



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

Επιδημιολογική μελέτη για τη δερματοκοσμητική αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα στους ογκολογικούς ασθενείς

Της

**Μπούτση Ευφροσύνη**

A.M. :AK202101

Παρουσιάστηκε για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων για την απονομή του Μεταπτυχιακού Τίτλου Σπουδών στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής

**Επιβλέπουσα:** Βαρβαρέσου Αθανασία, Καθηγήτρια

Αθήνα, 2023



**UNIVERSITY OF WEST ATTICA**  
**SCHOOL OF HEALTH AND CARE SCIENCES**  
**DEPARTMENT OF BIOMEDICAL SCIENCES**

**Master of Science in**

**Advanced Aesthetics and Cosmetic Science: Development-Quality  
Control and Safety of new cosmetic products**

**Master Thesis**

**Epidemiological study on the dermatocosmetic treatment of adverse effects from the  
skin in oncology patients**

**By**

**Boutsi Efrosini**

Registration Number of Student in the Program: AK202101

Presented for the partial fulfillment of the obligations for the award of the Master's Degree in  
the Department of Biomedical Sciences of the University of West Attica

**Supervisor:** Athanasia Varvaresou, Professor

Athens, 2023



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ**

**Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών**

«Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων»

**Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία**

Επιδημιολογική μελέτη για τη δερματοκοσμητική αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα στους ογκολογικούς ασθενείς

**Εξεταστική Επιτροπή**

<b>A/a</b>	<b>ΟΝΟΜΑ ΕΠΩΝΥΜΟ</b>	<b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>	<b>ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b>
<b>1</b>	Βαρβαρέσου Αθανασία	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ	
<b>2</b>	Καραγιάννη Βιλεμίνη	Καθηγήτρια ΠΑΔΑ	
<b>3</b>	Πρωτόπαπα Ευαγγελία	Ομότιμη Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ	

ΟΜΑΔΑ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑΣ

1	Βαρβαρέσου Αθανασία	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ
2	Συρίγος Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας- Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Διευθυντής Γ Ογκολογικής Κλινικής ΓΝΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ»
3	Καραγιάννη Βιλελμίνη	Καθηγήτρια ΠΑΔΑ
4	Πρωτόπαπα Ευαγγελία	Ομότιμη Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ
5	Παπαγεωργίου Ευσταθία	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ
6	Γκιόζος Ιωάννης	Δρ. Ιατρός Πνευμονολόγος Ακαδημαϊκός Υπότροφος ΕΚΠΑ
7	Ανθούλη Αναγνωστοπούλου Φραγκίσκη	Καθηγήτρια Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών ΠΑΔΑ
8	Πράπα Παρασκευή	Δρ. Νοσηλεύτρια Προϊστάμενη Ογκολογικής Μονάδας Ημερήσιας Νοσηλείας Γ Πανεπιστημιακής Ογκολογικής κλινικής ΓΝΑ «Η Σωτηρία»
9	Μέλλου Φωτεινή	Δρ Χημικός, MSc Ακαδημαϊκός Υπότροφος Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, ΠΑΔΑ

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Μπούτση Ευφροσύνη, με αριθμό μητρώου ΑΚ202101 φοιτήτρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών “Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη, Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια νέων καλλυντικών προϊόντων” του Τμήματος Βιοχαρτικών Επιστημών” της Σχολής “Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας” του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Μπούτση Ευφροσύνη



Ψηφιακή Υπογραφή Επιβλέποντα

(Υπογραφή)

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις βαθύτατες ευχαριστίες σε όσους συμμετείχαν σε αυτή την ιδιαίτερη πτυχιακή εργασία.

Αρχικά τους ασθενείς οι οποίοι, παρά τον υπεράνθρωπο αγώνα τους συμφώνησαν να συμμετέχουν στην έρευνα του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών της Αισθητικής και Κοσμητολογίας με θέμα «Προχωρημένη Αισθητική και Κοσμητολογία: Ανάπτυξη-Ποιοτικός Έλεγχος και Ασφάλεια Νέων Καλλυντικών Προϊόντων» το οποίο μου πρόσφερε τα εφόδια και τις υποδομές για την ανάληψη και εκτέλεση της εργασίας.

Ακόμη ανεκτίμητης αξίας ήταν η βοήθεια της Επιβλέπουσας Καθηγήτριας κυρίας Βαρβαρέσου Αθανασία, Καθηγήτριας «Ανάπτυξης Φαρμακευτικών, Καλλυντικών και Ιατροτεχνολογικών προϊόντων» του Τομέα Αισθητικής και Κοσμητολογίας, του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, η οποία καθ' όλη την διάρκεια της πτυχιακής παρείχε αρωγή ύψιστου ακαδημαϊκού επιπέδου και σωστή καθοδήγηση με ανθρωποκεντρικό χαρακτήρα για την επιτυχή εκτέλεση της έρευνας.

Θέλω να ευχαριστήσω για την οργάνωση και τη στατιστική επεξεργασία του ερωτηματολογίου την κα Καραγιάννη Βιλελμίνη, Βιοστατιστικό και Αναπληρώτρια Καθηγήτρια στο Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής και την κα Παπαγεωργίου Ευσταθία, Καθηγήτρια, Μαθηματικό στο Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής και Αντιπρύτανη Ακαδημαϊκών Υποθέσεων & Φοιτητικής Μέριμνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής.

Ευχαριστώ την κα Πρωτόπαπα Ευαγγελία, Ομότιμη Καθηγήτρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, για την πολύτιμη υποστήριξη και βοήθεια που μου πρόσφερε στη διεξαγωγή της επιδημιολογικής μελέτης

Θερμά ευχαριστώ την κα Φωτεινή Μέλλου, PhD, MSc Χημικό, Ακαδημαϊκό Υπότροφο του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών, για την συμβολή της στην επεξεργασία του ερωτηματολογίου.

Ευχαριστώ επίσης την κα Γαρδίκη Βασιλική, Μέλος Ε.ΔΙ.Π του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής για την ακούραστη και άρτια γραμματειακή της υποστήριξη σε όλη την διάρκεια του Προγράμματος

Θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τους Ιατρούς που συμμετείχαν στην πτυχιακή εργασία τον κ. Συρίγο Κωνσταντίνο Καθηγητή Παθολογίας και Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής Αθηνών ΕΚΠΑ και Διευθυντή της Γ΄ Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής του ΓΝΑ «Η ΣΩΤΗΡΙΑ» και τον κ. Γκιόζο Ιωάννη Διδάκτορα Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, Πνευμονολόγο Ακαδημαϊκό Υπότροφο, οι οποίοι υπήρξαν στρατηγικοί σύμμαχοι από την αρχή έως το τέλος.

Επιπλέον ιδιαίτερες ευχαριστίες αξίζουν στο ΓΝΑ «Η Σωτηρία» στο οποίο πραγματοποιήθηκε η συλλογή του δείγματος και στο προσωπικό του.

Συγκεκριμένα ευχαριστώ την Προϊσταμένη Νοσηλεύτρια κα Πράπα Παρασκευή-Μαρία, τις νοσηλεύτριες κκ. Παλάσσαρη Χρυσούλα, Τσέλιου Ιουλία, Γρούτσου Έφη, Τολόζη Παναγιώτα, Παπαδημητρίου Βασιλική, Αυγερινοπούλου Αθηνά, Παπδοπούλου Αμαλία, Καβακιώτη Αικατερίνη, και την Γραμματεία της νοσηλείας των ασθενών του νοσοκομείου και τις κκ. Ακριτίδου Μαρία, Μπούνταλη Όλγα και Μπούφρη Λουκία.

Ακόμα η οικογένεια μου αποτελεί τους αφανείς ήρωες οι οποίοι ήταν πάντα παρόντες στις εύκολες και δύσκολες στιγμές και αποτέλεσαν την βασική κινητήριο δύναμη να συνεχίσω με επιτυχία και χαρά αυτό που κάνω.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αναδεξιμιό μου, τον Μηνά που βοήθησε στην τεχνική συγγραφή της εργασίας.

## **ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ**

**ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ:** ΜΠΟΥΤΣΗ Ι ΕΥΦΡΟΣΥΝΗ

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ:** ΑΘΗΝΑ

**ΤΗΛΕΦΩΝΟ:**6970883816

**E-MAIL:** info@beautyservices.gr

### **ΣΠΟΥΔΕΣ:**

- 2007: Μεταπτυχιακές Σπουδές στην Ανώτατη Σχολή Παιδαγωγικής και Τεχνολογικής Εκπαίδευσης (Α.Σ.ΠΑΙ.ΤΕ)  
Πιστοποιητικό Παιδαγωγικής και Διδακτικής Επάρκειας, Βαθμός:8,2/10
- 1987-1991: Πτυχιούχος Τμήματος Αισθητικής της Σχολής Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας Βαθμός: 8,31/10
- 1985-1988: Απόφοιτη Π.Ε.Β.Ε.Σ. (Παιδαγωγικό Εργαστήριο Βρεφονηπιακών Ελευθέρων Σπουδών -Τριετούς Φοιτήσεως ) Βαθμός άριστα.
- 1982: Απόφοιτη 1<sup>ο</sup> Λύκειο Χαϊδαρίου

### **ΣΥΧΕΝΗΣ ΚΑΤΑΡΤΗΣΗ/ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ:**

- 2016-2020: Συμμετοχή στο Πανελλήνιο Συνέδριο Αισθητικής – Έκθεση “Cosmoestetica”, Οργάνωση: Π.Σ.Α.Μ.Κ.Α
- 2015: Συμμετοχή στη δράση (ΥΠΟΕΡΓΟ), του Επαγγελματικού Επιμελητήριου Αθήνας, “Συνεργατικά Δίκτυα Ανοιχτής Καινοτομίας”(COINs) με πολλές θεματικές παρεμβάσεις.
- 2012: Συμμετοχή στο Σεμινάριο με θέμα “ Αρχές Μάρκετινγκ μικρών και μεσαίων επιχειρήσεων”
- 1994: Επαγγελματικό Συνέδριο Προώθησης Εφαρμοσμένης Αισθητικής με θέμα “Ακμή προσώπου και σώματος” - Les Nouvelles Esthetiques
- 1990-1993: Διεθνές Επιστημονικό Συνέδριο Αισθητικής-Les Nouvelles Esthetiques
- 1989: 43<sup>ο</sup> Παγκόσμιο Συνέδριο της Cidesco Hellas
- 1988: Εθνικό Συνέδριο Αισθητικής και Κοσμητολογίας της Cidesco Hellas

### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΟΜΙΛΙΕΣ/ΟΡΓΑΝΩΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ:**

- 2016: Οργάνωση Συνεδρίου με θέμα “Θέστε όρια στις πελάτισσες σας και αναπτυχθείτε επαγγελματικά”. Οργάνωση : Professional Beauty Services.
- 2014: Οργάνωση Συνεδρίου με θέμα “Τεχνικές Εφαρμογής Αισθητικής Προσώπου και Σώματος” των εταιριών Biologique Recherche και Rejuni. Οργάνωση: Professional Beauty Services
- 2013: Οργάνωση Πανελλήνιου Συνεδρίου Biologique Recherche Αθήνα-Θεσσαλονίκη με θέμα “Γλυπτική Προσώπου και Σώματος με εργαλείο την διαχρονική



- Κοσμητολογία της Biologique Recherche” και “Ενέργειες Μάρκετινγκ Ανάπτυξης Τζίρου και Πελατολογίου Οργάνωση : Professional Beauty Services
- 2013: Οργάνωση 4<sup>ο</sup> Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου Rejuniv “Ολιστικές Θεραπείες ΑΗΑ-ΒΗΑ Αντιμετώπισης των Ατελειών της Επιδερμίδας Χωρίς Νυστέρι-Φάρμακα” και “5 Ενέργειες Μαρκετινγκ Ανάπτυξης Τζίρου και Πελατολογίου” Οργάνωση : Professional Beauty Services
- 2012: Οργάνωση Συνεδρίου με θέμα “ Μάρκετινγκ μέσα στην περίοδο της κρίσης” Οργάνωση : Professional Beauty Services
- 1993: Συμμετοχή ως ομιλήτρια στο 4<sup>ο</sup> Διεθνές Επιστημονικό Συνέδριο Αισθητικής του Les Nouvelles Esthetiques

#### **ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ:**

- 2020- ... Ιδιοκτήτρια Professional Beauty Services E.E. (Εισαγωγική Εταιρία-Κέντρο Αισθητικής)
- 2007-2019: Ιδιοκτήτρια Μπούτση Ευφροσύνη-Professional Beauty Services (Εισαγωγική Εταιρία-Κέντρο Αισθητικής)
- 1995-2007: Ιδιοκτήτρια Ινστιτούτου Αισθητικής
- 2005-2006: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Αισθητικής-Τεχνικό Λύκειο Αγίων Αναργύρων
- 2004-2005: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τμήματος Αισθητικής-Τεχνικό Λύκειο Αιγάλεω
- 1993-1995: Αισθητικός-Εκπαιδύτρια στην εταιρία Cosmoderm
- 1991-1992: Αισθητικός-Εκπαιδύτρια στην εταιρία Gernetic

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΛΛΟΓΟΥΣ ΚΑΙ ΣΩΜΑΤΕΙΑ:**

- 2021.....: Αντιπρόεδρος Π.Σ.Α.Μ.Κ.Α.
- 2018-... : Πρόεδρος Π.Σ.Α.Μ.Κ.Α.
- 2017-.....: Μέλος ΠΣΒΑΚ
- 2015-... : Μέλος Δ.Ε.Κ.Α
- 2007-... : Μέλος Π.Σ.Α.Μ.Κ.Α
- 1991-... : Μέλος Σ.ΕΠ.Α.Ε

#### **ΕΡΓΑΣΙΕΣ- ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ:**

- Πτυχιακή Εργασία: “Ο έλεγχος της μυϊκής ισχύος ως απαραίτητη προϋπόθεση για την εκπόνηση προγράμματος ενδυνάμωσης μυών με ηλεκτρικό ερεθισμό για την αποκατάσταση της παχυσαρκίας” Βαθμός άριστα 10.
- Διπλωματική Εργασία: “Αξιολόγηση και αυτοεκτίμηση” Βαθμός άριστα 10.
- Δημοσιεύσεις(2010- 2011): Περιοδικό Esthete (τεύχος 19) Θέμα άρθρου: “ Καινοτόμες λύσεις στη θεραπεία ευαίσθητων δερμάτων ”
- Περιοδικό Esthete (τεύχος 21) Θέμα άρθρου: “Νέα ευρήματα στη σύγχρονη κοσμητολογία”
- Περιοδικό Esthete (τεύχος 23) Θέμα άρθρου: “ Τα τελευταία ευρήματα της κοσμητολογίας εντάσσονται σε μια καινοτόμα περιποίηση δέρματος ”
- Περιοδικό Esthete (τεύχος 24) Θέμα άρθρου “ Η μικροπαρακέντηση στην υπηρεσία της αντιγήρανσης ”

**ΑΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ:** word, excel, internet

## **Επιδημιολογική μελέτη για τη δερματοκοσμητική αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα στους ογκολογικούς ασθενείς**

### **Περίληψη**

**Εισαγωγή:** Η αντιμετώπιση του καρκίνου είναι σημαντικό πεδίο της Ιατρικής Επιστήμης. Οι πιο συχνές θεραπευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν την συστηματική θεραπεία (Χημειοθεραπεία, Στοχευμένη θεραπεία και Ανοσοθεραπεία) και την Ακτινοθεραπεία, οι οποίες αν και αποτελεσματικές προκαλούν ανεπιθύμητες ενέργειες.

**Σκοπός:** Η δημιουργία ενός έγκυρου και αξιόπιστου ερωτηματολογίου στα Ελληνικά το οποίο απευθύνεται σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με οποιαδήποτε μορφή καρκίνου, έχουν υποβληθεί σε οποιαδήποτε θεραπευτική προσέγγιση και ομιλούν την Ελληνική Γλώσσα. Στόχος η συλλογή δημογραφικών στοιχείων και η συσχέτιση των ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα από τις θεραπείες με τον τύπο της κακοήθειας, το φύλο, την ηλικία και την θεραπευτική μέθοδο. Επιπλέον σκοπός του εργαλείου αυτού η συλλογή δεδομένων σχετικά με την αντιμετώπιση των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών και το ρόλο του Αισθητικού και Κοσμητολόγου καθώς και τη δερματοκοσμητική διαχείριση -χρήση καλλυντικών προϊόντων για την καθυστέρηση ή τη μείωση της έντασης των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών. Η παρούσα εργασία αποτελεί μια μικρή προσπάθεια για να συμβάλουμε στην υποστηρικτική φροντίδα που πρέπει να δέχονται οι ογκολογικοί ασθενείς (Supportive Care in Cancer)

**Μέθοδος:** Η μελέτη περιλαμβάνει την δημιουργία του ερωτηματολογίου και στην συνέχεια την διανομή του από τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Αισθητικό και Κοσμητολόγο, κα Μπούτση σε έντυπη μορφή σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονται σε συστηματική ογκολογική θεραπεία στην ογκολογική μονάδα της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής ΓΝΑ «Η Σωτηρία».

**Αποτελέσματα:** Στην μελέτη συμμετείχαν 101 ασθενείς, 68 γυναίκες και 33 άντρες με μέσο όρο ηλικίας τα 62,5 έτη. Τα σχήματα θεραπείας που υποβλήθηκαν οι ασθενείς είναι η κλασσική χημειοθεραπεία, κλασσική χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, κλασσική χημειοθεραπεία και στοχευμένη χημειοθεραπεία, κλασσική χημειοθεραπεία στοχευμένη χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, στοχευμένη χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία, στοχευμένη χημειοθεραπεία, ανοσοθεραπεία και ορμονοθεραπεία. Στην παρούσα εργασία παρουσιάζονται τα πρόδρομα αποτελέσματα της έρευνας.

Το πιο επικρατές και συχνό δερματικό σύμπτωμα, σε όλα τα θεραπευτικά σχήματα ήταν το εξάνθημα με 29 ασθενείς συνολικά, και ακολουθούν η απολέπιση η οποία εμφανίστηκε σε 20 ασθενείς, η ξηροδερμία την οποία εμφάνισαν 17 ασθενείς, ενώ 19 ασθενείς δεν εμφάνισαν κάποιο δερματικό σύμπτωμα.

Οι 79 ασθενείς ήταν θετικοί στο να λάβουν συμβουλές από την/τον Αισθητικό-Κοσμητολόγο, πάντα με την σύμφωνη γνώμη του θεράποντα Ιατρού τους, για την περιποίηση του δέρματος τόσο πριν την έναρξη της θεραπείας και κατά τη διάρκεια της. Επίσης μόνον 9 ασθενείς από το συνολικό δείγμα είχαν επισκεφτεί κέντρο Αισθητικής ωστόσο οι 64 ήταν θετικοί στο να λάβουν όχι μόνον συμβουλές αλλά και αισθητική φροντίδα. Τέλος 49 ασθενείς έκαναν χρήση καλλυντικών.

**Συμπεράσματα:** Διαπιστώθηκε η χρησιμότητα ενός τέτοιου ερωτηματολογίου για την συλλογή δεδομένων σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε κάποιο θεραπευτικό σχήμα και η σωστή προσέγγιση του ασθενή για την αντιμετώπιση δερματικών παρενεργειών από τα θεραπευτικά σχήματα.

**Λέξεις Κλειδιά:** Αισθητική, Καρκίνος, Ογκολογική θεραπεία, Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες Ερωτηματολόγιο, Δερματοκοσμητική αντιμετώπιση, Υποστηρικτική φροντίδα ογκολογικών ασθενών

## **Epidemiological study on the dermatocosmetic treatment of adverse effects from the skin in oncology patients**

**Introduction:** The treatment of cancer is a serious of Medicine. The treatment approaches include systemic therapy (chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy), radiotherapy, and although effective they cause adverse effects.

**Objective:** The creation of a valid and reliable questionnaire in Greek which is addressed to patients who have been diagnosed with any form of cancer, have undergone any therapeutic approach and speak the Greek Language. The aim is to collect demographic data and correlate adverse skin effects from treatments with the type of malignancy, sex, age and treatment method. In addition, the purpose of this tool is to collect data on the treatment of skin side effects. Another significant scope was to investigate the role of Aesthetician-Cosmetologist concerning the dermatocosmetic management of skin adverse effects, The present study is small effort in order to contribute as much as possible in the Supportive Care in Cancer .

**Method:** The study includes the creation of the questionnaire and then its distribution by the postgraduate student, Aesthetician-Cosmetologist Mrs Mpoutsi, in printed form, to adult male and female oncology patients undergoing systematic oncology treatment in the oncology unit of the 3rd University Pathology Clinic of the hospital at the Athens General Hospital for Thoracic Diseases "The Salvation".

**Results:** 101 patients participated in the study, 68 women and 33 men with an average age of 62.5 years. The treatment regimens the patients received are classical chemotherapy, classical chemotherapy and immunotherapy, classical chemotherapy and targeted chemotherapy, classical chemotherapy, targeted chemotherapy and immunotherapy, targeted chemotherapy and immunotherapy, targeted chemotherapy, immunotherapy and hormone therapy. The most prevalent and frequent skin symptom, in all treatment regimens, was rash with 29 patients in total, followed by desquamation in 20 patients, dry skin in 17 patients. 19 patients reported no skin symptom. The 79 patients were positive to receive advice from the Aesthetician-Cosmetologist, always with the consent of their attending Physician, for skin care both before the start of the treatment and during it. Also, only 9 patients from the total sample had visited an Aesthetics center, however 64 were positive to receive not only advice but also aesthetic care. Finally, 49 patients used cosmetics.

**Conclusions:** The usefulness of such a questionnaire for the collection of data in cancer patients undergoing a therapeutic regimen and the correct approach to the patient in dealing with skin side effects from the therapeutic regimens was established.

**Key Words:** Aesthetics, Oncology therapy, Skin adverse effects, Questionnaire, Dermatocosmetic Management, Supportive Care in Cancer.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Ευχαριστίες.....	
Βιογραφικό CV.....	
Περίληψη.....	
Abstract .....	
Περιεχόμενα.....	
Κατάλογος Σχημάτων.....	
Εισαγωγή.....	

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> Ογκολογικές νόσοι

1.1 Εισαγωγή.....	
1.2 Ιστορική αναδρομή .....	
1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	
1.4 Καρκινικοί όγκοι.....	
1.5 Κατηγορίες των νεοπλασματικών βλαβών και όγκων.....	

### ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> Μηχανισμός μεταστάσεων

2.1 Εισαγωγή.....	
2.2 Διάδοση και εισβολή.....	
2.3 Επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMM).....	
2.4 Γενετικό προφίλ μεταστατικών κυττάρων.....	
2.5 Μεταβολική εικόνα μεταστατικών κυττάρων.....	
2.6 Μετάσταση και επιγενετικοί παράγοντες.....	
2.7 Κιρκάδιος κύκλος και ογκογένεση.....	
2.8 Ενδοαγγείωση καρκινικών κυττάρων.....	
2.9 Κυκλοφορία καρκινικών κυττάρων.....	
2.9.1 Μεταστατικά κύτταρα και ανοσοποιητικό.....	
2.9.2 Εξαγγείωση μεταστατικών κυττάρων.....	
2.9.3 Στοχευμένα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα.....	
2.9.4 Αποικισμός καρκινικών κυττάρων.....	
2.10 Αδράνεια καρκινικών κυττάρων.....	
2.10.1 Μηχανισμοί αδράνειας.....	

- 2.10.2 Από αδράνεια στην ενεργοποίηση.....
- 2.11 Θεραπευτική διαχείριση μετάστασης.....

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> Ογκολογικές θεραπείες**

- 3.1 Εισαγωγή.....
- 3.2 Ακτινοθεραπεία.....

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> Συστηματική ογκολογική θεραπεία**

- 4.1 Κλασσική χημειοθεραπεία.....
  - 4.1.1 Αντιμεταβολίτες.....
  - 4.1.2 Διαδραστικοί παράγοντες DNA.....
    - 4.1.2.1 Αλκυλιωτικοί παράγοντες.....
    - 4.1.2.2 Παράγοντες ενδοπαρεμβολής, αναστολείς τοποϊσομερασών.....
    - 4.1.2.3 Αντιμιτωτικοί παράγοντες.....
- 4.2 Στοχευμένη θεραπεία.....
- 4.3 Ανοσοθεραπεία.....

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> Δερματικές παρενέργειες της κλασσικής χημειοθεραπείας, της στοχευμένης θεραπείας και της ανοσοθεραπείας**

- 5.1 Κλασσική χημειοθεραπεία.....
- 5.2 Στοχευμένη θεραπεία.....

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup> Αντιμετώπιση δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών**

- 6.1 Αλωπεκία.....
- 6.2 Βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα.....
- 6.3 Ξηροδερμία.....
- 6.4 Παλαμο-Πελματιαία ερυθροδυσαισθησία.....

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup> Αυτοάνοσα φαινόμενα στη συστηματική ογκολογική θεραπεία**

- 7.1 Εισαγωγή.....
- 7.2 Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση.....
- 7.3 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.....

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8<sup>ο</sup>**

Θεραπευτικό άγγιγμα

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9<sup>ο</sup>**

## **Συμπεράσματα**

9.1 Πρόδρομα συμπεράσματα της επιδημιολογικής μελέτης.....

9.1.1 Κύριες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με κριτήριο διαχωρισμού τη μέθοδο θεραπείας

9.1.2 Δερματολογικές αλλαγές- ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας

9.1.3 Συμπεράσματα σχετικά με τις συνήθειες αισθητικής-δερματοκοσμητικής φροντίδας

**Βιβλιογραφία**.....

**Παραρτήματα**

## **Κατάλογος Σχημάτων**

**Σχήμα 9.1** Αριθμός ημερών συστηματικής ογκολογικής θεραπείας που είχαν προηγηθεί του ερωτηματολογίου.

**Σχήμα 9.2** Τύπος δέρματος πριν τη συστηματική ογκολογική θεραπεία.

**Σχήμα 9.3** Δερματικά προβλήματα πριν τη συστηματική ογκολογική θεραπεία.

**Σχήμα 9.4** Τύπος δέρματος κατά τη συστηματική ογκολογική θεραπεία.

**Σχήμα 9.5** Συχνότητα δερματικών προβλημάτων κατά τη συστηματική ογκολογική θεραπεία.

**Σχήμα 9.6** Τύπος δερματικών προβλημάτων κατά τη διάρκεια της Συστηματικής Ογκολογικής Θεραπείας.



## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι επιστήμες της Ιατρικής, της Φαρμακευτικής, της Βιολογίας και της Πληροφορικής έχουν προοδεύσει σε τέτοιο βαθμό που κάποια είδη καρκίνου είναι σε μεγάλο ποσοστό ιάσιμα ή μετατρέπονται σε χρόνια ελεγχόμενη νόσο.

Εάν υπάρξει έγκαιρη διάγνωση με τα υψηλής διακριτικής ικανότητας διαγνωστικά μηχανήματα που υπάρχουν διαθέσιμα, ο καρκίνος αντιμετωπίζεται με επιτυχία σε πολλές περιπτώσεις.

Ο προληπτικός έλεγχος και η έγκαιρη διάγνωση, αποτελούν βασικές προϋποθέσεις για όλα τα είδη της ασθένειας, έτσι ώστε να μπορεί ο κάθε ασθενής να υποβληθεί γρήγορα σε χειρουργική επέμβαση αν απαιτείται και στο κατάλληλο θεραπευτικό σχήμα (ακτινοβολία, συστηματική θεραπεία) που ο υπεύθυνος ιατρός θα κρίνει πιο αποτελεσματικό για τον εκάστοτε τύπο καρκίνου για να έχει ο ασθενής τις καλύτερες πιθανότητες.

Αλλά ακόμη και σε καρκίνους, που σε αυτό το στάδιο που διαγιγνώσκονται θεωρούνται μη ιάσιμοι, η κατάλληλη θεραπεία συχνά προσφέρει τεράστια οφέλη: προσθέτει μήνες ή και χρόνια φυσιολογικής ζωής, βελτιώνει σημαντικά την ποιότητά ζωής, μειώνοντας ή εξαλείφοντας συμπτώματα όπως ο πόνος και συνεισφέρει σε μια φυσιολογική λειτουργικότητα του πάσχοντος.

Η πιθανότητα για ίαση ή κάποια επιτυχή θεραπεία αυξάνεται όσο πιο σύντομα ξεκινήσει η θεραπεία μετά την διάγνωση. Η θεραπεία θεωρείται επιτυχής όταν ο ασθενής επιβιώνει ελεύθερος νόσου για περισσότερα από 5 χρόνια.

Οι τρεις βασικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του καρκίνου είναι η χειρουργική επέμβαση, η ακτινοθεραπεία (ΑΘ) και η συστηματική θεραπεία. Η συστηματική θεραπεία μπορεί να είναι κλασσική χημειοθεραπεία (ΧΜΘ), στοχευμένη θεραπεία (targeted therapy) και ανοσοθεραπεία. Αρκετές φορές σε ορμονοεξαρτώμενες κακοήθειες χορηγείται και ορμονική θεραπεία. Οι ογκολογικοί ασθενείς λαμβάνουν και διάφορα άλλα φάρμακα, όπως διεγερτικά της αιμοποίησης, διεγερτικά του ανοσοποιητικού συστήματος, κεντρικώς δρώντα αντιεμετικά, γαστροπροστατευτικά, κορτικοστεροειδή. Οι παραπάνω θεραπευτικές προσεγγίσεις αν και αποτελεσματικές έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ογκολογικής θεραπείας μπορεί να επηρεάσουν τη συνέχιση της θεραπείας και να έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Για την αντιμετώπιση και διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών της ογκολογικής θεραπείας σε πολλές χώρες συγκροτείται ομάδα από επιστήμονες υγείας η οποία αποτελείται κυρίως από ιατρούς διαφόρων ειδικοτήτων όπως παθολόγοι, ογκολόγοι, ακτινολόγοι-ακτινοθεραπευτές, δερματολόγοι, νοσηλευτές, φυσιοθεραπευτές και αισθητικοί-κοσμητολόγοι και ψυχολόγοι (Supportive Care in Cancer) .

Βασικό ρόλο διαδραματίζει η επιστήμη της αισθητικής και ο ρόλος του αισθητικού-κοσμητολόγου στην ολοκληρωμένη διαχείριση και αποκατάσταση των δερματικών

βλαβών σε ασθενείς μετά από αντικαρκινικό θεραπευτικό σχήμα. Ο αισθητικός αποτελεί μέρος της επιστημονικής ομάδας και σε συνεργασία με τις άλλες ειδικότητες και συνεισφέρει στην επιλογή εξατομικευμένου θεραπευτικού σχήματος αποκατάστασης ή μείωσης ή καθυστέρησης των δερματικών βλαβών.

Από την άλλη πλευρά η ανάπτυξη ασφαλών και εξειδικευμένων προϊόντων προσωπικής φροντίδας (Personal Care Products, PCP) και καλλυντικών για χημειοθεραπευόμενους και ακτινοθεραπευόμενους, αποτελεί μια εξαιρετικά σημαντική πλευρά της σύγχρονης Δερματοκοσμητολογίας και απασχολεί όλο και περισσότερο τη βιομηχανία καλλυντικών.

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας οδηγούν σε προσωρινή διακοπή ή τροποποίηση της χημειοθεραπείας, ενώ ταυτόχρονα επιβαρύνουν το θεραπευόμενο με επιπλέον αρνητικό συναισθηματικό φορτίο.

Σκοπός της παρούσας ερευνητικής εργασίας είναι η μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα στις συστηματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις του καρκίνου και οι προτεινόμενες δερματοκοσμητικές μέθοδοι διαχείρισης αυτών των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Επιπλέον με τη χρήση των κατάλληλων ερωτηματολογίων διερευνήθηκε σε 101 εθελοντές στη Ογκολογική Μονάδα της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής στο Γενικό Νοσοκομείο Θώρακος Αθηνών «Η ΣΩΤΗΡΙΑ», Διευθυντής Καθηγητής Κωνσταντίνος Συρίγος, ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τις πιθανές μεθόδους πρόληψης ή μείωσης ή καθυστέρησης της εμφάνισης των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών της ογκολογικής θεραπείας.

