proc Natl Acad Sci USA, 2002; 99: 12.293-12.297.
2. Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. *Targeting the PD-1/B7-H1(PD-L1) pathway to activate anti-tumor immunity*. Curr Opin Immunol, 2012; 24: 207-212.
3. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. *Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer*. N Engl J Med, 2012; 366: 2.443-2.454.
4. Garon EB, Gandhi L, Rizvi N, et al. *Antitumor activity of pembrolizumab (pembro; MK-3475) and correlation with programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in a pooled analysis of patients (pts) with advanced non-small cell lung*. Ann Oncol, 2014; 25: 5 (suppl; abstr LBA43).
5. Rizvi N, Shepherd FA, Antonia SJ, et al. *First-line monotherapy with nivolumab (Anti-PD-1; BMS-936558, OND-4538) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Safety, efficacy, and correlation of outcomes with PD-L1 status*. Intl J Rad Oncol Biol Biophys, 2014; 90: 5s (suppl; abstr 165).

## Ανοσοθεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου: μια νέα θεραπευτική προσέγγιση

Αθανάσιος Αργύρης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ, Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Thomas Jefferson, ΗΠΑ  
athanassios.argiris@gmail.com

Μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή για τον υποτροπιάζοντα / μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο είναι η ανοσοθεραπεία με αντισώματα εναντίων των ανοσολογικών σημείων ελέγχου. Το nivolumab και το pembrolizumab είναι οι δυο πρώτοι αναστολείς Ανοσολογικών Σημείων Ελέγχου (ΑΣΕ) που έχουν πάρει έγκριση από τον FDA. Σημειώτέον ότι οι μελέτες έχουν δείξει όφελος στους ασθενείς που έχουν λάβει ΑΣΕ και οι οποίοι προηγουμένως είχαν λάβει ένα ή περισσότερα σχήματα βασισμένα σε πλατίνα, αλλά επίσης και στους ασθενείς που είχαν υποτροπή της νόσου εντός εξαμήνου έπειτα από συνδυασμένη θεραπεία με πλατίνα για τοπικά προχωρημένη νόσο. Ένας αριθμός από τρέχουσες μελέτες συγκρίνουν τους ΑΣΕ είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλο ΑΣΕ ή χημειοθεραπεία, με το σχήμα EXTREME (πλατίνα, 5-φθοριουρακίλη, cetuximab), το οποίο παραμένει η εδραιωμένη επιλογή για τη θεραπεία πρώτης γραμμής στον υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Επίσης, αρκετές μελέτες εξετάζουν τον ρόλο των ΑΣΕ σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.

### Μια νέα προσέγγιση

Οι Αναστολείς Σημείων Ελέγχου (ΑΣΕ) του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors) είναι μια νέα προσέγγιση στη θεραπευτική του καρκίνου. Τα ανοσοκατασταλτικά μονοπάτια περιλαμβάνουν σημεία ελέγχου αναστολής, τα οποία χρησιμοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα ώστε να εμποδιστεί η ανίχνευση και η εξόντωσή τους από το ανθρώπινο ανοσοποιητικό σύστημα. Οι μοριακοί στόχοι των ΑΣΕ που βρίσκονται στα Τ-λεμφοκύτταρα, συμπεριλαμβάνουν το κυτταροτοξικό αντιγόνο-4 του Τ-λεμφοκυττάρου και τον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1). Ένας επιπλέον στόχος είναι το σύνδεμα της πρωτεΐνης PD-1, το PD-L1, που βρίσκεται τόσο στα Τ-λεμφοκύτταρα όσο και στα καρκινικά κύτταρα. Τα ειδικά αντισώματα έναντι

των ανοσολογικών σημείων ελέγχου δρουν «επαναρρυθμίζοντας» το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε να στραφεί εκ νέου κατά των καρκινικών κυττάρων.

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, τα πιο γνωστά σκευάσματα που χρησιμοποιούνται σε κλινικές μελέτες για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι τόσο το nivolumab και το pembrolizumab, που είναι αντισώματα έναντι της πρωτεΐνης PD-1, όσο και το durvalumab και το avelumab, που είναι αντισώματα έναντι του PD-L1. Μελετώνται επίσης νεότεροι παράγοντες, που στοχεύουν είτε ανοσοκατασταλτικά (VISTA, Tim-3, LAG3) είτε ανοσοδιεγερτικά (CD137, GITR, OX-40) μόρια.

Στις περισσότερες μελέτες η αποτελεσματικότητα των ΑΣΕ προέρχεται από αποτελέσματα σε ασθενείς έπειτα από θεραπεία με πλατίνα (θεραπεία δεύτερης ή και περαιτέρω γραμμής, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο που υποτροπίασαν εντός 6 μηνών έπειτα από ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία με πλατίνα) με καλή φυσική κατάσταση (0 ή 1). Χαρακτηριστικά αναφέρουμε πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα μελέτης με το nivolumab (CheckMate 141). Πιο συγκεκριμένα, 361 ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνα, υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε το μονοκλωνικό αντίσωμα nivolumab 3 mg/Kg κάθε 2 εβδομάδες είτε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, δοσιταξέλη ή cetuximab κατ' επιλογήν του θεράποντος ιατρού. Τα αποτελέσματα ήταν άκρως ενθαρρυντικά και έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν nivolumab είχαν σημαντικό όφελος στην επιβίωση. Αναλυτικότερα, φάνηκε ότι η μονοθεραπεία με nivolumab προσέφερε μεγαλύτερη διάμεση συνολική επιβίωση 7,5 μήνες έναντι 5,1 μηνών με τα καθιερωμένα θεραπευτικά σχήματα (HR: 0.70, p=0,01). Παρ' όλα αυτά, το μέσο χρονικό διάστημα επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν περίπου το ίδιο και στις δυο περιπτώσεις: 2 μήνες υπό nivolumab και 2,3 μήνες με καθιερωμένες θεραπείες (HR: 0,89, p=0,32), ενώ το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 13,3% με το nivolumab έναντι 5,8% με τις καθιερω-

μένες θεραπείες. Αξίζει να σημειωθεί ότι στους 6 μήνες το ποσοστό ασθενών με επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 19,7% με nivolumab και 9,9% με καθιερωμένη θεραπεία, ενώ στο 1 έτος η συνολική επιβίωση ήταν 36% με nivolumab και 16,6% με καθιερωμένη θεραπεία.

Πρέπει να τονιστεί, επίσης, ότι πέραν του πλεονεκτήματος στην επιβίωση, εξίσου σημαντικό ήταν το όφελος στην ποιότητα ζωής, καθώς οι ασθενείς που έλαβαν nivolumab παρουσίασαν παρενέργειες σε μικρότερα ποσοστά.

Ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα ανακοινώθηκαν και με έναν άλλο ανοσοθεραπευτικό παράγοντα, το pembrolizumab. Σε μη τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης 1b, την KEYNOTE-012, χορηγήθηκε pembrolizumab 10 mg/kg ανά 2 εβδομάδες σε 60 ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου με υπερέκφραση PD-L1 από τα συνολικά 192 περιστατικά, ενώ οι υπόλοιποι 132 ασθενείς έλαβαν το φάρμακο σε σταθερή δόση 200 mg, χωρίς να είναι γνωστή η έκφραση του PD-L1 στον όγκο τους, κάθε 3 εβδομάδες. Στην πρώτη ομάδα η μέση συνολική επιβίωση ήταν 13 μήνες, ενώ στη δεύτερη ομάδα ασθενών 8 μήνες. Και στις δύο ομάδες το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία ήταν 18% και το μέσο διάστημα επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 2 μήνες. Επίσης, μόνο το 13% των αρρώστων παρουσίασε σημαντική τοξικότητα.

Τα δυο προαναφερθέντα φάρμακα έχουν εγκριθεί στις ΗΠΑ για ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με πλατίνα - συγκεκριμένα το pembrolizumab τον Αύγουστο του 2016 και το nivolumab τον Νοέμβριο του 2016. Αναμένονται εγκρίσεις ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και στην Ευρώπη.

Παρότι τα αποτελέσματα μελετών συνεχίζουν να υπο-

δεικνύουν ότι η έκφραση του PD-L1 ίσως να συσχετίζεται με κάπως καλύτερη συνολική ανταπόκριση στη θεραπεία με ΑΣΕ, η συσχέτιση αυτή δεν είναι απόλυτη.

Ουσιαστικά, δεν υπάρχει ακόμα κάποιος αξιόπιστος βιοδείκτης για την επιλογή εκείνων των ασθενών που θα ανταποκριθούν στη συγκεκριμένη θεραπεία με ΑΣΕ. Η σημασία της έκφρασης του PD-L1 ή και άλλων βιοδεικτών ως προβλεπτικών παραγόντων για ασθενείς που λαμβάνουν ΑΣΕ είναι απαραίτητο να εκτιμηθεί σε τυχαίοποιημένες μελέτες.

Αξίζει να σημειωθεί ότι ΑΣΕ όπως το nivolumab, το pembrolizumab και το durvalumab μελετώνται σε τρέχουσες μελέτες φάσης 3 ως θεραπείες πρώτης γραμμής σε υποτροπιάζοντα / μεταστατικό καρκίνο κεφαλής τραχήλου ασθενών με καλή γενική κατάσταση, έχοντας ως άξονα σύγκρισης την εδραιωμένη θεραπεία με cetuximab, πλατίνα και 5-FU (σχήμα EXTREME). Για παράδειγμα, το nivolumab μελετάται σε συνδυασμό με το ipilimumab (αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης CTLA-4) σε σύγκριση με το σχήμα EXTREME (μελέτη CHECKMATE 651). Άλλες τρέχουσες κλινικές μελέτες εξετάζουν συνδυασμούς ΑΣΕ με ακτινοθεραπεία για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου καρκίνου κεφαλής και τραχήλου.

Συμπερασματικά, επί του παρόντος οι ΑΣΕ έχουν θέση ως θεραπεία δεύτερης γραμμής του υποτροπιάζοντος / μεταστατικού καρκίνου κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο έπειτα από θεραπεία με πλατίνα, αποτελώντας μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική προσέγγιση. Γίνεται πλέον σαφής η πρόκληση για τον ογκολόγο να θέσει σε μια θεραπευτική αλληλουχία τις υπάρχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις, ώστε να αυξηθεί το ποσοστό επιβίωσης του ασθενούς, αλλά ταυτόχρονα να διατηρηθεί σε υψηλά επίπεδα και η ποιότητα ζωής του.

### Abstract

**Argiris A. Immunotherapy with immune checkpoint inhibitors in head and neck cancer: a new therapeutic approach. Iatrika Analekta, 2017; 7: 333-335**

Presently, a promising new treatment option in recurrent/metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (R/M SCCHN) has emerged: immunotherapy using immune checkpoint inhibitors (ICIs). Nivolumab and pembrolizumab are the first two ICIs that were granted FDA approval. We note that the trials which showed benefit with ICIs included patients who previously received one or more platinum-based regimens for R/M SCCHN but also patients who experienced recurrence within 6 months after combined modality therapy with a platinum agent for locally advanced disease. A number of ongoing clinical trials are comparing regimens with ICIs, alone and in combination with other ICIs or chemotherapy, with the EXTREME regimen (platinum, 5-FU, cetuximab), an established standard of care in first-line treatment of R/M SCCHN. Moreover, several trials are exploring the use of ICI in combination with radiotherapy for the treatment of locally advanced SCCHN.

### Βιβλιογραφία

1. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. N Engl J Med, 2016; 375: 1.856-1.867.
2. Seiwert TY, Burtneff B, Mehra R, et al. *Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial*. Lancet Oncol, 2016; 17: 956-965.
3. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. *Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase 1b KEYNOTE-012 Expansion Cohort*. J Clin Oncol, 2016.

## Νέα από τον χώρο της νευροογκολογίας

**Στέφανος Λαμπρόπουλος**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ

SLampropoulos@hygeia.gr

**Γεώργιος Ρηγάκος**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Συνεργάτης Γ' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

g.rigakos@outlook.com

**Ευαγγελία Ραζή**

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Γ' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

ERazis@hygeia.gr

Τα μεγάλα νέα στον χώρο της νευροογκολογίας προέρχονται από το χώρο της παθολογοανατομικής. Το 2016 έγινε η τέταρτη κατά σειρά ταξινόμηση των όγκων του ΚΝΣ κατά WHO (World Health Organization). Για πρώτη φορά περιλαμβάνονται στην ταξινόμηση μοριακοί παράγοντες με σκοπό την πιο λεπτομερή διάγνωση, την πρόγνωση, αλλά και την καλύτερη θεραπευτική προσέγγιση.

Η πλέον σημαντική προσθήκη είναι η χρήση της ισοκιτρικής δευδρογενάσης - IDH για τη διάκριση των γλοιωμάτων σε αυτά με φυσιολογική IDH - wild type και σε αυτά με μεταλλαγμένη IDH - mutant.

Στα γλοιώματα grade II και III είναι πλέον προαπαιτούμενο να υπάρχει τόσο μεταλλαγμένη IDH όσο και ταυτόχρονη έλλειψη των ημιχρωμοσωμάτων 1p/19q για τη διάγνωση του ολιγοδενδρογλοιώματος.

Τα αστροκυττώματα μπορεί να έχουν είτε φυσιολογική IDH είτε μεταλλαγμένη. Με τις διακρίσεις αυτές συνιστάται πλέον να αποφεύγεται η χρήση του όρου ολιγοαστροκύττωμα. Η ύπαρξη μεταλλαγμένης IDH αποτελεί ευνοϊκό προγνωστικό παράγοντα, με σημαντικά καλύτερη επιβίωση.

Στα γλοιοβλαστώματα, μεταλλαγμένη IDH ανευρίσκεται περίπου στο 10%. Συνήθως βρίσκεται σε νεότερους σε ηλικία ασθενείς, με εντόπιση του όγκου κατ' εξοχήν στον μετωπιαίο λοβό και με ιστορικό προϋπάρχοντος γλοιώματος grade II ή III.

Στα γλοιοβλαστώματα υπάρχει επίσης η νέα υποκατηγορία που φέρει επιθηλιοειδή στοιχεία, όπου ανευρίσκεται συχνά η μετάλλαξη V600E στο γονίδιο BRAF, ενώ όγκοι με επινέμεση στη μέση γραμμή και τον νευράξονα με μετάλλαξη της ιστόνης H3 είναι μια νέα οντότητα που, ενώ χαρακτηρίζονται ως διάχυτα γλοιώματα μέσης γραμμής, συμπεριφέρονται ως γλοιοβλαστώματα.

Στα μυελοβλαστώματα η νέα ταξινόμηση αναγνωρίζει τέσσερις υποτύπους με βάση το προεξάρχον ογκογενετικό μονοπάτι (WNT, SHH, MYC, NFkB) με διαφορετική πρόγνωση για κάθε υποτύπο, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η πιθανότητα μοριακής στόχευσης ανάλογα με τη μοριακή βλάβη, π.χ. στο μονοπάτι SHH με το φάρμακο vismodegib. Τέλος, στα επενδυώματα αναγνωρίζεται υπότυπος με δυσμενή πρόγνωση με παρουσία της μοριακής σύντηξης του γονιδίου RELA.

Πρόσφατη δημοσίευση ανέδειξε ότι ποσοστό περίπου 70% των ειδικών που ασχολούνται με όγκους ΚΝΣ, συμφωνούν με την νέα ταξινόμηση κατά WHO.

Η καλύτερη κατανόηση της βιολογίας των γλοιωμάτων δεν έχει μεταφραστεί ακόμα σε βελτίωση της θεραπευτικής παρέμβασης. Η στοχευμένη θεραπεία δεν έχει επιφέρει τα αναμενόμενα αποτελέσματα, ακόμα κι όταν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις πως το αντίστοιχο μονοπάτι εμπλέκεται στη γλοιοματογένεση.

Στα τελευταία νευροογκολογικά συνέδρια του European Association of Neuro-Oncology (EANO) και της Society of Neuro-Oncology παρουσιάστηκε η αρνητική μελέτη ACT-IV, η οποία εξέτασε την αποτελεσματικότητα της προσθήκης του αντισώματος Rindoperimut στην καθιερωμένη θεραπεία των γλοιοβλαστωμάτων με ακτινοθεραπεία (AKΘ) και τεμοζολομίδη (TMZ). Το Rindoperimut έχει στόχο τα κύτταρα που υπερεκφράζουν την πρωτεΐνη EGFRvIII. Μόνο ασθενείς με την υπερέκφραση αυτή συμμετείχαν σε τυχαίοποιημένη μελέτη, όπου μετά τη χειρουργική επέμβαση υπεβλήθησαν σε AKΘ + TMZ και μετά είτε σε TMZ είτε σε TMZ + Rindoperimut. Δεν υπήρξε όφελος από τον συνδυασμό, αν και σε άλλη μελέτη δεύτερης γραμμής, η χρήση Rindoperimut με bevacizumab είχε αποφέρει σημαντικό όφελος στην επιβίωση των ασθενών.



Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η αποτελεσματικότητα του Rindoperimut επηρεάζεται από το φάρμακο με το οποίο συνδυάστηκε σε κάθε μελέτη.

Στο φετινό πανευρωπαϊκό συνέδριο ογκολογίας αντίθετα, ανακοινώθηκαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τις ανταποκρίσεις και την επιβίωση των ασθενών με υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα σε μελέτη φάσης II με το ABT-414, που είναι ένα σύμπλοκο αντισώματος έναντι του EGFR και κυτταροτοξίνης.

Σε μια άλλη θετική μελέτη στοχευμένης θεραπείας ο αναστολέας του BRAF, dabrafenib, σε ομάδα παιδιατρικών ασθενών με χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα έδωσε ανταποκρίσεις ως 40%. Με ενδιαφέρον αναμένονται αποτελέσματα από τη χρήση μορίων έναντι του μεταλλαγμένου IDH1 που βρίσκονται σε κλινική δοκιμή.

Οι αντιαγγειογενετικές θεραπείες από την άλλη διέψευσαν τις ελπίδες που είχαν προκύψει από παλιότερες μελέτες για βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών. Στο πανευρωπαϊκό συνέδριο ογκολογίας παρουσιάστηκε μια μεταανάλυση 16 μελετών με αντιαγγειογενετικά φάρμακα, όπου μόνο το bevacizumab παρέτεινε στατιστικώς σημαντικά το διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου σε ασθενείς με γλοιώματα υψηλής κακοήθειας, αλλά όχι την επιβίωση, ενώ τα υπόλοιπα φάρμακα δεν είχαν κανένα όφελος είτε μόνα τους είτε σε συνδυασμό με χημιοθεραπεία. Παρ' όλα αυτά η αγγειογένεση παραμένει θεραπευτικός στόχος στα γλοιώματα και, στο πρόσφατο συνέδριο της Αμερικανικής Ένωσης Ογκολόγων (ASCO), ανακοινώθηκαν μελέτες με αντιαγγειογενετικά φάρμακα όπως το regorafenib και το tanibirumab.

Σημαντική αναμένεται να είναι η συμβολή της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία των γλοιωμάτων. Το ανοσοποιητικό σύστημα επιστρατεύεται με διάφορες προσεγγίσεις από τη σύγχρονη έρευνα στη θεραπευτική των γλοιωμάτων. Για τα δενδριτικά εμβόλια, όπως τα DCVax και ICT107, ο ασθενής υποβάλλεται σε αυτόλογη μεταμόσχευση δενδριτικών κυττάρων, αφού πρώτα έχουν επωαστεί με εκχύλισμα από δείγμα του όγκου του ή με μείγμα ειδικών για το γλοιοβλάστωμα αντιγόνων και η χρήση τους έχει δείξει ικανοποιητικό διάστημα ελεύθερο νόσου και επιβίωση σε μελέτες φάσης II.

Σε φάση κλινικών μελετών βρίσκονται και εμβόλια με χρήση ιικών επιτόπων (CMV), αναστολείς του TGFβ και γε-

νετικά τροποποιημένα T- κυτταροτοξικά κύτταρα. Η χρήση των ως μέσων μεταφοράς χημιοθεραπευτικών φαρμάκων ή ως απευθείας μέσου για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων επίσης ερευνάται και έχει ενθαρρυντικά, αν και πρώιμα, δεδομένα (π.χ. TG6002, VB-111, Toca 511).

Με μεγάλο ενδιαφέρον αναμένεται και η μελέτη στο γλοιοβλάστωμα των αναστολέων PD-1, όπως το nivolumab και το pembrolizumab, με τους οποίους έχουμε εντυπωσιακά αποτελέσματα σε άλλους τύπους καρκίνου. Στη μελέτη Keynote028 ασθενείς με γλοιοβλάστωμα σε υποτροπή και έκφραση της PDL1 πρωτεΐνης >1%, έλαβαν pembrolizumab και παρατηρήθηκε μικρό ποσοστό ανταπόκρισης, αλλά μερικοί ασθενείς παρουσίασαν μακρά πορεία με σταθερή νόσο. Αντίστοιχη δραστηριότητα είχε δείξει το nivolumab στο γλοιοβλάστωμα στη μελέτη φάσης II Checkmate 143 αρχικά, αλλά στο πρόσφατο παγκόσμιο συνέδριο νευροογκολογίας ανακοινώθηκε πως τελικά η μελέτη ήταν αρνητική.

Άλλη μελέτη που παρουσιάστηκε το 2016, ήταν η μελέτη της συσκευής Optune με TMZ έναντι μονοθεραπείας με TMZ, όπως και στην ACT-IV. Η συσκευή αυτή τοποθετείται στο κρανίο και δρα συνεχώς, στέλλοντας ηλεκτρομαγνητικά κύματα. Η χρήση της βελτίωσε τη συνολική και την χωρίς πρόοδο νόσου επιβίωση των ασθενών, χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες. Η συσκευή αυτή έχει έγκριση στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη, αλλά είναι πολύ ακριβή.

Σε χαμηλότερης κακοήθειας νόσο υπάρχουν δύο σημαντικές μελέτες, η CATNON και η TAVAREC. Στην πρώτη, ασθενείς με αστροκύττωμα βαθμού II ή III έλαβαν ακτινοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και temozolomide (συμπληρωματικά ή και ταυτόχρονα) στην πρώτη γραμμή θεραπείας και βρέθηκε ότι η συνολική επιβίωση είχε στατιστικά σημαντική βελτίωση στους ασθενείς που έλαβαν TMZ. Στην TAVAREC, επίσης ασθενείς με αστροκύττωμα βαθμού II ή III, αλλά σε υποτροπή, έλαβαν TMZ με ή χωρίς bevacizumab, και στη μελέτη αυτή η προσθήκη του bevacizumab δεν απέφερε στατιστικά σημαντικό όφελος.

Πολλές άλλες κλινικές και εργαστηριακές μελέτες παρουσιάστηκαν, αλλά τα δεδομένα τους είναι πιο πρώιμα. Η πρόοδος στη νευροογκολογία στην κάλυψη των θεραπευτικών αναγκών των ασθενών αναμένεται να προέλθει από τη μοριακή βιολογία, όπως και στους άλλους ογκολογικούς τομείς.

## Abstract

Lampropoulos S, Rigakos G, Razi E. *Neurooncology news, Iatrika Analekta, 2017; 7: 336-338*

Central nervous system tumors classification has been updated in 2016 taken under consideration molecular factors like IDH and BRAF mutations and co-deletion of 1p19q chromosome arms in gliomas and WNT, MYC and SHH pathways aberrations in myeloblastoma. New targeted treatment options are emerging like rindopepimut against EGFRvIII or ABT-414 chemotherapy conjugated antibody. Immunotherapy may also play a role in treatment although results are still immature. Better ways to give approved therapies like radiotherapy and temozolomide to lower grade gliomas are also explored. Melanoma is an aggressive type of cancer with limited therapeutic options until recently. Targeted therapy against tumor driving mutations like in BRAF and MEK genes and immunotherapy that activates the immune response against the tumor have dramatically changed the field of melanoma treatment. Sarcomas are highly heterogeneous and research has not yet yielded satisfactory treatment options. However three new drugs have been approved in the last 5 years for sarcoma tumors (pazopanib, trabectedin and eribulin).

## Βιβλιογραφία

1. *The 2016 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary Louis DN, et al Acta Neuropathol.* May 2016
2. *Neuro-oncology.* November 2016 18 (suppl 6)
3. *Annals of Oncology.* Volume 27, 2016 Supplement 6 Abstract.
4. *Book of the 41st ESMO Congress (ESMO 2016).* 7-11 October 2016, Copenhagen, Denmark

## Νεότερα για τη θεραπευτική του μελανώματος και των σαρκωμάτων

**Γεώργιος Ρηγάκος**  
 Παθολόγος - Ογκολόγος, Συνεργάτης Γ' Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ  
 g.rigakos@outlook.com

Η θεραπευτική του μελανώματος είναι ένα πεδίο όπου η έρευνα έχει αποδώσει καρπούς τα τελευταία χρόνια, με αποτέλεσμα να υπάρχουν σήμερα διαθέσιμες αποτελεσματικές θεραπείες για έναν τύπο καρκίνου που στερούνταν ικανοποιητικών θεραπευτικών λύσεων μέχρι τώρα. Η κατανόηση της βιολογίας του μελανώματος επέτρεψε τον σχεδιασμό φαρμάκων κατά συγκεκριμένων μοριακών στόχων, η διαταραχή των οποίων παίζει κομβικό ρόλο στη δημιουργία του μελανώματος. Οι αναστολείς του επαγωγέα αυξητικών σημάτων B-Raf vemurafenib και dabrafenib, μόνοι ή σε συνδυασμό με αναστολείς του επαγωγέα MEK trametinib και cobimetinib, δίνουν εντυπωσιακές ανταποκρίσεις και παράταση του διαστήματος χωρίς νόσο και της συνολικής επιβίωσης σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα θετικό για μεταλλάξεις του B-Raf.

Το μελάνωμα είναι ένας από τους πρώτους καρκίνους για τους οποίους υπήρξαν σπουδαία αποτελέσματα με την ανοσοθεραπεία. Στο μεταστατικό μελάνωμα η χρήση του anti-CTLA 4 αντισώματος ipilimumab και των anti-PDL1 αντισωμάτων pembrolizumab και nivolumab επιτυγχάνει ανταποκρίσεις και έλεγχο της νόσου που μπορούν να φτάσουν και σε βάθος δεκαετίας. Οι θεραπείες αυτές σχετίζονται με ένα ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών λόγω εμφάνισης αυτοανοσίας και αξίζει να σημειωθεί πως υπάρχουν αναφορές ότι η εμφάνιση παρενεργειών σχετίζεται με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και ακόμα πως το όφελος από τη θεραπεία συνεχίζεται ακόμα κι αν αυτή διακοπεί για κάποιο διάστημα. Ο συνδυασμός ipilimumab με nivolumab είναι ακόμα πιο αποτελεσματικός, αλλά με μεγαλύτερη τοξικότητα, ενώ ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση του ipilimumab σε υψηλή δόση επί τριετία ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς αρχικών σταδίων, αλλά υψηλού κινδύνου για υποτροπή. Στον ίδιο πληθυσμό δεν υπάρχουν ακόμα ώριμα δεδομένα από τις μελέτες των B raf και MEK αναστολέων ως συμπληρωματικής θεραπείας.

Από τις πιο πρόσφατες εξελίξεις της έρευνας στο πεδίο του μελανώματος αξίζει να αναφερθεί η προσπάθεια να

βρεθούν θεραπείες σε άλλους τύπους μελανώματος πέραν του δερματικού.

Το οφθαλμικό μελάνωμα είναι πεδίο δοκιμής άλλων στοχευμένων φαρμάκων, όπως είναι οι αναστολείς του c-kit (dasatinib) και του Akt, ενώ το βλεννογονικό μελάνωμα εκτός από τους αναστολείς c-kit φαίνεται να είναι ευαίσθητο και στη ανοσοθεραπεία. Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη, η χρήση του μορίου binimetinib είχε ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μελάνωμα με μεταλλάξεις του N-ras. Αξίζει να αναφερθεί πως μελετώνται συνεχώς νέα φάρμακα στο μελάνωμα και, ενδεικτικά, στο πρόσφατο συνέδριο της Αμερικάνικης Ένωσης Ογκολόγων (ASCO) υπήρχαν πολλές μελέτες πρώιμου σταδίου για νέα φάρμακα π.χ. τον αναστολέα CDK4/6 ribociclib, το συζευγμένο αντίσωμα glembatumumab ή τον αναστολέα αποκακευλίωσης entinostat.

### Σαρκώματα

Τα σαρκώματα είναι μια ομάδα ετερογενών όγκων με σεχχυματογενούς προέλευσης που αντιμετωπίζονται σε μεγάλο βαθμό με χειρουργική και ακτινοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία (με αμφισβητούμενα οφέλη) στα σαρκώματα μαλακών μορίων αρχικού σταδίου, ενώ αντίθετα είναι απολύτως απαραίτητη στη μεταστατική νόσο και στις περισσότερες περιπτώσεις οστεογενών σαρκωμάτων.

Η μεγάλη ετερογένεια, αλλά και η σπανιότητα των όγκων που περιλαμβάνονται στα σαρκώματα κάνουν δύσκολη την έρευνα σε αυτόν τον τομέα, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει αντίστοιχη πρόοδος στη θεραπευτική τους με άλλων τύπων όγκους. Παρ' όλα αυτά, έπειτα από δεκαετίες έρευνας χωρίς πρόοδο, τα τελευταία 5 χρόνια έχουν εγκριθεί τρία φάρμακα για το μεταστατικό σάρκωμα, του αντιαγγειογενετικού razoranib και των χημειοθεραπευτικών trabectedin και eribulin. Η σημαντικότερη εξέλιξη την τελευταία χρονιά ήταν η έγκριση στις ΗΠΑ του αναστολέα του υποδοχέα αυξητικών σημάτων PDGF olaratumab για χρήση στην πρώτη γραμμή θεραπείας μεταστατικών

σαρκωμάτων μαζί με doxorubicin χάρη στην παράταση επιβίωσης που φάνηκε σε μια μελέτη φάσης II. Ενδιαφέροντα ευρήματα από άλλες μελέτες είναι η αρνητική προγνωστική αξία ενός θετικού PET scan στα σαρκώματα, η χρησιμότητα της περιεχειρητικής ακτινοθεραπείας στα οπισθοπεριτοναϊκά σαρκώματα και η βελτίωση του διαστήματος ελεύθερου νόσου σε ασθενείς με προχωρημένο σάρκωμα μαλακών μορίων με το αντιαγγειογενετικό μόριο regorafenib. Ακόμα, υπήρξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα από τη χρήση του ceritinib σε σπάνια σαρκώματα με αναδιατάξεις του ALK και του αναστολέα της κινάσης Aurora A alisertib, όπως και για τον αναστολέα VEGF arpatinib για οστεοσάρκωμα.