Η μελέτη διενεργήθηκε κατά το διάστημα 07/07/2022 έως 25/10/2022, μετά από έγκριση της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής με αριθμό 46701/12/05/2022. Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν και συμπληρώθηκαν από τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια, Αισθητικό και Κοσμητολόγο κα Ευφροσύνη Μπούτση, μετά από έγγραφη ενημέρωση και έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών, με την επίβλεψη του Διευθυντή, Καθηγητή Παθολογίας-Ογκολογίας ΕΚΠΑ κ. Συρίγου Κωνσταντίνου, του Δρος Ιατρού-Πνευμονολόγου κ. Γκιόζου Ιωάννη, της Προϊσταμένης-Νοσηλεύτριας κ. Πράπα Παρασκευής και τη διοικητική υποστήριξη του νοσοκομείου «Η ΣΩΤΗΡΙΑ».

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1<sup>ο</sup> Ογκολογικές νόσοι**

### **1.1 Εισαγωγή**

Σύμφωνα με το Εθνικό Ινστιτούτο του Καρκίνου (National Cancer Institute, NCI, USA), καρκίνος είναι ένας όρος για ασθένειες στις οποίες τα μη φυσιολογικά κύτταρα διαιρούνται χωρίς έλεγχο και μπορούν να εισβάλουν σε κοντινούς ιστούς. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν επίσης να εξαπλωθούν σε άλλα μέρη του σώματος μέσω του αίματος και των λεμφικών συστημάτων. Υπάρχουν διάφοροι κύριοι τύποι καρκίνου (καρκίνωμα, σάρκωμα, λέμφωμα). Αυτή η ανεξέλεγκτη αύξηση προκαλείται από σύνολο μεταλλάξεων σε γονίδια που ελέγχουν την κυτταρική διαίρεση. Μπορεί να απαιτούνται διάφορες μεταλλάξεις για τη μετατροπή των φυσιολογικών κυττάρων σε κακοήγη κύτταρα [1].

### **1.2 Ιστορική αναδρομή**

Η λέξη «καρκίνος προέρχεται από τον Ιπποκράτη πριν από περισσότερα από 2.300 χρόνια, όταν παρατήρησε ότι οι μακριές, διατεταμένες φλέβες που διαφαίνονται σε ορισμένους όγκους του μαστού μοιάζουν με τα άκρα ενός καβουριού. Από αυτή την παρατήρηση προήλθε ο όρος καρκίνωμα στα ελληνικά και αργότερα ο καρκίνος στα λατινικά [2].

Με το έργο του Hooke το 1600, και στη συνέχεια του Virchow το 1800, ήρθε η κατανόηση ότι οι ζωντανοί ιστοί αποτελούνται από κύτταρα και ότι όλα τα κύτταρα προκύπτουν ως άμεσοι απόγονοι άλλων κυττάρων. Ωστόσο, αυτή η κατανόηση έθεσε περισσότερα ερωτήματα σχετικά με τον καρκίνο από όσα απάντησε. Οι επιστήμονες άρχισαν να ρωτούν από ποια είδη φυσιολογικών κυττάρων προκύπτουν καρκινικά κύτταρα, πώς διαφέρουν τα καρκινικά κύτταρα από τα φυσιολογικά αντίστοιχα και ποια γεγονότα προωθούν τον πολλαπλασιασμό αυτών των μη φυσιολογικών κυττάρων. Και οι γιατροί άρχισαν να ρωτούν πώς θα μπορούσε να προληφθεί ή να θεραπευτεί ο καρκίνος [2].

### **1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία**

Ο καρκίνος είναι μια παγκόσμια επιβάρυνση για τη δημόσια υγεία, αλλά η επίπτωση του καρκίνου και τα πρότυπα θνησιμότητας ανά περιοχή-ιστό καρκίνου αποκαλύπτουν διαφορές μεταξύ βιομηχανοποιημένων και αναπτυσσόμενων εθνών. Μεταξύ των ανδρών των ΗΠΑ, ο καρκίνος του προστάτη, του πνεύμονα και του ορθού αντιπροσωπεύουν περίπου το 57% όλων των νέων διαγνωσμένων διηθητικών περιπτώσεων καρκίνου. Μεταξύ των γυναικών των ΗΠΑ, ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα και βρόγχων και παχέος εντέρου και ορθού αντιπροσωπεύουν περίπου το 55% των διηθητικών καρκίνων. Για το έτος 2003, υπήρξαν περίπου 1,3 εκατομμύρια περιπτώσεις διηθητικού καρκίνου, 556.000 θάνατοι από καρκίνο και 9,6 εκατομμύρια επιζώντες ασθενείς με καρκίνο. Συγκριτικά η θνησιμότητα ήταν 29% για τις καρδιακές παθήσεις, 22,9% για τον καρκίνο και 6,8% για εγκεφαλοαγγειακή νόσο. Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ηλικιωμένων γυναικών 40 έως 79 ετών και μεταξύ ανδρών ηλικίας 60 έως 79 ετών [3].

Οι εκτιμήσεις του 2020 για τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου και τη θνησιμότητα που παράγονται από το Διεθνή Οργανισμό Έρευνας για τον Καρκίνο, εκτιμάται ότι είναι 19,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου (18,1 εκατομμύρια εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) και σχεδόν 10,0 εκατομμύρια θάνατοι από καρκίνο (9,9 εκατομμύρια εξαιρουμένου του μη μελανωματικού καρκίνου του δέρματος) σημειώθηκαν το 2020. Ο γυναικείος καρκίνος του μαστού έχει ξεπεράσει τον καρκίνο του πνεύμονα ως τον πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο, εκτιμάται ότι 2,3 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις (11,7%), ακολουθούμενες από καρκίνο του πνεύμονα (11,4%), του παχέος εντέρου (10,0%), του προστάτη (7,3%) και του στομάχου (5,6%). Ο καρκίνος του πνεύμονα παρέμεινε η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο, με περίπου 1,8 εκατομμύρια θανάτους (18%) και ακολουθούν καρκίνος του παχέος εντέρου (9,4%), του ήπατος (8,3%), του στομάχου (7,7%) και του γυναικείου μαστού (6,9%) [4].

Για τους παιδικούς καρκίνους (ηλικίας 0-19 ετών), οι πιο συχνοί ήταν καρκίνοι εγκεφάλου και νευρικού συστήματος και οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία. Για τους εφήβους και τους νεαρούς ενήλικες (ηλικίας 20-39 ετών) οι πιο συχνοί καρκίνοι παγκοσμίως ήταν ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας. Οι κύριες αιτίες θανάτων από καρκίνο για αυτήν την ηλικιακή ομάδα ήταν καρκίνος του εγκεφάλου και του νευρικού συστήματος και το λέμφωμα μη Hodgkin. Για τον πληθυσμό ηλικίας άνω των 39 ετών, οι καρκίνοι που συνέβαλαν στα περισσότερα περιστατικά ήταν ο καρκίνος της τραχείας, των βρόγχων και του πνεύμονα, του μαστού, του προστάτη και του παχέος εντέρου, ενώ οι κύριες μορφές θανάτου από καρκίνο ήταν ο καρκίνος της τραχείας, των βρόγχων και του πνεύμονα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του στομάχου [5].

Στην Ελλάδα μεταξύ 2009 και 2013 καταγράφηκαν 183.398 περιπτώσεις καρκίνου σε παθολογοανατομικά εργαστήρια. Από τους 183.398 καταγεγραμμένους καρκίνους αυτή την 5ετία, το 50,06% (91.317 περιπτώσεις) εμφανίστηκε στους άνδρες και το 49,94% (91.081) στις γυναίκες. Οι πιο συνηθισμένοι τύποι καρκίνου συνολικά ήταν οι εξής: καρκίνος του μαστού (18,26% όλων των εγγεγραμμένων καρκίνων, 33.304 περιπτώσεις), καρκίνος του παχέος εντέρου (15,49% όλων των εγγεγραμμένων καρκίνων, 28.254 περιπτώσεις), καρκίνος του προστάτη (13,49% όλων των εγγεγραμμένων καρκίνων, 24.599 περιπτώσεις) και καρκίνος του πνεύμονα (10,24% όλων των εγγεγραμμένων καρκίνων, 18.681 περιπτώσεις). Στους άνδρες, τα πιο κοινά νεοπλάσματα ήταν τα εξής: καρκίνος του προστάτη (24.599 περιπτώσεις), καρκίνος του παχέος εντέρου (15.993 περιπτώσεις), καρκίνος του πνεύμονα (15.151 περιπτώσεις) και γαστρικός καρκίνος (5044 περιπτώσεις). Στις γυναίκες, τα πιο κοινά νεοπλάσματα ήταν τα εξής: καρκίνος του μαστού (32.959 περιπτώσεις), καρκίνος του παχέος εντέρου (12.261 περιπτώσεις), καρκίνος του θυρεοειδούς (8865 περιπτώσεις) και καρκίνος του πνεύμονα (3530 περιπτώσεις). Όσον αφορά τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας, κατά την 5ετία, συνολικά 1637 διηθητικά και μικροδιηθητικά καρκινώματα καταγράφηκαν (όλων των ιστολογικών τύπων) και 6180 περιπτώσεις SIL υψηλού βαθμού και *in situ* αδενοκαρκινώματα [6].

Μια συστηματική ανάλυση του καρκίνου μεταξύ 1990 και 2016 έδειξε τα εξής αναλυτικά στατιστικά στοιχεία για τους πιο συχνούς τύπους καρκίνου παγκοσμίως (**τα στατιστικά αφορούν κυρίως το έτος 2016**).

### ➤ **Καρκίνος Τραχειάς, Βρόγχου και Πνεύμονα (ΤΒΠ)**

Εμφανίστηκαν 2,0 εκατομμύρια περιστατικά καρκίνου τραχειάς βρόγχων και πνεύμονα και 1,7 εκατομμύρια θάνατοι. Ο καρκίνος ΤΒΠ ήταν η κύρια αιτία καρκίνου παγκοσμίως. Για τους άνδρες, ο καρκίνος ΤΒΠ ήταν ο πιο κοινός καρκίνος σε 42 χώρες και η πιο κοινή αιτία θανάτων από καρκίνο σε 108 χώρες, επίσης οι άνδρες είχαν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο ΤΒΠ κατά τη διάρκεια της ζωής τους από τις γυναίκες (1 στους 18 άνδρες, 1 στις 46 γυναίκες) [5].

### ➤ **Καρκίνος παχέος εντέρου και ορθού**

Παρουσιάστηκαν 1,7 εκατομμύρια περιστατικά καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού και 830000 θάνατοι. Οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού παγκοσμίως ήταν υψηλότερες για τους άνδρες από ό,τι για τις γυναίκες (1 στους 26 άνδρες, 1 στις 41 γυναίκες). Μεταξύ 2006 και 2016, οι περιπτώσεις αυξήθηκαν κατά 34%, από 1,3 εκατομμύρια σε 1,7 εκατομμύρια περιπτώσεις ωστόσο το μεγαλύτερο μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να εξηγηθεί από τη γήρανση και τον αυξανόμενο πληθυσμό [5].

### ➤ **Καρκίνος του μαστού**

Ο καρκίνος του μαστού ήταν ο τρίτος συχνότερος καρκίνος συνολικά, με περίπου 1,7 εκατομμύρια περιστατικά το 2016. Η συντριπτική πλειονότητα εμφανίστηκε σε γυναίκες (1,68 εκατομμύρια). Προκάλεσε 535000 θανάτους στις γυναίκες και 10000 θανάτους στους άνδρες, καθιστώντας το την πέμπτη κύρια αιτία θανάτων από καρκίνο και για τα δύο φύλα μαζί το 2016 παγκοσμίως. Στις γυναίκες, ο καρκίνος του μαστού ήταν η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο το 2016 παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι 1 στις 20 γυναίκες θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής της. Τέλος καθιστά για τις γυναίκες τον πιο συχνό καρκίνο σε 131 χώρες και την πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο σε 112 χώρες [5].

### ➤ **Μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος (ΜΜΚΔ)**

Το 2016, διαγνώστηκαν 1,5 εκατομμύρια περιστατικά ΜΜΚΔ, εκ των οποίων 886000 οφείλονταν σε βασικοκυτταρικό καρκίνωμα και 635000 λόγω ακανθοκυτταρικού καρκινώματος. Υπήρξαν 53000 θάνατοι λόγω ΜΜΚΔ. Οι πιθανότητες εμφάνισης ΜΜΚΔ ήταν 1 στις 31 για τους άνδρες και 1 στις 50 γυναίκες παγκοσμίως. Η αύξηση του πληθυσμού οδήγησε σε 12% αύξηση των περιπτώσεων καρκίνου ΜΜΚΔ, από 1,4 εκατομμύρια το 2006 σε 1,5 εκατομμύρια το 2016 [5].

### ➤ **Καρκίνος του προστάτη**

Εντοπίστηκαν 1,4 εκατομμύρια περιστατικά καρκίνου του προστάτη και 381000 θάνατοι με πιθανότητες εμφάνισης 1 στις 16. Το 2016, ο καρκίνος του προστάτη ήταν ο καρκίνος με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στους άνδρες σε 92 χώρες και η κύρια αιτία θανάτων από καρκίνο για άνδρες σε 48 χώρες. Τα αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης, μαζί με τη γήρανση και τον αυξανόμενο πληθυσμό, έχουν οδηγήσει σε αύξηση 40% των περιπτώσεων καρκίνου του προστάτη από το 2006, από 1,0 εκατομμύριο το 2006 σε 1,4 εκατομμύρια το 2016 [5].

### ➤ **Καρκίνος στομάχου**

Το 2016, υπήρξαν 1,2 εκατομμύρια περιστατικά καρκίνου του στομάχου και 834000 θάνατοι παγκοσμίως. Εκτιμάται ότι η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου στο στομάχι είναι ένας στους 32 άνδρες και μία στις 80 γυναίκες [5].

#### ➤ **Καρκίνος στο συκώτι**

1,0 εκατομμύρια περιστατικά καρκίνου του ήπατος παγκοσμίως και 829.000 θάνατοι το έτος 2016. Παγκοσμίως, ο καρκίνος του ήπατος είναι πιο συχνός στους άνδρες, με 1 στους 38 να αναπτύσσει καρκίνο του ήπατος σε σύγκριση με 1 στις 111 γυναίκες. Η γήρανση του πληθυσμού και η αύξηση του πληθυσμού ήταν οι οδηγοί της αύξησης από 732000 περιπτώσεις το 2006 σε 1,0 εκατομμύριο περιπτώσεις το 2016. Από την αύξηση των κρουσμάτων κατά 38% μεταξύ 2006 και 2016, το 16% οφειλόταν στη γήρανση του πληθυσμού, το 12% στην αύξηση του πληθυσμού και το 9% λόγω της αύξησης των ποσοστών εμφάνισης ανάλογα με την ηλικία [5].

#### ➤ **Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας**

511.000 γυναίκες εμφάνισαν καρκίνο του τραχήλου της μήτρας παγκοσμίως και προκλήθηκαν 247.000 θάνατοι (2016). Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου τραχήλου της μήτρας είναι περίπου 1 στις 75 γυναίκες. Το 2016, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν το πιο συχνό περιστατικό καρκίνου για τις γυναίκες σε 51 χώρες και η πιο κοινή αιτία θανάτων από καρκίνο σε 42 χώρες. Μεταξύ 2006 και 2016, τα περιστατικά αυξήθηκαν κατά 9% παγκοσμίως. Η αύξηση του πληθυσμού συνέβαλε 12%, και η γήρανση του πληθυσμού, 11%, ενώ τα μειωμένα ποσοστά επίπτωσης ανάλογα με την ηλικία αντιστάθμισαν αυτήν την αύξηση κατά 15%, επίσης οι θάνατοι αυξήθηκαν κατά 7% μεταξύ 2006 και 2016 [5].

#### ➤ **Λευχαιμία**

Το 2016, παρουσιάστηκαν 467.000 νέα κρούσματα λευχαιμίας παγκοσμίως και 310.000 θάνατοι. Παγκοσμίως, 1 στους 118 άνδρες σε σύγκριση με 1 στις 194 γυναίκες εμφάνισαν λευχαιμία. Μεταξύ 2006 και 2016, οι περιπτώσεις περιστατικών αυξήθηκαν κατά 26% από 370000 σε 467 000. Οι κύριοι συντελεστές σε αυτήν την αύξηση ήταν η αύξηση του πληθυσμού με 12%, η γήρανση του πληθυσμού με 10% και η αύξηση των ποσοστών εμφάνισης ανάλογα με την ηλικία κατά 3% [5].

#### ➤ **Λέμφωμα μη Hodgkin**

461.000 περιστατικά λεμφώματος non-Hodgkin και 240.000 θάνατοι υπολογίζονται το έτος 2016. Η πιθανότητα εμφάνισης λεμφώματος non-Hodgkin υπολογίζεται περίπου 1 στους 110 άνδρες και 1 στις 161 γυναίκες. Σε παγκόσμιο επίπεδο, τα περιστατικά μεταξύ 2006 και 2016 αυξήθηκαν κατά 45% εκ των οποίων το 17% οφειλόταν στα αυξανόμενα ποσοστά επίπτωσης ανάλογα με την ηλικία, το 15% στην αλλαγή της ηλικιακής δομής του πληθυσμού και το 12% σε αύξηση του πληθυσμού [5].

### **1.4 Καρκινικοί όγκοι**

Ο καρκίνος είναι ένας πληθυσμός μη φυσιολογικών κυττάρων που εμφανίζουν προσωρινά απεριόριστη προτίμηση ανάπτυξης (συνεχώς αυξανόμενος αριθμός κυττάρων στον πληθυσμό) έναντι των φυσιολογικών ομολόγων τους. Τέτοια ανώμαλα κύτταρα εισβάλλουν στους περιβάλλοντες ιστούς, διασχίζουν τουλάχιστον μία ζώνη

βασικής μεμβράνης, αναπτύσσονται στο μεσέγγυμα στην κύρια θέση και μπορεί να κάνουν μετάσταση σε απομακρυσμένες θέσεις. Είναι το σύνολο των ιδιοτήτων, όχι οποιαδήποτε ιδιότητα, που καθορίζει εάν μια δεδομένη βλάβη πρέπει να χαρακτηριστεί ή όχι ως καρκίνος [7].

Ο πλήρως εξελιγμένος καρκίνος είναι ένας πληθυσμός μη φυσιολογικών κυττάρων που εμφανίζουν προσωρινά απεριόριστη προτίμηση ανάπτυξης έναντι των γύρω κυττάρων και την ικανότητα να αναπτύσσονται σε τουλάχιστον τρία διαφορετικά διαμερίσματα ιστού: το αρχικό διαμέρισμα, το μεσέγγυμα της κύριας θέσης και ένα μακρινό μεσέγγυμα. Ένας καρκίνος αιμοποιητικής ή λεμφικής κυτταρικής προέλευσης παρουσιάζει επίσης προσωρινά απεριόριστη ανάπτυξη σε σχέση με τους φυσιολογικούς ομολόγους του. Αυτοί οι καρκίνοι, όταν εξελιχθούν πλήρως, συνήθως επεκτείνονται σε πολλά διαμερίσματα ιστού, διότι η ικανότητα να διασχίζει μια ζώνη ενδοθηλιακής βασικής μεμβράνης είναι μέρος του φαινοτύπου του γονικού κυττάρου, όχι μια ιδιότητα που αποκτάται απαραίτητα κατά τη νεοπλασματική εξέλιξη [7].

Η νεοπλασία είναι όλες οι εστιακές πολλαπλασιαστικές βλάβες, οι καλοήθειες όγκοι, οι πρωτοπαθείς καρκίνοι και οι μεταστάσεις, που μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε δεδομένο κυτταρικό σύστημα. Όπου μελετήθηκε, οι απαρχές της νεοπλασίας ήταν κλωνικές. Η εξέλιξη του όγκου υποδηλώνει μια αλληλουχία εστιακών αλλαγών που συμβαίνουν εντός των πολλαπλασιαστικών βλαβών ενός νεοπλασματικού συστήματος με αποτέλεσμα μια σειρά από ποιοτικά διαφορετικές βλάβες [7].

Βλάβες που μπορεί να εξελιχθούν από καλοήθειες σε κακοήθειες σε αυξανόμενη κακοήθεια. Θεωρούμενη ως διαδικασία, η εξέλιξη του όγκου δεν είναι υποχρεωτική. Η καθαρή κατευθυντικότητα των βλαβών πρώιμα σε ένα σύστημα εξέλιξης του όγκου είναι προς την παλινδρόμηση [Clark 1991].

Η δυσπλασία είναι ένας εστιακός πολλαπλασιασμός κυττάρων με χρονικά περιορισμένη ανάπτυξη που δείχνει ανώμαλη οργάνωση ιστού (παρεκκλίνουσα διαφοροποίηση) και τυχαία διάσπαρτα κύτταρα με ορισμένα από τα χαρακτηριστικά (κυτταρολογική ατυπία) κυττάρων που παρατηρούνται στον πρωτοπαθή καρκίνο. Και τα δύο χαρακτηριστικά θα πρέπει να παρατηρηθούν πριν χρησιμοποιηθεί ο όρος δυσπλασία [7].

### **1.5 Κατηγορίες των νεοπλασματικών βλαβών και όγκων**

Οι διαδοχικές βλάβες της νεοπλασίας μπορούν εύκολα να χωριστούν σε τάξεις με βάση τα χαρακτηριστικά ανάπτυξης, χρονικά περιορισμένες (όχι αυτόνομες) ή προσωρινά απεριόριστες (αυτόνομες ή ημι-αυτόνομες) και εάν η ανάπτυξη αλλοιώσεων περιορίζεται σε ένα ενιαίο διαμέρισμα ιστού ή περιλαμβάνει δύο ή περισσότερα διαμερίσματα ενός ιστού [7].

*Κατηγορία I.* Οι πρόδρομες βλάβες: Η ανάπτυξη αυτών των βλαβών περιορίζεται χρονικά και περιορίζεται στο διαμέρισμα ιστού προέλευσης. Αρχικά, οι βλάβες εμφανίζουν προνομιακή ανάπτυξη έναντι του περιβάλλοντος ιστού, αλλά η ανάπτυξη σταματά [7].

*Κατηγορία IA.* Η αρχική βλάβη: Οι βλάβες αποτελούνται από μια οργανωμένη συλλογή νεοπλασματικών παρεγγυματικών κυττάρων που σχετίζονται με ένα ιστολογικά

αλλοιωμένο μεσέγχυμα. Οι βλάβες είναι βιολογικά καλοήθειες και είναι κλωνικές σε συστήματα που έχουν μελετηθεί. Οι αρχικές βλάβες είναι πολυάριθμες στα περισσότερα νεοπλασματικά συστήματα και η εξέλιξη στην επόμενη κατηγορία βλαβών, την Κλάση II, είναι αρκετά σπάνια. Εκτός από τα πλακώδη θηλώματα, οι κοινοί επίκτητοι μελανοκυτταρικοί σπίλοι (συνήθεις σπίλοι), οι αδενωματώδεις πολύποδες του παχέος εντέρου (σωληνωτά αδενώματα) και οι όζοι των ηπατοκυττάρων αποτελούν παραδείγματα αρχικών βλαβών. Μπορεί οι βλάβες που χαρακτηρίζονται και περιγράφονται σε αυτό το άρθρο ως αρχικές βλάβες να είναι φυσιολογικές και προστατευτικές. Τέτοιες βλάβες έχουν χαρακτηριστεί από τον Emmanuel Farber ως «κλωνική προσαρμογή» [7].

*Κατηγορία IB.* Ανώμαλη διαφοροποίηση στην αρχική βλάβη: Όταν η εξέλιξη του όγκου έχει φτάσει στην Κατηγορία IB, το μεσέγχυμα της βλάβης διαφέρει αισθητά από το φυσιολογικό στα συνήθη ιστολογικά παρασκευάσματα. Τέτοιες βλάβες μπορεί να δηλωθεί ότι έχουν και ένα νεοπλασματικό παρέγχυμα και ένα νεοπλασματικό μεσέγχυμα. Η μετάβαση στην κατηγορία IC είναι ασυνήθιστη. Οι πρωτοτυπικές βλάβες περιλαμβάνουν: (1) Μελανοκυτταρικούς σπίλους με εστιακές ανωμαλίες στην αρχιτεκτονική των ενδοεπιδερμικών μελανοκυττάρων σε σύγκριση με το πρότυπο των ενδοεπιδερμικών μελανοκυττάρων στην αρχική βλάβη. (2) Επίμονα οζίδια ηπατοκυττάρων με αυθόρμητο πολλαπλασιασμό μιας υποομάδας κυττάρων. (3) Πλακώδη θηλώματα που δεν υποχωρούν και εμφανίζουν μιτωτική δραστηριότητα πάνω από τη βασική στοιβάδα. (4) Μικρά επίμονα σωληναριακά αδενώματα του παχέος εντέρου [7].

*Κατηγορία IC.* Βλάβες που δείχνουν δυσπλασία: ανώμαλη διαφοροποίηση και εμφάνιση ορισμένων κυττάρων με ορισμένες από τις ιδιότητες των κυττάρων που παρατηρούνται στον πλήρως εξελιγμένο πρωτοπαθή καρκίνο. Στις περιοχές της ανώμαλης διαφοροποίησης εμφανίζονται άτυπα κύτταρα. Τέτοια κύτταρα είναι μεγάλα με προεξέχοντες και συνήθως υπερχρωμικούς πυρήνες. Τα άτυπα κύτταρα της Κατηγορίας IC τείνουν να είναι χωριστά το ένα από το άλλο και δεν εμφανίζονται σε συνεχόμενη διάταξη. Μετά από περιορισμένη και εστιακή ανάπτυξη σε μια αρχική βλάβη ως εκδήλωση εξέλιξης του όγκου, η ανάπτυξη σταματά και πάλι. Η εξέλιξη σε βλάβες Τάξης II είναι σπάνια, αλλά εμφανίζεται. Οι αντιπροσωπευτικές και χαρακτηριστικές βλάβες περιλαμβάνουν: (1) Μελαγχρωματικό σπίλο με δυσπλασία (ο δυσπλαστικός σπίλος). (2) Επίμονα οζίδια ηπατοκυττάρων με αλλοίωση του κυτταρικού κύκλου (3) Πλακώδη θηλώματα με ατυπία (ακτινικές κερατώσεις στον άνθρωπο). (4) Αδενώματα παχέος εντέρου με κυτταρολογική ατυπία [7].

*Κατηγορία II.* Οι ενδιάμεσες βλάβες: Η ανάπτυξη των ενδιάμεσων βλαβών δεν περιορίζεται χρονικά, αλλά οι βλάβες περιορίζονται στο διαμέρισμα ιστού προέλευσης. Μπορούν, ωστόσο, να επεκταθούν εστιακά στο αμέσως παρακείμενο μεσέγχυμα. Οι βλάβες κατηγορίας II δεν δίνουν μετάσταση. Όπως και στα προηγούμενα στάδια στην εξέλιξη του όγκου, οι ενδιάμεσες βλάβες προκύπτουν ως εστιακό συμβάν σε ένα προηγούμενο στάδιο της βλάβης, το στάδιο IC, για παράδειγμα. Η ανάπτυξη των ενδιάμεσων βλαβών είναι συνήθως αρκετά αργή αλλά σπάνια σταματά. Τα κύτταρα των βλαβών Τάξης II βρίσκονται σε συνεχόμενη σειρά και υπάρχει μεγάλη πιθανότητα εξέλιξης στην επόμενη κατηγορία βλαβών. Πριν από αυτό το βήμα, οι βλάβες της εξέλιξης του όγκου τείνουν να υποχωρούν ή να γίνονται σταθερές. Η υψηλή



πιθανότητα εξέλιξης των βλαβών Τάξης II στην Τάξη III είναι η σημαντικότερη βιολογική τους ιδιότητα [7].

*Κατηγορία III.* Πρωτοπαθής διηθητικός καρκίνος

Οι βλάβες είναι προσωρινά απεριόριστες στην ανάπτυξη, αναπτύσσονται σε δύο ή περισσότερα διαμερίσματα ιστού, συμπεριλαμβανομένου του μεσεγγύματος της κύριας θέσης, και μπορεί να έχουν ικανότητα για μετάσταση. Μια εναλλακτική πιθανότητα είναι ότι πολλοί πρωτοπαθείς καρκίνοι, ακόμη και αυτοί που παρουσιάζουν ανάπτυξη στο μεσέγγυμα της πρωτοπαθούς εστίας, μπορεί να μην έχουν ικανότητα μετάστασης και ενδεχομένως, να μην είχαν αποκτήσει τέτοια ικανότητα αν είχαν αφαιρεθεί στη θέση τους [7].

*Κατηγορία IIIA:* Πρωτοπαθής καρκίνος χωρίς αποδεδειγμένη ικανότητα για μετάσταση. Η εκτομή ουσιαστικά οποιουδήποτε πρωτοπαθούς καρκίνου Σταδίου I έχει ως αποτέλεσμα τη ίαση ορισμένου ποσοστού των περιπτώσεων. Αυτό το ποσοστό είναι συχνά μεγαλύτερο από 50% και μπορεί να είναι υψηλότερο [7].

*Κατηγορία IIIB:* Πρωτοπαθής καρκίνος με έκδηλη ικανότητα για μετάσταση. Αυτή η κατηγορία βλαβών ικανοποιεί πλήρως τον ορισμό του πρωτοπαθούς διηθητικού, ογκογενούς καρκίνου, καθώς οι βλάβες έχουν την ικανότητα να αναπτύσσονται σε τρία ή περισσότερα διαμερίσματα ιστού: το σημείο προέλευσης του πρωτοπαθούς καρκίνου, το μεσέγγυμα της κύριας θέσης και μία ή περισσότερες απομακρυσμένες θέσεις. Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα του δέρματος που εισβάλλει βαθιά στο δικτυωτό χόριο μπορεί να δώσει μετάσταση [7].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup> Μηχανισμός μεταστάσεων

### 2.1 Εισαγωγή

Η μετάσταση είναι μια εξαιρετικά περίπλοκη διαδικασία. Για να αποικίσει επιτυχώς μια δευτερεύουσα θέση ένα καρκινικό κύτταρο πρέπει να ολοκληρώσει μια διαδοχική σειρά βημάτων πριν γίνει κλινικά ανιχνεύσιμη βλάβη. Αυτά τα βήματα τυπικά περιλαμβάνουν διαχωρισμό από τον πρωτοπαθή όγκο, εισβολή μέσω των γύρω ιστών και βασικών μεμβρανών, είσοδο και επιβίωση στην κυκλοφορία, λεμφικό ή περιτοναϊκό χώρο και ανακοπή σε ένα απομακρυσμένο όργανο στόχο [8].

Η μετάσταση έχει μεγάλη σημασία για την κλινική διαχείριση του καρκίνου, καθώς η πλειονότητα της θνησιμότητας από καρκίνο σχετίζεται με διάχυτη νόσο και όχι με τον πρωτοπαθή όγκο. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι καρκινοπαθείς με εντοπισμένους όγκους έχουν σημαντικά καλύτερες προγνώσεις από εκείνους με διάχυτους όγκους. Πρόσφατα στοιχεία υποδηλώνουν ότι τα πρώτα στάδια της μετάστασης μπορεί να είναι ένα πρώιμο γεγονός και ότι το 60% έως 70% των ασθενών έχουν ξεκινήσει τη μεταστατική διαδικασία μέχρι τη στιγμή της διάγνωσης. Ακόμη και ασθενείς με μικρούς πρωτοπαθείς όγκους και αρνητική κατάσταση κόμβου (T1N0), στο χειρουργείο έχουν σημαντική πιθανότητα (15% έως 25%) να αναπτύξουν απομακρυσμένες μεταστάσεις [8].