Από την άλλη πλευρά, υπήρξαν πολλές αρνητικές μελέ-

τες, όπως για τον αναστολέα αγγειογένεσης dasatinib και το χημειοθεραπευτικό palifosfamide. Όπως και σε άλλους τύπους καρκίνου, η ανοσοθεραπεία πιθανώς να έχει θετικά αποτελέσματα όπως έδειξε μελέτη αρχικού σταδίου με συνδυασμό nivolumab και ipilimumab. Φαίνεται επίσης πως είναι σημαντικό να γίνει προσπάθεια να μελετάται ξεχωριστά ο κάθε υπότυπος σαρκώματος, αφού έχει φανεί πως κάποια φάρμακα είναι περισσότερο αποτελεσματικά σε έναν τύπο απ' ό,τι σε άλλο, όπως π.χ. οι ταξάνες και τα αντιαγγειογενετικά στα αγγειοσαρκώματα.

Η αντιμετώπιση των σαρκωμάτων είναι πεδίο συνεχούς έρευνας και τα επόμενα χρόνια υπάρχει ελπίδα ότι θα υπάρξουν σημαντικά αποτελέσματα προς όφελος των ασθενών.

### Abstract

**Rigakos G. New trends for sarcoma and melanoma therapy. Iatrika Analekta, 2017; 7: 339-340**

Melanoma is an aggressive type of cancer with limited therapeutic options until recently. Targeted therapy against tumor driving mutations in BRAF and MEK genes and immunotherapy that activates the immune response against the tumor have dramatically changed the field of melanoma treatment. Sarcomas are highly heterogeneous and research has not yet yielded satisfactory treatment options. However three new drugs have been approved in the last 5 years for sarcoma tumors (pazopanib, trabectedin and eribulin).

### Βιβλιογραφία

1. <http://meetinglibrary.asco.org>
2. <http://www.cancernetwork.com>
3. Annals of Oncology Volume 27, 2016 Supplement 6 Abstract Book of the 41st ESMO Congress (ESMO 2016) 7-11 October 2016, Copenhagen, Denmark

## Θεραπευτική προσέγγιση των καρκίνων των νεφρών και της ουροδόχου κύστεως

Φλώρα Σταυρίδη

Ογκολόγος - Παθολόγος, Συνεργάτις ΥΓΕΙΑ

FStavridi@hygeia.gr

Ο καρκίνος των νεφρών είναι μία από τις δέκα συχνότερες κακοήθειες παγκοσμίως. Υπάρχουν τουλάχιστον δέκα διαφορετικοί μοριακοί και ιστολογικοί υπότυποι, με εκείνον εκ διαυγών κυττάρων να είναι ο συχνότερος. Περίπου το 2%-3% όλων των καρκίνων του νεφρού είναι κληρονομούμενοι. Το συνηθέστερο γενετικό σύνδρομο που ευθύνεται για την ανάπτυξή του είναι το VonHippel - Lindau. Η αναστολή της λειτουργίας του ογκοκατασταλτικού γονιδίου VHL είναι η συνηθέστερη γενετική μεταβολή που οδηγεί στην καρκινογένεση. Πρόσφατες μελέτες ανέδειξαν το ιδιαίτερα υψηλό φορτίο μεταλλάξεων, αλλά και της ετερογένειας που χαρακτηρίζουν τον καρκίνο του νεφρού.

Ο εντοπισμένος καρκίνος του νεφρού αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο με μερική ή ριζική νεφρεκτομή, είτε λαπαροσκοπικά (laparoscopic partial nephrectomy) είτε ρομποτικά (robot-assisted partial nephrectomy). Η επιλογή της ενδεδειγμένης χειρουργικής προσέγγισης γίνεται με κριτήρια που σχετίζονται τόσο με τα χαρακτηριστικά του όγκου όσο και με τον ασθενή.

Πρόσφατα, σε μια προοπτική τυχαίοποιημένη μελέτη, που εξέτασε την επικουρική χρήση του Sunitinib, ενός αναστολέα τυροσινικής κινάσης, για έναν χρόνο, έναντι καμίας θεραπευτικής παρέμβασης, σε ασθενείς που είχαν ήδη υποβληθεί σε νεφρεκτομή, διαπιστώθηκε παράταση του διαστήματος χωρίς νόσο (PFS progression free survival) στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν Sunitinib.

Περισσότερα και ασφαλέστερα συμπεράσματα σχετικά με την ομάδα των ασθενών που ωφελούνται περισσότερο από την επικουρική χρήση του sunitinib θα προκύψουν από τυχαίοποιημένες μελέτες που θα ανακοινωθούν στο επόμενο διάστημα.

Όσον αφορά τη μεταστατική νόσο του καρκίνου του νεφρού, η πληρέστερη κατανόηση του παθοφυσιολογικού μηχανισμού της καρκινογένεσης, που κυρίως αφορά την αγγειογένεση, έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών επιλογών. Διακρίνονται κυρίως σε τρεις μεγάλες κατηγορίες: τους VEGFR αναστολείς, τους mTOR αναστολείς και πρόσφατα την ανοσοθεραπεία.

Σε ασθενείς με διαυγοκυτταρικό τύπο καρκίνου του νεφρού, συνήθως χρησιμοποιούνται το sunitinib ή pazopanib (αναστολείς τυροσινικής κινάσης), καθώς και το bevacizumab (μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι VEGF), με βάση τυχαίοποιημένες μελέτες που ανέδειξαν βελτίωση στο PFS με τη χρήση τους. Άλλες επιλογές μπορεί να είναι το sorafenib (αναστολέας TKI) ή το temsirolimus (αναστολέας μονοπατιού mTOR). Η επιλογή των παραπάνω φαρμάκων καθορίζεται κυρίως από την κλινική κατάσταση του ασθενή και την προγνωστική ομάδα στην οποία ανήκει.

Στη δεύτερη γραμμή θεραπείας για τον μεταστατικό καρκίνο νεφρού, η χρήση της ανοσοθεραπείας και του nivolumab (αναστολέας υποδοχέα PD-1) μέσω δύο μεγάλων τυχαίοποιημένων μελετών ανέδειξε βελτίωση της συνολικής επιβίωσης έναντι του προηγούμενου standard of care παράγοντα Everolimus, με αποτέλεσμα σήμερα να προτιμάται όπου είναι διαθέσιμο. Τα Cabozantinib, Axitinib, Pazopanib (αναστολείς TKIs), καθώς και το Everolimus (αναστολέας μονοπατιού mTOR) είναι επίσης εγκεκριμένα φάρμακα στην ένδειξη αυτή, ενώ η τελική επιλογή καθορίζεται κυρίως από την προηγηθείσα θεραπεία που έχει λάβει ο ασθενής.

Αναμένονται μέσω τυχαίοποιημένων μελετών αξιόπιστοι βιοδείκτες για την καλύτερη επιλογή των ασθενών.

### Καρκίνος της ουροδόχου κύστεως

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστεως παρουσιάζεται συνηθέστερα με ανώδυνη αιματουρία και αφορά ασθενείς άνω των 65 ετών στο 70% των περιπτώσεων. Σε ασθενείς με καλή φυσική κατάσταση και νεόπλασμα που διηθεί το μυϊκό τοίχωμα της ουροδόχου κύστεως, η ριζική κυστεκτομή και λεμφαδενεκτομή θεωρείται η θεραπεία εκλογής.

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα υποστηρίζεται μέσω μετανάλυσης 11 τυχαίοποιημένων μελετών, που προσδιορίζουν 5% απόλυτο όφελος στην πενταετή επιβίωση με τη χρήση τους.

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής, όπως εκείνοι με θετική λεμφαδενική νόσο, που δεν έλαβαν προεγχει-

ρητική χημειοθεραπεία, είναι αυτοί που θα ωφεληθούν περισσότερο από τη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα.

Στη μεταστατική νόσο που δεν μπορεί να εξαιρεθεί χειρουργικά, οι χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί με βάση την πλατίνα θεωρούνται η θεραπεία εκλογής πρώτης γραμμής, εφόσον η κλινική κατάσταση του ασθενή επιτρέπει τη χρήση της. Τα συνηθέστερα σχήματα εκλογής είναι τα gemcitabine/cisplatin (GC) ή MVAC (methotrexate, vinblastin, adriamycin, cisplatin).

Προσφάτως, ο FDA (Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων) ενέκρινε και νέα φάρμακα ανοσοθεραπείας για τη χρήση τους σε ουροθηλιακό ή καρκίνο ουροδόχου κύστεως.

Πρόσφατα, νέες καινοτόμες θεραπείες, όπως η ανοσοθεραπεία, μετέβαλαν ριζικά το θεραπευτικό τοπίο του μεταστατικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως.

Τα Atezolizumab και durvalumab είναι μονοκλωνικά αντισώματα που ανήκουν στην κατηγορία των checkpoint αναστολέων, δηλαδή παραγόντων που στοχεύουν σημεία-κλειδιά στο ανοσοποιητικό σύστημα, επιτρέποντάς τους να αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα ως παθολογικά και

να τους επιτίθενται.

Εμποδίζοντας τη σύνδεση της πρωτεΐνης PDL1, που υπερεκφράζεται στα νεοπλάσματα ουροδόχου κύστεως, με τον υποδοχέα PDL, οι ανωτέρω ανοσοτροποποιητικοί παράγοντες «ενεργοποιούν» το ανοσοποιητικό σύστημα, το οποίο στη συνέχεια στοχεύει τα καρκινικά κύτταρα.

Το Pembrolizumab και το Nivolumab στοχεύουν στον υποδοχέα PD1 με ανάλογη δράση.

Το Atezolizumab έχει λάβει έγκριση από τον Αμερικάνικο Οργανισμό Φαρμάκων (FDA) για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα μετά από επιδείνωση στην πλατίνα, ενώ ήδη μελετάται και ως πρώτη γραμμής θεραπεία.

Το pembrolizumab, στην τυχαιοποιημένη μελέτη KEYNOTE-05, ανέδειξε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο ουροθηλίου βελτίωση στη συνολική επιβίωση όταν χρησιμοποιήθηκε σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία, ενώ ήδη μελετάται και στην πρώτη γραμμή.

Αναμένεται η πιστοποίηση, μέσω έγκριτων τυχαιοποιημένων μελετών, βιοδεικτών που θα οδηγούν στην καλύτερη επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από την ανοσοθεραπεία.

## Abstract

**Stavridi F. Treatment approach of renal and bladder cancers. Iatrika Analekta, 2017; 7: 341-342**

Kidney cancer is characterized by significant tumour heterogeneity and multiple subtypes. Localized disease is usually surgically resected. It appears that adjuvant treatment with sunitinib for 1 year could be beneficial for some patients in high risk of recurrence. There are several options for 1st and 2nd line treatment for metastatic disease with targeted agents. Immunotherapy offers significant benefit in survival when used in 2nd line in patients with metastatic renal cancer. Bladder cancer usually affects older patients. In patients with localized disease and high risk of recurrence, there is a benefit in survival when platinum-based neoadjuvant chemotherapy is used. Up to recently, platinum based chemotherapy combinations had been the standard of care for patients with metastatic disease. Recently, immunotherapy has offered a survival benefit in patients when used in 2nd line metastatic disease and its use is being studied in first line. Biomarkers are needed for better patient selection.

## Βιβλιογραφία

1. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ. *Bladder cancer: ESMO practice guidelines for diagnosis, treatment and follow up*. Annals of Oncology, 2014; 25: 40-48.
2. Abdelaziz A, Vaishampayan U. *Cabozantinib for the treatment of kidney cancer*. Expert Rev Anticancer Ther, 2017; 17: 577-584.
3. Gupta S, Gill D, Poole A, et al. *Systemic immunotherapy for urothelial cancer: current trends and future directions*. Cancers (Basel) 2017; 9: 15.
4. Choueiri TK, Motzer RJ. *Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma*. N Engl J Med, 2017; 376: 354-362.

## Σύγχρονη ακτινοθεραπεία στο κεντρικό νευρικό σύστημα

Γεώργιος Κριτσέλης

Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Τμήμα Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας ΥΓΕΙΑ

gkritiselis@hygeia.gr

Νικόλας Γιακουμάκης

Φυσικός Ιατρικής, Τμήμα Ιατρικής Φυσικής ΥΓΕΙΑ

ngiakoumakis@hygeia.gr

Η ακτινοθεραπεία σε όγκους του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) είναι μια από τις πιο άμεσες και προσβάσιμες λύσεις για τους ασθενείς που την έχουν ανάγκη. Με τη βοήθεια των σύγχρονων τεχνικών η ακτινοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει -ανάλογα με τη περίπτωση και τη νόσο- είτε σε ίαση είτε σε βελτίωση της ποιότητας ζωής είτε σε ανακούφιση από τα συμπτώματα.

Οι νεοπλασίες του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος παρουσιάζουν αρκετές διαφοροποιήσεις ως προς τα χαρακτηριστικά τους. Για τον λόγο αυτό, στην πιο πρόσφατη κατηγοριοποίησή τους από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 2016 (πίνακας 1) έχουν ληφθεί υπόψη όχι μόνο ιστολογικά χαρακτηριστικά, αλλά και χαρακτηριστικά μοριακού επιπέδου.

Πίνακας 1	Ταξινόμηση όγκων ΚΝΣ κατά WHO (2016)
<b>Diffuse astrocytic and oligodendroglial tumours</b>	
Diffuse astrocytoma, IDH-mutant	II
Anaplastic astrocytoma, IDH-mutant	III
Glioblastoma, IDH-wildtype	IV
Glioblastoma, IDH-mutant	IV
Diffuse midline glioma, H3 K27M-mutant	IV
Oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	II
Anaplastic oligodendroglioma, IDH-mutant and 1p/19q-codeleted	III
<b>Other astrocytic tumours</b>	
Pilocytic astrocytoma	I
Subependymal giant cell astrocytoma	I
Pleomorphic xanthoastrocytoma	II
Anaplastic pleomorphic xanthoastrocytoma	III
<b>Ependymal tumours</b>	
Subependymoma	I
Microcystic ependymoma	I
Ependymoma	II
Ependymoma, RELA fusion-positive	II or III
Anaplastic ependymoma	III
<b>Other gliomas</b>	
Angiocentric glioma	I
Chordoid glioma of third ventricle	II
<b>Choroid plexus papilloma</b>	
Choroid plexus papilloma	I
Atypical choroid plexus papilloma	II
Choroid plexus carcinoma	III

Πίνακας 1	Ταξινόμηση όγκων ΚΝΣ κατά WHO (2016) (Συνέχεια)	
<b>Neuronal and mixed neuronal-glia tumours</b>		
Dysembryoplastic neuroepithelial tumour		I
Gangliocytoma		I
Ganglioglioma		I
Dysplastic gangliocytoma of cerebellum (Lhermitte-Ducios)		I
Desmoplastic infantile astrocytoma and ganglioglioma		I
Papillary glioneuronal tumour		I
Rosette-forming glioneuronal tumour		I
Central neurocytoma		II
Extraventricular neurocytoma		II
Cerebellar liponeurocytoma		II
<b>Tumours of the pineal region</b>		
Pineocytoma		I
Pineal parenchymal tumour of intermediate differentiation		II or III
Pineoblastoma		IV
Papillary tumour of the pineal region		II or III
<b>Embryonal tumours</b>		
Medulloblastoma (all subtypes)		IV
Embryonal tumour with multilayered rosettes, C19MC-altered		IV
Medulloepithelioma		IV
CNS embryonal tumour, NOS		IV
Atypical teratoid/rhabdoid tumour		IV
CNS embryonal tumour with rhabdoid features		IV
<b>Tumours of the cranial and paraspinal nerves</b>		
Schwannoma		I
Neurofibroma		I
Perineurioma		I
Malignant peripheral nerve sheath tumour (MPNST)		II, III or IV
<b>Meningiomas</b>		
Meningioma		I
Atypical meningioma		II
Anaplastic (malignant) meningioma		III
<b>Mesenchymal, non-meningothelial tumours</b>		
Solitary fibrous tumour / haemangiopericytoma		I, II or III
Haemangioblastoma		I
<b>Tumours of the sellar region</b>		
Craniopharyngioma		I
Granular cell tumour		I
Pituitary tumour		I
Spindle cell oncocytoma		I



### Η σύγχρονη προσέγγιση του ακτινοθεραπευτή

Ιδιαίτερα σε ασθενείς με παθήσεις του ΚΝΣ, η σύγχρονη προσέγγιση του κάθε περιστατικού από τον ακτινοθεραπευτή-ογκολόγο θα πρέπει να είναι πολυπαραγοντική και πολυεπίπεδη. Οι ασθενείς με όγκους του ΚΝΣ σε μεγάλο ποσοστό έχουν ακολουθήσει ή συνεχίζουν να ακολουθούν και άλλες θεραπείες, όπως φαρμακευτική ή και χημειοθεραπεία. Αρκετοί δε εξ αυτών έχουν υποβληθεί επιπλέον και σε χειρουργική επέμβαση.

Όλα τα παραπάνω καθιστούν τον ρόλο του σύγχρονου ακτινοθεραπευτή πλέον ρυθμιστικό, καθώς πριν από την οποιαδήποτε απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να είναι σε θέση να λάβει υπόψη του όχι μόνο το πλήρες ιστορικό

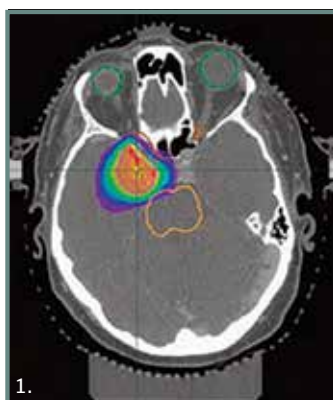
του ασθενούς -κάτι που είναι αυτονόητο- αλλά επιπλέον πρέπει να είναι σε θέση να κατανοεί πλήρως όχι μόνο την σωματική, όπως και την ψυχική κατάσταση του ασθενή που έρχεται σε αυτόν ζητώντας τη βοήθειά του. Με τον τρόπο αυτό, ακόμα και η μικρότερη λεπτομέρεια και η κατανόησή της έχει ιδιαίτερη σημασία και μπορεί να βοηθήσει σημαντικά τον ιατρό και τον ίδιο τον ασθενή.

### Ακτινοθεραπευτική αντιμετώπιση

Η εξέλιξη της τεχνολογίας έχει αφήσει ήδη έντονα το αποτύπωμά της στον χώρο της ακτινοθεραπείας και συνεχίζει να το κάνει με αμείωτο ρυθμό.

Οι επιλογές για την αντιμετώπιση της νόσου είναι αρ-

Πίνακας 2		Όρια δόσης ανοχής οργάνων του εγκεφάλου
OAR	If contouring on MRI always double check on CT in case of misalignment	Objective(s)
Brainstem	The foramen magnum to the point where the optic tract passes lateral to the midbrain (this upper limit is arbitrary but easy to define and ensures consistency). Again, for consistency the quadrigeminal (tectal) plate should be included.	D ≤54 Gy 1-10 cc <59 Gy (periphery)
Chiasm	Sits above and behind the anterior clinoids and runs backwards above the sella turcica. For consistency, the anterior and posterior <sup>TM</sup> limbs should extend 5 mm to include the start of the optic nerves anteriorly and optic tracts posteriorly. The chiasm can sometimes only be seen on a single slice as it is about 3 mm thick in craniocaudal direction. It is often easiest to identify in the coronal plane.	Dmax <55 Gy
Cochlea	Sit just anterior to the lateral aspect of the internal auditory canal. They are most easily identified on the CT bone windows as small caves in the bone measuring 4-6 mm. Contour on 3 slices otherwise too small for dose calculation algorithms.	Ideally one side mean <45 Gy
Eyes	The whole of the outside of the globe should be contoured to include sclera and cornea. The macula lies opposite the lens.	Macula <45 Gy
Lacrimal glands	These can be difficult (sometimes impossible!) to see -but they lie on the superior and lateral aspect of the globe with the inferior border at the (axial) equator of the globe and wrap around superiorly about 30 degrees (i.e. face on - left eye from 1 to 3 o'clock and right eye to 9 to 11 o'clock). They sit anterior to the (coronal) equator of the globe. Dose limits should not be used to compromise PTV dose.	Dmax <40 Gy
Lens	Usually easy to see on the CT scan. However as cataracts are easily treatable the dose limits should never compromise PTV dose.	Ideally <6 Gy Max 10 Gy
Optic nerves	From the back of the globe to the optic chiasm passing through the optic canal to enter the skull anterior and inferior to the anterior clinoid. To help identify the exact path through the orbit change to CT bone windows. Ensure they join up with optic chiasm. It may be useful to check the structure in the sagittal plane to ensure the outlined structure is not an extra-ocular muscle.	Dmax ≤54 Gy Dmax ≤55 Gy
Pituitary	Within the sella turcica with chiasm lying superior and anterior to the stalk. As hypopituitarism is easily treatable the dose limits should never compromise PTV dose.	Dmax ≤50 Gy



Εικόνα 1. Ακτινοβόληση όγκου εγκεφάλου με την τεχνική VMAT, η οποία προσαρμόζει απόλυτα την κατανομή της δόσης στο σχήμα του όγκου-στόχου, προφυλάσσοντας ταυτόχρονα τα κοντινά όργανα.



Εικόνα 2. Παράδειγμα image fusion εικόνων μαγνητικής (αριστερά) και αξονικής τομογραφίας (δεξιά).

κετές και ο ακτινοθεραπευτής μπορεί να προσαρμόσει τη θεραπεία της επιλογής του ανάλογα με το εκάστοτε περιστατικό.

Πιο συγκεκριμένα, πέραν της τρισδιάστατης σύμμορφης ακτινοθεραπείας (3DCRT), η οποία έχει ακόμα τόπο εφαρμογής, η ανάγκη περαιτέρω αύξησης της δόσης της ακτινοθεραπείας και ταυτόχρονης προστασίας των υγιών ιστών πέριξ του όγκου-στόχου έχουν οδηγήσει στην αυξανόμενη εφαρμογή των νέων τεχνικών ακτινοθεραπείας, όπως αυτές της ακτινοθεραπείας με διαμορφούμενη ένταση [στατικής (static IMRT), δυναμικής (dynamic IMRT) ή - ακόμα πιο πρόσφατα- δυναμικής τοξοειδούς (VMAT) (εικόνα 1)].

Μια επιπλέον λύση αποτελεί και η εφαρμογή ακτινοχειρουργικού (SRS) σχήματος ακτινοθεραπείας με μία εφάπαξ συνεδρία.

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη σωστή, ακριβή και ασφαλή εφαρμογή των παραπάνω τεχνικών τελευταίας τεχνολογίας είναι η πραγματοποίησή τους πάντα υπό απεικονιστική καθοδήγηση πραγματικού χρόνου μέσω αξονικής τομογραφίας (real-time IGRT CBCT).

Τέλος, όσον αφορά στις μεθόδους ακτινοθεραπευτικής αντιμετώπισης πρέπει να προστεθούν και οι περιπτώσεις ολοκρανιακής ακτινοβόλησης (ως παρηγορική θεραπεία) και η ακτινοβόληση νευράξονα.

### Σχεδιασμός ακτινοθεραπείας

Για να έχει την πλήρη εικόνα ο ακτινοθεραπευτής είναι απαραίτητο να έχει στη διάθεσή του μια σειρά από απει-

Πίνακας 3	Σύγκριση αμερικανικού (RTOG) και ευρωπαϊκού πρωτοκόλλου (EORTC) για την ακτινοβόληση πολύμορφου γλοιωβλαστώματος (GBM) με ταυτόχρονη χορήγηση τεμοζολαμίδης (TMZ) 75 mg/m <sup>2</sup>	
	EORTC treatment volumes [EORTC 22981/22961, 26071/22072 (Centric), 26981-22981 and AVAglio trials]	RTOG treatment volumes (RTOG 0525, 0825, 0913 and AVAglio trials)
	Phase 1 (to 60 Gy in 30 fractions)	Phase 1 (to 46 Gy in 23 fractions)
	GTV = surgical resection cavity plus any residual enhancing tumour (postcontrast T1 weighted MRI scans)	CTV1 = surgical resection cavity plus any residual enhancing tumour (postcontrast T1 weighted MRI scans) plus surrounding oedema (hyperintensity on T2 or FLAIR MRI scans) - anti HAV, IgM anti-HBc, HCV RNA, Anti - HBE, αντισώματα άλλων ηπατοτρόπων ιών
	GTV = GTV plus a margin of 2 cm	CTV1 = GTV1 plus a margin of 2 cm (if no surrounding oedema is present, the CTV is the contrast enhancing tumour plus 2,5 cm)
	PTV = CTV plus a margin of 3-5 mm	PTV1 = CTV1 plus a margin of 3-5 mm
		Phase 2 (14 Gy boost in 7 fractions)
		GTV2 = surgical resection cavity plus any residual enhancing tumour (postcontrast T1 weighted MRI scans)
		CTV2 = GTV2 plus a margin of 2 cm
		PTV2 = CTV2 plus a margin of 3-5 mm
GTV = gross tumour volume, CTV = clinical target volumes, PTV = planning target volume, MRI = magnetic resonance imaging		

Πίνακας 4	Δόσεις ακτινοθεραπείας σε νεοπλασίες του ΚΝΣ (NCCN 2016)
Site	Dose (Gy)
Low Grade Gliomas	45-54
High Grade Gliomas	60
Ependymoma	36 (up to 45)
Adult Medulloblastoma	30-36 (up to 56)
Primary CNS Lymphoma	45
Primary Spinal Cord	45-54
Meningiomas	45-54
Brain Metastasis	20-40
Metastatic Spine	8-20-30

κονιστικούς ελέγχους, οι οποίοι θα τον βοηθήσουν και θα τον οδηγήσουν στον ορθότερο προσδιορισμό της έκτασης της βλάβης και κατ' επέκταση στον σχεδιασμό του όγκου-στόχου. Σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα (NCCN CNS guidelines 2016), απαραίτητες κρίνονται οι παρακάτω απεικονιστικές εξετάσεις (ιδιαίτερα σε όγκους εγκεφάλου):

1. Αξονική τομογραφία (με ή χωρίς σκιαγραφικό μέσο).
2. Μαγνητική τομογραφία, η οποία ιδανικά θα συμπεριλαμβάνει ακολουθίες:
  - i. T1 με και χωρίς σκιαγραφικό μέσο.
  - ii. T2 FLAIR.
  - iii. Perfusion (Αιμάτωσης).
  - iv. Diffusion (Διάχυσης).
  - v. Spectroscopy (Φασματοσκοπία).
3. Τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET-CT) ιδιαίτερα με τη χρήση:
  - i. FET/PET.
  - ii. MET/PET.

Τέλος, θεμελιώδης θεωρείται πλέον και η διαδικασία «εγγραφής» (image registration) και «συνέλιξης» (image



Εικόνα 3. Παράδειγμα image fusion, καθώς και τρισδιάστατη απεικόνιση σχεδιασμού όγκου-στόχου και υγιών οργάνων κατά τον σχεδιασμό πλάνου ακτινοθεραπείας σε όγκο εγκεφάλου.

fusion) ΟΛΩΝ των προαναφερθεισών εικόνων με την αξονική τομογραφία σχεδιασμού, έτσι ώστε κατά τον σχεδιασμό του ακτινοθεραπευτικού πλάνου να είναι ορατή όλη η επέκταση της νόσου ανατομικά και λειτουργικά (εικόνα 2).

Βασιζόμενος σε όλες τις παρεχόμενες πληροφορίες ο ακτινοθεραπευτής προχωρά στον σχεδιασμό του ακτινοθεραπευτικού πλάνου στηριζόμενος σε διεθνή πρωτόκολλα για την προσέγγιση κάθε περιστατικού [ICRU (50, 62, 71, 83), NCCN, RTOG, EORTC].

Αναλυτικότερα, για κάθε περιστατικό σχεδιάζει τον όγκο-στόχο στον οποίο επιθυμεί να ακτινοβολήσει, καθώς και τα υγιή όργανα (εικόνα 3), τα οποία ενδέχεται να επηρεαστούν από την ακτινοβολία (ενδεικτικά: οπτικό χίασμα, εγκεφαλικό στέλεχος, οπτικά νευρά κ.ά. -για όγκους εγκεφάλου) και τα οποία παρουσιάζουν ευαισθησία στην ακτινοβολία και ανεκτικότητα μέχρι ενός ορίου (πίνακας 2).

Από την ακτινοθεραπευτική σκοπιά, τα υγιή όργανα χωρίζονται σε σχετικά (relative) και απόλυτα (absolute). Σχετικά χαρακτηρίζονται τα όργανα η παρουσία των οποίων δεν προκαλεί αλλαγή του πλάνου ακτινοθεραπείας εξαιτίας της παρουσίας τους κοντά ή μέσα στο πεδίο ακτινοβολίας (φακός οφθαλμού), ενώ απόλυτα χαρακτηρίζονται τα όργανα των οποίων η υπέρβαση των ορίων δόσης είναι απαγορευτική (π.χ. εγκεφαλικό στέλεχος). Ο ακτινοθεραπευτής οφείλει να προσαρμόσει το πλάνο ακτινοθεραπείας ανάλογα με τις απαιτήσεις του κάθε περιστατικού.

Τέλος, ο ακτινοθεραπευτής καθορίζει -πάντα ανάλογα με το πρωτόκολλο που ακολουθεί- τη δόση ακτινοβολίας, καθώς και τον αριθμό των συνεδριών (πίνακες 3, 4).