Σε ασθενείς με καρκίνο, μεγάλος αριθμός καρκινικών κυττάρων απελευθερώνεται καθημερινά στην κυκλοφορία. Ωστόσο, μελέτες μελανώματος σε ζωικά μοντέλα υποδεικνύουν ότι <0,1% των καρκινικών κυττάρων κάνουν μεταστάσεις. Η ανάπτυξη μεταστάσεων απαιτεί από τα καρκινικά κύτταρα να εγκαταλείψουν την κύρια θέση τους, να κυκλοφορήσουν στην κυκλοφορία του αίματος, να υπομείνουν την πίεση στα αιμοφόρα αγγεία, να εγκλιματιστούν σε νέο κυτταρικό περιβάλλον σε ένα δευτερεύον τοποθεσία, και να ξεφύγουν από τη θανατηφόρα μάχη με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Οι Hanahan και Weinberg<sup>4</sup> διευκρινίζουν ότι η «ενεργοποίηση της εισβολής και της μετάστασης» είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα του καρκίνου. Πράγματι, η εισβολή σε κοντινό ιστό και η σπορά σε απομακρυσμένες τοποθεσίες για να σχηματιστούν μεταστάσεις παραμένει ένα κεντρικό χαρακτηριστικό της κακοήθειας του καρκίνου. Άλλωστε, η μετάσταση αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου για >90% των ασθενών με καρκίνο [9].

Παρά τον επιπολασμό των δευτερογενών όγκων σε ασθενείς με καρκίνο, η μετάσταση είναι μια εξαιρετικά δύσκολη διαδικασία. Για να αποικίσει με επιτυχία μια μακρινή τοποθεσία, ένα καρκινικό κύτταρο πρέπει να ολοκληρώσει όλα τα βήματα. Η αποτυχία ολοκλήρωσης ενός βήματος έχει ως αποτέλεσμα την αποτυχία αποικισμού και πολλαπλασιασμού στο απομακρυσμένο όργανο. Ως αποτέλεσμα, οι όγκοι μπορούν να απελευθερώνουν εκατομμύρια κύτταρα στην κυκλοφορία του αίματος καθημερινά, ωστόσο πολύ λίγες κλινικά σχετικές μεταστάσεις σχηματίζονται. Αν και πολλά βήματα στη μεταστατική διαδικασία πιστεύεται ότι συμβάλλουν στη μεταστατική αναποτελεσματικότητα, η ελλιπής κατανόηση αυτής της διαδικασίας υποδηλώνει ότι γνωρίζουμε ορισμένα αλλά όχι όλα τα βασικά ρυθμιστικά σημεία. Για παράδειγμα, η καταστροφή των ενδοαγγειωμένων κυττάρων από αιμοδυναμικές δυνάμεις και η διάσπαση έχει θεωρηθεί ότι είναι μια σημαντική πηγή μεταστατικής αναποτελεσματικότητας [8].

## 2.2 Διάδοση και εισβολή

Χρωμοσωμική αστάθεια: το αρχικό έναυσμα

Η διάδοση των καρκινικών κυττάρων προηγείται των αρχικών βημάτων του καταρράκτη εισβολής-μετάστασης. Ο καταρράκτης είναι η συνέπεια της χρωμοσωμικής αστάθειας που προκαλείται από συνεχή σφάλματα στον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση. Τα σφάλματα στον διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων προκαλούν τη ρήξη των μικροπυρήνων και την έκκριση του γονιδιωματικού DNA στο κυτταρόπλασμα, το οποίο στη συνέχεια ενεργοποιεί τις οδούς ανίχνευσης του κυτοσολικού DNA (κυκλική συνθάση GMP-AMP-διεγέρτης ιντερφερόνης (IFN) και ενίσχυση της αλυσίδας ενεργοποιημένης σηματοδότησης B (NF-κB). Μελέτες υποδεικνύουν ότι η φύση του πρωτογενούς καρκινικού κυττάρου σποράς καθορίζει τις διαφορετικές μεταστατικές ιδιότητες σε σχέση με την ανάπτυξη και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Μελέτες *in vivo* και *in vitro* δείχνουν ότι τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα μεταναστεύουν μεμονωμένα. Ωστόσο, στους ανθρώπους θεωρείται ότι η διασπορά απαιτεί την κοινή δράση ενός συμπλέγματος καρκινικών κυττάρων που κινούνται μαζί, που φέρνει την επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMM) [9].

## 2.3 Επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση (EMM)

Η EMM είναι η διαδικασία διαφοροποίησης μέσω της οποίας τα μετασχηματισμένα επιθηλιακά κύτταρα αναπτύσσουν την ικανότητα να εισβάλλουν, να αντιστέκονται στο στρες και να διαδίδονται. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι ακίνητα και στενά συνδεδεμένα μεταξύ τους και με το γειτονικό εξωκυτταρικό πλέγμα (ΕΚΠ). Η EMM διέπει τις αναστρέψιμες βιοχημικές αλλοιώσεις που επιτρέπουν σε ένα συγκεκριμένο επιθηλιακό κύτταρο να επιτύχει έναν μεσεγχυματικό φαινότυπο και προσδίδει επιθηλιακή-μεσεγχυματική πλαστικότητα στα επιθηλιακά κύτταρα, που είναι κρίσιμο για την εξέλιξη και τη μετάσταση του καρκίνου. Ωστόσο, δεν συμβάλλουν όλα τα κύτταρα που προέρχονται από τη θέση του πρωτοπαθούς όγκου στην ανάπτυξη μετάστασης. Η μελέτη των καθοριστικών παραγόντων του μεταστατικού δυναμικού σε ένα μοντέλο ποντικού καρκίνου του μαστού αποκάλυψε ότι η συνθετάση της ασπαραγίνης, ένα μεταβολικό ένζυμο, συσχετίζεται με την ανάπτυξη μετάστασης. Η μείωση των επιπέδων της ασπαραγίνης μέσω θεραπείας με ασπαραγινάση ή μέσω διατροφικού περιορισμού μείωσε τη μεταστατική εξάπλωση. Ως εκ τούτου, η διαθεσιμότητα ασπαραγίνης προώθησε την EMM [9].

Πρόσφατα, έγινε ευρέως κατανοητό ότι η EMM είναι ένα φάσμα μεταβατικών σταδίων μεταξύ του επιθηλιακού και του μεσεγχυματικού φαινοτύπου, σε αντίθεση με μια εξέλιξη που περιλαμβάνει μια δυαδική επιλογή μεταξύ πλήρους επιθηλιακού και πλήρους μεσεγχυματικού φαινοτύπου. Η μετάβαση μιας κατάστασης σε ένα άλλο διέπεται από έναν αριθμό αυξητικών παραγόντων και σηματοδοτούντων οδών. Η αυθόρμητη EMM σε κύτταρα πρωτοπαθούς όγκου μετατοπίζεται μεταξύ διαφορετικών ενδιάμεσων σταδίων με διαφορετικά επεμβατικά, μεταστατικά και διαφοροποιητικά χαρακτηριστικά.<sup>18</sup> Τα καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν ένα μείγμα επιθηλιακών και μεσεγχυματικών φαινοτύπων είναι περισσότερο αποτελεσματική στην κυκλοφορία, τον αποικισμό στη δευτερογενή θέση και την ανάπτυξη μετάστασης. Επιπλέον, τα διάφορα στάδια EMM βρίσκονται σε διαφορετικά μικροπεριβάλλοντα και έρχονται σε

επαφή με διαφορετικά στρωματικά κύτταρα. Για παράδειγμα, μεταστατικά κύτταρα με τον πιο έντονο μεσεγχυματικό φαινότυπο πολλαπλασιάζονται κοντά στα ενδοθηλιακά και φλεγμονώδη κύτταρα. Αυτά τα καρκινικά κύτταρα απελευθερώνουν μεγάλες ποσότητες χημειοκινών και πρωτεϊνών για να προσελκύσουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και να διεγείρουν την αγγειογένεση, προάγοντας έτσι την ανάπτυξη μιας μοναδικής φλεγμονώδους και εξαιρετικά αγγειοποιημένης θέσης. . Ακόμη, μεταβολικοί στρεσογόνοι παράγοντες και η ακαμψία του πλέγματος ενεργοποιούν την EMM στα καρκινικά κύτταρα. Η μετάβαση συχνά καθοδηγείται από μεταγραφικούς παράγοντες που είναι προγραμματισμένοι να καταστέλλουν τα επιθηλιακά γονίδια και να ενεργοποιούν τα μεσεγχυματικά γονίδια. Οι επιγενετικοί και μεταμεταφραστικοί ρυθμιστές παίζουν επίσης ζωτικό ρόλο στον έλεγχο της διαδικασίας EMM [9].

Αν και η EMM μπορεί να απαιτείται για την έναρξη της μετάστασης, η αντίθετη διαδικασία της μεσεγχυματικής-επιθηλιακής μετάβασης (MEM) είναι απαραίτητη για την εξέλιξη της μετάστασης. Στην οστική μετάσταση, η E-σελεκτίνη στην αγγείωση των οστών επάγει την ενεργοποίηση MEM και WNT στα καρκινικά κύτταρα για να οδηγήσει τον σχηματισμό μεταστατικού όγκου [9].

#### **2.4 Γενετικό προφίλ μεταστατικών κυττάρων**

Ο μεταστατικός καρκίνος περιλαμβάνει μια ποικιλόμορφη συλλογή κυττάρων που διαθέτουν διαφορετικά γενετικά και φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, τα οποία οδηγούν διαφορικά στην εξέλιξη, τη μετάσταση και την αντίσταση στα φάρμακα. Εκατοντάδες γονίδια έχουν αναφερθεί για τον προσδιορισμό της δυνατότητας διήθησης, υποδηλώνοντας ότι τα κύτταρα πρωτογενούς όγκου εμφανίζουν μεταστατική γενετική υπογραφή. Ωστόσο, συγκεκριμένες μεταλλάξεις μπορούν ακόμα να προάγουν την εισβολή και τη μετάσταση στο πλαίσιο ορισμένων ομόζυγων αλληλόμορφων εκφράσεων. Η ολοκληρωμένη κλινική γονιδιωματική έδειξε ότι τα πιο κυρίαρχα γονίδια που άλλαξαν σωματικά στη μετάσταση περιελάμβαναν την πρωτεΐνη όγκου p53 (TP53), τον εξαρτώμενο από κυκλίνη αναστολέα κινάσης 2A (CDKN2A), ομόλογο φωσφατάσης και τενσίνης (PTEN), φωσφατιδυλινοσιτόλη-4, καταλυτική υπομονάδα άλφα 5-διφωσφορικής 3-κινάσης (PIK3CA) και ρετινοβλάστωμα (RB1). Υποτιθέμενες παθογόνες παραλλαγές βλαστικής σειράς υπήρχαν στο 12,2% των περιπτώσεων, εκ των οποίων το 75% συσχετίστηκε με ελαττώματα επιδιόρθωσης του DNA [9].

Οι δείκτες που προβλέπουν μεταστατική εξέλιξη έδειξαν ότι οι προχωρημένοι καρκίνοι προκύπτουν από διαφορετικούς τύπους κυττάρων, γεγονός που επηρεάζει σε βάθος τις ενδεχόμενες γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις που προάγουν τη μεταστατική εξέλιξη. Τα κύτταρα του μεταστατικού μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SCLC) διέφεραν ως προς τα γονίδια που εξέφραζαν. Αυτό μπορεί να εξηγήσει γιατί ορισμένα καρκινικά κύτταρα ανταποκρίνονται στη θεραπεία, ενώ άλλα όχι. Ως εκ τούτου, η κατανόηση της ετερογένειας μεταξύ των όγκων μεταξύ διαφορετικών καρκίνων μπορεί να αποκαλύψει τους μηχανισμούς της μεταστατικής εξέλιξης και πώς ο τύπος προέλευσης των κυττάρων συμβάλλει στην ανάπτυξη του όγκου. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, τα κύτταρα που εκφράζουν το μόριο προσκόλλησης των κυττάρων L1 (L1CAM) προσδίδουν ικανότητες έναρξης μετάστασης και χημειοανθεκτικότητα. Το L1CAM πειράζει την αναγεννητική ικανότητα των εντερικών κυττάρων για την

προώθηση της μετάστασης. Επιπλέον, η κυτταροτοξική ανοσολογική υπογραφή και η παρουσία λεμφικών αγγείων παίζουν σημαντικό ρόλο στη δημιουργία απομακρυσμένων μεταστάσεων, ανεξάρτητα από τη γονιδιωματική αστάθεια [9].

## 2.5 Μεταβολική εικόνα μεταστατικών κυττάρων

Η γενετική έκφραση που εμπλέκεται στις διάφορες βιολογικές διεργασίες που σχετίζονται με τη μετάσταση επηρεάζεται επίσης από την ομοιόσταση του οξυγόνου στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Οι επαγωγικοί παράγοντες υποξίας (ΕΠΥ) επιτρέπουν στα καρκινικά κύτταρα να προσαρμοστούν στο κυτταρικό τους περιβάλλον ρυθμίζοντας την αγγειογένεση, την EMM, την εισβολή, τη μετάσταση και τον ενεργειακό μεταβολισμό. Επιπλέον, το AXL ένας υποδοχέας τυροσίνης-κινάσης, έχει αναγνωριστεί ως ζωτικός μεσολαβητής εισβολής και μετάστασης που εξαρτάται από τους ΕΠΥ. Επιπλέον, η σηματοδότηση ΕΠΥ οδηγεί στην έκκριση της οξειδάσης του λυσουλκικού (ΟΔΛ), των πρωτεϊνών που μοιάζουν με ΟΔΛ και των εξωσωμάτων, για να δημιουργήσουν ένα προμετατικό περιβάλλον στους πνεύμονες και τα οστά ασθενών με καρκίνο του μαστού. Η υποξία του όγκου συνδέεται με κακή πρόγνωση σε κλινικά σενάρια, έκφραση HIF-1α και HIF-2<sup>α</sup> συνδέεται με τη θνησιμότητα των ασθενών. Γενικά, αυτοί οι υποξικοί παράγοντες, μαζί με άλλους, σχετίζονται με την επιθετικότητα του όγκου και την αντίσταση στη θεραπεία. Επιπλέον, οι όγκοι με πιο εκτεταμένες υποξικές και ανοξικές περιοχές παρουσιάζουν υψηλότερα ποσοστά μετάστασης [9].

Οι μεταβολικές διαφορές μεταξύ των καρκινικών κυττάρων οδηγούν σε διαφορές στο μεταστατικό δυναμικό. Τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα εξαρτώνται από τον μονοκαρβοξυλικό μεταφορέα 1 (MCT1) για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού στρες. Το MCT1 παίζει σημαντικό ρόλο στην κυκλοφορία του γαλακτικού, το οποίο είναι μια εξέχουσα πηγή ενέργειας για μεταστατικά κύτταρα. Ως εκ τούτου, τα εξαιρετικά μεταστατικά κύτταρα έχουν αυξημένα επίπεδα MCT1, ενώ η αναστολή του MCT1 μειώνει την πρόσληψη γαλακτικού από τα μεταστατικά κύτταρα και, επομένως, μειώνει τη μεταστατική τους ικανότητα [9].

Οι αλλαγές στις αναλογίες ATP/ADP και ATP/AMP προάγουν επίσης τη μεταστατική συμπεριφορά. Στο αδενοκαρκίνωμα του παγκρεατικού πόρου, η αναδιαμόρφωση της γειτονικής εξωκυτταρικής μεμβράνης μέσω κυτταρικής προσκόλλησης και συμπίεσης επηρεάζει αυτές τις αναλογίες. Η μεταβολομική δείχνει ότι τέτοιες αλλαγές αυξάνουν την παραγωγή φωσφοκρεατίνης, η οποία παίζει ρόλο στην επεμβατική μετανάστευση, τη χημειοταξία και τη μετάσταση στο ήπαρ των καρκινικών κυττάρων [9].

## 2.6 Μετάσταση και επιγενετικοί παράγοντες

Οι σχετιζόμενες με την ηλικία φυσικές αλλαγές στην ΕΚΠ προάγουν ή αναστέλλουν την κινητικότητα, την εισβολή και τη μετάσταση των κυττάρων του όγκου. Οι αλλαγές στην κινητικότητα των κυττάρων του ανοσοποιητικού οδηγούν σε αλλαγές στο ανοσοποιητικό μικροπεριβάλλον. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς με μελάνωμα τείνουν να αναπτύσσουν λιγότερες μεταστάσεις στους εγγύς λεμφαδένες αλλά έχουν περισσότερες απομακρυσμένες μεταστάσεις, με χειρότερη επιβίωση από αυτή των νεότερων ασθενών. Μέσω της *in vitro* ανάλυσης, η αυξημένη λεμφική διαπερατότητα των ενδοθηλιακών μεμβρανών αποδείχθηκε ότι είναι η αιτία αυτού του φαινομένου,

καθώς οι λεμφαδένες των ηλικιωμένων ασθενών εμφάνιζαν μικρότερη πολυπλοκότητα της ΕΚΠ σε σύγκριση με αυτή των λεμφαδένων νεότερων ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα. Περαιτέρω ανάλυση αποκάλυψε ότι το υαλουρονικό και η πρωτεΐνη σύνδεσης πρωτεογλυκάνης 1 (HAPLN1) είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο της ενδοθηλιακής διαπερατότητας. Άλλοι παράγοντες, όπως η μειωμένη αγγειακή ενδοθηλιακή προσκόλληση κυττάρου-κυττάρου εξαρτώμενη από καντερίνη και η αδύναμη προσκόλληση κυττάρου-ΕΚΠ μέσω α1 και β1 ιντεγκρινών, παίζουν ρόλο στην αύξηση της διαπερατότητας των λεμφαδένων [Fares et al. 2020].

Οι μεταλλάξεις της χρωματίνης αποτελούν σημαντικούς μεσολαβητές στην ανάπτυξη του καρκίνου. Οι αλλοιώσεις της χρωματίνης προκαλούν τα κύτταρα να αποκτήσουν πλήρη ογκογόνα χαρακτηριστικά. Η επιγενετική πλαστικότητα εμφανίζεται όταν η επιτρεπτή χρωματίνη επάγει την ογκογόνο έκφραση για την προώθηση της μεταστατικής ανάπτυξης [Fares et al. 2020].

## **2.7 Κιρκάδιος κύκλος και ογκογένεση**

Το κιρκάδιο ρολόι ελέγχει ένα ευρύ φάσμα διεργασιών στην κυτταρική φυσιολογία μέσω μεταβολικών οδών και οδών έκφρασης γονιδίων. Οι διαταραχές του κιρκάδιου ρολογιού έχουν συσχετιστεί με την έναρξη και την εξέλιξη του καρκίνου. Περαιτέρω αλλαγές στα συμπλέγματα μεταγραφής και στον κυτταρικό μεταβολισμό οδηγούν την εξέλιξη του καρκίνου επηρεάζοντας τις αλληλεπιδράσεις των καρκινικών κυττάρων με το μικροπεριβάλλον. Το ογκογονίδιο MYC παίζει ρόλο στον κυκλικό μεταβολισμό στα κύτταρα οστεοσαρκώματος, οδηγώντας σε αυξημένη κατανάλωση γλυκόζης και γλουταμίνης. Επιπλέον, ένας αριθμός κιρκαδικών ρυθμιστικών γονιδίων έχει συνδεθεί με την έκφραση του γονιδίου MYC. Ο κιρκάδιος ρυθμιστής κρυπτοχρώματος 2, ένας κιρκάδιος καταστολέας, προάγει την υποβάθμιση του MYC. Τέλος τα κύτταρα που ξεκινούν τη μετάσταση CD36+ βασίζονται στο παλμιτικό οξύ, ένα διατροφικό λιπίδιο, για την προώθηση της μετάστασης. Ο αποκλεισμός του CD36 αναστέλλει τη μεταστατική ικανότητα, υποδηλώνοντας ότι μια δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ενισχύει το μεταστατικό δυναμικό των κυττάρων που ξεκινούν τη μετάσταση [9].

## **2.8 Ενδοαγγείωση καρκινικών κυττάρων**

Η ενδοαγγείωση, η διάδοση καρκινικών κυττάρων σε όργανα μέσω του αυλού του αγγείου, μεσολαβείται ενεργά ή παθητικά. Αυτό εξαρτάται από τον τύπο του όγκου, το μικροπεριβάλλον και το αγγειακό σύστημα. Ένα τρισδιάστατο μικρόρευστο μοντέλο δείχνει ότι το ενδοθήλιο αποτελεί φραγμό στην ενδοαγγειακή διέγερση των καρκινικών κυττάρων και ρυθμίζεται από παράγοντες που υπάρχουν στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Χρησιμοποιώντας μικροσκόπιο φθορισμού ζωντανών κυττάρων και μια πλατφόρμα μικροαγγείων όγκου κατασκευασμένη από ιστούς, διεκρινίστηκε ένας μηχανισμός με τη μεσολάβηση της μίτωσης όπου τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται κατά μήκος της περιφέρειας του αγγείου διαταράσσουν το ενδοθήλιο του αγγείου μέσω κυτταρικής διαίρεσης και αποσπώνται στην κυκλοφορία. Επιπλέον, οι αρχιτεκτονικοί περιορισμοί του ιστού επιβάλλουν ορισμένες μηχανικές πιέσεις στα κύτταρα όγκου που εισβάλλουν κατά τη διάρκεια της ενδοαγγείωσης. Η πυρηνική συμπίεση είναι ιδιαίτερα προκλητική για την ακεραιότητα του πυρήνα του κυττάρου

που έχει εισβάλει. Αυτό προκαλεί την εμφάνιση γονιδιωματικής αναδιάταξης, η οποία αυξάνει το μεταστατικό δυναμικό [9].

Οι ιντεγκρίνες είναι οι βασικοί διαμεμβρανικοί υποδοχείς κυτταρικής προσκόλλησης που εμπλέκονται σχεδόν σε κάθε στάδιο της εξέλιξης του καρκίνου από την ανάπτυξη του πρωτογενούς όγκου έως τη μετάσταση. Η αλλοιωμένη έκφραση της ιντεγκρίνης ανιχνεύεται συχνά σε όγκους, όπου οι ιντεγκρίνες έχουν ρόλο στην υποστήριξη της σηματοδότησης του υποδοχέα ογκογονικού αυξητικού παράγοντα (GFR) και της μετανάστευσης και εισβολής των καρκινικών κυττάρων που εξαρτώνται από το GFR. Τα μεταστατικά κύτταρα χρησιμοποιούν την E-καντερίνη σε μεταστατικές θέσεις για την αποκόλληση, τη διάδοση και τη διασπορά. Αυτό προάγει την επιβίωση των μεταστατικών κυττάρων και εμποδίζει την αντιδραστική απόπτωση που προκαλείται από οξυγόνο. Ως εκ τούτου, η αναστολή της E-καντερίνης σε μεταστατικά κύτταρα καρκίνου του μαστού μπορεί να έχει θεραπευτική δυνατότητα έναντι του καρκίνου του μαστού [9].

## **2.9 Κυκλοφορία καρκινικών κυττάρων**

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των κυκλοφορούντων καρκινικών κυττάρων (CTC) και των μικροπεριβαλλοντικών συστατικών της κυκλοφορίας καθορίζουν την επιβίωση και την ικανότητα των CTC να εξαγγειώνονται τελικά σε απομακρυσμένες τοποθεσίες.

Τα περισσότερα CTC κυκλοφορούν ως μεμονωμένα κύτταρα, ενώ άλλα ταξιδεύουν σε ομάδες. Ωστόσο, οι κυκλοφορούντες ομάδες είναι πολύ πιο πιθανό να σχηματίσουν μεταστάσεις. Εκτός από τα εισβάλλοντα καρκινικά κύτταρα, οι ομάδες περιέχουν στρωματικά κύτταρα και ανοσολογικά συστατικά από το αρχικό μικροπεριβάλλον που συμβάλλουν στην ετερογένεια του συμπλέγματος και ενισχύουν την επιβίωσή του. Τα ουδετερόφιλα συμμετέχουν στο σχηματισμό ομάδων και καταστέλλουν την ενεργοποίηση των λευκοκυττάρων, γεγονός που αυξάνει τις πιθανότητες επιβίωσης των CTC. Επιπλέον, η αλληλεπίδραση των CTC με τα αιμοπετάλια οδηγεί στο σχηματισμό μιας ασπίδας επικάλυψης αιμοπεταλίων γύρω από τα καρκινικά κύτταρα που εμποδίζει την αντίχνευση CTC από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού και παρέχει τη δομή που απαιτείται για να αντέχει τις φυσικές καταπονήσεις της κυκλοφορίας [9].

Ένας σημαντικός παράγοντας στη μεταστατική διαδικασία είναι η ικανότητα των CTC να προσκολλώνται και να εξαγγειώνονται μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων και να αποικίζουν την προμεταστατική θέση (PMN). Μόλις τα CTC σταματήσουν στα τριχοειδή αγγεία, είτε εξαγγειώνονται με διαενδοθηλιακή μετανάστευση είτε αναπτύσσονται εντός του αγγείου πριν από την τελική εξαγγείωση και τον αποικισμό της PMN [9].

### **2.9.1 Μεταστατικά κύτταρα και ανοσοποιητικό**

Τα CTC πρέπει να προσαρμόζονται στο αυστηρό επιλεκτικό περιβάλλον που υπάρχει στον αυλό του αγγείου. Η διάδοση των CTC υποστηρίζεται από στενή συσχέτιση με ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και μακροφάγα. Επομένως, τα CTC σχηματίζουν ετεροσυσσωματώματα που διατηρούν την προσκόλληση στο ενδοθήλιο και έτσι συμβάλλουν στη μετάσταση. Ωστόσο, αυτή η πεποίθηση αμφισβητήθηκε δείχνοντας ότι μια αύξηση στα μεγακαρυοκύτταρα παρέχει κάποιο μέτρο προστασίας έναντι της μετάστασης. Επιπλέον, τα ουδετερόφιλα στην κυκλοφορία έχουν βρεθεί ότι

αναστέλλουν τη μετάσταση. Η αιμοληψία σε 70 γυναίκες με καρκίνο του μαστού προχωρημένου σταδίου έδειξε συσχέτιση CTC-ανοσοποιητικών κυττάρων. Τα λευκά αιμοσφαίρια που έδειξαν τη μεγαλύτερη αλληλεπίδραση ήταν τα ουδετερόφιλα, υποδηλώνοντας ότι η ομαδοποίηση ουδετερόφιλων με CTC αυξάνει το μεταστατικό δυναμικό των CTC. Η εξέλιξη της νόσου σε άτομα με προχωρημένο καρκίνο του μαστού ήταν ταχύτερη μεταξύ των ατόμων που είχαν ομάδες CTC-ουδετερόφιλων σε σύγκριση με εκείνη των ατόμων που δεν είχαν τέτοιες ομάδες. Επιπλέον, η πολύπλοκη ανταλλαγή μεταξύ καρκινικών κυττάρων και λευκών αιμοσφαιρίων διευκολύνει τη μετάσταση, επειδή τα μεταστατικά κύτταρα διαθέτουν σάκχαρο στην κυτταρική τους επιφάνεια που συνδέεται με τη γαλακτίνη-3. Αυτό ενισχύει την ικανότητα των κυττάρων να αποικίζονται αλληλοεπιδρώντας με κινητοποιημένα λευκά αιμοσφαίρια [9].

### **2.9.2 Εξαγγείωση μεταστατικών κυττάρων**

Όταν τα CTC περνούν μέσα από μικρά τριχοειδή αγγεία, παγιδεύονται. Αυτό είτε οδηγεί σε ρήξη μικροαγγείων είτε αναγκάζει το κύτταρο να υποβληθεί σε εξαγγείωση. Καθώς όργανα όπως το ήπαρ και τα οστά έχουν εξαιρετικά διαπερατά ημιτονοειδή αγγεία, τα CTC εμφανίζουν υψηλό ποσοστό μετάστασης σε αυτά τα όργανα. Σε άλλα όργανα, τα εξαγγειοποιούμενα κύτταρα αντιμετωπίζουν σφιχτά φράγματα και βασικές μεμβράνες που απαιτούν γενετική και μοριακή μεσολάβηση για να μπορέσουν να μεταναστεύσουν [9].

Η εξαγγείωση είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που περιλαμβάνει αλληλεπιδράσεις συνδέτη-υποδοχέα, χημειοκίνες και κυκλοφορούντα μη καρκινικά κύτταρα. Οι ιντεγκρίνες, πάλι, διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στον προσδιορισμό των θέσεων στις οποίες συμβαίνει η εξαγγείωση και ο αποικισμός διευκολύνοντας την των CTC [9].

Πολλοί έχουν αναφέρει ότι η εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων συμβαίνει με παρόμοιο τρόπο με τη δια-ενδοθηλιακή μετανάστευση λευκοκυττάρων. Τα τελευταία χρόνια, έχει αποδειχθεί ότι τα καρκινικά κύτταρα προκαλούν προγραμματισμένη νέκρωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας τα μεταστατικά κύτταρα σε εξαγγείωση. Η θεραπεία με τον αναστολέα σερίνης/θρεονίνης-πρωτεϊνικής κινάσης (RIPK)-1-αναστολέας νεκροστατίνης-1 που αλληλοεπιδρά με υποδοχέα ή η ειδική για τα ενδοθηλιακά κύτταρα διαγραφή του RIPK3 μείωσε την ενδοθηλιακή νέκρωση και τη μεταστατική εξαγγείωση [9].

### **2.9.3 Στοχευμένα κυκλοφορούντα καρκινικά κύτταρα**

Ο οργανοτροπισμός αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Paget ως μέρος της υπόθεσης «σπόρων και εδάφους». Η έρευνα για τον καρκίνο του μαστού υποστήριξε αυτή την υπόθεση με τους ερευνητές να διευκρινίζουν τη γενετική βάση για τον αποικισμό του καρκίνου σε μακρινά όργανα. Επιπλέον, το μικροπεριβάλλον του ξενιστή και η προσαρμοστική διαδικασία που υφίστανται τα καρκινικά κύτταρα που εισβάλλουν παίζουν ρόλο στην εξαγγείωση και τον αποικισμό των καρκινικών κυττάρων σε συγκεκριμένες θέσεις. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του μαστού δίνει συχνότερα μεταστάσεις στα οστά, συχνά μετά από μακρά καθυστέρηση, υποδηλώνοντας ότι οι μεταστατικοί σπόροι είναι ανθεκτικοί στη θεραπεία και μπορούν να αναπτυχθούν ξανά. Η ροή ασβεστίου, για παράδειγμα, έχει αναγνωριστεί ως ένας μηχανισμός



διασταύρωσης μεταξύ της οστεογονικής θέσης και των καρκινικών κυττάρων, ο οποίος προάγει την εξέλιξη της οστικής μετάστασης. Ένα άλλο παράδειγμα αφορά ασθενείς με καρκίνο του μαστού μετά τον τοκετό, οι οποίοι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για μετάσταση στο ήπαρ [9].

#### **2.9.4 Αποικισμός καρκινικών κυττάρων**

Τα κυκλοφορούντα κύτταρα που εξαγγειώνονται στο σημείο στόχο αντιμετωπίζονται με σκληρές συνθήκες που καθιστούν δύσκολη την επιβίωση. Ένας αριθμός εκκρινόμενων παραγόντων που προέρχονται από τα ογκοκύτταρα και από τον μυελό των οστών σηματοδοτούν το σχηματισμό του PMN, στον οποίο τα καρκινικά κύτταρα αποικίζονται και αναπτύσσονται. Ωστόσο, οι αλληλεπιδράσεις καρκινικού κυττάρου-κυττάρου ξενιστή είναι επίσης σημαντικές για τον σωστό αποικισμό. Τα ηπατοκύτταρα ελέγχουν τη συσσώρευση των μυελοειδών κυττάρων και την ίνωση εντός του ήπατος και έτσι αυξάνουν την ευαισθησία του ήπατος σε μεταστατικό αποικισμό. Σε μοντέλα ποντικού καρκίνου του παγκρέατος, τα ηπατοκύτταρα επάγουν σηματοδότηση STAT3 με τη μεσολάβηση της IL-6 και αυξάνουν την έκκριση του αμυλοειδούς A1 και A2 (SAA) ορού. Η αναστολή της σηματοδότησης IL-6-STAT3-SAA αποτρέπει τη δημιουργία PMN και αναστέλλει τη μετάσταση στο ήπαρ [9].