### Συμπεράσματα

- ▶ Η σύγχρονη ακτινοθεραπεία είναι παρούσα και μπορεί και προσφέρει σημαντική βοήθεια σε ασθενείς με όγκους του ΚΝΣ.
- ▶ Η πολυπαραγοντική αντιμετώπιση κάθε περιστατικού είναι πλέον προαπαιτούμενο από τον σύγχρονο ακτινοθεραπευτή.
- ▶ Οι νέες τεχνικές ακτινοθεραπείας μπορούν να συμβάλουν στη βελτίωση της ποιότητας της θεραπείας σε όλους τους ασθενείς.
- ▶ Ο σύγχρονος σχεδιασμός απαιτεί από την πλευρά του ακτινοθεραπευτή: ενημέρωση, συνεργασία, εφαρμογή πρωτοκόλλων, σύγχρονη τεχνολογία.

**Abstract**

Kritselis GD, Giakoumakis N. Radiotherapy of the central nervous system (CNS). *Iatrika Analekta*, 2017; 7: 343-348

Radiotherapy of CNS tumors is one of the most directly available health solutions to those patients who are in need. Modern techniques radiotherapy can lead the patient to either healing, improvement of the quality of life or to symptom relief. The technological development in the field of radiation therapy has been rapid and is still going on at the same pace. The technology-based are many and the radiation oncologist can adapt his «treatment of choice» according the specific requirements of each case.

**Βιβλιογραφία**

1. Shaw E, et al. *Prospective randomized trial of low- versus high-dose radiation therapy in adults with supratentorial low-grade glioma: initial report of a North Central Cancer Treatment Group/Radiation Therapy Oncology Group/Eastern Cooperative Oncology Group study.* J Clin Oncol 2002; 20: 2.267-2.276.
2. van den Bent MJ, et al. *Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial.* Lancet 2005; 366 (9.490): 985-990.
3. Cabrera AR, Kirkpatrick JP, Fiveash JB, et al. *Radiation therapy for glioblastoma: Executive summary of an American Society for Radiation Oncology Evidence-Based Clinical Practice Guideline.* Pract Radiat Oncol 2016; 6: 217-225.
4. Malmström A, Grynberg BH, Marosi C, et al. *Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial.* Lancet Oncol, 2012; 13: 916-920.
5. Roa W, Kepka L, Kumar N, et al. *International Atomic Energy Agency Randomized Phase III Study of Radiation Therapy in Elderly and/or Frail Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme.* J Clin Oncol 2015; 33: 4.145-4.150.
6. Pieters RS, Niemierko A, Fullerton BC, Munzenrider JE. *Cauda equina tolerance to high-dose fractionated irradiation.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 64: 251-257.
7. Abdel-Wahab M, et al. *Spinal cord gliomas: A multi-institutional retrospective analysis.* Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006; 64: 1.060-1.071.
8. Brown AP, Barney CL, Grosshans DR. *Proton beam craniospinal irradiation reduces acute toxicity for adults with medulloblastoma.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 86: 277-284.
9. Morris PG, Correa DD, Yahalom J, et al. *Rituximab, methotrexate, procarbazine, and vincristine followed by consolidation reduced-dose whole-brain radiotherapy and cytarabine in newly diagnosed primary CNS lymphoma: final results and long-term outcome.* J Clin Oncol 2013; 31: 3.971-3.979.
10. Kasenda B, Loeffler J, Illerhaus G, et al. *The role of whole brain radiation in primary CNS lymphoma.* Blood 2016; 1: 32-36.
11. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al. *Stereotactic radiosurgery plus whole-brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: A randomized controlled trial.* JAMA 2006; 295: 2.483-2.491.
12. Chang WS, Kim HY, Chang JW, et al. *Analysis of radiosurgical results in patients with brain metastases according to the number of brain lesions: is stereotactic radiosurgery effective for multiple brain metastases?* J Neurosurg 2010; 113: 73-78.
13. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al. *Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study.* Lancet Oncol, 2014; 15: 387-395.

## Νέες τάσεις στην ακτινοθεραπεία των καρκίνων πνεύμονα & κεφαλής / τραχήλου

Δέσποινα Κατσώχη

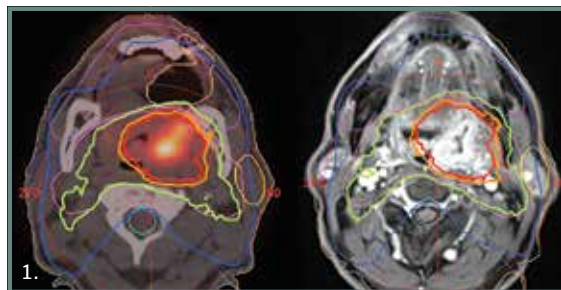
Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ  
dkatsochi@aktinotherapieia.com

Η ακτινοθεραπεία εξακολουθεί να είναι μια από τις βασικότερες θεραπείες στην αντιμετώπιση των πρώιμων, αλλά και των προχωρημένων σταδίων των καρκίνων, τόσο στον πνεύμονα όσο στην κεφαλή και στον τραχήλο. Η κλασική εξωτερική ακτινοθεραπεία σκοπό έχει να εφαρμόσει μια κυτταροτοξική δόση περίπου 60-70Gy στην περιοχή της μάζας του καρκίνου ή της κοίτης του, σε περίπτωση χειρουργικής εξαίρεσης. Η περιοχή άμεσης γειτνίασης με την κυρίως εστία του καρκίνου -μικροσκοπική νόσος- ακτινοβολείται με μία επίσης θεραπευτική δόση. Βασικό μέλημα της ακτινοθεραπευτικής προσέγγισης είναι να προστατευθούν και να εκτεθούν όσο το δυνατόν λιγότερο στην ακτινοβολία ιστοί και όργανα που δεν νοσούν, αλλά βρίσκονται κοντά στον όγκο/στόχο. Επομένως, ο ακτινοθεραπευτής-ογκολόγος επιδιώκει να αυξήσει την αποτελεσματικότητα της ακτινοβολίας και να μειώσει τις ενδεχόμενες παρενέργειες που μπορεί να προκληθούν στους ιστούς και στα όργανα που δεν νοσούν.

Με βάση τις παραπάνω αρχές που διέπουν τη σκέψη του ακτινοθεραπευτή-ογκολόγου κατά τον σχεδιασμό της ακτινοθεραπείας, θα αναπτύξουμε στη συνέχεια τις νέες τάσεις στην αντιμετώπιση των καρκίνων του πνεύμονα, αλλά και της κεφαλής και τραχήλου.

### Καρκίνοι κεφαλής και τραχήλου

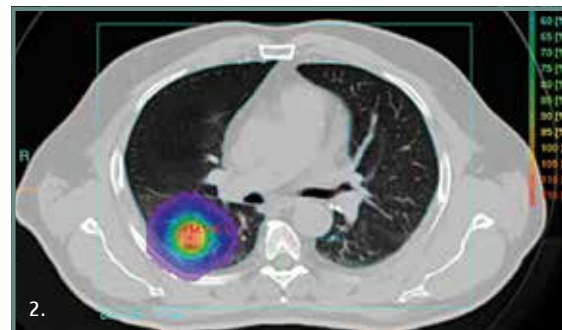
Οι συνήθεις καρκίνοι της περιοχής είναι οι καρκίνοι ρινοφάρυγγα, λάρυγγα, στοματικής κοιλότητας, υποφάρυγγα.



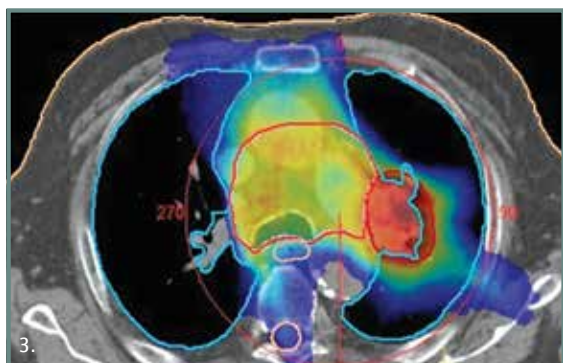
Εικόνα 1. Σχεδιασμός της ακτινοθεραπείας σε ασθενή με καρκίνο του στοματοφάρυγγα, απεικονιστικά καθοδηγούμενη τεχνική IMRT-SIB.

Η σύμμορφη ακτινοθεραπεία (3D CRT) με την κλασική κλασματοποίηση, 1,8-2Gy ημερησίως / 5 ημέρες την εβδομάδα για 30-35 ημέρες, αποδείχθηκε αποτελεσματική στον τοπικό έλεγχο του καρκίνου, ωστόσο η αποτελεσματικότητά της έφθινε ποσοστιαία σε σχέση με τη συνολική επιβίωση, αλλά και στον περιορισμό των αυξημένων παρενεργειών.

Στην προσπάθεια να αυξηθεί η αποτελεσματικότητα της ακτινοθεραπείας τροποποιήθηκε η κλασματοποίηση με δυο βασικούς τρόπους: είτε αυξάνοντας τη συνολική δόση και τον αριθμό των κλασμάτων (υπερκλασματοποίηση), είτε μειώνοντας τον συνολικό χρόνο θεραπείας (επιταχυνόμενη κλασματοποίηση) ή κάποιος συνδυασμός τους. Η μεταανάλυση 15 τυχαίοποιημένων μελετών 6.515 ασθενών έδειξε μικρή, αλλά σημαντική βελτίωση του τοπικού ελέγχου και της συνολικής επιβίωσης στην πενταετία, της τάξης του 3% και 6% στους ασθενείς όπου εφαρμόστηκαν εντατικότερα σχήματα κλασματοποίησης (J.P. Pignon). Τοπικά προχωρημένοι, μη χειρουργήσιμοι όγκοι στην περιοχή της κεφαλής και του τραχήλου αντιμετωπίζονται ριζικά με συνδυαστική ακτινο-χημειοθεραπεία. Η προσθήκη της χημειοθεραπείας cisplatin, 5-fluorouracil (5-FU) ή mitomycin C επέφερε περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων. Στοιχεία 11.000 ασθενών από 63 τυχαίοποιημένες μελέτες επανεκτιμήθηκαν και φανέρωσαν το απόλυτο όφελος του συνδυασμού της ακτινοβολίας με τη χημειοθεραπεία της τάξης του 4% στα 5 χρόνια ( $P < 0,0001$ ).



Εικόνα 2. Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία καρκίνου του πνεύμονα.



Εικόνα 3. Η εξατομικευμένη απεικονιστικά καθοδηγούμενη ακτινοθεραπεία (IGRT) στον καρκίνο του πνεύμονα έχει ως αποτέλεσμα την πρώιμη και ασφαλή ανταπόκριση, ειδικά με τη στοχευμένη ενίσχυση της ακτινοθεραπευτικής δόσης στη μακροσκοπική νόσο (SIB), όπως προσδιορίζεται με το PET-CT.

Ωστόσο, η αύξηση της αποτελεσματικότητας ήταν παράλληλη με την αύξηση των παρενεργειών. Το ζητούμενο της μείωσης των παρενεργειών ήρθε να ικανοποιήσει η τεχνολογική εξέλιξη της τεχνικής της ακτινοθεραπείας. Η νέα επιλογή είναι η ακτινοθεραπεία με τη χρήση πολλαπλών πεδίων ακτινοβολίας, διαμορφωμένα τόσο ως προς στο σχήμα τους όσο και ως προς στην έντασή τους (intensity-modulated radiation therapy - IMRT). Η χωρική κατανομή της έντασής τους και ο τρόπος με τον οποίο η κατανομή αυτή επιτυγχάνεται, καθορίζονται με τη χρήση εξελιγμένων αλγόριθμων βελτιστοποίησης και τεχνικές αντίστροφου σχεδιασμού θεραπείας. Ο αντίστροφος σχεδιασμός θεραπείας διαφέρει από τον συμβατικό σχεδιασμό στο γεγονός ότι καθορίζεται εξαρχής και με ακρίβεια το επιθυμητό αποτέλεσμα στον όγκο στόχο - dose-volume limits και στους υγιείς ιστούς - dose limits, όσον αφορά στη δόση ακτινοβολίας που θα λάβουν, και στη συνέχεια καθορίζεται από τον υπολογιστή του συστήματος σχεδιασμού θεραπείας ο τρόπος με τον οποίο αυτή η κατανομή δόσης θα επιτευχθεί με τεχνικές βελτιστοποίησης.

Ένα βήμα πιο μακριά μας πηγαινει ο συνδυασμός της IMRT με απεικονιστικά καθοδηγούμενη τεχνική IGRT, όταν στον σχεδιασμό της θεραπείας λαμβάνουμε υπόψη την πρόσληψη του ραδιοφαρμάκου της PET-CT και χορηγείται ταυτόχρονα συμπληρωματική δόση στη μακροσκοπική νόσο SIB-simultaneous integrated boost (εικόνα 1).

Η μελλοντική προοπτική στον τομέα αυτό, όπου η επιτυχία της θεραπείας έχει επίπτωση στη διατήρηση του οργάνου και στη λειτουργικότητα της περιοχής, αναμένεται από την αποτύπωση των περιοχών υποξίας του όγκου, σε συνδυασμό τεχνικών υψηλής στόχευσης με εντατικοποιημένη

κλασματοποίηση, αλλά και νέους, γενετικά στοχευμένους παράγοντες που θα προκύψουν μέσα από τυχαίοποιημένες μελέτες.

### Καρκίνος πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα εξακολουθεί να έχει κακή πρόγνωση, με πάνω από 50% των ασθενών να πεθαίνει σε ένα χρόνο και η πενταετής επιβίωση να είναι μικρότερη του 18%. Το 70% των ασθενών διαγιγνώσκεται με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο. Κάτω από αυτές τις συνθήκες η ακτινοθεραπεία έχει σημαντικό ρόλο.

Στα πρώιμα στάδια της νόσου, σε δυνητικά εξαιρέσιμους όγκους, αλλά μη χειρουργήσιμους ασθενείς εξαιτίας παθολογικών άλλων νοσημάτων, η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία επιφέρει αποτελέσματα εφάμιλλα της χειρουργικής με λιγότερες παρενέργειες (εικόνα 2).

Οι ασθενείς με στάδιο III νόσου είναι ένας ετερογενής πληθυσμός και κατά συνέπεια δεν υπάρχουν προκαθορισμένα πρωτόκολλα θεραπείας, αλλά μόνο εξατομικευμένη αντιμετώπιση. Η ακτινοθεραπεία, αν εφαρμοστεί μόνη της έχει σαν αποτέλεσμα μέσο όρο επιβίωσης 10 μήνες και πενταετή επιβίωση 5%. Σύμφωνα με διεθνείς μελέτες -RTOG trial 9410 και 610- έχει επικρατήσει ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας με τη χημειοθεραπεία -cisplatin με etoposide ή εβδομαδιαία carboplatin paclitaxel- επιφέρει ποσοστά επιβίωσης στα 3 και 5 έτη 17% και 15% αντίστοιχα. Τα καλύτερα αποτελέσματα της συνδυαστικής θεραπείας συνδέονται και με αυξημένες παρενέργειες, όπως η οισοφαγίτιδα δευτέρου ή τρίτου βαθμού σε ποσοστά που αγγίζουν το 20% των ασθενών. Για τον λόγο αυτό η επιλογή των ασθενών για κάθε θεραπευτικό σχήμα γίνεται με προσοχή. Η εφαρμογή της IMRT τεχνικής μειώνει σημαντικά την εμφάνιση πνευμονίτιδας. Εναλλακτικά σχήματα κλασματοποίησης βελτιώνουν περαιτέρω τα αποτελέσματα σε επιλεγμένους ασθενείς (εικόνα 3).