Η δημιουργία ενός αγγειακού δικτύου είναι ζωτικής σημασίας για τον σωστό μεταστατικό αποικισμό. Η αγγειακή μίμηση καθοδηγεί την ικανότητα ορισμένων καρκινικών κυττάρων του μαστού να συνεισφέρουν σε απομακρυσμένες μεταστάσεις μέσω της υπερέκφρασης των SERPINE2 και SLPI. Αυτά τα δύο γονίδια υπερεκφράζονται κατά προτίμηση σε ασθενείς με μεταστάσεις πνεύμονα από καρκίνο του μαστού, υποδηλώνοντας τη δυνατότητά τους για μεταστατική εξέλιξη [9].

Τα καρκινικά κύτταρα που αποικίζουν είναι επίσης ικανά να χρησιμοποιούν νευρωνικές οδούς σηματοδότησης για ανάπτυξη και προσαρμογή. Η εγγύτητα των καρκινικών κυττάρων του μαστού με τις νευρωνικές συνάψεις επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να παραβιάζουν τη σηματοδότηση του υποδοχέα N-methyl-D-aspartate για να προωθήσουν την εγκεφαλική μετάσταση. Η πρωτοκαντερίνη 7 είναι μια πρωτεΐνη που προάγει τη συναρμολόγηση των κενών συνδέσεων καρκινικών κυττάρων-αστροκυττάρων που αποτελούνται από κοννεξίνη. Τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν αυτές τις συνδέσεις για να μεταφέρουν τον δεύτερο αγγελιοφόρο cGAMP στα αστροκύτταρα, ενεργοποιώντας τον διεγέρτη της οδού των γονιδίων ιντερφερόνης και παράγοντας φλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IFN $\alpha$  και ο παράγοντας νέκρωσης όγκου. Με τη σειρά τους, αυτοί οι παράγοντες ενεργοποιούν τις οδούς STAT1 και NF- $\kappa$ B στα μεταστατικά κύτταρα του εγκεφάλου, υποστηρίζοντας έτσι την ανάπτυξη του όγκου και τη χημειοθεραπεία [9].

#### **2.10 Αδράνεια καρκινικών κυττάρων**

Εξ ορισμού, η αδράνεια του καρκίνου είναι μια φάση διακοπής της εξέλιξης του που συμβαίνει κατά τη φάση σχηματισμού του πρωτογενούς όγκου ή μετά την εισβολή σε δευτερεύουσες θέσεις. Η μεταστατική αδράνεια συμβαίνει ειδικά λόγω του καθυστερημένου εγκλιματισμού καρκινικών κυττάρων στις δευτερεύουσες θέσεις τους και επηρεάζει μεμονωμένα κύτταρα εισβολής ή ομάδες καρκίνου μετά την κυκλοφορία [9].

Σε πολλούς επιζώντες καρκίνου, τα αδρανή καρκινικά κύτταρα υπάρχουν πολύ μετά τη ριζική αφαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου και πιστεύεται ότι είναι υπεύθυνα για όψιμες υποτροπές. Η αδράνεια χρειάζεται αγγειογενετικό λήθαργο στον οποίο επιτυγχάνεται μια ισορροπία μεταξύ διαιρεμένων και πεθαμένων καρκινικών κυττάρων (με έλλειψη αγγείων) και αδράνεια που προκαλείται από το ανοσοποιητικό, στον οποίο η μάζα του όγκου διατηρείται από την κυτταροτοξικότητα των ανοσοκυττάρων. Μερικοί πιστεύουν ότι το μικροπεριβάλλον του οργάνου-στόχου καθοδηγεί τα CTC να εισέλθουν σε λήθαργο, ενώ άλλοι πιστεύουν ότι οι πρωτογενείς όγκοι προ-κωδικοποιούν μια υπογραφή αδράνειας στα CTC που γίνεται εμφανής μόνο όταν τα CTC εισέρχονται στο μικροπεριβάλλον του ξενιστή. Μια άλλη πιθανή εξήγηση είναι ότι η πρώιμη διάδοση γεννά CTC που ανταποκρίνονται σε σήματα που προκαλούν λήθαργο και εισέρχονται σε λήθαργο στα όργανα-στόχους [9].

### **2.10.1 Μηχανισμοί αδράνειας**

Η ρύθμιση της αδράνειας των καρκινικών κυττάρων περιλαμβάνει αμοιβαία διασταύρωση μεταξύ του περιβάλλοντος και των μηχανισμών που ελέγχουν τα μεταγραφικά προγράμματα. Ο λήθαργος ενός κυττάρου περιγράφει την αναστρέψιμη κατάσταση ηρεμίας στην οποία εισέρχεται το μεταστατικό κύτταρο ως απόκριση σε στρεσογόνα ερεθίσματα, ενώ εκφράζει τον δείκτη πολλαπλασιασμού Ki67. Η μεταβολική ομοιόσταση διατηρείται σε αδρανή κατάσταση μέσω της καθοδικής ρύθμισης δύο από τις πιο καλά μελετημένες οδούς που ενεργοποιούνται κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης, των σηματοδοτικών οδών RAS–MEK–ERK/MAPK και PI3K–AKT, που παίζουν κρίσιμο ρόλο στη ρύθμιση της αδράνειας των καρκινικών κυττάρων [9].

Παράγοντες που εκκρίνονται από το PMN, όπως οι μορφογενετικές πρωτεΐνες των οστών που προέρχονται από μεσεγγυματικά κύτταρα (BMPs) μετατοπίζουν επίσης τα καρκινικά κύτταρα προς τον λήθαργο. Το BMP7 ενεργοποιεί το μεταστατικό κατασταλτικό γονίδιο N-myc ρυθμιζόμενο προς τα κάτω γονίδιο 1 (NDGR1), οδηγώντας σε αύξηση της ενεργοποίησης της p38 MAPK, της έκφρασης p21 του αναστολέα του κυτταρικού κύκλου και της διακοπής του κυτταρικού κύκλου [9].

Οι μοριακές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της σηματοδότησης που προκαλούνται από το μιτογόνο και το στρες είναι ζωτικής σημασίας για τη ρύθμιση της κατάστασης αδράνειας/ενεργοποίησης των μεταστατικών καρκινικών κυττάρων. Η αναλογία της εξωκυτταρικής κινάσης που ρυθμίζεται με σήμα (ERK1/2) προς την p38 MAPK ρυθμίζει τον κυτταρικό κύκλο. Τα υψηλά επίπεδα δραστηριότητας ERK1/2 ευνοούν τον πολλαπλασιασμό, ενώ τα υψηλά επίπεδα της p38 ευνοούν τον λήθαργο. Η αυξημένη δραστηριότητα MAPK της p38 πυροδοτεί την ενεργοποίηση της αποδιπλωμένης πρωτεϊνικής απόκρισης, η οποία αυξάνει τον ενεργοποιητικό παράγοντα μεταγραφής 6, προάγοντας έτσι την επιβίωση των κυττάρων. Αυτές οι παρατηρήσεις υποστηρίζουν την ιδέα ότι η ενεργοποίηση των μονοπατιών σηματοδότησης στρες προκαλεί μια παρατεταμένη κατάσταση ηρεμίας που συνδέεται με την αδράνεια [9].

### **2.10.2 Από αδράνεια στην ενεργοποίηση**

Τα καρκινικά κύτταρα εισέρχονται σε μια κατάσταση λανθάνουσας κατάστασης και αργής διαίρεσης αναστέλλοντας μια οδό σηματοδότησης που καθοδηγείται από την

πρωτεΐνη WNT. Επιπλέον, αυτά τα κύτταρα εμφανίζουν αυξημένα επίπεδα των γονιδίων των βλαστοκυττάρων SRY-box (SOX)-2 και SOX9, τα οποία επιτρέπουν την ανάπτυξη νέων όγκων εάν υπάρχουν ορισμένες συνθήκες. Για να μειωθεί η ικανότητα του ανοσοποιητικού συστήματος να τα αναγνωρίσει, αυτά τα αδρανοποιημένα καρκινικά κύτταρα μειώνουν την έκφραση των μορίων που αναγνωρίζουν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αποφύγουν μια ανοσολογική απόκριση έως ότου οι συνθήκες επιτρέψουν την ανάπτυξη μετάστασης. Η επίμονη φλεγμονή του οργάνου ξενιστή και η συμπληρωματική εγκατάσταση ουδετερόφιλων εξωκυτταρικών παγίδων μπορεί να μετατρέψουν τα αδρανοποιημένα καρκινικά κύτταρα σε επιθετικές μεταστάσεις. Άλλοι πιστεύουν ότι η μετατόπιση από τον λήθαργο στην ενεργοποίηση συμβαίνει σε σχέση με τον οργανοτροπισμό, υποδεικνύοντας ότι το μικροπεριβάλλον του ξενιστή παίζει ρόλο στην αφύπνιση των κυττάρων από την αδρανοποιημένη τους κατάσταση. Το πιο σημαντικό, έχει διαπιστωθεί ότι τα υψηλά επίπεδα ERK1/2 σε σχέση με το p38 MAPK προάγουν την επανενεργοποίηση [9].

### **2.11 Θεραπευτική διαχείριση μετάστασης**

Οι καταστολείς των μεταστάσεων αναστέλλουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό του καρκίνου στη μεταστατική θέση χωρίς να επηρεάζουν τον πρωτοπαθή όγκο. Στοχεύουν σε ογκογόνες οδούς και πρωτεΐνες που εμπλέκονται στην εισβολή και στον τελικό μεταστατικό αποικισμό. Για παράδειγμα, η πρωτεΐνη αγκύρωσης της Α-κινάσης 8 είναι ένας ρυθμιστικός παράγοντας που καταστέλλει τη μετάσταση του EMT και του καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, τα miRNAs που καταστέλλουν τα ογκογονίδια και αναστέλλουν τη ογκογονική σηματοδότηση έχουν αναγνωρισθεί και διερευνηθεί ως πιθανοί βιοδείκτες και στόχοι μετάστασης [9].

Συνολικά, η μετάσταση είναι μια πολύπλοκη πρόκληση που απαιτεί περισσότερους από έναν θεραπευτικούς παράγοντες για αποτελεσματική αναστολή. Επομένως, η υιοθέτηση του μοντέλου συνδυαστικής θεραπείας και η στόχευση πολλαπλών οδών ταυτόχρονα φαίνεται να είναι το κλειδί για την αντιμετώπιση των σημαντικών γονιδιωματικών και φαινοτυπικών αλλοιώσεων που παρουσιάζονται από τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα [9].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3<sup>ο</sup> Ογκολογικές θεραπείες

### 3.1 Εισαγωγή

Η χημειοθεραπεία, η στοχευμένη θεραπεία, η ανοσοθεραπεία, η χειρουργική αφαίρεση και η ακτινοθεραπεία είναι οι πιο συνηθισμένοι τύποι θεραπειών για τον καρκίνο. Η ιστορία της χημειοθεραπείας ξεκίνησε στις αρχές του 20ου αιώνα, αλλά η χρήση της στη θεραπεία του καρκίνου ξεκίνησε τη δεκαετία του 1930 [10].

Ο όρος «χημειοθεραπεία» επινοήθηκε από τον Γερμανό επιστήμονα Paul Ehrlich, ο οποίος είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους αλκυλιωτικούς παράγοντες και ο οποίος βρήκε τον όρο για να περιγράψει τη χημική θεραπεία της νόσου. Κατά τον Πρώτο και τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο, παρατηρήθηκε ότι οι στρατιώτες που εκτέθηκαν σε αέριο μουστάρδας ή μουστάρδας του θείου παρουσίασαν μειωμένα επίπεδα λευκοκυττάρων. Αυτό οδήγησε στη χρήση μιας της μουστάρδας αζώτου ως του πρώτου παράγοντα χημειοθεραπείας για τη θεραπεία των λεμφωμάτων, μια θεραπεία που χρησιμοποιήθηκε από τον Gilman το 1943 [10].

Τα επόμενα χρόνια, συντέθηκαν αλκυλιωτικά φάρμακα όπως η κυκλοφωσφαμίδη και η χλωραμβουκίλη για την καταπολέμηση του καρκίνου [10].

Οι Kille και Farber σχεδίασαν ανταγωνιστές φυλλικού οξέος όπως η αμινοπτερίνη και η αμεθοπτερίνη, οδηγώντας στην ανάπτυξη της μεθοτρεξάτης, η οποία το 1948 πέτυχε ύφεση της λευχαιμίας στα παιδιά [10].

Ο Eliou και ο Hitchings ανέπτυξαν και την 6-μερκαπτοπουρίνη το 1951 για τη θεραπεία της λευχαιμίας. Η Heidelberger ανέπτυξε ένα φάρμακο για συμπαγείς όγκους, την 5-φθοροουρακίλη (5-FU), η οποία είναι μέχρι σήμερα ένας σημαντικός παράγοντας χημειοθεραπείας κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου, της κεφαλής και του τραχήλου. Εκείνη την εποχή, τα φάρμακα μονοθεραπείας πέτυχαν μόνο σύντομη ανταπόκριση σε ορισμένους τύπους καρκίνου. Μέχρι το 1958, αναφέρθηκε ο πρώτος τύπος καρκίνου που θεραπεύτηκε με χημειοθεραπεία, το χοριοκαρκίνωμα. Κατά τη δεκαετία του 1960, οι κύριοι στόχοι ήταν οι αιματολογικοί καρκίνοι. Αναπτύχθηκαν καλύτερες θεραπείες, με αλκαλοειδή από τη βίνκα (*Vinca rosea*) και την προκαρβαζίνη που εφαρμόζονται στη λευχαιμία και τη νόσο του Hodgkin. Στη δεκαετία του 1970, η προχωρημένη νόσος Hodgkin κατέστη ιάσιμη με χημειοθεραπεία χρησιμοποιώντας το πρωτόκολλο MOMP που συνδυάζει μουστάρδα αζώτου-αλκυλιωτικό με βινκριστίνη-αντιμιτωτικό, μεθοτρεξάτη-αντιμεταβολίτη και πρεδνιζόνη και το πρωτόκολλο MOPP που περιείχε προκαρβαζίνη αλλά όχι μεθοτρεξάτη. Ασθενείς με διάχυτο λέμφωμα μεγάλων Β-κυττάρων υποβλήθηκαν σε θεραπεία με την ίδια θεραπεία και, το 1975, αναφέρθηκε μια θεραπεία για προχωρημένο διάχυτο λέμφωμα Β-λεμφοκυττάρων με χρήση του πρωτοκόλλου C-MOPP, το οποίο αντικατέστησε τη μουστάρδα αζώτου με την κυκλοφωσφαμίδη-αλκυλιωτικό [10].

Η χειρουργική επέμβαση και η ακτινοθεραπεία ήταν η βάση για τη θεραπεία συμπαγούς όγκου στη δεκαετία του 1960. Υπήρξαν μερικές ελπιδοφόρες δημοσιεύσεις σχετικά με τη χρήση της επικουρικής χημειοθεραπείας (adjuvant chemotherapy) μετά από ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση για τη θεραπεία ασθενών με καρκίνο. Ο καρκίνος του μαστού ήταν ο πρώτος τύπος ασθένειας στον οποίο επιτεύχθηκαν θετικά αποτελέσματα με επικουρική θεραπεία, καθώς και το πρώτο παράδειγμα πολυτροπικής

θεραπείας, μια στρατηγική που χρησιμοποιείται σήμερα για τη θεραπεία πολλών τύπων όγκων. Στα τέλη της δεκαετίας του 1960, η χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας άλλαξε την έννοια της τοπικής θεραπείας. Σημειώθηκε σημαντική πρόοδος το 1978, όταν επιτεύχθηκαν υψηλότερα ποσοστά ίασης του μεταστατικού καρκίνου με συνδυασμό σισπλατίνης, βλεομυκίνης και βινβλαστίνης. Η εμπειρία με την πολυχημειοθεραπεία στον αιματολογικό καρκίνο έφερε στο φως το γεγονός ότι διαφορετικά φάρμακα δρουν κατά των καρκινικών κυττάρων σε διαφορετικές φάσεις του κυτταρικού τους κύκλου. Ένα από τα φαρμακευτικά σχήματα συμπαγούς όγκου ήταν το CMF (cytoxan, methotrexate και fluorouracil), μια τυπική θεραπεία για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού για περισσότερα από 30 χρόνια. Η κατανόηση των μοριακών αλλαγών στα καρκινικά κύτταρα αναπτύχθηκε γρήγορα μετά τη δεκαετία του 1970. Ως αποτέλεσμα, πολυάριθμα φάρμακα με διάφορους μηχανισμούς δράσης εισήχθησαν κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980 [10].

Οι μετέπειτα πρόοδοι και εξελίξεις οδήγησαν σε μια πρώτη μορφή στοχευμένης θεραπείας, στη λιποσωμική θεραπεία, κατά την οποία τα φάρμακα εγκλείονται σε λιποσώματα (λιπιδικά κυστίδια), μειώνοντας ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες της χημειοθεραπείας, όπως η καρδιοτοξικότητα, ενώ παράλληλα μπορεί να παρουσιάζουν και μια εκλεκτικότητα σε ορισμένες μορφές όγκων ανάλογα με τη δομή του λιποσώματος. Παραδείγματα λιποσωμικών φαρμάκων περιλαμβάνουν τη λιποσωμική δοξορουβικίνη και τη δαουνορουβικίνη, ένα από τα πρώτα βήματα στις προσεγγίσεις που βασίζονται στη νανοτεχνολογία [10].

Η δεκαετία του 1990 πυροδότησε την έναρξη της στοχευμένης χημειοθεραπείας (Targeted Therapy) με τον έλεγχο για συγκεκριμένους κρίσιμους μοριακούς στόχους. Αυτές οι πρόοδοι στη σύγχρονη χημειοθεραπεία και οι μελέτες για τη γενετική και τη μοριακή βιολογία συνέβαλαν στη συνεχιζόμενη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας [10].

Τα δεδομένα από την αλληλουχία του γονιδιώματος υποδηλώνουν ότι πολλές δυσλειτουργίες που σχετίζονται με τον καρκίνο θα μπορούσαν να οφείλονται στην ανώμαλη λειτουργία ορισμένων πρωτεϊνικών κινασών [10].

Μια από τις σημαντικές φαρμακολογική εξελίξεις της τελευταίας 15ετίας ήταν η ανάπτυξη αναστολέων κινάσης. Οι πρώτοι όγκοι που στοχεύτηκαν με φάρμακα που εγκρίθηκαν από τον FDA (Food and Drug Administration) και τον EMEA (European Medicines Agency, Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων) ήταν ο καρκίνος των νεφρών, ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος και οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού. Τα τελευταία χρόνια, πολυάριθμοι συγκεκριμένοι όγκοι έχουν δοκιμαστεί με διάφορους αναστολείς κινάσης και υπάρχει μια τάση συνδυασμού της χημειοθεραπείας με αυτές τις νέες στοχευμένες θεραπείες [10].

### **3.2 Ακτινοθεραπεία**

Μετά την ανακάλυψη των ακτίνων X το 1895, από τον Wilhelm Conrad Röntgen από τη Γερμανία, εκτιμήθηκε για πρώτη φορά η κλινική χρησιμότητά τους, ως μέσο θεραπείας του καρκίνου. Μαζί με τη χειρουργική επέμβαση και τη χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία παραμένει μια σημαντική μέθοδος που χρησιμοποιείται στη θεραπεία του καρκίνου, καθώς είναι μια υψηλού κόστους θεραπεία μεμονωμένης μορφής που

αντιπροσωπεύει μόνο το 5% του συνολικού κόστους της φροντίδας του καρκίνου. Επιπλέον, περίπου το 50% όλων των ασθενών με καρκίνο θα λάβουν ακτινοθεραπεία κατά τη διάρκεια της ασθένειάς τους με εκτίμηση ότι η ακτινοθεραπεία συμβάλλει περίπου στο 40% της θεραπείας [11].

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4<sup>ο</sup> Συστηματική ογκολογική θεραπεία**

### **4.1 Κλασσική χημειοθεραπεία**

Τρεις διαφορετικές τάξεις συμβατικών αντινεοπλασματικών φαρμάκων μπορούν να διακριθούν ανάλογα με τη δράση τους στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA):

- μόρια που δρουν στη σύνθεση ή και μεταγραφή του DNA (αντιμεταβολίτες).
- μόρια με άμεση δράση στο DNA, που ονομάζονται αλληλεπιδραστικοί παράγοντες DNA (αλκυλιωτικοί παράγοντες, παράγοντες ενδοπαρεμβολής και αναστολείς τοποϊσομεράσης)
- μόρια με δράση στη μίτωση (αντιμιτωτικοί).

[12]

#### **4.1.1 Αντιμεταβολίτες**

Οι αντιμεταβολίτες ανήκουν σε μια από τις παλαιότερες οικογένειες αντινεοπλασματικών φαρμάκων. Περιλαμβάνουν μόρια, όπως η μεθοτρεξάτη και πιο πρόσφατες ενώσεις όπως η γεμισιταβίνη. Σε όλες τις περιπτώσεις, ο μηχανισμός δράσης αυτών των ενώσεων είναι η εμπόδιση της αντιγραφής ή και μεταγραφής του DNA. Οι αντιμεταβολίτες αναστέλλουν τη σύνθεση των συστατικών του DNA δρώντας ως ανταγωνιστές των φυσικών μεταβολιτών [12].

Είναι χημικά δομικά ανάλογα βάσεων πουρίνης ή πυριμιδίνης (παρόμοια με τις νουκλεοβάσεις ή τους νουκλεοζίτες) και τα φολικά ανάλογα (αναστολή της σύνθεσης νουκλεϊκού οξέος), τα οποία «ξεγελούν» το DNA ή τη δεϋδροφολλική αναγωγή π.χ. μεθοτρεξάτη (μεταβολισμός φολλικού οξέος) και έτσι αναστέλλουν τη σύνθεση DNA καρκινικών και φυσιολογικών κυττάρων [12].

#### **Φολικά ανάλογα**

Στόχοι αυτών των ενώσεων είναι τα φολικά ένζυμα που εμπλέκονται στη σύνθεση αζωτούχων βάσεων. Ο πρώτος ανταγωνιστής του φολικού οξέος, δηλαδή η αμινοπτερίνη, ανακαλύφθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '40 για τη θεραπεία της παιδικής λευχαιμίας. Αντικαταστάθηκε γρήγορα από έναν λιγότερο δραστικό αλλά και λιγότερο τοξικό παράγοντα, την αμεθοπτερίνη, επίσης γνωστή ως μεθοτρεξάτη, η οποία χρησιμοποιείται ακόμη εκτενώς 70 χρόνια μετά την ανακάλυψή της (για τη θεραπεία οστεοσαρκωμάτων, οξείων λεμφοβλαστικών λευχαιμιών, νόσου Hodgkin, μαστού, ουροδόχου κύστης, πνεύμονα καρκίνους). Στη δεκαετία του '90, εμφανίστηκαν νέα φολικά ανάλογα, συμπεριλαμβανομένης της ραλιτιρεξίδης και της πεμετρεξίδης, με στόχο την πρόληψη της αντοχής και της τοξικότητας στη μεθοτρεξάτη [12].

Αυτά τα μόρια με δομή κλειστή προς αυτή του φολικού οξέος χαρακτηρίζονται από την παρουσία δύο ομάδων καρβοξυλικού οξέος. Στη συνέχεια, η διαλυτότητά τους εξαρτάται από το pH του διαλύματος. Με τιμές pKa των ομάδων καρβοξυλικού οξέος μεταξύ 3,3 (πεμετρεξίδη) και 4,7 (μεθοτρεξάτη), απαιτούνται ουδέτερα ή βασικά διαλύματα για τη διαλυτοποίησή τους. Η παρουσία ενός ασύμμετρου άνθρακα αποτελεί μια άλλη ιδιότητα των φολικών αναλόγων. Η S-μεθοτρεξάτη, η S-remetrexed και η S-raltitrexed είναι δραστικές μορφές, ενώ οι R-μορφές θεωρούνται ως προσμίξεις [12].

### **Ανάλογα πυριμιδίνης**

Όπως υποδηλώνει το όνομα, αυτές οι ουσίες έχουν δομικές ομοιότητες με τις ενδογενείς βάσεις πυριμιδίνης (θυμίνη, κυτοσίνη και ουρακίλη). Οι πρώτες ενώσεις, που αναπτύχθηκαν στη δεκαετία του '50, ήταν ένα μόριο ουρακίλης με άτομο φθορίου σε θέση 5, που ονομάζεται 5-φθοροουρακίλη ή 5FU. Αυτή η ουσία παραμένει το πιο συνταγογραφούμενο μόριο στην ογκολογία και η κύρια ένδειξη της είναι η θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου [12].

Ανακαλύφθηκε στα τέλη της δεκαετίας του '50 / αρχές της δεκαετίας του '60, μετά από μελέτη για θαλάσσια σφουγγάρια, η cytarabine ανοίγει το δρόμο για μια σειρά αναλόγων κυτιδίνης (νουκλεοσίδη κυτοσίνης). Το 1964, παρασκευάστηκε η αζακιτιδίνη της οποίας η δομή διέφερε από την παρουσία ενός επιπλέον ατόμου αζώτου στη θέση 5 του πυρήνα της κυτοσίνης. Μόλις τη δεκαετία του '90 εμφανίστηκε η γεμισταβίνη στο οπλοστάσιο των αντινεοπλασματικών φαρμάκων, που συντέθηκαν μια δεκαετία νωρίτερα από την Eli Lilly Laboratories [12].

### **Ανάλογα πουρίνης**

Όπως τα ανάλογα πυριμιδίνης, τα ανάλογα πουρίνης ενσωματώνονται σε κυτταρικά συστατικά για να ματαιώσουν τη σύνθεση νουκλεϊκών οξέων. Οι δομές τους είναι προσομοιάζουν με ενδογενείς βάσεις πουρινών. Μπορούν να διακριθούν δύο γενιές ενώσεων: ανάλογα αζωτούχων βάσεων (6-μερκαπτοπουρίνη, 6-θειογουανίνη και αζαθειοπρίνη) και ανάλογα νουκλεοσιδίων (φλουδαραμπίνη, κλαδριβίνη και κλοφαραβίνη). Η πρώτη γενιά εμφανίστηκε στη δεκαετία του '50 μετά από μια μελέτη περισσότερων από 100 αναλόγων πουρίνης που αποκάλυψε την ανασταλτική δράση στη σύνθεση DNA ενώσεων γουανίνης και υποξανθίνης με θείο σε θέση 6 αντί για άτομο οξυγόνου. Η 6-μερκαπτοπουρίνη και η 6-θειογουανίνη χρησιμοποιούνται κυρίως για τη θεραπεία της λευχαιμίας, ενώ η αζαθειοπρίνη (προφάρμακο 6-μερκαπτοπουρίνης) χρησιμοποιείται για τη μυελοκατασταλτική της δράση.

Παρά τις σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες τους (μυελοκαταστολή και έντονες γαστρεντερικές διαταραχές) και την αντικαρκινική τους δράση που υπόκεινται σε μεγάλη διακύμανση μεταξύ των ατόμων (μεταβολική οδός από ένα πολυμορφικό ένζυμο: μεθυλοτρανσφεράση θειοπουρίνης (TPMT)), αυτές οι τρεις ουσίες εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται πολύ. Στη δεκαετία του '80, ανακαλύφθηκαν δύο επιπλέον μόρια (fludarabine και cladribine) και χρησιμοποιήθηκαν δέκα χρόνια αργότερα ως μοντέλο για τη σύνθεση της κλοφαραβίνης, ενός πιο σταθερού και ενεργού μορίου. Αυτή η δεύτερη γενιά αναλόγων πουρινών χρησιμοποιείται σήμερα κατά της λευχαιμίας [12].

## 4.1.2 Διαδραστικοί παράγοντες DNA

### 4.1.2.1 Αλκυλιωτικοί παράγοντες

Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες αντιπροσωπεύουν την παλαιότερη οικογένεια αντινεοπλασματικών φαρμάκων με την εισαγωγή της χλωρομεθίνης στα τέλη της δεκαετίας του '40. Αυτή η οικογένεια προήλθε από το αέριο μουστάρδας, το οποίο χρησιμοποιήθηκε ως χημικό όπλο κατά τον Α' Παγκόσμιο Πόλεμο. Η παρατήρηση ότι εμφανίζεται απλαστική αναιμία με σοβαρά εγκαύματα, λίγες μέρες μετά την έκθεση, ήταν το σημείο εκκίνησης για την αναζήτηση αντικαρκινικών φαρμάκων με πρόμοιες δομές. Οι αλκυλιωτικοί παράγοντες είναι οργανικές ενώσεις με μία ή περισσότερες ηλεκτρονιόφιλες ομάδες που αντιδρούν με την πυρηνόφιλη ομάδα των νουκλεοβάσεων της διπλής έλικας του DNA, με ενσωμάτωση αλκυλομάδων. Σήμερα, επτά κατηγορίες αλκυλιωτικών παραγόντων μπορούν να διακριθούν:

- Ανάλογα αζωτούχων μουστάρδων
- Οξαζοφωσφορίνες
- Αιθυλενο-μίνες
- Νιτροζουρίες
- Αλκυλοσουλφονικά
- Τριαζίνες και υδραζίνες
- Παράγωγα πλατίνας.

[12]

#### **Ανάλογα αζωτούχων μουστάρδων**

Τα ανάλογα μουστάρδας αζώτου χαρακτηρίζονται από την παρουσία δις (2-χλωροαιθυλ) αμινομάδων που δημιουργούν ένα ιόν αζιριδίου το οποίο συνδέεται κατά προτίμηση με το άτομο αζώτου στη θέση 7 της γουανίνης.

Δεδομένης της υψηλής αντιδραστικότητας και, κατά συνέπεια, της αστάθειας στο διάλυμα, οι μουστάρδες αζώτου γενικά χορηγούνται από το στόμα. Μόνο χλωρομεθίνη και μελφαλάνη χορηγούνται ενέσιμα. Για να ξεπεραστεί η αστάθειά τους στο νερό, τα ενέσιμα σκευάσματα είναι ξηρές μορφές που πρέπει να διαλυτοποιηθούν αμέσως πριν τη χορήγηση. Έτσι, η υδρόλυση του μορίου σε υδατικά μέσα (οι χλωριούχες ομάδες αντικαθίστανται από ομάδες υδροξυλίου από το νερό), που οδηγεί σε μια ανενεργή ένωση, είναι περιορισμένη [12].

Η ανάλυση των αναλόγων αζωτούχων μουστάρδων ήταν πολύ δύσκολη λόγω της αστάθειάς τους. Η χλωρομεθίνη αναλύεται συνήθως με LC-UV μετά από ένα στάδιο παραγωγοποίησης που οδηγεί σε μια σταθερή και ανιχνεύσιμη με υπεριώδη ακτινοβολία ένωση. Τα προϊόντα που προκύπτουν από την υδρόλυση της χλωρομεθίνης προσδιορίστηκαν είτε με LC-MS είτε με GC-MS σε βιολογικές μήτρες [12].