Περίπου το 50% των ασθενών είναι άνω των 70 ετών. Η ακτινοθεραπεία μόνη της είναι άριστα ανεκτή, αλλά ο συνδυασμός της με χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με πρόσφατη ιαπωνική μελέτη, με προσοχή και μόνο σε ηλικιωμένους με γενικά καλή βιολογική κατάσταση

Ένας σημαντικός στόχος πλέον είναι να προσφέρεται θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς που μέχρι πρόσφατα ήταν υποψήφιοι μόνο για παρηγορητική θεραπεία. Ασθενείς με oligometastatic νόσο ωφελούνται από την επιθετική

θεραπευτική αντιμετώπιση της μεταστατικής νόσου και της κυρίας εστίας του πνεύμονα. Η μελλοντική προοπτική είναι η χρήση νέων τεχνικών και κλασματοποιήσεων στην

ακτινοθεραπεία με τη εμπειρία της IGRT, IMRT, SIB, αλλά και ο συνδυασμός της με νέα στοχευμένα φάρμακα και την ανοσοθεραπεία.

### Abstract

**Katsochi D. New trends in radiation treatment of lung and head/neck cancer. Iatrika Analekta, 2017; 7: 349-351**

Radiotherapy has an established role in the treatment of lung and head & neck cancer and represents a definitive, less invasive approach for various cancer types. Its main aim is to deliver the maximum dose to the tumor with minimal toxicity on neighboring healthy tissues. Therefore, the precise determination of the target and its spatial relation to critical surrounding organs is of main importance. New imaging modalities such as the CT, MRI, and PET/CT offer more anatomical detail and facilitate the accurate delineation of the target volume and the organs at risk. The recent advances in 3D-CRT and IMRT radiation techniques, offer high accuracy in tumor targeting and ensure safe dose escalation. Moreover, the introduction of IGRT offers the opportunity to safely apply a supplementary dose to the macroscopic tumor. In trials conducted, a simultaneous integrated boost (SIB) has proved to be feasible in various cancer localizations, to safely increase the total delivered dose, shorten the total treatment time and result in increased tumor control while keeping the side effects low at the same time. However, more trials need to be conducted to establish an acceptable protocol.

### Βιβλιογραφία

1. Lauve A, Morris M, Schmidt-Ullrich R. *Simultaneous integrated boost intensity-modulated radiotherapy for locally advanced head-and-neck squamous cell carcinomas: II-clinical results*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004; 60: 374-387.
2. Fu KK, Pajak TF, Trotti A. *A Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) phase III randomized study to compare hyperfractionation and two variants of accelerated fractionation to standard fractionation radiotherapy for head and neck squamous cell carcinomas: first report of RTOG 9003*. Int. J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 48: 7. DOI:10.1016/j.ijrobp.2004.03.010
3. Bourhis J, Sire C, Graff P. *Concomitant chemoradiotherapy versus acceleration of radiotherapy with or without concomitant chemotherapy in locally advanced head and neck carcinoma (GORTEC 99-02): an open-label phase 3 randomised trial*. Lancet Oncol. 2012; 13: 145.
4. Eisbruch A, Harris J, Garden AS. *Multi-institutional trial of accelerated hypofractionated intensity-modulated radiation therapy for early-stage oropharyngeal cancer (RTOG 00-22)*. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010; 76: 1.333-1.338. DOI:10.1016/j.ijrobp.2009.04.011.
5. Songthong AP, Kannarunimit D, Chakkabat C. *A randomized phase II/III study of adverse events between sequential (SEQ) versus simultaneous integrated boost (SIB) intensity modulated radiation therapy (IMRT) in nasopharyngeal carcinoma; pre-liminary result on acute adverse events*. Radiat Oncol. 2015; 10: 166. DOI: 10.1186/s13014-015-0472-y
6. Nguyen-Tan PF, Zhang Q, Ang KK. *Randomized phase III trial to test accelerated versus standard fractionation in combination with concurrent cisplatin for head and neck carcinomas in the Radiation Therapy Oncology Group 0129 trial: long-term report of efficacy and toxicity*. J Clin Oncol. 2014; 32: 3858. DOI: 10.1200/JCO.2014.55.3925
7. Beitler JJ, Zhang Q, Fu KK, et al. *Final Results of Local-Regional Control and Late Toxicity of RTOG 9003: A Randomized Trial of Altered Fractionation Radiation for Locally Advanced Head and Neck Cancer*. Radiat Oncol Biol Phys, 2014; 89: 13-20. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2013.12.027.
8. Xiao C, Hanlon A, Zhang Q. *Risk factors for clinician-reported symptom clusters in patients with advanced head and neck cancer in a phase 3 randomized clinical trial: RTOG 0129*. Cancer 2014; 120: 848. DOI: 10.1002/cncr.28500.
9. Gajaj N, Levra G, Sicignano A, et al. *Whole brain radiotherapy with hippocampal avoidance and simultaneous integrated boost for brain metastases: a dosimetric volumetric-modulated arc therapy study*. Radiol med. 2016; 121: 60-69. DOI:10.1007/s11547-015-0563-8.
10. Bradley JD, Paulus R, Komaki R. *Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study*. Lancet Oncol. 2015; 16: 187-199.
11. Vera P, Bohn P, Edet-Sanson A. *Simultaneous positron emission tomography (PET) assessment of metabolism with (18)F-fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG), proliferation with (18)F-fluoro-thymidine (FLT), and hypoxia with (18)fluoro-misonidazole (F-miso) before and during radiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a pilot study*. Radiother Oncol. 2011; 98: 109-16. DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2010.10.011.
12. Aniek JG, van der Stoep J, Zegers C, et al. *PET-based dose painting in non-small cell lung cancer: Comparing uniform dose escalation with boosting hypoxic and metabolically active sub-volumes*. Radiotherapy and Oncology. 2015; 116: 281-286. DOI:10.1016/j.radonc.2015.07.013.

## Νεότερα δεδομένα στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του προστάτη

Σοφία Π. Κοσμίδη

Ακτινοθεραπευτής - Ογκολόγος, Συνεργάτης Κέντρου Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας ΥΓΕΙΑ  
sofipkosm@gmail.com

Οι βασικές επιλογές στην τοπική θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη, ανάλογα με τον ασθενή και τη σταδιοποίηση, συμπεριλαμβάνει τη ριζική προστατεκτομή, την εξωτερική ακτινοθεραπεία, τη βραχυθεραπεία και την ενεργητική/στενή παρακολούθηση (active surveillance).

### Εξωτερική ακτινοθεραπεία IMRT/IGRT

Έχει αποδειχθεί ότι το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με την αύξηση της ακτινοθεραπευτικής δόσης στον προστάτη. Τα πιο ολοκληρωμένα στοιχεία για τον ρόλο της αύξησης της συνολικής δόσης προέρχονται από την μελέτη RTOG 0126 (Radiation Therapy Oncology Group), στην οποία 1.499 ασθενείς τυχαίοπονηθηκαν ώστε να λάβουν είτε 79,2 Gy σε 44 συνεδρίες είτε 70,2 Gy σε 39 συνεδρίες. Με μέση παρακολούθηση 7 χρόνια, η βιοχημική υποτροπή ήταν 26% (79,2 Gy) vs 43% (70,2 Gy), ενώ οι ασθενείς που είχαν λάβει μικρότερη δόση είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν τοπική υποτροπή ή απομακρυσμένες μεταστάσεις.

Σε ορισμένα κέντρα η συνολική δόση φτάνει έως και τα 81 Gy, όμως δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες που να αποδεικνύουν την ανωτερότητα αυτής της δόσης. Η ενδειγμένη ακτινοθεραπευτική τεχνική για την προσέγγιση του προστάτη είναι η IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy - Διαμορφούμενη Ένταση Ακτινοθεραπεία), χωρίς να υπάρχουν τυχαίοποιημένες μελέτες οι οποίες να τη συγκρίνουν με τη σύμμορφη τρισδιάστατη (3D) τεχνική. Είναι όμως γενικά αποδεκτό ότι η IMRT τεχνική προκαλεί λιγότερες παρενέργειες στους υγείς ιστούς για ίδιες δόσεις ακτινοβολίας.

Η ανάγκη για χορήγηση υψηλών δόσεων ακτινοβολίας στην περιοχή της πυέλου προϋποθέτει τη χρήση τεχνικών οι οποίες εξασφαλίζουν την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα στη στόχευση, ώστε να λαμβάνουν τα γειτονικά όργανα την ελάχιστη δυνατή δόση. Τα τελευταία χρόνια η χρήση της τρισδιάστατης απεικόνισης στην καθοδή-

γηση της ακτινοβολίας (IGRT - Image Guided Radiation Therapy) έχει αυξήσει την ακρίβεια στον σχεδιασμό του όγκου από τον ακτινοθεραπευτή, την ακρίβεια στη τοποθέτηση του ασθενούς στο μηχάνημα, αλλά και την ακρίβεια στη χορήγηση της ημερήσιας ακτινοθεραπευτικής δόσης. Με αυτόν τον τρόπο έχει αποδειχθεί η δραστική μείωση της τοξικότητας.

Εξαιτίας της στενής γεινιάσης του προστάτη αδένου με το ορθό και την ουροδόχο κύστη, οι βασικές πιθανές παρενέργειες είναι, εκτός από τη στυτική δυσλειτουργία, η κυστίτιδα (δυσουρία, συχνουρία, νυκτουρία) και η πρωκτίτιδα (διαρροϊκές κενώσεις, συχνές κενώσεις, τεινεσμός).

### Υποκλασματοποίηση

Τα κλασικά σχήματα ακτινοθεραπείας διαρκούν 7-8 εβδομάδες συνήθως. Η υποκλασματοποίηση, αν αποδειχτεί ότι δεν υπολείπεται θεραπευτικής ικανότητας, προσφέρει προτερήματα όπως ο μειωμένος συνολικός χρόνος θεραπείας, άρα και ευκολία στην ολοκλήρωσή της, και το μειωμένο κόστος.

Τα παραπάνω έχουν ιδιαίτερη σημασία σε ειδικές ομάδες ασθενών όπως οι ασθενείς με μεγάλη ηλικία, οι ασθενείς με συνοδά νοσήματα, αλλά και ασθενείς οι οποίοι μένουν στην επαρχία.

Στην παρούσα φάση υπάρχουν πρόδρομα αποτελέσματα από 4 μεγάλες τυχαίοποιημένες μελέτες (CHHiP trial, RTOG 0415 trial, HYPRO trial, PROFIT TRIAL) τα οποία παρουσιάστηκαν τα τελευταία 2 χρόνια σε μεγάλα συνέδρια του εξωτερικού (ESMO 2015, ASCO 2016). Ο στόχος ήταν η σύγκριση διαφορετικών σχημάτων υποκλασματοποίησης σε μεγάλο αριθμό τυχαίοποιημένων ασθενών.

Με μέση παρακολούθηση τα περίπου 5 έτη, οι ερευνητές και στις 4 μελέτες καταλήγουν ότι υπάρχουν ισοδύναμα σχήματα υποκλασματοποίησης (π.χ. 60 Gy σε 20 συνεδρίες, 64,6 Gy σε 19 συνεδρίες), με την κλασική κλασματοποίηση. Συγκεκριμένα φαίνεται ότι δεν υπάρ-



χουν στατιστικά σημαντικές διαφορές τόσο στα νούμερα της τοπικής υποτροπής όσο και στην όψιμη ή απώτερη τοξικότητα.

### Στερεοτακτική ακτινοθεραπεία

Περιορισμένα είναι τα δεδομένα που υπάρχουν για τη στερεοτακτική ακτινοθεραπεία στον προστάτη (SBRT). Πρόκειται για το ακτινοθεραπευτικό σχήμα κατά το οποίο χορηγείται ολόκληρη η δόση σε πολύ λίγα κλάσματα (1 έως 5). Η ASTRO θεωρεί ότι είναι μια αποδεκτή εναλλακτική για ασθενείς προσεκτικά επιλεγμένους με χαμηλό ή και ενδιάμεσο ρίσκο.

Υπάρχουν μελέτες φάσης II κατά τις οποίες στα 5 χρόνια τα ποσοστά επιτυχίας φτάνουν το 93%-96%. Στην παρούσα φάση έχουν ξεκινήσει δυο τυχαίοποιημένες μελέτες κατά τις οποίες συγκρίνεται η SBRT στον προστάτη με την κλασική κλασματοποίηση και με σχήματα υποκλασματοποίησης.

### Βραχυθεραπεία

Αποτελεί μια από τις επιλογές ακόμα και ως μονοθεραπεία στα αρχικά στάδια του καρκίνου του προστάτη. Συχνά συνδυάζεται με την εξωτερική ακτινοθεραπεία με σκοπό να αυξηθεί η δόση στην περιοχή του προστάτη

(boost). Τον τελευταίο χρόνο έχουν παρουσιαστεί πρόδρομα αποτελέσματα από δύο αμερικανικές μελέτες με ενδιαφέρον για τη βραχυθεραπεία.

**1. ASCENDE-RT:** Σύγκριση ασθενών ενδιάμεσου και υψηλού κινδύνου, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Η μία έλαβε μόνο εξωτερική ακτινοβολία και η άλλη συνδυασμό εξωτερικής με βραχυθεραπεία. Τα αποτελέσματα τα οποία παρουσιάστηκαν στο ASCO το 2015, έδειξαν καλύτερη θεραπευτική ανταπόκριση των ασθενών στον συνδυασμό θεραπειών, αλλά με αύξηση της τοξικότητας.

**2. RTOG 0232:** Σύγκριση ασθενών ενδιάμεσου ρίσκου, οι οποίοι τυχαίοποιήθηκαν σε 2 ομάδες. Οι μισοί υπεβλήθησαν σε συνδυασμό εξωτερικής και βραχυθεραπείας και οι υπόλοιποι σε βραχυθεραπεία μόνο. Τα πρόδρομα αποτελέσματα αναδεικνύουν ισοδύναμους και τους δύο θεραπευτικούς χειρισμούς. Η μελέτη αυτή ανακοινώθηκε στο τελευταίο ASCO (2016).

Η ακτινοβολία είναι βασικό όπλο στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του προστάτη. Έχει αποδειχτεί η αναγκαιότητα της αύξησης της συνολικής δόσης στον στόχο με απαραίτητο σεβασμό στα γειτονικά όργανα. Επίσης αναμένεται περαιτέρω παρακολούθηση ασθενών ώστε να εδραιωθεί η υποκλασματοποίηση και η στερεοτακτική ακτινοθεραπεία όταν υπάρχουν οι ενδείξεις.