## Οξαζοφωσφορίνες

Οι ενώσεις οξαζοφωσφορίνης εμφανίστηκαν στη δεκαετία του '50 και είναι σαφώς λιγότερο αντιδραστικές από τις μουστάρδες αζώτου. Προήλθαν από μια ιδέα σχεδιασμένη για να καλύψει χημικά την υψηλή αντιδραστικότητα της δραστικής ένωσης μέχρι τον στόχο της (κύτταρο όγκου), όπου συγκεκριμένα ένζυμα ήταν υπεύθυνα για τη μετατροπή στη δραστική μορφή (165). Πράγματι, ο δεσμός αζώτου-φωσφόρου δεν επιτρέπει τον άμεσο ιονισμό της ομάδας δις(2-χλωροαιθυλίου). Η ενεργοποίηση, συμπεριλαμβανομένου του ανοίγματος ετεροκυκλίου που προκύπτει από την οξείδωση του άνθρακα στην 4-θέση και το σχηματισμό της χλωραιθυλαζιρίνης που είναι υπεύθυνη για την αλκυλίωση του DNA, πραγματοποιείται από κυτοχρώματα P450. Οι δύο αιχμές του δόρατος των οξαζοφωσφορινών είναι η κυκλοφωσφαμίδη και η ιφωσφαμίδη των οποίων οι ενδείξεις είναι πολλαπλές (καρκίνοι αίματος, σαρκώματα, καρκίνοι μαστού) [12].

## Αιθυλενο-ιμίνες

Τα μόρια ιμινών αιθυλενίου περιέχουν έναν ή περισσότερους δακτυλίους αζιριδίνης που οδηγεί στο σχηματισμό ενός ιόντος αζιριδίνιου που είναι υπεύθυνο για την αλκυλιωτική δράση των ενώσεων (όπως οι μουστάρδες αζώτου). Η απουσία φορτίου στον δακτύλιο αζιριδίνης καθιστά αυτά τα μόρια λιγότερο αντιδραστικά από τις μουστάρδες αζώτου. Η πρώτη ένωση αυτής της υποοικογένειας, που ονομάζεται *thiotepa*, ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του '50 (196). Οι κύριες ενδείξεις του είναι οι καρκίνοι των ωοθηκών, του μαστού και της ουροδόχου κύστης, αλλά εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ελάχιστα. Το άλλο σημαντικό μόριο που ανήκει σε αυτή την υποοικογένεια είναι η μυτομυκίνη C, ένα αντιβιοτικό που παράγεται από ένα βακτήριο (*Streptomyces caespitosus*) που ανακαλύφθηκε επίσης στα τέλη της δεκαετίας του '50 (197). Είναι ανενεργό και απαιτεί ενζυματική αναγωγή για να προκαλέσει το άνοιγμα του δακτυλίου αζιριδίνης για να ληφθεί το αλκυλιωτικό μόριο. Η μυτομυκίνη C χρησιμοποιείται κυρίως για τη θεραπεία καρκίνων του πεπτικού συστήματος [12].

## Παράγωγα πλατίνας

Όλες οι ενώσεις που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία αντινεοπλασματικών φαρμάκων περιέχουν ένα άτομο λευκοχρύσου σε κατάσταση οξείδωσης II, το οποίο σχηματίζει σύμπλοκο με τις αλκυλιωτικές ομάδες [12].

### 4.1.2.2 Παράγοντες ενδοπαρεμβολής, αναστολείς τοποϊσομερασών

#### Παράγοντες ενδοπαρεμβολής

Φέρουν άκαμπτο συμπυκνωμένο αρωματικό σύστημα (τριών ή και παραπάνω δακτυλίων) και πλευρικές αλυσίδες που συχνά είναι αμινο-αλκανάμιδο ομάδες. Το αρωματικό συμπυκνωμένο σύστημα ενδοπαρεμβάλεται στο δίκλωνο DNA, οι πλευρικές ομάδες-αλυσίδες συνδέονται με τους κλώνους του DNA και έτσι ακινητοποιείται η περιοχή του DNA, στην οποία ενδοπαρεμβάλεται το φάρμακο. Επίσης έχουν συντεθεί συνδυαστικά μόρια, δηλαδή μόρια τα οποία είναι και παράγοντες ενδοπαρεμβολής και φέρουν αλκυλιωτικές ομάδες [13,14,15,16,17,18,19].

#### Αναστολείς τοποϊσομερασών I και II

## Καμπτοθεκίνες

Οι καμπτοθεκίνες απομονώθηκαν από τον κορμό του δέντρου *Camptotheca acuminata* και αναστέλλουν την τοποϊσομεράση I.

Οι τοποτεκάνη και η ιρινοτεκάνη είναι ημισυνθετικά και υδατοδιαλυτά παράγωγα των καμπτοθεκινών, τα οποία αναστέλλουν την τοποϊσομεράση I. Η τοποτεκάνη αναστέλλει αυτή την διαδικασία μέσω της σύνδεσής της με το σύμπλοκο DNA-τοποϊσομεράση I [20].

## Φυτικά παράγωγα-αναστολείς τοποϊσομεράσης II

Ημισυνθετικά παράγωγα του φυτικού αλκαλοειδούς ποδοφυλλοτοξίνη, η οποία προέρχεται από τη ρίζα του φυτού μανδραγόρας (*Podophyllum peltatum*). Η τοποϊσομεράση II βρίσκεται σε δυο ισομορφές: την τοποϊσομεράση IIα και IIβ. Οι τοποϊσομεράσες τύπου II διαθέτουν παρόμοιο μηχανισμό δράσης παρά το γεγονός ότι εμφανίζουν αρκετές δομικές διαφορές. Σε αντίθεση με την τοποϊσομεράση I, η τοποϊσομεράση II προκαλεί ρήξη και στους δύο κλώνους του DNA και καταλύει το πέρασμα ενός άλλου δίκλωνου τμήματος DNA μέσα από το σημείο εγκοπής. Η ιδιότητα της τοποϊσομεράσης II να προκαλεί δίκλωνες ρήξεις στο DNA, την καθιστά ικανή να συμμετέχει σε πολυπλοκότερες διεργασίες, όπου συμμετέχουν τμήματα DNA τα οποία μπορεί να είναι είτε γραμμικά είτε και κυκλικά. Η δράση της τοποϊσομεράσης II, είναι απαραίτητη στην περίπτωση που υπάρχουν δύο διχάλες αντιγραφής, οι οποίες συναντώνται κατά την εξέλιξη της διαδικασίας της αντιγραφής. Η τοποϊσομεράση II συμμετέχει και στη διαδικασία της μεταγραφής [20].

### 4.1.2.3 Αντιμιτωτικοί παράγοντες

#### Αλκαλοειδή *Vinca*

Οι αντινεοπλασματικές ιδιότητες των αλκαλοειδών της Μαδαγασκάρης-Αλκαλοειδών *Vinca* (*Catharanthus roseus*) ανακαλύφθηκαν κατά τη διάρκεια έρευνας σχετικά με τη χρήση του ως αντιδιαβητικού από τους κατοίκους της περιοχής. Έτσι, τα πρώτα αντικαρκινικά αλκαλοειδή που εξήχθησαν από τα φύλλα του φυτού ήταν η βινβλαστίνη το 1958 και η βινκριστίνη τρία χρόνια αργότερα. Αυτά τα δύο μόρια αποτελούνταν από έναν πυρήνα καθαρανθίνης και έναν πυρήνα βινδολίνης. Η χαμηλή φυσική αφθονία αυτών των ενώσεων (μερικά ppm στα φύλλα), το πλήθος των διαφορετικών αλκαλοειδών που υπάρχουν στα φύλλα και η τοξικότητά τους (νευροτοξικότητα για τη βινκριστίνη και μυελοκαταστολή για τη βινμπλαστίνη), έχουν ενθαρρύνει τις μελέτες για τη σύνθεση δομικών αναλόγων. Το τελευταίο δημιούργησε δύο ημι-συνθετικά μόρια: τη βιντεσίνη και τη βινορελβίνη τη δεκαετία του '80. Πρόσφατα, εμφανίστηκε επίσης ένα φθοριωμένο παράγωγο, δηλαδή η βινφλουνίνη, που είναι ένα μόριο κοντά στη βινορελβίνη, αλλά με δύο άτομα φθορίου σε θέση 20' και έναν απλό δεσμό 3'-4'. Σήμερα, τα αλκαλοειδή της βίνκας χρησιμοποιούνται στη θεραπεία λευχαιμιών, λεμφωμάτων και ορισμένων συμπαγών όγκων. Έχουν αντιμιτωτική δράση, αναστέλλοντας τον πολυμερισμό της τοβουλίνης [12].

## Παράγωγα ταξάνων

Αρχικά λαμβάνονταν από τον κορμό των φυτών *Taxus bacatta*, *Taxus brevifolia* (Ταξόλη). Στην ομάδα περιλαμβάνεται η πακλιταξέλη και τα ημισυνθετικά παράγωγα δοσεταξέλη και καμπαζίταξέλη. Συνδέονται αναστρέψιμα με την τοβουλίνη. Σχηματίζουν σταθερό σύμπλοκο με τους μικροσωληνίσκους και πρακαλούν αναστολή της μίτωσης. Χαρακτηρίζονται και δηλητήρια της μίτωσης [12].

## 4.2 Στοχευμένη θεραπεία

### Αναστολείς κινασών

Οι αναστολείς τυροσινικής κινάσης έχουν ως στόχο την αναστολή των ενζύμων κινάσης τυροσίνης (TK). Τα ένζυμα TK καταλύουν τη μεταφορά φωσφορικών σε πρωτεΐνες από την τριφωσφορική αδενοσίνη (ATP) και παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση των κυττάρων όπως ο πολλαπλασιασμός, η επιβίωση, η μετανάστευση και η διαφοροποίηση. Οι αναστολείς TK αντιδρούν με μεμβρανικά (ενδοκυτταρικά) μέρη ή κυτταροπλασματικά ένζυμα, τα οποία επάγουν τη διάχυση του μορίου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης. Οι αναστολείς TK χρησιμοποιούνται στην ογκολογία όταν η στοχευόμενη TK ενεργοποιείται από μετάλλαξη και είναι υπεύθυνοι για την εξέλιξη του όγκου. Το Imatinib ήταν ο πρώτος αναστολέας TK που χρησιμοποιήθηκε ως αντικαρκινικός παράγοντας. Το imatinib που ανακαλύφθηκε τη δεκαετία του '90 προήλθε από την ανάπτυξη φαρμάκων με βάση τον στόχο (την πρωτεΐνη bcr-abl). Αντιστοιχούσε στη 2-φαινυλαμινοπυριμιδίνη στην οποία έχουν προστεθεί ομάδες μεθυλίου και βενζαμιδίου για τη βελτίωση της αλληλεπίδρασης με την πρωτεΐνη. Το imatinib ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας. Δύο ανάλογα εμφανίστηκαν αργότερα στην αγορά για την αντιμετώπιση των φαινομένων αντοχής και δυσανεξίας: το dasatinib και το nilotinib. Η λαπατινίμπη και η ερλοτινίμπη, που δρουν στους υποδοχείς του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), κυκλοφόρησαν στο εμπόριο τη δεκαετία του 2000 για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και ορισμένων καρκίνων του πνεύμονα, αντίστοιχα. Το Sunitinib, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία καρκίνων του γαστρεντερικού και του νεφρού, ολοκλήρωσε την οικογένεια των αναστολέων TK στοχεύοντας τους υποδοχείς του αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα (VEGFR) [12, 21].

### Αναστολείς πρωτεασώματος

Η σύνθεση της δεκαετίας του '90, η μόνη αντιπροσωπευτική ένωση αυτής της αντικαρκινικής οικογένειας είναι η βορτεζομίμπη (Εικόνα 14). Η βορτεζομίμπη επηρεάζει την ικανότητα των καρκινικών κυττάρων (κύτταρα μυελώματος) να αλληλεπιδρούν με το μικροπεριβάλλον του μυελού των οστών και έτσι προάγει τον κυτταρικό θάνατο μέσω της ανασταλτικής της δράσης στο πρωτεάσωμα (ένα πρωτεϊνικό σύμπλεγμα που αποδομεί τις πρωτεΐνες). Η βορτεζομίμπη παράγεται ως τριμερές βορονικού ανυδρίτη. Τα σκευάσματα έχουν τη μορφή λυοφιλοποιημένων προϊόντων (που περιέχουν επίσης μαννιτόλη). Η μαννιτόλη αντιδρά με τη βοροξίνη για να σχηματίσει έναν σταθερό μονομερή διεστέρα που υδρολύεται στο στάδιο της ανασύστασης (προσθήκη 0,9% NaCl) στη βορτεζομίμπη (ενεργό βορικό οξύ). Η βορτεζομίμπη χρησιμοποιείται κυρίως στη θεραπεία πολλαπλών μυελωμάτων [12].

### Αναστολείς mTOR

Ανακαλύφθηκε πριν από περισσότερα από 30 χρόνια, το σιρόλιμους (ή ραπαμυκίνη) είναι μια μακρολίδη που παράγεται από το *Streptomyces hygroscopicus* και αρχικά χρησιμοποιήθηκε ως ανοσοκατασταλτικό. Στα τέλη της δεκαετίας του '90 ξεκίνησε η χρήση στην ογκολογία. Η δράση του εστιάζεται σε μια ενδοκυτταρική κινάση σερίνης/θρεονίνης (mTOR για θηλαστικό στόχο της ραπαμυκίνης), που είναι ένα ένζυμο που εμπλέκεται σε διάφορες κυτταρικές διεργασίες όπως η αγγειογένεση, η μεταβολική ρύθμιση, ο κυτταρικός κύκλος και η απόπτωση. Αυτό το πρωτεϊνικό σύμπλεγμα εμπλέκεται στην εξέλιξη του όγκου ορισμένων μορφών καρκίνου. Στα μέσα της δεκαετίας του 2000, αναπτύχθηκε ένας υδατοδιαλυτός εστέρας sirolimus, ο temsirolimus, το οποίο ήταν ένα προφάρμακο του οποίου η δραστική μορφή ήταν το sirolimus (ταχεία υδρόλυση). Λίγα χρόνια αργότερα, ένα δεύτερο ανάλογο του sirolimus, το everolimus, διεύρυνε την οικογένεια των αναστολέων mTOR. Αν και χρησιμοποιούνται ευρέως ως ανοσοκατασταλτικά μετά τη μεταμόσχευση οργάνων, οι αναστολείς mTOR μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη θεραπεία του καρκίνου των νεφρών και του λεμφώματος [12].

### 4.3 Ανοσοθεραπεία

Η ανοσοθεραπεία, είναι ο χειρισμός του ανοσοποιητικού συστήματος ή η χρήση συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος, για την θεραπεία του καρκίνου. Το ιστορικό της ανοσοθεραπείας του καρκίνου χρονολογείται από την ιστορική παρατήρηση των αντικαρκινικών επιδράσεων από το βακτηριακό παρασκεύασμα που είναι γνωστό ως τοξίνες του Coley και την αναγνώριση ότι τα αντισώματα μπορεί να είναι «μαγικές σφαίρες» για τη θεραπεία του καρκίνου. Το ανοσοποιητικό σύστημα αναφέρθηκε συνήθως ως ο πιθανός μηχανισμός που οδηγεί σε αναφορές που τεκμηριώνουν αυτές τις σπάνιες περιπτώσεις αυθόρμητης υποχώρησης μετρήσιμων όγκων. Γύρω στο έτος 1980, οι όροι βιολογική θεραπεία, βιοθεραπεία και τροποποιητές βιολογικής απόκρισης άρχισαν να χρησιμοποιούνται για να συμπεριλάβουν όχι μόνο την ανοσοθεραπεία, αλλά επίσης, εννοιολογικά, την ορμονοθεραπεία ή οποιαδήποτε θεραπεία στοχευμένη σε υποδοχείς. Οι παράγοντες και τα προϊόντα που ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα περιλαμβάνουν μη ειδικούς επαγωγείς φλεγμονής, όπως βακτηριακούς λιποπολυσακχαρίτες, αντιγόνα που σχετίζονται με όγκους, κυτοκίνες και αντισώματα. Παραδείγματα συστατικών του ανοσοποιητικού συστήματος που έχουν χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία καρκίνου περιλαμβάνουν κυτοκίνες, ανοσοκύτταρα και μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) [22,23,24].

### Εμβόλια και Ενεργητική Ειδική Ανοσοθεραπεία

Η πρόληψη ή η θεραπεία με εμβόλιο κατά του καρκίνου, ή ενεργή ειδική ανοσοθεραπεία, είναι μια πολύ ελκυστική θεραπευτική επιλογή επειδή ο μηχανισμός δράσης είναι τελικά μια ενισχυμένη ενδογενής ανοσοαπόκριση έναντι της κακοήθειας του ξενιστή. Οι προσεγγίσεις εμβολίου χρησιμοποιούν αντιγόνα όγκου και κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο για να ενισχύσουν μια προϋπάρχουσα αντινεοπλασματική ανοσοαπόκριση ή, ίσως σε ορισμένες περιπτώσεις, να προκαλέσουν μια αντινεοπλασματική ανοσοαπόκριση που δεν υπήρχε προηγουμένως. Υπάρχουν πολλές πιθανές πηγές αντιγόνων όγκου, συμπεριλαμβανομένων καθαρισμένων ή συνθεμένων μορίων επιφάνειας καρκινικών κυττάρων, τα οποία μπορεί να είναι πεπτίδια ή πρωτεΐνες, κύτταρα ή προϊόντα λύσης που προέρχονται από φρέσκα ή

κρυοσυντηρημένα δείγματα αυτόλογων όγκων (που είναι στην πραγματικότητα ένα μείγμα φυσιολογικών και κακοήθων κυττάρων) και κύτταρα ή προϊόντα λύσης αλλογενών ή αυτόλογων κυτταρικών γραμμών όγκου. Υπάρχει μια ποικιλία μεθόδων με τις οποίες μπορούν να παρουσιαστούν τα αντιγόνα όγκου, συμπεριλαμβανομένων ως καθαρισμένο αντιγόνο, μέσω πρωτεϊνών θερμικού σοκ, σε ιούς ή DNA, ή με κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνο, όπως δενδριτικά κύτταρα, ή ως ιδιότυπους mAbs που έχουν επιλεγεί από την αναγνώριση του αντιγόνου όγκου τους. Υπάρχουν πολλά μόρια που μπορεί να είναι χρήσιμα ως ανοσοενισχυτικά για την ενίσχυση της ανοσογονικότητας ενός εμβολίου [22].

### **Μονοκλωνικά Αντισώματα**

Μια δημοσίευση φρουρού το 1975 αποτέλεσε την αρχή για την ταυτοποίηση των σχετιζόμενων με τον όγκο αντιγόνων και την παραγωγή ανοσοσφαιρινών που παράγονται από έναν μόνο κλώνο Β-κυττάρων, και ως εκ τούτου ο όρος μονοκλωνικά αντισώματα (mAbs) [22].

Η πιθανή κλινική εφαρμογή τέτοιων βιολογικών προϊόντων στη θεραπεία του καρκίνου αναγνωρίστηκε γρήγορα και τονίστηκε επανειλημμένα. Αρχικά πιστευόταν ότι τα mAbs θα παρήγαγαν τα αντικαρκινικά τους αποτελέσματα εξ ολοκλήρου μέσω αλληλεπιδράσεων με άλλα συστατικά του ανοσοποιητικού συστήματος μέσω αλληλεπιδράσεων αντιγόνου-αντισώματος [22].

Αυτό περιελάμβανε τη δέσμευση συμπληρώματος στο τμήμα Fc της ανοσοσφαιρίνης για να επιτρέψει την κυτταροτοξικότητα που προκαλείται από το συμπλήρωμα (CMC) ή την επαφή μέσω των υποδοχέων Fc διαφόρων λευκοκυττάρων με το τμήμα Fc του μορίου της ανοσοσφαιρίνης για την επίτευξη κυτταροτοξικότητας που προκαλείται από αντισώματα (ADCC). Ωστόσο, γρήγορα έγινε προφανές ότι ένας άλλος μηχανισμός δράσης σχετίζεται με τη λειτουργία του αντιγόνου στόχου, το οποίο, σε πολλές περιπτώσεις, ήταν ένας υποδοχέας που επηρέαζε την κυτταρική βιολογία μέσω της μεταγωγής σήματος μέσα στο κύτταρο [22].

Οι φυσικοί συνδέτες για τέτοιους υποδοχείς αναγνωρίστηκαν ως πιθανοί στόχοι που θα μπορούσαν να εξουδετερωθούν από τα mAbs. Επιπλέον, τα mAbs θα μπορούσαν να λειτουργήσουν ως φορείς για να παρέχουν μεγαλύτερη εξειδίκευση για κυτταροτοξικούς παράγοντες όπως ραδιοϊσότοπα και τοξίνες. Θα μπορούσε κανείς εύκολα να φανταστεί τον συνδυασμό mAbs με μια ποικιλία ειδικοτήτων και μηχανισμών κατά του όγκου για προσαρμοσμένα ειδικά προσαρμοσμένα, ειδικά για τον ασθενή «κοκτέιλ». Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1980, πολυάριθμες δοκιμές φάσης 0, φάσης I και φάσης II με mAbs ποντικού απέδειξαν ότι ο αντιγονικός στόχος ήταν συνήθως πιο σημαντικός για ένα αντινεοπλασματικό αποτέλεσμα από τους ανοσοθεραπευτικούς μηχανισμούς, αλλά ότι τα ανθρώπινα ή εξανθρωπισμένα αντισώματα θα ήταν κρίσιμα για την αξιοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή για μέγιστα αντικαρκινικά αποτελέσματα και για μεγιστοποίηση της *in vivo* έκθεσης επιτρέποντας τη χορήγηση υψηλών δόσεων με μεγάλο χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία. Η κλινική έρευνα που έθεσε τα θεμέλια για αυτά τα προϊόντα εξετάζεται λεπτομερώς αλλού. Τα πιο ελπιδοφόρα πρώιμα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε αιματολογικές κακοήθειες, αλλά ενθαρρυντικά αποτελέσματα περιγράφηκαν επίσης για το μελάνωμα και τις κακοήθειες του γαστρεντερικού σωλήνα. Μια σειρά από

τεχνολογικές προόδους οδήγησαν σε προϊόντα που ήταν πολύ ανώτερα από την πρώτη γενιά mAbs ποντικού. Η χρήση τεχνικών για τη μετατροπή του τμήματος Fc ποντικού του μορίου ανοσοσφαιρίνης σε ανθρώπινη υποκατηγορία (χιμερισμός) ή για τη μοριακή μετατροπή όλων εκτός από την υπερμεταβλητή περιοχή της ανοσοσφαιρίνης σε αλληλουχίες ανθρώπινων αμινοξέων (εξανθρωπισμός) και παραγωγή εξολοκλήρου ανθρώπινων μονοκλωνικών αντισωμάτων. σημαντικές τεχνολογικές αλλαγές. Αυτά τα «λιγότερο ξένα» μόρια έχουν μεγάλο χρόνο ημιζωής στην κυκλοφορία και ανάλογα με την επιλογή Fc, μπορούν να αλληλεπιδράσουν με ανθρώπινο συμπλήρωμα ή/και κύτταρα τελεστές για να παράγουν CMC και ή ADCC. Στα τέλη του 1997, το rituximab έγινε το πρώτο mAb που έλαβε ρυθμιστική έγκριση για τη θεραπεία της ανθρώπινης κακοήθειας [22].

Ως γενίκευση, τα ανοσοσυζεύγματα δεν έχουν υιοθετηθεί από τους ιατρούς, αλλά αρκετά από τα μη συζευγμένα mAbs έχουν χρησιμοποιηθεί αρκετά, σε μεγάλο βαθμό επειδή μπορούν εύκολα να συνδυαστούν με χημειοθεραπεία. Τα θεραπευτικά mAb που συνδέονται με αντιγόνα στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων έχουν τυπικά τμήματα Fc που επηρεάζουν το CMC και/ή το ADCC, αλλά έχουν επίσης αποτελέσματα στη μεταγωγή σήματος που μπορεί να ενεργοποιηθεί από τον στόχο του (Στοχευμένη θεραπεία) [22].

Μονοκλωνικά αντισώματα όπως τα Cetuximab και panitumumab δρουν ως αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFRs) ο οποίος είναι υποδοχέας τύπου τυροσινικής κινάσης [22].

### **Μη ειδικοί διεγέρτες του ανοσοποιητικού**

Ένας μεγάλος αριθμός φυσικών και συνθετικών προϊόντων είναι γνωστό ότι προκαλεί ανοσοαποκρίσεις και μη ειδική φλεγμονή που θα μπορούσε να επηρεάσει τα καρκινικά κύτταρα. Διάφοροι βακτηριακοί λιποπολυσακχαρίτες και γλυκοπρωτεΐνες έχουν ενδιαφέρον από τις παρατηρήσεις του Coley. *Corynebacterium parvum* (*Prionibacterium acnes*), OK432 (picibanil) από *Streptococcus pyogenes*, εκχύλισμα γλυκοπρωτεΐνης biostim από *Klebsiella pneumoniae* και βεστατίνη από *Streptomyces olivoreticuli*. Μεγάλος αριθμός άλλων προϊόντων που έχουν διερευνηθεί ως αντικαρκινικοί παράγοντες με βάση τη μη ειδική ανοσολογική ρύθμιση περιελάμβαναν ιντερφερόνες, ποικιλία εκχυλισμάτων θύμου, λεβαμισόλη, βροπιριμίνη και σιμετιδίνη. Η πιο πρόσφατη ανάπτυξη φαρμάκων έχει επικεντρωθεί σε παράγοντες με καλύτερα καθορισμένη ειδικότητα, αλλά δύο από αυτά τα προϊόντα, το Bacillus-Calmette-Guerin (BCG) και η λεβαμισόλη, έχουν λάβει ρυθμιστική έγκριση για τη θεραπεία του καρκίνου [22].

### **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5<sup>ο</sup> Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της κλασσικής χημειοθεραπείας, της στοχευμένης θεραπείας και της ανοσοθεραπείας**

Η δερματική τοξικότητα με τη συστηματική ογκολογική θεραπεία είναι συχνή. Το δερματικό εξάνθημα (θυλακίτιδα) εμφανίζεται σε σημαντικό μέσο όρο ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες, ανθρακυκλίνες, αναστολείς της τοποϊσομεράσης και αναστολείς επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFRs) [25].

## 5.1 Κλασσική χημειοθεραπεία

Η διαχείριση των διαδικασιών διάγνωσης και θεραπείας δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να διευκολύνει τη συνέχιση της χημειοθεραπείας και να ενισχύσει την ποιότητα ζωής του ασθενούς [25].

**Αλωπεκία.** Αρκετά από τα φάρμακα της κλασσικής ΧΜΘ προκαλούν αλωπεκία κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως μουστάρδες του αζώτου (μεγλωραιθαμίνη, κυκλοφωσφαμίδη, ιφωσφαμίδη, μελφαλάνη, χλωραμβουκίλη), νιτροζουρίες (εστραμουστίνη, καρμουστίνη, λομουστίνη, μουστίνη, σεμουστίνη, στρεπτοζοκίνη), αλκυλοσουλφονικά παράγωγα (βουσουλφάνη, τρεοσουλφάνη), Τριαζόλια (δακαρβαζίνη), παράγωγα πλατίνας, παράγοντες ενδοπαρεμβολής και αναστολείς τοποϊσομερασης I και II. Με τη διακοπή/λήξη της θεραπείας η αλωπεκία αποκαθίσταται [25].

**Αλλαγές νυχιών.** Διάφορες αλλαγές στα νύχια μπορούν να συσχετιστούν με τη χημειοθεραπεία. Μερικές από αυτές τις αλλοιώσεις περιλαμβάνουν επώδυνη ονυχόλυση [25].

Η βέλτιστη διαχείριση των αλλαγών στα νύχια δεν έχει καθοριστεί, αλλά θα πρέπει να περιλαμβάνει μειώσεις ή καθυστερήσεις της δόσης και αντιβακτηριακά ευρέως φάσματος, ανάλογα με την περίπτωση. Επειδή οι ανεπιθύμητες ενέργειες από τα νύχια μπορεί να είναι εξαιρετικά επώδυνες, η διαχείριση θα πρέπει επίσης να αντιμετωπίσει τον πόνο. Η αποκόλληση της πλάκας των νυχιών λόγω υπογόνιων αποστημάτων που περιλαμβάνουν >50% της κλίνης ή των οπών του νυχιού μπορεί να πραγματοποιηθεί για την απελευθέρωση της πίεσης που προκαλείται από τη συλλογή εξιδρωμάτων.

Τα νύχια θα μεγαλώσουν κανονικά μετά τη διακοπή της θεραπείας.

**Υπερμελάγχρωση.** Η υπερμελάγχρωση είναι μια άλλη κοινή δερματική εκδήλωση της χημειοθεραπείας. Μπορεί να εμφανιστεί σε διάφορες ανατομικές θέσεις και μπορεί να σχετίζεται με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης [26].

Ακανόνιστη και αποσπασματική δερματική υπερμελάγχρωση μπορεί να προκύψει από τη χρήση φθοροουρακίλης. Ιστολογικά, η υπερμελάγχρωση περιορίζεται στα βασικά κερατινοκύτταρα [26].

Η υπερμελάγχρωση που προκαλείται από τη φθοροουρακίλη έχει αναφερθεί ότι υποχωρεί 2 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Η μεταφλεγμονώδης υπερμελάγχρωση υποχωρεί σε μήνες έως χρόνια. Η ελαχιστοποίηση της εξέλιξης της αυξημένης μελάγχρωσης μπορεί να επιτευχθεί με την αυστηρή αποφυγή του ήλιου και τη συχνή εφαρμογή αντηλιακών. Για να ενθαρρυνθεί η ταχύτερη μετατροπή των κερατινοκυττάρων με επακόλουθη απώλεια της μελανίνης που περιέχεται σε αυτά, τα τοπικά ρετινοειδή μπορεί να είναι ευεργετικά.

Τοπικά προϊόντα που περιέχουν υδροκινόνη και κορτικοστεροειδή μπορεί, μέσω διαφορετικών μηχανισμών, να μειώσουν τη σύνθεση μελανίνης. Η υπερφλέβια υπερμελάγχρωση υποχωρεί με το χρόνο αλλά εξελίσσεται με επαναλαμβανόμενες θεραπείες. Δεν απαιτείται παρέμβαση, και οι τοπικοί λευκαντικοί παράγοντες όπως η υδροκινόνη ωφελούν [26].

Μόλις ολοκληρωθεί η χημειοθεραπεία με κυκλοφωσφαμίδη, οι υπερχρωματισμένες λωρίδες των νυχιών αναπτύσσονται μετά από 6 μήνες. Οι ζώνες στα δόντια είναι μόνιμες και επομένως η αντιμετώπιση αυτής της δυσμενούς επίδρασης μπορεί να περιλαμβάνει συμβολή και της αισθητικής οδοντιατρικής [26].

## 5.2 Στοχευμένη θεραπεία

**Οίδημα.** Το επιφανειακό οίδημα από το imatinib και εμφανίζεται κυρίως ως περικογχικό οίδημα που προκαλεί επιφόρηση, επιπεφυκοχάλαση και χημάσεις. Οίδημα μπορεί επίσης να εμφανιστεί στα άκρα και περιστασιακά ως κεντρική κατακράτηση υγρών. Το dasatinib προκαλεί υπεζωκοτικές συλλογές στο 30% των ασθενών, ενώ το nilotinib σπάνια προκαλεί περιφερικό οίδημα ή υπεζωκοτική συλλογή. Έχει υποστηριχθεί ότι η αναστολή του PDGFR προκαλεί την αύξηση του δερματικού διάμεσου υγρού, επειδή ο PDGFR ρυθμίζει την ομοιόσταση του διάμεσου υγρού. Το οίδημα αντιμετωπίζεται με δίαιτα χαμηλή σε αλάτι, διουρητικά και τοπικές οφθαλμικές σταγόνες φαινολεφρίνης 0,25% για περιογχικό οίδημα [27].

**Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.** Οι αναστολείς κινάσων-στοχευμένη θεραπεί μπορεί να προκαλέσουν ένα δοσοεξαρτώμενο κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα που συνήθως εμφανίζεται πάνω από τον κορμό, τους βραχίονες και μερικές φορές το πρόσωπο, αλλά σπάνια μπορεί να εξελιχθεί σε σοβαρή απολεπιστική δερματίτιδα. Οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπικά ή από του στόματος στεροειδή και αντισταμινικά [27].

**Μελαχρωματικές αλλαγές.** Εντοπισμένη, αποσπασματική ή διάχυτη υπομελάχρωση και αποχρωματισμός μπορεί να εμφανιστεί με αναστολείς κινάσης (πιο συχνά σε ασθενείς με σκούρο δέρμα).. Αυτές οι αλλαγές στη χρωστική προκαλούνται από την αναστολή του c-kit, μιας πρωτεΐνης που ρυθμίζει την ανάπτυξη, τη μετανάστευση και την επιβίωση των μελανοκυττάρων, και είναι συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση της δόσης ή τη διακοπή. Υπερμελάχρωση, από την άλλη πλευρά, έχει παρατηρηθεί μόνο στο 3,6% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς κινάσης. Μπορεί να εμφανιστεί στα νύχια, στα μαλλιά, στο στοματικό βλεννογόνο και στην πλάτη. Η μελάχρωση μπορεί να προκληθεί από την εναπόθεση μεταβολιτών φαρμάκου που περιέχουν μελανίνη και σίδηρο, παρόμοια με αυτή που προκαλείται από τη μινουκυκλίνη και τα ανθελονοσιακά φάρμακα [27].

## Gefitinib, erlotinib, cetuximab και panitumumab

Τα φάρμακα της στοχευμένης θεραπείας παρουσιάζουν γενικά ηπιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες συγκριτικά με την κλασσική ΧΜΘ. Παρουσιάζουν όμως σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα, οι οποίες ορισμένες φορές οδηγούν σε προσωρινή διακοπή της θεραπείας και επανέναρξη με τη μισή δόση από αυτή που είχε προκαλέσει το δερματικό πρόβλημα [27].

Οι αναστολείς EGFR-στοχευμένη θεραπεία (EGFRIs) εμποδίζουν την οδό μεταγωγής σήματος που απαιτείται για τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη μετανάστευση και την αγγειογένεση των καρκινικών κυττάρων. Η Gefitinib και η erlotinib είναι από του στόματος χορηγούμενοι αναστολείς τυροσινικής κινάσης EGFR, ενώ το cetuximab και το panitumumab είναι εξανθρωπισμένα μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγούνται ενδοφλεβίως. Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, τον καρκίνο του μαστού, τον καρκίνο του παγκρέατος, τον μη μικροκυτταρικό



καρκίνο του πνεύμονα και το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου (SCC). Οι δερματικές αντιδράσεις είναι συχνές επειδή είναι οι EGFR εκφράζεται στα βασικά κερατινοκύτταρα, τα σημηγατοκύτταρα, το εξωτερικό περίβλημα της ρίζας και τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Οι συνήθεις αντιδράσεις μπορούν να συνοψιστούν από το βλατιδοματώδες εξάνθημα, την παρωνυχία, τις ρυθμιστικές αλλαγές στα μαλλιά, κνησμός και ξηρότητα που προκαλείται από το σύνδρομο EGFRIs [27].

**Βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα.** Αυτό το εξάνθημα εμφανίζεται περίπου μία εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας με EGFRi και εμφανίζεται στο 24% έως 62% ή σε ασθενείς που λαμβάνουν gefitinib, 49% έως 67% των ασθενών που λαμβάνουν erlotinib και 75% έως 91% των ασθενών που λαμβάνουν cetuximab. Το εξάνθημα έχει βρεθεί, σε ορισμένες μελέτες, να συσχετίζεται άμεσα με τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των EGFRIs και την αύξηση της επιβίωσης. Ωστόσο, έχει υπάρξει επίσης ένας αριθμός μελετών που απέτυχαν να συσχετίσουν την απόκριση του εξανθήματος με το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Το ακμοειδές εξάνθημα, όπως συνήθως λέγεται, χωρίς όμως να έχει σχέση με την κοινή ακμή, επηρεάζει το τριχωτό της κεφαλής, το πρόσωπο, το στήθος, την πλάτη και, λιγότερο συχνά, τα άκρα, τη μέση και την κοιλιά.

Τα ιστοπαθολογικά αποτελέσματα αποκαλύπτουν μια επιφανειακή φλεγμονώδη κυτταρική διήθηση που περιβάλλει το υπερκερατωτικό ωοθυλακικό υποβάθρο ή μια βαρετή ουδετερόφιλη πυώδη ωοθυλακίτιδα με ρήξη της επιθηλιακής επένδυσης. Οι βλάβες είναι ακνεοειδείς, αλλά το υπεροξειδίο του βενζοϋλίου ή η τοπική τρετινοΐνη δεν πρέπει να συνιστάται γιατί ερεθίζουν και ξηραίνουν το δέρμα. Οι ήπιες περιπτώσεις μπορούν να αντιμετωπιστούν με τοπικά στεροειδή μέσης έως υψηλής ισχύος, τοπική κλινδαμυκίνη ή ερυθρομυκίνη. Η από του στόματος μινοκυκλίνη και δοξυκυκλίνη συνιστώνται για πιο προχωρημένες περιπτώσεις. [27].

**Σύνδρομο Παλαμο-Πελματιαίας. Ερυθροδυσαισθησίας.** Παρατηρείται και στην κλασσική ΧΜΘ με ανθρακυκλίνες και στη στοχευμένη θεραπεία. Εκδηλώνεται με επώδυνες, διογκωμένες, ερυθματώδεις παλαμο-πελματιαίες κηλίδες που μπορεί να εξελιχθούν μέσω των βολβών και της απολέπισης. Μυρμήγκιασμα και μούδιασμα μπορεί επίσης να είναι χαρακτηριστικά. Αν και η κατάσταση υποχωρεί συνήθως σε 2-4 εβδομάδες, μπορεί να υποτροπιάσει με αυξανόμενη σοβαρότητα ως απόκριση σε επόμενους κύκλους θεραπείας. Η παθογένεση είναι άγνωστη, αλλά έχει υποτεθεί ότι προκύπτει από τοπική συσσώρευση φαρμάκων, που ποικίλλει ανάλογα με τη συνολική ποσότητα ναρκωτικών, αλκοολισμό, τοπικό τραύμα ή την αυξημένη ροή αίματος. Το σχετιζόμενο με τη χημειοθεραπεία ακραίο ερύθημα θα πρέπει να διακρίνεται από το ακραίο ερύθημα της νόσου μοσχεύματος έναντι ξενιστή (GVHD) στο κατάλληλο κλινικό περιβάλλον. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της οξείας GVHD περιλαμβάνουν ερυθματώδη μπαλώματα και πλάκες στις παλάμες και τα πέλματα, καθώς και στους λοβούς του αυτιού. Μπορεί να παρατηρηθεί νοσογόνος έκρηξη στον κορμό και στα άκρα. Η πλήρης τριάδα των σημείων που παρατηρούνται με την GVHD – δερματική, γαστρεντερική (που εκδηλώνεται με διάρροια) και ηπατική (τρανσαμινίτιδα) τοξικότητα – δεν αντιμετωπίζεται κανονικά με το απλό ερύθημα του ακραίου οστού που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία. Ένα άλλο χαρακτηριστικό πρόιμο εύρημα του ερυθθήματος της ακραίας κοιλίας που προκαλείται από χημειοθεραπεία είναι το

περιθλακικό ερύθημα, το οποίο μπορεί να το διακρίνει από άλλες πιθανές οντότητες [27].

Η διαφορική διάγνωση ενός ακραίου ερυθήματος περιλαμβάνει πολύμορφο ερύθημα (EM) και πιθανώς ερυθρομελαλγία. Συνήθως δεν χρειάζεται βιοψία.

**Παρωνυχία.** Η δεύτερη πιο συχνή αντίδραση στους EGFRIs εμφανίζεται στα νύχια και τα δάκτυλα, με το πρώτο νηφίο να είναι το πιο συχνά επηρεασμένο. Οι αντιδράσεις μπορεί να παρουσιαστούν ως αποχρωματισμός των νυχιών, σκασίματα, παρωνυχία, περιγλώσσιο πυογόνο κοκκίωμα, ραγισμένες και διογκωμένες πτυχές και πετσάκια των νυχιών, εσωτερική ανάπτυξη των νυχιών και μερική ή πλήρης απώλεια νυχιών. Αυτά εμφανίζονται 1 έως 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και εμφανίζονται στο 10% έως 15% των ασθενών. Όταν εμφανιστεί δευτερογενής μόλυνση, συνιστώνται επιχρίσματα καλλιέργειας. Σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών με cetuximab με παρωνυχία, το 23% είχε *Staphylococcus aureus* λοιμώξεις και το 31% είχε αρνητικά στην κοαγουλάση, Grampositive βακτήρια (νοσοκομειακός αποικισμός). Συνιστώνται αντιβακτηριακά εμποτισμένα (αραιωμένο λευκαντικό ή ξύδι σε νερό) για την πρόληψη της υπερμόλυνσης. Ζεστές κομπρέσες, νιτρικός άργυρος, τοπικά κορτικοστεροειδή και συστηματικές τετρακυκλίνες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τη μείωση της περιγλώσσιας φλεγμονής [27].

**Ρυθμιστικές αλλαγές στα μαλλιά.** Τα μαλλιά μπορεί να γίνουν πιο λεπτά, εύθραυστα, κατσαρά ή αργά στην ανάπτυξη. Εμφανίζονται επίσης υπερτρίχωση, υπερτρίχωση προσώπου και τριχομεγαλία (γρήγορη αύξηση των βλεφαρίδων). Οι ασθενείς μπορούν να βεβαιωθούν ότι αυτές οι αλλαγές στα μαλλιά είναι προσωρινές. Η φυσιολογική ανάπτυξη θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 1 μήνα μετά τη διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής [27].

**Κνησμός.** Ο κνησμός εμφανίζεται στους μισούς περίπου ασθενείς και έχει μεγάλη επίδραση στην ποιότητα ζωής. Απαλή περιποίηση του δέρματος χρησιμοποιώντας δροσερά ή χλιαρά μπάνια (αντί για ζεστό ντους), ήπιο καθαριστικό χωρίς άρωμα και μαλακτικές ουσίες, μινθόλη, αποφυγή αλκοολικών λοσιόν, αντηλιακά και αποφυγή του ήλιου. Συστηματικά αντισταμινικά, δοξεπίνη, πρεγκαμπαλίνη και γκαμπαπεντίνη μπορούν επίσης να χορηγηθούν από τους θεράποντες ιατρούς για ανακούφιση από τον κνησμό [27].

**Ξηρότητα.** Η ξήρωση προκύπτει από μη φυσιολογική διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, που οδηγεί σε επιδείνωση της κεράτινης στιβάδας, μείωση της επιδερμικής λορικρίνης και μείωση της κατακράτησης υγρασίας. Η ξηρότητα εμφανίζεται με την πάροδο του χρόνου και αναφέρεται στο 35% των ασθενών. Η σοβαρή ξήρωση μπορεί να οδηγήσει σε αστεατωτικό έκζεμα και ρωγμές ακραίου άκρου. Συνιστάται μπάνιο με χλιαρό νερό και ήπιο σαπούνι-όχι υψηλού pH. Για ρωγμές, προστατευτικό κάλυμμα για τα πόδια και τα χέρια βοηθούν στην πρόληψη πρόσθετων τραυματισμών του δέρματος και προάγουν την επούλωση [27].

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6<sup>ο</sup> Αντιμετώπιση δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών

### 6.1 Αλωπεκία

Η αλωπεκία με τη μορφή αναγενούς εκροής αναφέρεται συχνά με την κυταραβίνη και εμφανίζεται στο 1-10% των ασθενών. Αυτό το δυσμενές αποτέλεσμα αρχίζει συνήθως 2-4 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η αλωπεκία είναι κοινή με όλες τις ταξάνες και έχει παρατηρηθεί στο 78% των ασθενών, αλλά σπάνια προκαλείται από τη γεμισιταβίνη. Τα αλκαλοειδή της *Vinca* προκαλούν αλωπεκία στο 20-70% των ασθενών που εκτίθενται, όπως και η ετοποσίδη στα δύο τρίτα περίπου των ασθενών. Οι καμπτοθεκίνη και η βλεομυκίνη επίσης προκαλούν αλωπεκία σε περίπου 50% των ασθενών. Η λιποσωμική χορήγηση των ανθρακυκλινών έχει συσχετιστεί με λιγότερη τοξικότητα συμπεριλαμβανομένης της μείωσης κατά περίπου 70 % της αλωπεκίας. Δακτινομυκίνη έχει επίσης αναφερθεί ως αιτία αλωπεκίας [28].

Διάφορες μέθοδοι έχουν αξιολογηθεί για την πρόληψη της αλωπεκίας τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζωικά μοντέλα, συμπεριλαμβανομένης της υποθερμίας και της πίεσης του υποστρώματος.

Η υποθερμία έχει δείξει κάποιο όφελος, πιθανώς μέσω εντοπισμένης αγγειοσυστολής, η οποία περιορίζει την ποσότητα του φαρμάκου που παρουσιάζεται στον ιστό του τριχωτού της κεφαλής ή μειώνοντας τον μεταβολικό ρυθμό και ταυτόχρονα μειώνοντας το ρυθμό πρόσληψης του φαρμάκου από ψυχρότερους ιστούς. Το τριχωτό της κεφαλής πρέπει να ψύχεται τουλάχιστον στους 24°C για 5 λεπτά πριν, κατά τη διάρκεια και 20 λεπτά μετά την έγχυση χημειοθεραπείας [28].

### **Μέθοδος scalp cooling**

Με τη μείωση της θερμοκρασίας του τριχωτού της κεφαλής με τη χρήση ψυχόμενης κάσκας (scalp-cooling), μειώνεται η κυκλοφορία του αίματος στο δέρμα της κεφαλής και έτσι μειώνεται και η χορήγηση του φαρμάκου στο αναπτυσσόμενο θυλάκιο της τρίχας παρεμποδίζοντας της ροή του αίματος στο τριχωτό της κεφαλής, καθώς και την παροχή του φαρμάκου στους θύλακες των τριχών και την τοπική τοξικότητα.

Χρησιμοποιείται κάσκα ψύξης (Scalp cooling), η οποία επιτυγχάνει τη μείωση της θερμοκρασίας του τριχωτού της κεφαλής κάτω από 22°C

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλους τους συμπαγείς καρκινικούς όγκους που υποβάλλονται σε αγωγή με χημειοθεραπευτικά φάρμακα όπως: Ταξάνες (π.χ. δοσεταξέλη), αλκυλιωτικούς παράγοντες (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη) παράγοντες παρεμβολής DNA π.χ. δοξορουβικίνη

Αν και η μέθοδος μπορεί να έχει επιτυχία κατά 70% δεν χρησιμοποιείται στις παρακάτω περιπτώσεις:

1. Όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος να επιβιώσουν καρκινικά κύτταρα στα αιμοφόρα αγγεία και τους ιστούς του τριχωτού της κεφαλής, προκαλώντας την επανεμφάνιση του καρκίνου μετά το τέλος της θεραπείας
2. Στο πολλαπλό μυέλωμα, τη λευχαιμία και το λέμφωμα,
3. Σε πολύ υψηλές δόσεις ΧΜΘ, καθώς η χρήση της μεθόδου δεν είναι αποτελεσματική
4. Σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, διότι η ηπατική δυσλειτουργία μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερης διάρκειας παραμονή του φαρμάκου στον οργανισμό
5. Σε ανθρώπους που παρουσιάζουν σοβαρές ημικρανίες

Ανεπιθύμητες ενέργειες:

A) Βραχυπρόθεσμες και μεσοπρόθεσμες

Δυσφορία λόγω επαγωγής ψύξης (κατά τη διάρκεια της μεθόδου), κεφαλαλγία (κατά τη διάρκεια και μετά την εφαρμογή), πόνος στο μέτωπο (κατά τη διάρκεια της ψύξης) που προκαλείται από την πίεση και τη στεγανότητα του καλύμματος ψύξης, ζάλη ή ελαφρύς πονοκέφαλος (κατά τη διάρκεια της μεθόδου)

#### *B) Σπάνιες*

1. Κρύα κνίδωση. Είναι μια αλλεργική αντίδραση στη χαμηλή θερμοκρασία. Υπάρχει κίνδυνος, η ψύξη του τριχωτού της κεφαλής να προκαλέσει σοβαρή αναφυλακτική αντίδραση, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.
2. Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία – τα άτομα με αυτή την πάθηση έχουν υψηλές συγκεντρώσεις κυκλοφορούντων αντισωμάτων στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Υπάρχει κίνδυνος η ψύξη του τριχωτού της κεφαλής να προκαλέσει τη δέσμευση αυτών των αντισωμάτων στα ερυθρά αιμοσφαίρια του ασθενούς, με πιθανή συνέπεια την αιμολυτική αναιμία.

#### *Γ) Μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες*

Θα πρέπει να σταθμίζεται ο τύπος του καρκίνου, το καρκινικό φορτίο και η πιθανότητα μεταστάσεων στον εγκέφαλο.

[26,28,29,30,31,32]

## **6.2 Βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα**

Δοσοεξαρτώμενο εξάνθημα στο πρόσωπο, στο τριχωτό της κεφαλής, στο κεντρικό στήθος και στο άνω μέρος της πλάτης είναι η πιο κοινή ανεπιθύμητη ενέργεια που αναφέρθηκε με τους αναστολείς του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Φλύκταινες σε ερυθριματώδη βάση και ερυθριματώδεις βλατίδες χαρακτηρίζουν αυτό το εξάνθημα, όπως και ο σχετικός κνησμός. Αυτή η αντίδραση εμφανίζεται 1 εβδομάδα μετά την έναρξη της θεραπείας [33,34].

Το βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα, αρκετές φορές ιδιαίτερα στο παρελθόν ονομαζόταν και ακμοειδές εξάνθημα. Οι όροι δεν πρέπει να συγχέονται διότι τα δυο εξανθήματα έχουν τελειώς διαφορετική προέλευση και αντιμετώπιση.

Η διαφορική διάγνωση των ευρέως διαδεδομένων φλύκταινων περιλαμβάνει επίσης Gram-αρνητική θυλακίτιδα, *Pityrosporum folliculitis*, στεροειδή ακμή, διάχυτο έρπη ζωστήρα και οξεία γενικευμένη εξανθηματώδη φλύκταινα. Οι κατάλληλες διαγνωστικές στρατηγικές, όπως η λήψη βακτηριακής καλλιέργειας από μια φλύκταινα, είναι συνετές για να διασφαλιστεί ότι οι βλάβες είναι στείρες και αντιπροσωπεύουν αυτήν την κοινή δερματική αντίδραση στο κατάλληλο περιβάλλον. Οι τρέχουσες στρατηγικές για την καταπολέμηση του εξανθήματος που προκαλείται από αναστολείς EGFR περιλαμβάνουν ένα από του στόματος αντιβιοτικό τετρακυκλίνης για τις αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις του. Η διερεύνηση με τοπικούς αναστολείς καλσινευρίνης αξιολογείται. Ανάλυση χωρίς ουλές αναμένεται με τη διακοπή της θεραπείας [33,34].

Οι δερματολογικές οδηγίες δίνονται από τους θεράποντες ιατρούς.

Συνιστώνται: Προστασία από τον ήλιο, Κρέμες με ουρία (ενυδατικός παράγοντας), αλλαντοΐνη (επουλωτικός παράγοντας), αποφυγή αλκοολικών λοσιόν, κρέμα με Βιταμίνη K1 (ιατροτεχνολογικό προϊόν). Η βιταμίνη K1 ενεργοποιεί το μονοπάτι

μεταγωγής σήματος του EGFR. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να επιταχύνεται η παραγωγή νέων κυττάρων και να ενισχύεται η ανάπλαση της επιδερμίδας. Κρέμες με α-υδροξυοξέα, ρετινοειδή, υπεροξείδιο του βενζολίου πρέπει να αποφεύγονται [35].

Το εξάνθημα αποτελεί και δείκτη ανταπόκρισης της αντικαρκινικής θεραπείας ιδιαίτερα στην περίπτωση των μονοκλωνικών αντισωμάτων.

Η σοβαρότητα της κατάστασης αξιολογείται με την κλίμακα 1 ως 4 σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση του NCI \*

**Βαθμός 1:** Ήπιο εξάνθημα ή ερύθημα χωρίς συμπτώματα. Συνιστάται προστασία από τον ήλιο και τοπική υδροκορτιζόνη. Χρήση τοπικής μετρονιδαζόλης και ερυθρομυκίνης. Ίσως στο βαθμό 1 να μπορούν να χρησιμοποιηθεί make-up για την κάλυψη του ερυθήματος. Όμως τα ισχυρά καλυπτικά make-up περιέχουν αυξημένη συγκέντρωση αδιάλυτων πιγμέντων και λαδιών για τη διασπορά των πιγμέντων, με αποτέλεσμα να είναι ερεθιστικά [35].

**Βαθμός 2:** Βλατοδοφλυκταινώδες εξάνθημα ή ερύθημα με κνησμό. Καλύπτεται από το εξάνθημα το 10-30 % της επιφάνειας του σώματος. Κρέμα με D-πανθενόλη 5% ή ουρία ενδείκνυνται. Τοπική κλινδαμυκίνη 1%. Λήψη τετρακυκλινών per os όπως δοξυκυκλίνη 100 mg bid ή μινοκυκλίνη 100 mg/d [35].

**Βαθμός 3:** Σοβαρή γενικευμένη ερυθροδερμία και βλατιδοφλυκταινώδη εξανθήματα. Κάλυψη μεγαλύτερη από 30 % της επιφάνειας του σώματος. Τοπικά κλινδαμυκίνη 2% με υδροκορτιζίνη 1%. Πρέπει να μειωθεί η δόση του EGFRi και να γίνει και λήψη κορτικοστεροειδών per os, ενώ συνεχίζεται η λήψη αντιβιοτικών. Επανεξέταση σε δυο εβδομάδες. Όταν παρουσιασθεί βελτίωση προς το στάδιο 2 επαναφορά της θεραπείας στο μισό της αρχικής δόσης [35].

**Βαθμός 4** Για τις σοβαρότερες καταστάσεις, οι οποίες είναι και σπάνιες θα πρέπει να γίνει διακοπή της θεραπείας [35].

### 6.3 Ξηροδερμία

Είναι μία συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και παρατηρείται κυρίως 1 με 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας. Εμφανίζεται περίπου στο 35% των ασθενών και χαρακτηριστικό της είναι ότι το δέρμα γίνεται ξηρό ως συνέπεια της μη φυσιολογικής διαφοροποίησης των κερατινοκυττάρων και της μείωσης της πρωτεΐνης λορικρίνης. Παρατηρείται και σχηματισμός λεπτών γραμμών και σε *in vitro* πειράματα φάνηκε αναστολή της ανάπτυξης κερατινοκυττάρων [26].

*Προφυλακτικά μέτρα:* Όχι αλκοολικά διαλύματα και αποφολιωτικά, όχι έκθεση στον ήλιο. Αντιμετωπίζεται με τακτικές ανάλογες με αυτές που χρησιμοποιούνται στην ατοπική δερματίτιδα. Απαιτείται συχνή χρήση ενυδατικών προϊόντων για το πρόσωπο, το στήθος, τη πλάτη και τα άκρα. Προτείνεται ο καθαρισμός του δέρματος με ήπιο, όξινο καθαριστικό δέρματος (pH = 5.5) και αποφυγή χρήσης πλάκας σαπουνιού. Επίσης συνιστάται η αποφυγή ζεστού μπάνιου και ακραίων θερμοκρασιών, διότι αφαιρούν το σμήγμα της επιδερμίδας και συνιστάται η χρήση τοπικών στεροειδών σε ακραίες περιπτώσεις (κατόπιν οδηγία ιατρού). Αποφρακτικές κρέμες αποφεύγονται, διότι μπορεί να προκαλέσουν θυλακίτιδα. Συνιστάται η χρήση O/W προϊόντων. Χρήσιμα μπορεί να είναι: κρέμες με οξείδιο του ψευδαργύρου με αντιφλογιστική –

αντισηπτική δράση, υδροκολλοειδείς επίδεσμοι, αντισηπτικές κρέμες, ενυδατικές κρέμες με 40 % ουρία ή νιασιναμίδιο, κρέμες με γάλα βρώμης (Oat meal), ελαιόλουτρα και βαζελίνη για τα χείλη. Κρέμες με κορτικοστεροειδή [20,26,36].

#### **6.4 Παλαμο-Πελματιαία ερυθροδυσαισθησία**

Η τοπική φροντίδα πληγών και οι κρύες κομπρέσες βοηθούν στην ανακούφιση από τον πόνο του συνδρόμου χεριού-ποδιού. Τα τοπικά κορτικοστεροειδή που εφαρμόζονται στις παλάμες και τα πέλματα μπορούν επίσης είτε να αποτρέψουν είτε να μειώσουν αυτήν την αντίδραση εάν χρησιμοποιούνται δύο φορές την ημέρα 2-3 ημέρες πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ένας αριθμός άλλες νέες θεραπείες, συμπεριλαμβανομένου του συνδυασμού κρεμών με βάση τη βιταμίνη Β6 και τη λανολίνη, έχουν επίσης προταθεί για τη θεραπεία αυτής της πάθησης, αλλά λείπουν δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους. Εάν είναι σοβαρή, μπορεί να χρειαστεί μείωση της δόσης ή εναλλακτική θεραπεία [26].

*Πρέπει να αποφεύγονται:* Η τριβή, οι τραυματισμοί και η έκθεση στη θερμότητα για τα χέρια και τα πόδια, Η παρατεταμένη έκθεση των χεριών και των ποδιών σε ζεστό νερό, όπως στο πλύσιμο των πιάτων ή στα μεγάλης διάρκειας ντους. Δραστηριότητες που προκαλούν αδικαιολόγητη τριβή, πίεση ή τραυματισμούς στα χέρια ή τα πόδια κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως τρέξιμο, γυμναστική ή αθλήματα όπως τένις ή το περπάτημα μεγάλων αποστάσεων. Επαφή με δραστικές χημικές ουσίες που περιέχονται στα απορρυπαντικά πλυντηρίων, ρούχων ή τα προϊόντα οικιακού καθαρισμού. Η χρήση των ελαστικών γαντιών χωρίς επένδυση όπως αυτά που χρησιμοποιούνται στο πλύσιμο των πιάτων καθώς παγιδεύουν τη θερμότητα και τον ιδρώτα από το δέρμα σας. Η χρήση εργαλείων ή οικιακών αντικειμένων που απαιτούν τη πίεση του χεριού σας σε μια σκληρή επιφάνεια, όπως εργαλεία κήπου, μαχαίρια, κατσαβίδια κ.ά. [26].

*Ενδείκνυνται:* Ελαφριά ανασήκωση χεριών και ποδιών κατά την κατάκλιση. Φαρδιά και καλά αεριζόμενα παπούτσια. Βαμβακερά γάντια. Μικρής διάρκειας ντους με χλιαρό-δροσερό νερό θα μειώσει την έκθεση των παλαμών και των πελμάτων στο φάρμακο. Το δέρμα σκουπίζεται προσεκτικά, απαλά χωρίς να το τρίβεται με μια μαλακή πετσέτα μετά το ντους. Δροσερές κομπρέσες (βρεγμένη πετσέτα) για 15 έως 20 λεπτά κάθε φορά. (Όχι πάγος απευθείας στο δέρμα). Το κρύο μπορεί να παρέχει προσωρινή ανακούφιση από τον πόνο και την ευαισθησία που προκαλούνται από το σύνδρομο χεριών-ποδιών. Ελαφρές ενυδατικές κρέμες φροντίδας δέρματος να είναι τα οι παλάμες και τα πέλματα υγρά, μαλακά και ενυδατωμένα. Όχι μασάζ στα χέρια και τα πόδια. Μαλακτικές κρέμες ή βρεφική αλοιφή. Ενυδατικές κρέμες με ουρία. Κρέμες με χοληστερόλη, βιταμίνη Β6, αλλαντοΐνη πρέπει να χρησιμοποιούνται σε άθικτο δέρμα [26].

*Κατόπιν ιατρικής οδηγίας:* Τοπικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. Τοπικά κορτικοστεροειδή, όπως κρέμες κλομπετασόλης με ισχυρή αντιφλεγμονώδη, αγγειοσυσπαστική και αντικνησμόδη δράση. Πυριδοξίνη per os ίσως είναι χρήσιμη. Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη με κατάλληλη γαστροπροστασία per os [26,37].

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7<sup>ο</sup> Αυτοάνοσα φαινόμενα στη συστηματική ογκολογική θεραπεία**

## 7.1 Εισαγωγή

Δερματική ατροφία, αντιδράσεις που μοιάζουν με σκληρόδερμα και φαινόμενο Raynaud έχουν αναφερθεί με τη χημειοθεραπεία.

Η φθοροουρακίλη μπορεί να προκαλέσει ατροφία αν και ο μηχανισμός που εμπλέκεται δεν έχει διευκρινιστεί. Αυτή η αντίδραση δεν προκαλεί έκπληξη δεδομένου ότι η ενδοτραυματική φθοριοουρακίλη είναι μια μέθοδος θεραπείας για τα χηλοειδή. Αντίδραση παρόμοια με το σκληρόδερμα και το φαινόμενο Raynaud έχουν αναφερθεί με τη χρήση της βλεομυκίνης. Δεν υπάρχουν συστηματικές ενδείξεις αυτοανοσίας με αλλαγές που μοιάζουν με σκληρόδερμα από τις ταξάνες. Το σημαντικό οίδημα, αφού υποχωρήσει, ακολουθείται από ταχεία ανάπτυξη ίνωσης του δέρματος σε εξαρτώμενες περιοχές [26].

Ο ερυθματώδης λύκος και ένα εξάνθημα που μοιάζει με δερματομυοσίτιδα είναι σπάνιες αλλά πιθανές δυσμενείς δερματικές επιδράσεις της υδροξυουρίας.

Με τέτοιες αντιδράσεις (εκτός του φαινομένου Raynaud, που είναι κλινική διάγνωση), απαιτείται βιοψία δέρματος, όπως και οι κατάλληλες εργαστηριακές μελέτες. Συχνά είναι χρήσιμο για το δερματολόγο που αξιολογεί τις αλλοιώσεις του πάχους του δέρματος να έχει ένα κομμάτι μη επηρεασμένου δέρματος για σύγκριση. Μπορεί να εμφανιστεί αργή επίλυση της δερματικής ατροφίας μετά τη διακοπή της φθοροουρακίλης, αλλά δεν υπάρχουν αναφερόμενες οδηγίες για τη βελτίωση ή την πρόληψη της ατροφίας. Προσωρινά πληρωτικά (fillers) όπως το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ μπορεί να είναι χρήσιμα σε ευαίσθητες αισθητικά περιοχές [26].

Εντυπωσιακή αναστροφή της ίνωσης στην αντίδραση που μοιάζει με σκληρόδερμα συμβαίνει με τη διακοπή των ταξανών. Η αποφυγή του ήλιου και η χρήση αντηλιακού κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι επιτακτική ανάγκη για την πρόληψη αντιδράσεων φωτοευαισθησίας στον λύκο και εξανθήματα δερματομυοσίτιδας. Τα τοπικά ή από του στόματος κορτικοστεροειδή μπορεί επίσης να είναι χρήσιμα [26].

## 7.2 Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Το πολύμορφο ερύθημα χαρακτηρίζεται κλινικά από την παρουσία στοχευόμενων ερυθματωδών πλακών με ιώδη έως σκοτεινά κέντρα. Ιστολογικά επιδεικνύει δερματίτιδα διασύνδεσης με κενοτοπιακή βασική αλλαγή, λεμφοκύτταρα και διάσπαρτα αποπτωτικά κερατινοκύτταρα. Αυτό το πρότυπο αντίδρασης προκαλείται συχνότερα από υποτροπιάζοντα απλό έρπητα ή *Mycoplasma pneumoniae*. Το τελευταίο είναι πιο συχνό αίτιο σε νεότερα άτομα και έχει πιο έντονη προσβολή του βλεννογόνου. Η κλινική διαφορική διάγνωση περιλαμβάνει σταθερή έκρηξη φαρμάκου ή έκρηξη φαρμάκου παρόμοια με πολύμορφο ερύθημα [26].

Η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) επίσης γνωστή ως σύνδρομο Lyell, είναι μια οξεία, απειλητική για τη ζωή βλεννογονοδερμική αντίδραση που προκύπτει από εκτεταμένη απόπτωση κερατινοκυττάρων που θεωρείται ότι προκαλείται από αλληλεπίδραση κερατινοκυττάρου Fas Fas-συνδέτη. Ο εκτεταμένος διαχωρισμός (>30% της συνολικής επιφάνειας του σώματος) στη δερμοεπιδερμική συμβολή οδηγεί σε εμφάνιση ζεματισμένου δέρματος, το οποίο ξεφλουδίζει σε μεγάλα φύλλα. Τα

δερματικά ευρήματα συνοδεύονται από υψηλό πυρετό, έντονο δερματικό πόνο και εξασθένηση. Το ποσοστό θνησιμότητας είναι περίπου 30% [26].

Το σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) είναι μια περιορισμένη μορφή TEN που χαρακτηρίζεται από φουσκάλες και διαβρώσεις στους βλεννογόνους και <10% της επιφάνειας του σώματος. Η συμμετοχή μεταξύ 10% και 30% της επιφάνειας του σώματος θεωρείται επικάλυψη μεταξύ SJS και TEN [26].

Η βιοψία δέρματος από την άκρη μιας στοχευόμενης βλάβης είναι πιο χρήσιμη για τη διάγνωση. Εάν λαμβάνεται υπόψη η TEN, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί βιοψία δέρματος σε κατεψυγμένη τομή για ταχεία διάγνωση αυτής της σπάνιας αλλά απειλητικής για τη ζωή αντίδρασης. Η διαφορική διάγνωση για το SJS/TEN περιλαμβάνει το σταφυλοκοκκικό σύνδρομο ζεματισμένου δέρματος, το οποίο συνήθως εμφανίζεται σε παιδιά ή ενήλικες με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Η αντιμετώπιση του SJS ή του TEN συνίσταται πάντα στη διακοπή του παραβάτη. Η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών και ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) παραμένει αμφιλεγόμενη. Η χρήση του IVIg αποθαρρύνεται σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών και σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Ο ακρογωνιαίος λίθος της φροντίδας για αυτές τις απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις είναι η σχολαστική φροντίδα του τραύματος, συχνά στο πλαίσιο μιας μονάδας εγκαύματος για να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος βακτηριακής επιμόλυνσης και σήψης. Η παρακολούθηση της κατάστασης των ηλεκτρολυτών και των υγρών είναι ζωτικής σημασίας για την αντικατάσταση των ασυνήθιστων απωλειών. Όταν υπάρχει προσβολή του βλεννογόνου, οι οφθαλμολογικές και ουρολογικές επισκέψεις μπορεί να διατηρήσουν την όραση και να αποτρέψουν στενώσεις της ουρήθρας, αντίστοιχα [26].

### 7.3 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Η πιο ανησυχητική μορφή αντίδρασης υπερευαισθησίας είναι μια άμεση, μεσολαβούμενη από IgE απόκριση. Κλινικά, σχηματίζονται ρόδες (κυψέλες) στο δέρμα μπορεί να προκαλέσουν κνησμό, υπόταση και ταχυκαρδία. Μπορεί να εμφανιστεί οίδημα μαλακών ιστών, οδηγώντας σε αγγειοοίδημα και τελικά σε αναφυλαξία. Μια καθυστερημένου τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας προκαλείται από προϋπάρχοντα ανοσοκύτταρα T και μπορεί να χρειαστούν ώρες ή ημέρες για να αναπτυχθεί. Αυτή η αλλεργική αντίδραση τύπου IV συνήθως εκδηλώνεται ως κνησμοί, ερυθρηματώδεις βλατίδες και/ή πλάκες ή ως νοσογόνο εξάνθημα [26].

Τα αντιισταμινικά και τα γλυκοκορτικοειδή έχουν αποδειχθεί ευεργετικά για κνησμοί, αντιδράσεις υπερευαισθησίας με ηωσινοφιλία. Η απευαισθητοποίηση της κλιμάκωσης της δόσης μπορεί να επιτρέψει σε ασθενείς με αντιδράσεις υπερευαισθησίας να συνεχίσουν να λαμβάνουν δυνητικά θεραπευτική αγωγή. Η αντικατάσταση της καρβοπλατίνης με σισπλατίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι επιτρέπει τη συνέχιση της χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα αφού η ενδοδερμική δερματική δοκιμή έδειξε θετικές και αρνητικές αντιδράσεις στην καρβοπλατίνη και τη σισπλατίνη, αντίστοιχα. Η φυσαλιδώδης σταθερή έκρηξη φαρμάκου είναι σημαντικό να αναγνωριστεί, ώστε να μπορούν να χρησιμοποιηθούν εναλλακτικά χημειοθεραπευτικά. Η σχολαστική φροντίδα του τραύματος και η παρατήρηση για



μόλυνση και σηψαιμία είναι το πρότυπο φροντίδας. Η επανεπιθηλιοποίηση εμφανίζεται εντός 7-10 ημερών, αλλά μπορεί να γίνει με υπο- ή υπερμελάγχρωση [26].

## **Κεφάλαιο 8<sup>ο</sup>**

### **Θεραπευτικό άγγιγμα**

Το άγγιγμα είναι μια θεμελιώδης ανθρώπινη ανάγκη που συχνά παραβλέπεται. Είναι μια βασική μορφή επικοινωνίας και μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη στους ανθρώπους, συμπεριλαμβανομένης της σωματικής και συναισθηματικής ευεξίας. Στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης, το άγγιγμα μπορεί να αποτελέσει ένα ισχυρό εργαλείο για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών, ιδίως των καρκινοπαθών. Αξιοσημείωτη παρατήρηση είναι ότι η ανθρώπινη επαφή και ιδιαίτερα με το χέρι εκτιμήθηκε πολύ από τους ασθενείς καθώς οι ίδιοι εξέφρασαν ότι τους βοήθησε σωματικά και ψυχολογικά. Στο πλαίσιο της υγειονομικής περίθαλψης, το άγγιγμα μπορεί να αποτελέσει ένα ισχυρό εργαλείο για τη βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών, ιδίως των καρκινοπαθών.

Συγκεκριμένα μια ανασκόπηση βιβλιογραφίας των Tabatabaee et al. έδειξε ότι σε ασθενείς με καρκίνο το θεραπευτικό άγγιγμα μείωσε σημαντικά την διάρκεια της ναυτίας σε σύγκριση με τις ομάδες εικονικού φαρμάκου και ελέγχου. Επίσης οι ασθενείς που δέχτηκαν το θεραπευτικό άγγιγμα σημείωσαν σημαντική μείωση του πόνου και της κόπωσης καθώς και βελτιώσεις στη ψυχολογική και σωματική λειτουργία, με θετικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής. Τέλος παρατηρήθηκαν έντονες βελτιώσεις σε βαθμολογίες για άγχος και χαλάρωση, έντονο πόνο / δυσφορία και κατάθλιψη/άγχος, ιδιαίτερα στους ασθενείς με τα πιο σοβαρά συμπτώματα [38].

Ένας από τους κύριους τρόπους με τους οποίους το άγγιγμα μπορεί να ωφελήσει τους ογκολογικούς ασθενείς είναι η θεραπεία μάλαξης. Η θεραπευτική μάλαξη περιλαμβάνει τον χειρισμό των μυών, των τενόντων και των μαλακών ιστών για τη βελτίωση της κυκλοφορίας, τη μείωση της μυϊκής έντασης και την προώθηση της χαλάρωσης. Για τους καρκινοπαθείς, η μάλαξη μπορεί να βοηθήσει στη μείωση του πόνου και στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, ο οποίος συχνά διαταράσσεται λόγω της θεραπείας του καρκίνου. Μπορεί επίσης να βοηθήσει στη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης, τα οποία είναι κοινά στους ογκολογικούς ασθενείς. Επίσης η μάλαξη με τα κατάλληλα δερμοκαλλυντικά προϊόντα μπορεί να βελτίωση την ποιότητα του δέρματος σε πολύ μεγάλο βαθμό, ιδιαίτερα αν προηγήθη και συνεχιστή παράλληλα με τις οποιεσδήποτε χημικοθεραπείες.

Επιπλέον μια πρόσφατη έρευνα σε οίκο ευγηρίας έδειξε ότι τόσο η μάλαξη όσο και το θεραπευτικό άγγιγμα, που είναι μεταξύ των παραδοσιακών και συμπληρωματικών θεραπειών, ήταν αποτελεσματικά στη μείωση του άγχους και στην αύξηση της άνεσης στους ηλικιωμένους που ζούσαν στο γηροκομείο, αλλά η επίδραση του θεραπευτικού αγγίγματος ήταν μεγαλύτερη από αυτή της μάλαξης. Η μάλαξη και το θεραπευτικό άγγιγμα είναι δύο μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις χωρίς δυσμενείς επιπτώσεις και οι θεραπευτές μπορούν εύκολα να τις ενσωματώσουν στη φροντίδα και να υλοποιούνται ανεξάρτητα. Συνιστάται λοιπόν οι θεραπευτές που εργάζονται σε κλινικές να

ενημερώνονται για το θεραπευτικό άγγιγμα το οποίο είναι άγνωστο σε πολλούς ανθρώπους και να ενθαρρύνεται η εκπαίδευση του στους αλλά και η χρήση του [39].

Η αφή είναι μια μέθοδος επικοινωνίας και μπορεί να προκαλέσει συναισθήματα, το άτομο που αγγίζεται μπορεί να αναγνωρίσει συναισθήματα που μεταφέρονται από το άτομο που τα αγγίζει. Επιπλέον η εφαρμογή οποιαδήποτε δια χειρός προσέγγιση σε ασθενή είναι αρκετή για την διέγερση των απτικών ιών C (στοργικό άγγιγμα) με αποτέλεσμα να δημιουργείται ένα θεραπευτικό κλίμα που ενισχύει στοργικές συμπεριφορές. Οι επιδράσεις αυτές επιτυγχάνονται μέσω νευροενδοκρινικών σημάτων ενεργοποιώντας την έκκριση ενδογενών οπιωδών όπως η οξυτοκίνη [40].

Το άγγιγμα με πρόθεση στοργής προάγει θετικές συναισθηματικές αντιδράσεις όπως αισθήματα ασφάλειας και χαλάρωσης, επιπλέον μειώνει τα αρνητικά συναισθηματικά και περιορίζει τους βιοδείκτες που σχετίζονται με το στρες (π.χ. άλφα αμυλάση του σάλιου, κορτιζόλη σάλιου, καρδιακός ρυθμός) μέσω της απενεργοποίησης συστημάτων που σχετίζονται με την αγχωτική απόκριση σε απειλή [40].

Εν κατακλείδι απλές πράξεις αφής, όπως το κράτημα του χεριού, μπορούν επίσης να προσφέρουν παρηγοριά και σύνδεση κατά τη διάρκεια μιας δύσκολης περιόδου. Είναι σημαντικό για τους επαγγελματίες υγείας να εκπαιδεύονται στις κατάλληλες τεχνικές αφής και να λαμβάνουν τη συγκατάθεση των ασθενών πριν από την παροχή θεραπειών που βασίζονται στην αφή. Με τη σωστή χρήση, το άγγιγμα μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη στους ασθενείς και να βελτιώσει τη συνολική τους ευημερία [41].

## **Κεφάλαιο 9<sup>ο</sup>**

### **9.1 Πρόδρομα συμπεράσματα της επιδημιολογικής μελέτης**

Στην έρευνα συμμετείχε ένα συνολικό δείγμα 101 ενήλικων ασθενών οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με καρκίνο, λαμβάνουν ένα θεραπευτικό σχήμα και ομιλούν την Ελληνική γλώσσα. Για την επιλογή του δείγματος χρησιμοποιήθηκε η δειγματοληψία ευκολίας ενώ το χρονικό διάστημα που συλλέχθηκαν τα δεδομένα ήταν 07/07/2022 έως 25/10/2022. Η συλλογή του δείγματος πραγματοποιήθηκε από την ογκολογική μονάδα της Γ' Πανεπιστημιακής Παθολογικής Κλινικής στο Γενικό Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών «Η Σωτηρία». Το δείγμα αποτελείται από 68 γυναίκες και 33 άντρες με μέσο όρο ηλικίας τα 62,5 έτη. Η μέση χρονική διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου ήταν τα 30 λεπτά με παρούσα την μεταπτυχιακή φοιτήτρια.

#### **Παράρτημα Α**

Ερωτηματολόγιο: Καταγραφή δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνολικά τριάντα (30) ερωτήσεις με τα συναφή υποερωτήματα.

#### **Παράρτημα Β**

Ερωτηματολόγιο: Κατηγοριοποίηση για στατιστική επεξεργασία των δερματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Συνολικά 46 ερωτήσεις με τα υποερωτήματα.

#### **Παράρτημα Γ**

Απεικονίζονται:

Κωδικός αριθμός Εθελοντή, Φύλο, Ηλικία, Εργαζόμενη/ος ή όχι, Τύπος κακοήθειας και Κατηγοριοποίηση ογκολογικής θεραπείας ανάλογα με το μηχανισμό δράσης

### **Παράρτημα Δ**

Απεικονίζονται:

Κωδικός αριθμός Εθελοντή, Φύλο, Ηλικία, Εργαζόμενη/ος ή όχι, Τύπος κακοήθειας, Κατηγοριοποίηση ογκολογικής θεραπείας, ανάλογα με το μηχανισμό δράσης και Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα με την κατηγοριοποίηση των υποερωτημάτων σύμφωνα με το Παράρτημα Γ

## **9.1.1 Κύριες δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες με κριτήριο διαχωρισμού τη μέθοδο θεραπείας**

### ***A. Κλασική Χημειοθεραπεία - κύρια δερματική ανεπιθύμητα ενέργεια εκτός αλωπεκίας***

Από τους 101 ασθενείς-εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 15 (15,2%), 11 Γυναίκες και 4 Άνδρες, υποβλήθηκαν σε Κλασική Χημειοθεραπεία . Οι οποίοι ως κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν:

- |                        |                                |
|------------------------|--------------------------------|
| ➤ 7 (46,7%) Εξάνθημα   | ➤ 1 (6,7%) Ατοπική Δερματίτιδα |
| ➤ 2 ( 13,4%) Απολέπιση | ➤ 1 ( 6,7%) Κνησμό             |
| ➤ 2 ( 13,4%) Κανένα    | ➤ 1 ( 6,7%) Ξηροδερμία         |
| ➤ 1 ( 6,7%) Μώλωπες    |                                |

### ***B. Κλασική Χημειοθεραπεία και Ανοσοθεραπεία - κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός αλωπεκίας***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 34 (34,3%), 19 Γυναίκες και 15 Άνδρες ,υποβλήθηκαν σε Κλασική Χημειοθεραπεία και Ανοσοθεραπεία. Οι οποίοι ως κύρια δερματική ανεπιθύμητοι ενέργεια ανέφεραν:

- |                                    |   |
|------------------------------------|---|
| ➤ 11 ( 32,4% ) Εξάνθημα            | ➤ 1 (2,9% ) Ευρυαγγείες                 |
| ➤ 9 (26,5% ) Απολέπιση             | ➤ 1 (2,9% ) Μειωμένη επούλωση τραυμάτων |
| ➤ 6 ( 17,6% ) Κανένα               | ➤ 1 (2,9% ) Ψωρίαση                     |
| ➤ 4 (11,8% ) Ξηροδερμία            |   |
| ➤ 1 (2,9% ) Σύνδρομο Χειρός-Ποδιού |   |

### ***Γ. Κλασική Χημειοθεραπεία και Στοχευμένη Θεραπεία - κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός αλωπεκίας***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 10 (10,1%) 8 Γυναίκες και 2 Άνδρες, υποβλήθηκαν σε Κλασική Χημειοθεραπεία και

Στοχευμένη Θεραπεία, οι οποίοι ως κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν :

- 4 (40%) Ξηροδερμία
- 2 (20%) Απολέπιση
- 2 (20%) Κανένα
- 1 (10%) Εξάνθημα
- 1 (10%) Δυσχρωμίες

#### ***Δ. Κλασσική Χημειοθεραπεία και Στοχευμένη Θεραπεία και Ανοσοθεραπεία- κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια εκτός αλωπεκίας***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 6 (6,1%) και οι 6 Γυναίκες, υποβλήθηκαν σε Κλασσική Χημειοθεραπεία και Στοχευμένη Θεραπεία και Ανοσοθεραπεία, οι οποίες κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν:

- 3 (50%) Απολέπιση.
- 3 (50%) Ξηροδερμία.

#### ***Ε. Στοχευμένη Θεραπεία και Ανοσοθεραπεία- κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια .***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 3 (3%) 2 Γυναίκες και 1 Άνδρας, υποβλήθηκαν σε Στοχευμένη Θεραπεία και Ανοσοθεραπεία, οι οποίοι ως κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν:

- 2 (75%) Εξάνθημα
- 1 (25%) Απολέπιση

#### ***ΣΤ. Ορμονοθεραπεία- κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 2(2%) 2 Γυναίκες, υποβλήθηκαν σε Ορμονοθεραπεία, οι οποίες ως κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν .

- 1 (50%) Δυσχρωμίες
- 1 (50%) Υπερευαισθησία στο ήλιο

#### ***Ζ. Στοχευμένη θεραπεία- κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 12 (12,1%) 10 Γυναίκες και 2 Άνδρα, υποβλήθηκαν σε Στοχευόμενη Θεραπεία, οι οποίοι ως κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν:

- 5 (41,7%) Εξάνθημα
- 2 (16,7%) Απολέπιση
- (16,7%) Κανένα
- 1 (8,3%) Σύνδρομο Χειρός-Ποδιού.
- 1 (8,3%) Μειωμένη επούλωση τραυμάτων.
- 1 (8,3%) Κόκκινο ευαίσθητο δέρμα

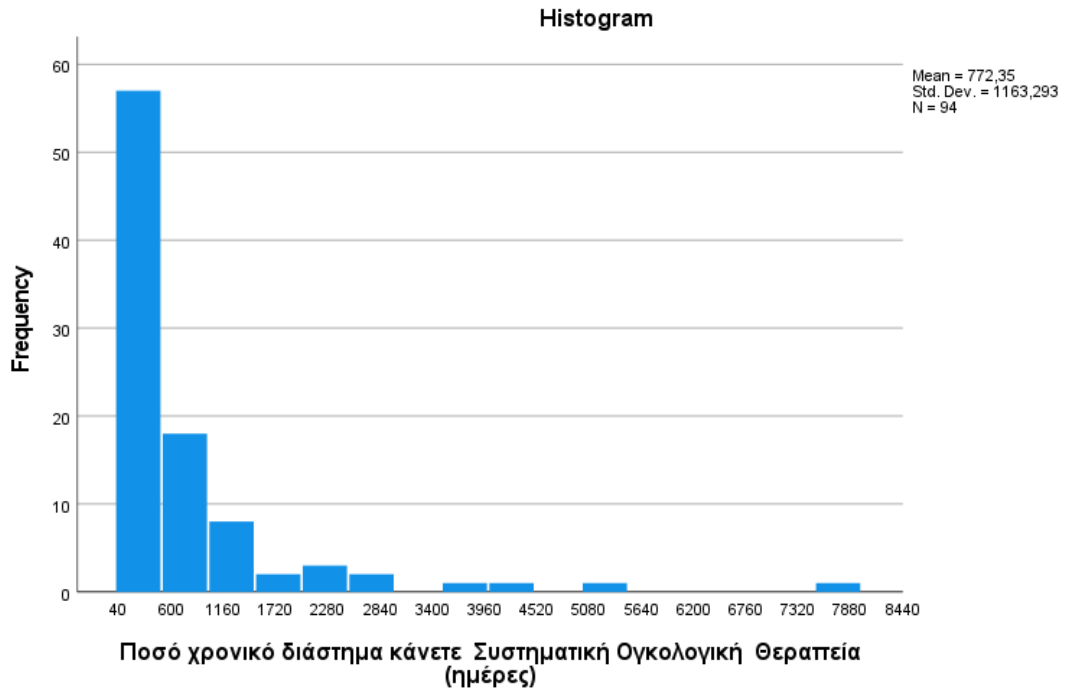
### ***H. Ανοσοθεραπεία- κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια***

Από τους 101 ασθενείς – εθελοντές που συμμετείχαν στο ερωτηματολόγιο οι 19 (19,2%) 11 Γυναίκες και 8 Άνδρας , υποβλήθηκαν σε Ανοσοθεραπεία, οι οποίοι ως κύρια δερματική ανεπιθύμητη ενέργεια ανέφεραν:

- 7 ( 36,8% ) Κανένα
- 5 (26,3% ) Ξηροδερμία
- (15,8%) Εξάνθημα
- ( 10,5%) Κνησμό
- 1 (5,3% ) Σύνδρομο Χειρός-Ποδιού
- 1 ( 5,3%) Απολέπιση

### 9.1.2 Δερματολογικές αλλαγές- ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας

Σχήμα 9.1 Αριθμός ημερών συστηματικής ογκολογικής θεραπείας που είχαν προηγηθεί του ερωτηματολογίου



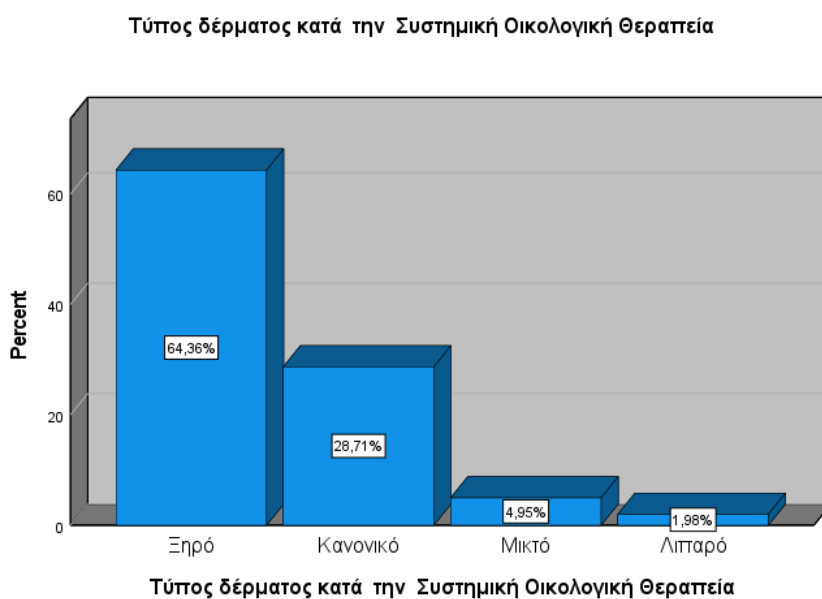
Σχήμα 9.2 Τύπος δέρματος πριν τη συστηματική ογκολογική θεραπεία



**Σχήμα 9.3 Δερματικά προβλήματα πριν τη συστηματική ογκολογική θεραπεία**



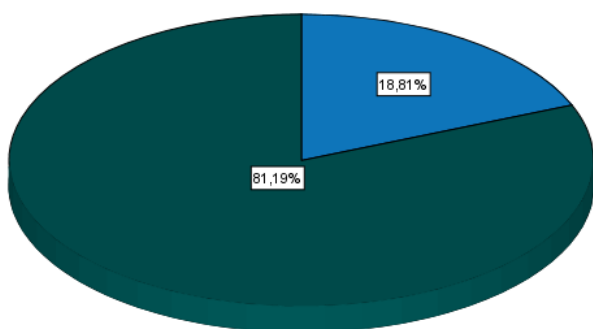
**Σχήμα 9.4 Τύπος δέρματος κατά τη συστηματική ογκολογική θεραπεία**



### Σχήμα 9.5 Συχνότητα δερματικών προβλημάτων κατά τη συστηματική ογκολογική θεραπεία

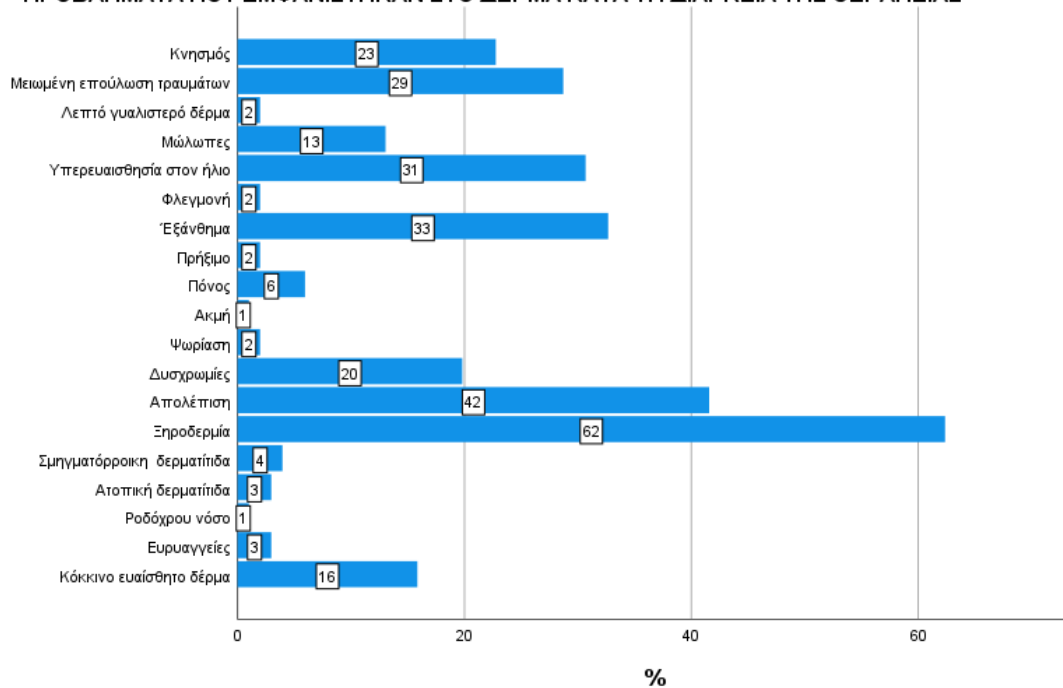
Εμφανίζετε στο δέρμα σας κατά το διάστημα της Συστημική Ογκολογική Θεραπεία κάποιο πρόβλημα ;

OXI  
NAI



### Σχήμα 9.6 Τύπος δερματικών προβλημάτων κατά τη διάρκεια της Συστηματικής Ογκολογικής Θεραπείας

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΤΗΚΑΝ ΣΤΟ ΔΕΡΜΑ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ





### 9.1.3 Συμπεράσματα σχετικά με τις συνήθειες αισθητικής-δερματοκοσμητικής φροντίδας

- Μόνο οι 9 είχαν επισκεφτεί κέντρο αισθητικής από τους οποίους οι δυο είναι αισθητικοί με χώρο δικό τους και η μια είχε συγγενικό της πρόσωπο με κέντρο αισθητικής .
- Από τους 101 εθελοντές- ασθενείς μόνο οι 49 χρησιμοποιούν καλλυντικά : οι 39 καθημερινά, οι 9 συχνά αλλά όχι καθημερινά και οι 5 σπανία . Στα καλλυντικά συμπεριλαμβάνεται το αντηλιακό το οποίο θα έπρεπε να χρησιμοποιείται από όλους τους ασθενείς καθημερινά. Επίσης οι εθελοντές- ασθενείς δήλωναν ότι δεν είχαν και τόσο μεγάλη σύσταση για την χρήση του αντηλιακού από τον Ιατρό τους .
- Αν και από τους 101 εθελοντές- ασθενείς μόνον οι 11 είχαν κάποια εμπειρία σε χώρο αισθητικής-ιατρεία και με μέσο όρο ηλικίας 62,5 χρόνων, οι 79 (78,2%) ήταν θετικοί να δεχτούν συμβουλή από την /τον Αισθητικό- Κοσμητολόγο για την σωστή φροντίδα του δέρματος τους .
- Επίσης αξιοσημείωτο είναι ότι οι 64 (63,5%) εθελοντές- ασθενείς ήταν θετικοί και στο να λάβουν φροντίδα από την /τον Αισθητικό- Κοσμητολόγο, με την σύμφωνη πάντα γνώμη του θεράποντος Ιατρού τους.
- Από τους 101 εθελοντές- ασθενείς οι 95 (94,1%) δήλωσαν ότι θα ήταν χρήσιμο για αυτούς να είχαν ενημερωθεί πριν τη συστηματική ογκολογική θεραπεία για τις αλλαγές – ανεπιθύμητες ενεργές που θα εμφανιστούν στο δέρμα, μαλλιά και νύχια .
- 76 (75,2%) εθελοντές- ασθενείς δήλωσαν ότι τους ενδιαφέρει πολύ η εμφάνιση τους διότι θέλουν οι συνάνθρωποι τους να μην τους λυπούνται.
- Από τους 101 εθελοντές- ασθενείς, οι 19 δηλώσαν ότι δεν είχαν κανένα ιδιαίτερο δερματικό σύμπτωμα. Από αυτούς οι 8 (45%) χρησιμοποιούσαν καθημερινά καλλυντικά και 1 συχνά αλλά όχι καθημερινά. Αν λάβουμε υπόψη μας πως η απολέπιση και η ξηροδερμία είναι το δεύτερο και τρίτο κατά σειρά κύριο δερματικό σύμπτωμα που έχουν δηλωθεί, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η συστηματική χρήση καλλυντικών βοηθούν στην καλή και υγιή κατάσταση της επιδερμίδας.
- Επιπρόσθετα κατά την διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου έγινε αντιληπτό ότι δεν είχαν δοθεί συμβουλές φροντίδας του δέρματος, των μαλλιών, των νυχιών κατά την διάρκεια της θεραπείας τους όπως επίσης δεν είχαν δοθεί και συμβουλές για την διατροφή τους.
- Τέλος αξιοσημείωτη παρατήρηση είναι ότι η ανθρώπινη επαφή και ιδιαίτερα με το χέρι θα ενδιέφερε πολύ από τους ασθενείς καθώς οι ίδιοι εξέφρασαν ότι θα τους βοήθουσε πολύ σωματικά και ψυχολογικά.

Συμπερασματικά, οι ασθενείς-εθελοντές που συμμετείχαν στη μελέτη έδειξαν σημαντικό ενδιαφέρον για τη βελτίωση της εμφάνισης τους (76 %) και θα ήθελαν να έχουν τις ανάλογες συμβουλές από ειδικούς ιατρούς καθώς και άλλους επιστήμονες υγείας όπως Αισθητικούς και Κοσμητολόγους καθώς και θα ήταν θετικοί στη χρήση ειδικών καλλυντικών που θα βοηθήσαν στη βελτίωση της εμφάνισης.