### Abstract

**Kosmidis S. Radiation therapy in prostate cancer. Latest data. Iatrika Analekta, 2017; 7: 252-254**

The therapeutic options regarding local treatment of prostate cancer, depend on patient characteristics. For what concerns radiation treatment, the use of modern techniques ensure accuracy and repeatability (IMRT/IGRT), and can increase radiation dose in the prostate achieving the optimal therapeutic effect with minimum acute and late side effects. Brachytherapy, is an option as monotherapy or combined with external radiation therapy in the early stages of prostate cancer. Classical radiotherapy regimens last 7-8 weeks. Recent large randomized studies showed that subfractionation (4 weeks), offers benefits for patients that are candidates, with no statistically significant differences in local control and toxicity. Stereotactic radiation therapy (SBRT) may be an acceptable alternative for carefully selected patients but there is yet limited data available.

## Βιβλιογραφία

1. Michalski JM, Moughan J, Purdy J, et al. *Randomized trial of 79.2Gy versus 70.2Gy radiation therapy (RT) for localized prostate cancer.* J Clin Oncol 2015; 7: 33.
2. Speight JL, Roach M 3rd. *Radiotherapy in the management of clinically localized prostate cancer: evolving standards, consensus, controversies and new directions.* J Clin Oncol 2005; 23: 8.176.
3. Michalski JM, Yan Y, Watkins-Bruner D, et al. *Preliminary toxicity analysis of 3-dimensional conformal radiation therapy versus intensity modulated radiation therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group 0126 prostate cancer trial.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2013; 87: 932.
4. Zelefsky MJ, Kollmeier M, Cox B, et al. *Improved clinical outcomes with high-dose image guided radiotherapy compared with non-IGRT for the treatment of clinically localized prostate cancer.* Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012; 84: 125.
5. Dearnaley D, Syndikus I, Mossop H, et al. *Conventional versus hypofractionated high-dose intensity-modulated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the randomised, non-inferiority, phase 3 CHHiP trial.* Lancet Oncol 2016; 17: 1.047.
6. Incrocci L, Wortel RC, Alemany WG, et al. *Hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for patients with localised prostate cancer (HYPRO): final efficacy results from a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial.* Lancet Oncol 2016; 17: 1.061.
7. Morris WJ, Tyldesley S, Pai HH, et al. *ASCENDE-RT: A multicenter, randomized trial of dose-escalated external beam radiation therapy (EBRT-B) versus low-dose-rate brachytherapy (LDR-B) for men with unfavorable-risk localized prostate cancer.* J Clin Oncol 2015; 7: 33.

## Η επεμβατική ακτινολογία στην ογκολογία - Πού βρισκόμαστε σήμερα

Μιχάλης Γλυνός

Ακτινολόγος, Διευθυντής Τμήματος Επεμβατικής Ακτινολογίας ΥΓΕΙΑ

MGlynos@hygeia.gr

Η αρχική συνεισφορά της επεμβατικής ακτινολογίας είχε κυρίως τη μορφή της παρηγορητικής επέμβασης και της αποκατάστασης της βατότητας αγγείων και πόρων. Διαδερμική παροχέτευση χοληφόρων, γαστρονοστιδοστομία, νεφροστομία, τοποθέτηση αγγειακών και εντερικών stent, τοποθέτηση και διαχείριση κεντρικών φλεβικών καθετήρων και φίλτρων, είναι πλέον βασικές μέθοδοι στις οποίες συχνά καταφεύγει ο ογκολογικός ασθενής. Εν τούτοις, η εκρηκτική αύξηση της τεχνολογίας υλικών, φαρμάκων και εξοπλισμού, αναβάθμισε την επεμβατική ακτινολογία σε δυναμικό παράγοντα στη θεραπευτική αντιμετώπιση ογκολογικών ασθενών. Στο παρόν κείμενο παρατίθενται μερικές από τις εξελίξεις.

### Θερμική νέκρωση όγκων

Η άμεση έκθεση ιστού σε θερμοκρασίες πάνω ή κάτω από ορισμένες τιμές συνεπάγεται κυτταρικό θάνατο και αποδόμηση. Το αποτέλεσμα συχνά είναι συγκρίσιμο με τη χειρουργική εξαίρεση, όπως στην περίπτωση του οστεοειδούς οστεώματος και άλλων συμπαγών όγκων των οστών, μόνη ή σε συνδυασμό με έγχυση σκληρυντικής ουσίας (cementoplasty). Η εισαγωγή της ακίδας εκπομπής θερμότητας γίνεται υπό άμεσο απεικονιστικό έλεγχο (υπερηχογράφημα, αξονική τομογραφία), διαδερμικά ή διεγχειρητικά. Πλεονέκτημα του διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος είναι η εξαιρετική ευαισθησία του.

### Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η θερμική νέκρωση ενδείκνυται σε ανεγχείρητους ασθενείς, αν και από το 2003 έχει ταξινομηθεί μεταξύ των θεραπευτικών (curative) μεθόδων. Τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν καταγραφεί σε περιπτώσεις μονήρων όγκων μεγέθους μέχρι 2 cm, σε απόσταση μεγαλύτερη του 1 cm από μεγάλους αγγειακούς κλάδους, καθώς εκεί αποφεύγεται η αποβολή θερμότητας μέσω του αίματος (heat sink effect). Σε περιπτώσεις αγγειοβριθούς ΗΚΚ, ο σύγχρονος χημειοεμβολισμός (TACE) αποστέρει την αγγείωση του όγκου, ελαττώνοντας σημαντικά τη διάχυση θερμότητας και αυξάνοντας το πεδίο νέκρωσης. Σε πρόσφατες μελέτες

τα ραδιοκύματα και τα μικροκύματα δεν παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές αποτελέσματος, συνιστάται όμως η αποφυγή χρήσης μικροκυμάτων σε περιπτώσεις γειννίαςσης με μεγάλους χοληφόρους κλάδους.

### Ηπατικές μεταστάσεις

Μολονότι η χειρουργική εξαίρεση θεωρείται η μέθοδος εκλογής, ιδιαίτερα σε μεταστάσεις από ορθοκολικό καρκίνο, μόνο ένα 10%-25% των ασθενών πληροί τα χειρουργικά κριτήρια εκτομής. Για τους υπόλοιπους η μικτή προσέγγιση είναι σημαντική, με τη θερμική νέκρωση σε πρωτεύοντα ρόλο.

Κυριότερες ενδείξεις είναι:

1. Σύγχρονες μεταστάσεις οι οποίες δεν μπορούν να εξααιρεθούν στο σύνολό τους ή η εξαίρεσή τους περικλείει υψηλό βαθμό κινδύνου.
2. Δημιουργία ικανού ελεύθερου όγκου ήπατος για επόμενη ηπατεκτομή, ενδεχομένως σε συνδυασμό με εμβολισμό κλάδου πυλαίας, με σκοπό την αντιρροπιστική υπερτροφία του άλλου ημιάπατος και τη σε δεύτερο χρόνο ηπατεκτομή (two stage hepatectomy).
3. Μικρού συνολικού μεγέθους εστίες με αντιμετώπιση εξωηπατική νόσο.

Ο συνδυασμός συστηματικής χημειοθεραπείας και θερμικής νέκρωσης έχει παρουσιάσει καλύτερα αποτελέσματα σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία μόνο, με καταγεγραμμένη περίοδο ελεύθερη νόσου (progression-free survival) 16,8 μηνών έναντι 9,9 μηνών.

Αν και δεν υπάρχουν τυπικοί περιορισμοί ως προς τον αριθμό των εστιών που μπορούν να νεκρωθούν, τα καλύτερα αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μονήρεις εστίες μικρού μεγέθους σε ασθενείς με CEA <200ng/ml ή σε λιγότερες των τεσσάρων εστιών, 3 cm εκάστης.

### Νεοπλάσματα εκτός ήπατος

Θερμική νέκρωση σε όγκους νεφρού εφαρμόζεται είτε με τη μορφή RFA ή MWA είτε με κρουση, με πολύ καλά αποτελέσματα. Ενδείξεις αποτελούν: RCC μικρότερο των 4 cm ως τυχαίο εύρημα, ασθενείς υψηλού χειρουργικού ρίσκου λόγω συνοσηρότητας, ασθενείς με μονήρη νεφρό

ή αμφοτερόπλευρη νόσο και υψηλό κίνδυνο χρόνιας αιμοκάθαρσης. Μεγάλοι όγκοι, μεταστατική νόσος και προβληματική θέση, π.χ. στη νεφρική πύλη, πλησίον νεφρικής πυέλου ή κεντρικού ουρητήρα, αποτελούν σχετικές αντενδείξεις, ενώ οι διαταραχές ηκτικότητα και η κακή γενική κατάσταση απόλυτες.

### Μη θερμική νέκρωση - μη αναστρέψιμη ηλεκτροπόρωση (Irreversible Electroporation)

Πρόκειται περί νέας σχετικά μεθόδου, η οποία βασίζεται στη θεωρία ότι εναλλασσόμενο ηλεκτρικό ρεύμα με ειδικά χαρακτηριστικά (2.000-2.700 Volt, έκθεση σε νανοδευτερόλεπτα) επιφέρει μη αναστρέψιμη καταστροφή της κυτταρικής μεμβράνης και κυτταρικό θάνατο από απόπτωση. Πλεονέκτημα της μεθόδου αποτελεί ο σεβασμός των αγγειακών δομών και του συνδετικού ιστού. Για τον λόγο αυτό εφαρμόστηκε αρχικά σε παγκρεατικούς όγκους με περιβρογχισμό των μεσεντερίων αγγείων.

### Ραδιοεμβολισμός

Η ενδαρτηριακή χορήγηση χημειοθεραπευτικού φαρμάκου σε συνδυασμό με υπερεκλεκτικό εμβολισμό της τροφοφόρου αρτηρίας ενός όγκου αποτελεί γνωστή μέθοδο αντιμετώπισης διαφόρων μορφών όγκου, με κυριότερη εφαρμογή στο ήπαρ (χημειοεμβολισμός). Στην ιδέα αυ-

τή βασίζεται η αντικατάσταση του χημειοθεραπευτικού φαρμάκου με ραδιενεργό Ύτριο-90, με σκοπό την άμεση εσωτερική ακτινοβόληση του όγκου. Με τον τρόπο αυτό εκλύονται μέχρι 3 GBq, ενώ λόγω της χαμηλής ακτίνας δράσης (11-15 mm) και της υπερεκλεκτικής χορήγησης, το υγιές ηπατικό παρέγχυμα προστατεύεται σημαντικά.

Ο ραδιοεμβολισμός έχει αποδειχθεί χρήσιμος για τις περισσότερες περιπτώσεις προχωρημένου ΗΚΚ και μεταστάσεων από ορθοκολικό καρκίνο μη επιδεκτικών άλλης θεραπείας, ενώ η θρόμβωση της πυλαίας, αντίθετα με τον κλασικό χημειοεμβολισμό, δεν αποτελεί απόλυτη αντένδειξη. Η μέθοδος έχει εφαρμοστεί και σε άλλες μορφές ηπατικών όγκων, όπως νευροενδοκρινικές μεταστάσεις και χολαγγειοκαρκίνωμα, με υποσχόμενα αποτελέσματα.

Η επέμβαση περιλαμβάνει δύο κύριες φάσεις, μία προπαρασκευαστική και την κυρίως φάση της χορήγησης του ραδιοφαρμάκου. Προϋπόθεση αποτελεί η επαρκής βιοσυνθετική και απεκκριτική ικανότητα του ήπατος και η ύπαρξη τουλάχιστον 60% μη προσβεβλημένου παρεγχύματος.

Η μέθοδος χαρακτηρίζεται από μικρό ποσοστό επιπλοκών, κυριότερη των οποίων είναι η ακτινική νόσος του ήπατος (Radiation Induced Liver Disease, RILD), η οποία οφείλεται σε απόφραξη των τριχοειδών φλεβικών κλάδων και εμφανίζεται σε ποσοστό περί το 3%.

### Abstract

Glynos M. *Interventional radiology in oncology*. Iatrika Analekta, 2017; 7: 355-356

Interventional Radiology has evolved from mainly palliative to a crucial partner in treating oncology patients. Hepatobiliary, renal and GI tract draining and stenting procedures are well-established IR procedures. Thermal or non-thermal ablation has been listed among curative procedures in certain liver, renal or lung lesions, primary or metastatic. Transarterial Chemoembolization (TACE) plays a decisive role in treatment of intermediate stage HCC as well as some metastases. Radioembolization, i.e. embolization with radioactive microspheres of liver tumors not amenable to curative treatment shows promising results in many studies. Recent developments aim to upgrade its use to earlier levels in treatment algorithm.

### Βιβλιογραφία

1. Bilbao JL, Reiser MF. *Liver Radioembolization with Y-90 microspheres*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 2008.
2. Zimmerman M, Schulze-Hagen M, Liebl M, et al. *Safety and Efficacy of Y-90 Radioembolization After Prior Hepatic Resection*. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2017; 40: 1.206-1.212.
3. Glynos M, Malagari A. *Interventional Radiology in Oncology*. In: Gouliamos Ath, Andreou J, Kosmidis P. *Imaging in Clinical Oncology*. Springer-Verlag Italia 2014.

**ΩΡΛ ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΗΤΕΡΑ**  
**1st International Meeting of**  
**Pediatric Airway Teams - Facing**  
**the challenge together**  
 6-8 Απριλίου 2017

**2nd World Congress on**  
**Endoscopic Ear Surgery**  
 27-29 Απριλίου 2017

Τον Απρίλιο του 2017 η Ωτορινολαρυγγολογική Κλινική του ΜΗΤΕΡΑ συμμετείχε ενεργά σε δύο παγκόσμια συνέδρια.

Κατά τη διάρκεια της διεθνούς επιστημονικής συνάντησης 1st International Meeting of Pediatric Airway Teams - Facing the challenge together, που διεξήχθη στην Genoa and Cinque Terre στο διάστημα 6-8 Απριλίου 2017, παρουσιάστηκε η πείρα της δικής μας κλινικής ως μοναδικής εκπροσώπου από την Ελλάδα και επιβεβαιώθηκε η συμμετοχή της στο παγκόσμιο δίκτυο ομάδων αεραγωγού (INPAT - International Network of Pediatric Airway Teams), με επικεφαλής τον Διευθυντή ΩΡΛ Τμήματος Τραχήλου-Θυρεοειδούς, Μηνά Ν. Αρτόπουλο, που δημιουργήθηκε με σκοπό την ανταλλαγή πληροφοριών, εμπειριών και τη συνεργασία μεταξύ των χωρών και των εκπροσώπων τους. Το δίκτυο είναι ανοικτό όχι μόνο για τα μέλη, όπως η Κλινική μας, αλλά και για πολλές άλλες ιατρικές ειδικότητες. Παιδίατροι, παιδοχειρουργοί, νεογνολόγοι, εντατικολόγοι, αναισθησιολόγοι, παιδοκαρδιοχειρουργοί και παιδοπνευμονολόγοι που χειρίζονται πολύπλοκα και σοβαρά περιστατικά αεραγωγού, μπορούν επίσης να συμμετέχουν στο παγκόσμιο δίκτυο, ώστε να βελτιώσουν τις γνώσεις και την πρακτική τους.

Στο 2nd World Congress on Endoscopic Ear Surgery (συνέδριο που πραγματοποιείται κάθε 2 χρόνια), που διεξήχθη στην Bologna, στο διάστημα 27-29 Απριλίου 2017, παρουσιάστηκαν οι τελευταίες εξελίξεις στην αμιγώς ενδοσκοπική ωτοχειρουργική, η οποία με τη βοήθεια της τεχνολογίας θα επικρατήσει στο μέλλον λόγω της ενασχόλησης των νεότερων ωτοχειρουργών. Παρουσιάστηκαν επίσης νέες τεχνολογίες, όπως 4K και 3D συστήματα κάμερας, μοσχεύματα κορυφαίας ποιότητας και ειδικά εργαλεία που απλουστεύουν και διευκολύνουν τον ωτοχειρουργό. Η ΩΡΛ Κλινική ΜΗΤΕΡΑ εκπροσωπήθηκε παρουσιάζοντας τη μικρή, προς το παρόν, πείρα της με την πρώτη αμιγώς ενδοσκοπική ωτοχειρουργική επέμβαση τον Νοέμβριο του 2016, αλλά και τις δυνατότητες του ΜΗΤΕΡΑ από πλευράς εξοπλισμού, και δόθηκε ραντεβού το καλοκαίρι του 2019 στη Βοστώνη.



**ΜΗΤΕΡΑ**  
**55ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό**  
**Συνέδριο**  
 2-4 Ιουνίου 2017



Σημαντική υπήρξε η εκπροσώπηση του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ στο 55ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, που πραγματοποιήθηκε στην Κω, στις 2-4 Ιουνίου 2017. Από το ΜΗΤΕΡΑ, συμμετείχαν προσκεκλημένοι ομιλητές, πρόεδροι σε στρογγυλά τραπέζια, ενώ παρουσιάστηκαν και ενδιαφέρουσες επιστημονικές εργασίες. Πιο αναλυτικά, προσκεκλημένοι ομιλητές ήταν: η κ. Μελομένη Σακλαμάκη - Κοντού, παιδίατρος - νεογνολόγος, Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών & Διευθύντρια της ΜΕΝΝ ΜΗΤΕΡΑ, που ανέπτυξε το θέμα «Νευρολογικά προβλήματα πρόωρων και τελειόμηνων νεογνών κατά την παραμονή τους στη ΜΕΝΝ», και ο κ. Χρήστος - Παναγιώτης Χιωτίνης, Διευθυντής Παιδοχειρουργικής Κλινικής Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ, με θέμα «Αντιπαραθέσεις στην παιδιατρική σκληροειδίτιδα», με συνομιλήτη τον κ. Γεώργιο Μουστάτο, παιδοχειρουργό. Πρόεδροι σε στρογγυλά τραπέζια ήταν:

► Η κ. Ευαγγελία Λαγκώνα, Αν. Καθηγήτρια Παιδιατρικής Πανεπιστημίου Αθηνών, Επιστημονική Διευθύντρια Παίδων ΜΗΤΕΡΑ, με συμπροεδρείο τον παιδονεφρολόγο κ. Αναστάσιο Καπόγιαννη, με θέματα «Απεικονιστικές μέθοδοι στην αντιμετώπιση της προγεννητικής διάτασης της ουρητηρικής οδού» με ομιλήτρια την κ. Φρειδερίκη Παπαδοπούλου, «Η απεικονιστική βοήθεια

προγεννητικά» με ομιλήτρια την κ. Χρυσάνθη Χλαπουτάκη - Βασιλοπούλου και «Πώς να επιλέξετε την καλύτερη απεικονιστική μέθοδο για ειδικές κλινικές καταστάσεις» με ομιλήτρια την κ. Μαρία Κατσικάρη.

► Η κ. Μελομένη Σακλαμάκη - Κοντού, η οποία προέδρευσε σε δύο ομιλίες του κ. Αναστάσιου Χατζή με θέματα «Διάφορα προβλήματα και ατυχήματα που συνδέονται με τη θάλασσα» και «Πνιγμός: μηχανισμός και παθοφυσιολογία της εγκεφαλικής ανοξίας, καθώς και η αντιμετώπισή της».

► Ο παιδοχειρουργός κ. Χρήστος Χιωτίνης με συμπροεδρείο τον Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής και διοργανωτή του Συνεδρίου, κ. Ανδρέα Κωνσταντόπουλο, στο στρογγυλό τραπέζι με επίκαιρα θέματα για τον παιδίατρο: «Σιδηροπενική αναιμία: κάτι περισσότερο από αναιμία» με ομιλήτη τον κ. Ελπιδοφόρο Μανταδάκη, «Έλλειψη βιταμίνης D: Νέα νόσος σε παλαιά κοινωνία ή παλαιά νόσος σε νέα κοινωνία;» με ομιλήτη τον κ. Δημήτρη Τσουκαλά και «Οξύ όσχεο σε νεογνά και βρέφη» με ομιλήτη τον κ. Γεώργιο Σπυρίδη.

Επίσης παρουσιάστηκαν και οι ακόλουθες επιστημονικές εργασίες:

► «Αποστήματα τραχήλου στα παιδιά - Νεότερα δεδομένα»: Μηνάς Αρτόπουλος, Γεώργιος Χατζηγεωργίου, Πέτρος Βλασταράκος, Ζωή Αντωνοπούλου, Χρυσούλα Λύρα, Βασίλειος Γρηγορίου (ΩΡΛ Κλινική - Μαιευτική, Γενική και Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ).

► «Κλινική και εργαστηριακή εικόνα λοίμωξης ΚΝΣ από Human Parechovirus στην πρώιμη βρεφική ηλικία»: Λεμονιά Τσαρτσάλη (Παιδιατρική Κλινική Παίδων ΜΗΤΕΡΑ), Ανθή Σιδέρη (Κεντρικά Εργαστήρια ΥΓΕΙΑ), Μένη Σακλαμάκη (Μονάδα Νεογνών Παίδων ΜΗΤΕΡΑ), Γεώργιος Χατζηγεωργίου (Παιδιατρική Κλινική Παίδων ΜΗΤΕΡΑ), Ελένη Παπαδογεωργάκη (Κεντρικά Εργαστήρια ΥΓΕΙΑ), Ευαγγελία Λαγκώνα (Παιδιατρική Κλινική Παίδων ΜΗΤΕΡΑ).

► «Παραμονή κρανιοφαρυγγικού πόρου σε παιδί με υποφυσιακή ανεπάρκεια - μια σπάνια διάγνωση»: Ελπίδα Βλαχοπαπαδοπούλου (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»), Ειρήνη Δικαϊάκου (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»), Ευγενία Μανιατάκου (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»), Σπύρος Σγούρος (Νευροχειρουργικό Τμήμα ΜΗΤΕΡΑ), Γεωργία Παπαϊωάννου (Τμήμα Παιδιατρικής Ακτινολογίας ΜΗΤΕΡΑ), Στέφανος Μιχαλάκος (Ενδοκρινολογικό Τμήμα Αύξησης και Ανάπτυξης, Γενικό Νοσοκομείο Παίδων Αθηνών «Π. και Α. Κυριακού»).

► «Κατάποση Ξένων σωμάτων στα παιδιά»: Αглаΐα Ζέλλου (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Αλεξάνδρα Βελτισία (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Δημήτριος Τσούμας (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Κωνσταντίνα Δημάκου (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Κυριακή Κορμά (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Χριστίνα Μελέτη (Τμήμα Παιδιατρικής Ακτινολογίας ΜΗΤΕΡΑ), Ευαγγελία Λαγκώνα (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ), Ελευθερία Ρώμα (Παιδιατρική Κλινική ΜΗΤΕΡΑ).

## ΥΓΕΙΑ

### 2ος και 3ος κύκλος CLASS COURSES 2017

30 Ιουνίου 2017, 22 Σεπτεμβρίου 2017

Η Στ' Χειρουργική Κλινική του ΥΓΕΙΑ διοργανώνει κάθε χρόνο Σεμινάρια Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών / CLASS (Colorectal Laparoscopic Surgical Skills) με στόχο, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εκπαίδευσης στις λαπαροσκοπικές κολεκτομές, οι συμμετέχοντες χειρουργοί να είναι σε θέση:

► Να γνωρίζουν τις παραμέτρους που μεγιστοποιούν τα αποτελέσματα των επεμβάσεων στο παχύ έντερο και το ορθό.

► Να αξιολογούν τις νέες μεθόδους της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής του παχέος εντέρου.

► Να γνωρίζουν τις νέες εξελίξεις στον ορθοκολικό καρκίνο, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την οξεία εκκολπωματίτιδα.

Επιπρόσθετα, θα έχουν αποκτήσει επαρκή πείρα ώστε να μπορούν να διεκπεραιώσουν λαπαροσκοπικές κολεκτομές και να αξιολογήσουν τις αποκτηθείσες ικανότητές τους μέσω των προσομοιωτών.

Διενεργούνται 4 κύκλοι των 2 ημερών έκαστος. Την πρώτη ημέρα γίνονται ομιλίες στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, ενώ ταυτόχρονα προβάλλονται live εγχειρήσεις από τα χειρουργεία του ΥΓΕΙΑ. Η πρακτική εκπαίδευση σε ζωικά πρότυπα στο πειραματικό χειρουργείο πραγματοποιείται στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Παρακολουθώντας τις διαλέξεις των Κύκλων, οι συμμετέχοντες έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν τη βασισμένη σε αποδείξεις γνώση για τη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων, που διαρκώς αντιμετωπίζονται στην άσκηση της ορθοκολικής χειρουργικής. Ο δεύτερος και ο τρίτος κύκλος των σεμιναρίων διενεργήθηκε με επιτυχία στις 30 Ιουνίου και 22 Σεπτεμβρίου και τα



θέματα που συζητήθηκαν ήταν ο καρκίνος ορθού και οι επιπλοκές χαμηλής πρόσθιας εκτομής.

## ΥΓΕΙΑ

### 2ο Πολυεπιστημονικό Συνέδριο για τον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου 15-16 Σεπτεμβρίου 2017

Με μεγάλη επιτυχία πραγματοποιήθηκε το 2ο Πολυεπιστημονικό Συνέδριο για τον Καρκίνο Κεφαλής και Τραχήλου, στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ στις 15-16 Σεπτεμβρίου 2017. Το συνέδριο διοργάνωσε η Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Κεφαλής και Τραχήλου (ΕΕΟΚΤ), μια εταιρεία που απαρτίζεται από μέλη πολλών ειδικοτήτων της ιατρικής και οδοντιατρικής.

Η στενή πολυεπιστημονική συνεργασία είναι το κλειδί για την επιτυχή αντιμετώπιση των ασθενών με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, που εμφανίζουν σοβαρά και σύνθετα προβλήματα. Στο συνέδριο αυτό συζητήθηκαν με αναλυτικό τρόπο και κριτικό πνεύμα οι τρέχουσες εξελίξεις στη μοριακή βιολογία, τη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, από εκπροσώπους όλων των εμπλεκόμενων ειδικοτήτων. Το επιστημονικό πρόγραμμα περιλάμβανε διαλέξεις, στρογγυλά τραπέζια, παρουσιάσεις εργασιών και πολυεπιστημονικά συμβούλια. Σημαντικός αριθμός διακεκριμένων ξένων χειρουργών και ογκολόγων συμμετείχε στο συνέδριο.

Κύριος στόχος του ετήσιου συνεδρίου της ΕΕΟΚΤ είναι να προάγει παραγωγικές συζητήσεις μεταξύ των συμμετεχόντων από όλες τις ειδικότητες, ώστε να αναλυθούν σε βάθος οι πρόσφατες σημαντικές εξελίξεις για τον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου. Ιδιαίτερη βαρύτητα είχαν οι συζητήσεις για την ανοσοθεραπεία, τη ρομποτική χειρουργική και τις ακτινοθεραπευτικές προσεγγίσεις. Το επόμενο συνέδριο της ΕΕΟΚΤ θα γίνει το φθινόπωρο του 2018.



## Τα επόμενα συνέδρια και ημερίδες του Ομίλου ΥΓΕΙΑ για το 2017

Νοσοκομείο	Διοργανωτής	Τίτλος συνεδρίου/ημερίδας	Ημερομηνία διοργάνωσης
ΥΓΕΙΑ	Μαρία Σταμέλου	Approach to the patient with movement disorders	29/9/2017
ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ	Ευανθία Διαμάντη - Κανδαράκη	5th Combo endocrinology international course and live workshops	29/9-1/10/2017
ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ	Αργυρώ Κυπραίου, Χρίστος Γεωργιάλας	1η ημερίδα ρινοπλαστικής και πλαστικής προσώπου	14/10/2017
ΜΗΤΕΡΑ	Ηλίας Αθανασιάδης	Το παρόν και το μέλλον στην πρόληψη του καρκίνου τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα	20/10/2017
ΥΓΕΙΑ	Κοσμάς Ηλιάδης	1st Greek thoracic experts meeting with live surgery	20-21/10/2017
ΥΓΕΙΑ & ΜΗΤΕΡΑ	Ρωξάνη Ευθυμιάδου	Σύγχρονες εφαρμογές μαγνητικής τομογραφίας	21/10/2017
ΥΓΕΙΑ	Δημήτρης Τσαντούλας	Νεότερες εξελίξεις στα νοσήματα του ήπατος VII	3/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Σάββας Σουρμελής	Διεθνές σεμινάριο για τις παθήσεις και τη χειρουργική του αγκώνα	10-12/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Β' Καρδιολογική Κλινική	25 χρόνια εξελίξεων στην καρδιολογία	14/11/2017
ΜΗΤΕΡΑ	Ευαγγελία Λαγκώνα	Μετεκπαιδευτική ημερίδα παιδιατρικής	18/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Κωνσταντίνος Μαυραντώνης	4ος Κύκλος Σεμιναρίων Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών	24/11/2017
ΥΓΕΙΑ	Ιωάννης Ανδρέου	5ο πανελλήνιο συνέδριο ογκολογικής απεικόνισης	15-17/12/2017



## Διεθνές Βραβείο Καλύτερου Νοσοκομείου

«Σφραγίδα εμπιστοσύνης»  
για το ΥΓΕΙΑ από τον  
Διεθνή Οργανισμό International  
Healthcare Commission  
(IHC) για το 2016.

Η επιλογή του ΥΓΕΙΑ ήταν αποτέλεσμα μίας λεπτομερούς διαδικασίας αξιολόγησης των ιδιωτικών μονάδων υγείας στην Ελλάδα μέσα από μία σειρά παραγόντων όπως: το εύρος των κλινικών ειδικοτήτων, την ασφάλεια των παρεχόμενων υπηρεσιών, την αποτελεσματική διαχείριση των διεθνών ασθενών, τον ιατροτεχνολογικό εξοπλισμό τελευταίας γενιάς και τις διεθνείς διαπιστεύσεις και πιστοποιήσεις.

Με τη διάκριση αυτή, τα βραβευμένα νοσοκομεία αναγνωρίζονται ως τα καλύτερα νοσοκομεία ως προς την ποιότητα των υπηρεσιών που παρέχουν και την ασφάλεια των ασθενών.



Οργανισμός Διαπιστευμένος  
από το Joint Commission International