## Βιβλιογραφία

- 1 Bunkusi Isam : Πρακτική Προσέγγιση στην κλινική ογκολογία, επιμέλεια-μετάφραση Ζωγράφος Γεώργιος, επίτομος, 2η έκδοση, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2012, σ. 16-20, 54-72
- 2 National Institutes of Health (US); Biological Sciences Curriculum Study. NIH Curriculum Supplement Series [Internet]. Bethesda (MD): National Institutes of Health (US); 2007. Understanding Cancer. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK20362/>
- 3 Schottenfeld, David; Beebe-Dimmer, Jennifer L. (2005). ADVANCES IN CANCER EPIDEMIOLOGY: Understanding Causal Mechanisms and the Evidence for Implementing Interventions. Annual Review of Public Health, 26(1), 37–60.
- 4 Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660. Epub 2021 Feb 4. PMID: 33538338.
- 5 Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, et al. Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2016: A Systematic Analysis for the Global Burden of Disease Study. JAMA Oncol. 2018 Nov 1;4(11):1553-1568.
- 6 Patsea, Eleni; Kaklamanis, Loukas; Batistatou, Anna (2018). The first report of a 5-year period cancer registry in Greece (2009–2013): a pathology-based cancer registry.
- 7 Clark, WH (1991). Tumour progression and the nature of cancer\*. British Journal of Cancer, 64(4), 631–644. doi:10.1038/bjc.1991.375
- 8 Kent W Hunter, Nigel PS Crawford, Jude Alsarraj (2008). Mechanisms of metastasis 10(1 Supplement), -. doi:10.1186/bcr1988
- 9 Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. Signal Transduct Target Ther. 2020;5(1):28. Published 2020 Mar 12. doi:10.1038/s41392-020-0134-x
- 10 Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutierrez B, et al. Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. Cancers (Basel). 2011;3(3):3279-3330. Published 2011 Aug 12. doi:10.3390/cancers3033279
- 11 Baskar R, Lee KA, Yeo R, Yeoh KW. Cancer and radiation therapy: current advances and future directions. Int J Med Sci. 2012;9(3):193-9. doi: 10.7150/ijms.3635. Epub 2012 Feb 27. PMID: 22408567; PMCID: PMC3298009.
- 12 Guichard N, Guillarme D, Bonnabry P, Fleury-Souverain S. Antineoplastic drugs and their analysis: a state of the art review. Analyst. 2017 Jul 7;142(13):2273-2321. doi: 10.1039/c7an00367f. Epub 2017 May 31. PMID: 28560370.
- 13 Varvaresou A., Iakovou K., Gikas E., Fichtner I., Fiebig H.H., Kelland L.R., Double J.A., Bibby M.C. and Hendriks H.R. Antitumor Activity of Imidazothioxanthenes in Murine and Human Tumor Models In Vitro and In Vivo Anticancer Research 24: 907-920 (2004).

- 14 Varvaresou A. and Iakovou K. Derivatives of 5-Oxy-pyrido[2,3-b] quinoxaline-9-carboxylic acid: A new Tricyclic System Useful for the Synthesis of Potential Intercalators *Journal of Heterocyclic Chemistry* 39: 1173-1176 (2002).
- 15 Varvaresou A., Tsoinias A., Siatra-Papastaikoudi Th. and Calogeropoulou T. New Pyrazole-Annulated Azathioxanthenes as Potential Intercalators: Synthesis and Structure Elucidation *Journal of Heterocyclic Chemistry* 33: 831-835 (1996).
- 16 Varvaresou A., Tsoinias A., Papadaki-Valiraki A. and Siatra-Papastaikoudi Th. New Azathioxanthenes: Synthesis and Cytotoxicity *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 6: 861-864 (1996).
- 17 Varvaresou A., Tsoinias A., Siatra-Papastaikoudi Th., Papadaki-Valiraki A., Thurston D. E., Jenkins T. C. and Kelland L. R. Novel Imidazothioxanthenes: Synthesis, DNA Binding and Cytotoxicity *Biorganic and Medicinal Chemistry Letters* 6: 865-870 (1996).
- 18 Fox K. R., Thurston D. E., Varvaresou A., Tsoinias A. and Siatra-Papastaikoudi Th. A Novel Series of DNA Triple Helix-Binding Ligands *Biochemistry and Biophysical Research Communications*, 224: 717-720 (1996).
- 19 Varvaresou A., Tsoinias A., Papadaki-Valiraki A. and Siatra-Papastaikoudi Th. Synthesis and Structure Elucidation of New Cytotoxic Azathioxanthenes *Journal of Heterocyclic Chemistry* 33: 917-921 (1996).
- 20 Βιβλιογραφία: Βαρβαρέσου Α., Προσωπικές Σημειώσεις για τη διδασκαλία του προπτυχιακού μαθήματος Αισθητική και Δερματοκοσμητολογία στους ογκολογικούς ασθενείς (ΠΑΔΑ). (2022)
- 21 Janette Beech<sup>1</sup>, Theodora Germetaki<sup>1</sup>, Mary Judge<sup>2</sup>, Nina Paton<sup>1</sup>, Joanne Collins<sup>1</sup>, Abigail Garbutt<sup>3</sup>, Michael Braun<sup>1</sup>, Jill Fenwick<sup>4</sup> & Mark P Saunders<sup>\*1</sup>, Management and grading of EGFR inhibitor-induced cutaneous toxicity *Future Oncol.* (2018) 14(24), 2531–2541
- 22 Dillman RO. Cancer immunotherapy. *Cancer Biother Radiopharm.* 2011 Feb;26(1):1-64. doi: 10.1089/cbr.2010.0902. PMID: 21355777.
- 23 Milan J. Anadkat, MD; Edward W. Cowen, MD, MHS *Immunotherapy and Skin Side Effects* Immunotherapy is a type of cancer treatment that recruits the body's natural defenses to fight cancer. *JAMA Dermatology* 2018 <https://jamanetwork.com/>
- 24 Puzanov, A. Diab, K. Abdallah, C. O. Bingham III, C. Brogdon, R. Dadu, L. Hamad, S. Kim, M. E. Lacouture, N. R. LeBoeuf, D. Lenihan, C. Onofrei, V. Shannon, R. Sharma, A. W. Silk, D. Skondra, M. E. Suarez-Almazor, Y. Wang, K. Wiley, H. L. Kaufman, M. S. Ernstoff and on behalf of the Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *I. Journal of Immunotherapy of Cancer* 2017 DOI 10.1186/s40425-017-0300-z
- 25 N. Pattison and J. Wood Palliative care in cancer: the challenge for how professionals can best meet patients' and families' needs. *European Journal of Cancer Care* Volume 25, Issue 4, pages 531–533, July 2016 DOI: 10.1111/ecc.12539

- 26 Wyatt AJ, Leonard GD, Sachs DL. Cutaneous reactions to chemotherapy and their management. *Am J Clin Dermatol*. 2006;7(1):45-63. doi: 10.2165/00128071-200607010-00005. PMID: 16489842
- 27 Reyes-Habito CM, Roh EK. Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapy for cancer: Part II. Targeted therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Aug;71(2):217.e1-217.e11; quiz 227-8. doi: 10.1016/j.jaad.2014.04.013. PMID: 25037801.
- 28 Stanislas Quesada , Alexandre Guichard and Frédéric Fiteni. Cancer-Related Alopecia: From Etiologies to Global Management *Cancers* 2021 <https://doi.org/10.3390/cancers13215556>
- 29 B. Dreno,R.J. Bensadoun, P. Humbert, J. Krutmann,T. Luger, R. Triller,A. Rougier, S. Seité, Algorithm for dermocosmetic use in the management of cutaneous side-effects associated with targeted therapy in oncology *Journal of European Academy of Dermatology and Venerology* 2013, 1071-1080 DOI: 10.1111/jdv.12082
- 30 Tong Zhou, Shuyu Han, Zheng Zhu, , Yan Hu, Weijie Xing, Interventions for Preventing Chemotherapy-Induced Alopecia A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Cancer Nursing* Vol 44, No 6 DOI: 10.1097/NCC.0000000000000899
- 31 Bradley Pliskow KunalMitra MehmetKaya Simulation of scalp cooling by external devices for prevention of chemotherapy-induced alopecia *Journal of thermal Biology* 56 2016 (31-38)
- 32 Θεοφίλου Ευαγγελία, Μελέτη των ανεπιθύμητων ενεργειών στο δέρμα από τις ογκολογικές θεραπείες, 2018. ΠΜΣ Κατεύθυνση Περιβάλλον και Υγεία: Διαχείριση Περιβαλλοντικών Θεμάτων με Επιπτώσεις στην Υγεία, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, 2018 Επιβλέπουσα: Βαρβαρέσου Αθανασία. <https://pergamos.lib.uoa.gr/uoa/dl/object/2838291>
- 33 Luigia Panariello,1 Marianna Donnarumma,1 Rosario Vincenzo Iaffaioli,Paolo Chiadini, Maria Carmela Annunziata,TizianPeduto, Gabriella Fabbrocini Skin Toxicities During Colorectal Cancer Chemotherapy: Incidence and Pearls of Treatment in Our Experience *Clinical Colorectal Cancer* 2020 <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.05.006>
- 34 Ming-Yang Lee Mei-Yi Lin, Yu-Ju Chang, Yu-Ting Tseng, I-An Huang, Wan-Ting Huang and Yi-Wen Liu Efficacy and Safety of Modified Huang-Lian-Jie-Du Decoction Cream on Cancer Patients with Skin Side Effects Caused by EGFR Inhibition. *Processes* 2021, 9, 1081. <https://doi.org/10.3390/pr9071081>
- 35 Ramina Nabiee, Barent Dubois, Laura Green, Ajay Sharma, Siu Fun Wong2, Hamidreza Montazeri Aliabadi, In vitro and ex-vivo evaluation of topical formulations designed to minimize transdermal absorption of Vitamin K1 *PLoS ONE* 13(10): e0204531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204531>
- 36 Varvaresou A., Iakovou K., Mellou F., Myrogiannis D. and Papageorgiou S., Targeted Therapy in oncology patients and skin: Pharmaceutical and dermocosmetic management *Journal of Cosmetic Dermatology* 1-7, DOI: 10.1111/jocd.13211 (2019)
- 37 Ράλλης Ε. Προσωπικές σημειώσεις για τη διδασκαλία του μαθήματος Αισθητική και Δερματοκοσμητολογία σε ογκολογικούς ασθενείς. 2022 (ΠΑΔΑ)

- 38 Tabatabaee A, Tafreshi MZ, Rassouli M, Aledavood SA, AlaviMajd H, Farahmand SK. Effect of Therapeutic Touch in Patients with Cancer: a Literature Review. *Med Arch*. 2016 Apr;70(2):142-7. doi: 10.5455/medarh.2016.70.142-147. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27194823; PMCID: PMC4860206.
- 39 Yücel, Ş. Ç., Arslan, G. G., & Bagci, H. (2019). Effects of Hand Massage and Therapeutic Touch on Comfort and Anxiety Living in a Nursing Home in Turkey: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Religion and Health*. doi:10.1007/s10943-019-00813-x
- 40 Geri T, Viceconti A, Minacci M, Testa M, Rossettini G. Manual therapy: Exploiting the role of human touch. *Musculoskelet Sci Pract*. 2019 Dec;44:102044. doi: 10.1016/j.msksp.2019.07.008. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31358458.
- 41 Cassileth BR, Vickers AJ. Θεραπεία μαλαξη για τον έλεγχο των συμπτωμάτων: μελέτη αποτελεσμάτων σε ένα μεγάλο αντικαρκινικό κέντρο. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

### Παράρτημα Α

Απεικονίζεται το πλήρες ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από τους συμμετέχοντες στη μελέτη με πληροφορίες σχετικές με τη διάρκεια της θεραπείας, την εμφάνιση των ανεπιθύμητων δερματικών ενεργειών, την ένταση και τη συχνότητα όπως καταγράφονται από τους ερωτηθέντες και τις συνήθειες αισθητικής φροντίδας που μπορεί να ελάμβαναν, να λαμβάνουν ή να θέλουν να λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Συνολικά τριάντα (30) ερωτήσεις με τα συναφή υποερωτήματα.

### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

«Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική ογκολογική θεραπεία» στα πλαίσια της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας: «Δερματοκοσμητική αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα από τη Χημειοθεραπεία»

Ημερομηνία ...../...../ 20.....

ΚΩΔΙΚΟΣ

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ.....

Ηλικία.....

Φύλο.....

Εργαζόμενος/η ΝΑΙ .....ΟΧΙ.....

Πτυχία α) πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης..... β) δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης..... γ) τριτοβάθμιας εκπαίδευσης..... δ) μεταπτυχιακοί τίτλοι.....

- 1) Ποσό χρονικό διάστημα κάνετε Συστηματική Ογκολογική Θεραπεία ; .....  
.....
- 2) Εμφάνισατε ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα, μαλλιά, νύχια  
Όχι...  
Αν ΝΑΙ Πότε α) τον 1<sup>ο</sup> μήνα β) μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα γ) προς το τέλος
- 3) Τύπος δέρματος πριν την Συστηματική Ογκολογική Θεραπεία : Ξηρό....., Κανονικό.....,  
Μεικτό....., Λιπαρό....
- 4) Υπήρχε πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Κόκκινο ευαίσθητο δέρμα....., Ευρυαγγεια  
....., Ροδόχρου νόσο....., Ατοπική δερματίτιδα....., Σμηγματόρροια δερματίτιδα .....  
Ξηροδερμία....., Απολέπιση....., Δυσχρωμίες....., Λεύκη....., Ψωρίαση....., Ακμή....., Ροδόχρου  
ακμή.....
- 5) Αξιολόγηση νυχιών (χέρια –πόδια ) πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Λεπτά.....,  
Κανονικά....., Σκληρά....
- 6) Το δέρμα γύρω από τα νύχια πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Λεπτό....., Κανονικό.....,  
Ξηρό....., Παρωνυχίδες.....
- 7) Αξιολόγηση του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. :  
Ξηρό...., Κανονικό....., Λιπαρό.....,
- 8) Αξιολόγηση τριχοφυΐας( πρόσωπου - σώματος ) πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. :  
Πρόσωπο: Φυσιολογική....., Υπερτρίχωση....., Δασυτριχισμός.....Σώμα: Πρόσωπο:  
Φυσιολογική....., Υπερτρίχωση.....,
- 9) Λαμβάνατε επαγγελματική φροντίδα για την επιδερμίδα σας πριν την Συστηματική Ογκολογική  
Θ.  
ΟΧΙ ....

Αν ΝΑΙ α) σε εργαστήριο αισθητικής..... β) στο σπίτι από επαγγελματία αισθητικό γ) Αλλού.....

Πόσο συχνά μέσα στο έτος: Πολλές φορές το μήνα ....., Κάθε μήνα....., Κάθε δίμηνο....., κάθε τετράμηνο....., Κάθε εξάμηνο....

- 10) Χρησιμοποιούσατε δερμοκαλλυντικά : Ναι ..., Όχι....  
Αν ΝΑΙ α) καθημερινή περιποίηση-ενυδάτωση-αντηλιακή προστασία β) συχνά, αλλά όχι καθημερινά γ) σπάνια
- 11) Τύπος δέρματος κατά την Συστημική Ογκολογική Θ. : Ξηρό....., Κανονικό....., Μεικτό....., Λιπαρό
- 12) Εμφανίζετε στο δέρμα σας κατά το διάστημα της Συστημική Ογκολογική Θ. : Κόκκινο ευαίσθητο δέρμα....., Ευρυαγγεια ....., Ροδόχρου νόσο....., Ατοπική δερματίτιδα....., Σμηγματόρροια δερματίτιδα ....., Ξηροδερμία.....,Απολέπιση....., Δυσχρωμίες....., Λεύκη....., Ψωρίαση....., Ακμή....., Ροδόχρου ακμή....., Πόνο....., Πρήξιμο....., Εξανθήματα ....., Φλεγμονή....., Υπερευαίσθησία στον ήλιο....., Μώλωπες....., Λεπτό-γυαλιστερό δέρμα .....,Μειωμένη επούλωση τραυμάτων.....,Κνησμός.....  
Αν εμφανίστηκε εξάνθημα: Αξιολόγηση σταδίου εξανθήματος από ιατρό: α) 1 β) 2 γ) 3
- 13) Αξιολόγηση νυχιών (χέρια –πόδια ) κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : ΧΕΡΙΑ: Ονυχόλυση..., Πολύ εύθραυστα....., Λεπτά....., Κανονικά....., Σκληρά....., Αλλαγή χρώματος....., ΠΟΔΙΑ: Ονυχόλυση..., Πολύ εύθραυστα....., Λεπτά....., Κανονικά....., Σκληρά....., Αλλαγή χρώματος.....
- 14) Το δέρμα γύρω από τα νύχια κατά την Συστημική Ογκολογική Θ. : ΧΕΡΙΑ : Λεπτό....., Κανονικό....., Ξηρό....., Παρωνυχίδες..... ΠΟΔΙΑ: Λεπτό....., Κανονικό....., Ξηρό....., Παρωνυχίδες.....
- 15) Αξιολόγηση του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής κατά την Συστημική Ογκολογική Θ. : Ξηροδερμία με απολέπιση..., Ξηρό....., Κανονικό....., Λιπαρό....., Κνησμός....., Ερυθρότητα....., Εξάνθημα.....
- 16) Εμφανίζετε μείωση των τριχών στο κεφάλι σας κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Όχι....., Λίγο....., Πολύ.....
- 17) Εμφανίζετε μείωση των τριχών στα φρύδια σας κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Όχι..., Λίγο....., Πολύ....
- 18) Εμφανίζετε μείωση των τριχών στις βλεφαρίδες σας κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Όχι..., Λίγο....., Πολύ....
- 19) Αξιολόγηση τριχοφυΐας( πρόσωπου - σώματος ) κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Μειωμένη .... Φυσιολογική....., Υπερτρίχωση....., Δασυτριχισμός.....
- 20) Εμφανίσατε ιδιαίτερο εξάνθημα στα χέρια και στα πόδια (σύνδρομο χειρός-ποδιού) κατά τη Συστηματική Ογκολογική Θεραπεία  
Όχι  
Αν ΝΑΙ αξιολόγηση σταδίου από ιατρό: α) 1 β) 2 γ)3
- 21) Διακόψατε για κάποιο διάστημα τη Συστηματική Ογκολογική Θ. λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα  
Όχι  
Ναι
- 22) Λαμβάνετε επαγγελματική φροντίδα για την επιδερμίδα σας κατά τη Συστηματική Ογκολογική Θ. : Ναι ....., Όχι....

Αν Ναι....., α) σε εργαστήριο αισθητικής β) από επαγγελματία αισθητικό στο σπίτι

γ) αλλού δ) δερματολόγο

Πόσο συχνά: α) Πολλές φορές το μήνα ....., Κάθε μήνα....., Κάθε δίμηνο....., κάθε τετράμηνο....., Κάθε εξάμηνο....

- 23) Πιστεύετε ότι θα ήταν χρήσιμο για εσάς να λαμβάνετε παράλληλα με τις οδηγίες του Ογκολόγου συμβουλές από τον/την Αισθητικό-Κοσμετολόγο για την βελτίωση της κατάστασης της επιδερμίδα σας : Όχι..., Ναι....., Δεν το έχω σκεφτεί...

- 24) Θα ήσασταν θετική/ος να λαμβάνετε φροντίδα από Αισθητικό-Κοσμετολόγο, με την σύμφωνη γνώμη του Ογκολόγου, για τη βελτίωση της επιδερμίδας σας : Ναι..., Όχι ....., Δεν το έχω σκεφτεί...
- 25) Θα ήταν χρήσιμο για εσάς αν είχατε ενημερωθεί πριν τη Συστημική Ογκολογική Θ. για τις αλλαγές που θα υπάρχουν στο δέρμα, μαλλιά, νύχια  
ΟΧΙ  
ΝΑΙ  
Δεν με ενδιαφέρει
- 26) Θα ακολουθούσατε συμβουλές και περιποιήσεις από ειδικούς για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών της Συστηματικής Ογκολογική Θ. από το δέρμα, τα μαλλιά, τα νύχια; ΝΑΙ ΟΧΙ ΔΕΝ ΞΕΡΩ.
- 27) Θα θέλατε να ενημερωθείτε για μεθόδους (όχι λήψη φαρμάκων, βιταμινών κ.λπ) για την αντιμετώπιση της πτώσης των μαλλιών σας ; ΝΑΙ ΟΧΙ
- 28) Χρησιμοποιείτε τη μέθοδο της ψύξης της κεφαλής (scalp cooling) για τη μείωση της τριχόπτωσης των μαλλιών σας; ΝΑΙ ΟΧΙ  
  
Αν ΝΑΙ....., Η μέθοδος α) είναι ανεκτή β) είναι δύσκολο να την ανεχθώ  
  
Αν ΟΧΙ....., α) Δεν τη συστήνει ο γιατρός μου β) Δεν μπορούσα να ανεχθώ την ψύξη της κεφαλής.....γ) Προβλήματα που παρουσιάσατε...
- 29) Πόσο σημαντική είναι για εσάς η εξωτερική σας εμφάνιση κατά την διάρκεια της αντιμετώπισης της νόσου σας ; ΠΟΛΥ ΛΙΓΟ ΚΑΘΟΛΟΥ
- 30) Εργάζεστε κατά τη διάρκεια της Συστηματικής Ογκολογικής Θεραπείας.  
  
ΝΑΙ  
  
ΝΑΙ μόνον εξ αποστάσεως  
  
ΟΧΙ  
  
Αν ΟΧΙ .....α) Έχει συστηθεί από τον ιατρό να απέχω από την εργασία β) δεν μπορώ να εργασθώ λόγω των προβλημάτων υγείας που αντιμετωπίζω γ) δεν μπορώ να εργασθώ λόγω της μεταβολής της εμφάνισής μου

Ευχαριστούμε για τον χρόνο σας .



## Παράρτημα Β

Απεικονίζεται το πλήρες ερωτηματολόγιο του Παραρτήματος Α, όμως οι ερωτήσεις έχουν αριθμηθεί ώστε να υποστούν την ανάλογη στατιστική επεξεργασία. Συνολικά 46 ερωτήσεις με τα υποερωτήματα.

### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

«Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες από τη συστηματική ογκολογική θεραπεία» στα πλαίσια της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας: «Δερματοκοσμητική αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα από τη Χημειοθεραπεία»

Ημερομηνία ...../...../ 20.....

ΚΩΔΙΚΟΣ

ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΟΣ.....

Ηλικία.....

**ΕΡΩΤΗΣΗ 1** )Φύλο..... ANΔ= 1, ΓΥΝ=2

**ΕΡΩΤΗΣΗ2** )Εργαζόμενος/η ΝΑΙ =1 ΟΧΙ =0

**ΕΡΩΤΗΣΗ 3** )Πτυχία α) πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης = 1 β) δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης = 2 γ) τριτοβάθμιας εκπαίδευσης = 3 δ) μεταπτυχιακοί τίτλοι= 4

**ΕΡΩΤΗΣΗ 4** ) Ποσό χρονικό διάστημα κάνετε Συστηματική Ογκολογική Θεραπεία; ΣΕ ΗΜΕΡΕΣ 1 ΜΗΝΑΣ =30 ΗΜΕΡΕΣ , 1 ΧΡΟΝΟΣ 365 ΗΜΕΡΕΣ

**ΕΡΩΤΗΣΗ 5)**Εμφανίσατε ανεπιθύμητες ενέργειες από το δέρμα, μαλλιά, νύχια;  
ΟΧΙ =0 ΝΑΙ =1

**ΕΡΩΤΗΣΗ 6)**Αν ΝΑΙ Πότε α) τον 1<sup>ο</sup> μήνα =1 β) μετά τον 1<sup>ο</sup> μήνα =2 γ) προς το τέλος =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 7** ) Τύπος δέρματος πριν την Συστηματική Ογκολογική Θεραπεία : Ξηρό =1 Κανονικό =2 Μεικτό =3 Λιπαρό= 4

**ΕΡΩΤΗΣΗ 8** )Υπήρχε πριν την Συστημική Ογκολογική Πρόβλημα στο δέρμα σας ; ΟΧΙ =0 ΝΑΙ = 1

**ΕΡΩΤΗΣΗ9** ) : Κόκκινο ευαίσθητο δέρμα =1, Ευρυαγγείες =2, Ροδόχρου νόσο =3, Ατοπική δερματίτιδα =4, Σμηγματορροϊκή δερματίτιδα =5, Ξηροδερμία=6, Απολέπιση =7, Δυσχρωμίες =8, Λεύκη =9, Ψωρίαση =10, Ακμή =11, Ροδόχρου ακμή =12, Ερυθματόδης Λύκος = 13

**ΕΡΩΤΗΣΗ 10)**Αξιολόγηση νυχιών (χέρια –πόδια ) πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Λεπτά =1, Κανονικά =2, Σκληρά =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ11)**Το δέρμα γύρω από τα νύχια πριν την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Λεπτό =1, Κανονικό =2, Ξηρό =3, Παρωνυχίδες =4

**ΕΡΩΤΗΣΗ 12)**Αξιολόγηση του δέρματος του τριχοτού της κεφαλής πριν την Συστημική Ογκολογική Θ. : Ξηρό =1 Κανονικό =2 Λιπαρό =3,

**ΕΡΩΤΗΣΗ 13 σε δυο στήλες** )Αξιολόγηση τριχοφυΐας( πρόσωπου - σώματος ) πριν την Συστημική Ογκολογική Θ. : **ΣΤΗΛΗ 1** Πρόσωπο : Φυσιολογική =1, Υπερτρίχωση =2, Δασυτριχισμός =3 **ΣΤΗΛΗ 2** , Σώμα : Φυσιολογική =1 Υπερτρίχωση =2 ,Δασυτριχισμός =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 14** )Λαμβάνατε επαγγελματική φροντίδα για την επιδερμίδα σας πριν την Συστημική Ογκολογική Θ.

ΟΧΙ =0 , ΝΑΙ = 1

**ΕΡΩΤΗΣΗ 15)** α) σε εργαστήριο αισθητικής =1 β) στο σπίτι από επαγγελματία αισθητικό = 2 γ) Αλλού =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 16** )Ποσό συχνά μέσα στο έτος: Πολλές φορές το μήνα =1 Κάθε μήνα =2 Κάθε δίμηνο= 3, κάθε τετράμηνο =4, Κάθε εξάμηνο =5

**ΕΡΩΤΗΣΗ 17)** Χρησιμοποιούσατε δερμοκαλλυντικά : ΝΑΙ =1 ΟΧΙ =0

**ΕΡΩΤΗΣΗ 18** ) α) καθημερινή περιποίηση-ενυδάτωση-αντηλιακή προστασία =1 β) συχνά, αλλά ΟΧΙ καθημερινά = 2 γ) σπάνια =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 19** )Τύπος δέρματος κατά την Συστημική Ογκολογική Θ. : Ξηρό =1, Κανονικό =2, Μεικτό =3, Λιπαρό =4

**ΕΡΩΤΗΣΗ 20**)Εμφανίζετε στο δέρμα σας κατά το διάστημα της Συστημική Ογκολογική Θ. κάποιο πρόβλημα ; ΝΑΙ =1 , ΟΧΙ =0

**ΕΡΩΤΗΣΗ 21**) Κόκκινο ευαίσθητο δέρμα =Α, Ευρυαγγείες =Β, Ροδόχρου νόσο =Γ, Ατοπική δερματίτιδα =Δ, Σμηγματόρροικη δερματίτιδα =Ε, Ξηροδερμία =Ζ „Απολέπιση =Η, Δυσχρωμίες =Θ, Λεύκη =Ι, Ψωρίαση =Κ, Ακμή =Λ, Ροδόχρου ακμή =Μ, Πόνο =Ν, Πρήξιμο =Ξ, Εξάνθημα =ο, Φλεγμονή =Π, Υπερευαίσθησία στον ήλιο =Ρ, Μώλωπες =Σ, Λεπτό-γυαλιστερό δέρμα =Τ ,Μειωμένη επούλωση τραυμάτων =Υ, Κνησμό =Φ

**ΕΡΩΤΗΣΗ 22**)Αν εμφανίστηκε εξάνθημα: Αξιολόγηση σταδίου εξανθήματος από ιατρό: α) = 1 β) =2 γ) = 3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 23-1** )Αξιολόγηση νυχιών κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. στα ΧΕΡΙΑ: Ονυχόλυση =1Α Πολύ εύθραυστα =1Β, Λεπτά =1Γ, Κανονικά =1Δ, Σκληρά =1Ε, Αλλαγή χρώματος =1Ζ Γραμμώσεις =1Η, Πόνος =1Θ

**ΕΡΩΤΗΣΗ 23-2**) ΠΟΔΙΑ: Ονυχόλυση =2Α Πολύ εύθραυστα =2Β Λεπτά = 2Γ, Κανονικά =2Δ, Σκληρά =2Ε, Αλλαγή χρώματος =2Ζ, Γραμμώσεις =2 Η , Πόνος =2Θ

**ΕΡΩΤΗΣΗ 24 -1)**Το δέρμα γύρω από τα νύχια κατά την Συστημική Ογκολογική Θ. στα ΧΕΡΙΑ : Λεπτό =1Α Κανονικό =1Β, Ξηρό =1Γ, Παρωνυχίδες = 1Δ, Ραγάδες =1Ε

**ΕΡΩΤΗΣΗ 24 -2)** ΠΟΔΙΑ: Λεπτό =2Α, Κανονικό =2Β, Ξηρό = 3Γ, Παρωνυχίδες =2Δ, Ραγάδες =2Ε

**ΕΡΩΤΗΣΗ 25**) Αξιολόγηση του δέρματος του τριχωτού της κεφαλής κατά την Συστημική Ογκολογική Θ. : Ξηροδερμία με απολέπιση =Α Ξηρό =Β Κανονικό =Γ, Λιπαρό =Δ, Κνησμός =Ε, Ερυθρότητα =Ζ, Εξάνθημα =Η

**ΕΡΩΤΗΣΗ 26**)Εμφανίζετε μείωση των τριχών στο κεφάλι σας κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : ΟΧΙ =0, Λίγο =1, Πολύ =2,

**ΕΡΩΤΗΣΗ 27**)Εμφανίζετε μείωση των τριχών στα φρύδια σας κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ : ΟΧΙ =0 Λίγο =1, Πολύ =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 28**)Εμφανίζετε μείωση των τριχών στις βλεφαρίδες σας κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : ΟΧΙ =0 Λίγο =1, Πολύ =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 29**)Αξιολόγηση τριχοφυΐας( πρόσωπου - σώματος ) κατά την Συστηματική Ογκολογική Θ. : Μειωμένη =1 , Φυσιολογική =2,, Υπερτρίχωση =3, Δασυτριχισμός =4

**ΕΡΩΤΗΣΗ 30**)Εμφανίσατε ιδιαίτερο εξάνθημα στα χέρια και στα πόδια (σύνδρομο χειρός-ποδιού) κατά τη Συστηματική Ογκολογική Θεραπεία; ΟΧΙ =0 , ΝΑΙ =1

**ΕΡΩΤΗΣΗ 31**)Αν ΝΑΙ αξιολόγηση σταδίου από ιατρό: α = 1 , β =2 , γ =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 32** )Διακόψατε για κάποιο διάστημα τη Συστηματική Ογκολογική Θ. λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών από το δέρμα ; ΟΧΙ =0 , ΝΑΙ =1

**ΕΡΩΤΗΣΗ 33**)Λαμβάνατε επαγγελματική φροντίδα για την επιδερμίδα σας κατά τη Συστηματική Ογκολογική Θ. :

ΝΑΙ=1 , ΟΧΙ =0

**ΕΡΩΤΗΣΗ 34** ) Αν ΝΑΙ α) σε εργαστήριο αισθητικής = 1 , β) από επαγγελματία αισθητικό στο σπίτι =2 γ) αλλού = 3 , δ) δερματολόγο =4

**ΕΡΩΤΗΣΗ 35** )Πόσο συχνά: α) Πολλές φορές το μήνα =1 , Κάθε μήνα =2, Κάθε δίμηνο =3, κάθε τετράμηνο =4, Κάθε εξάμηνο=5

**ΕΡΩΤΗΣΗ 36** )Πιστεύετε ότι θα ήταν χρήσιμο για εσάς να λαμβάνετε παράλληλα με τις οδηγίες του Ουκολόγου σας συμβουλές από τον/την Αισθητικό-Κοσμετολόγο για την βελτίωση της κατάστασης της επιδερμίδα σας : ΟΧΙ =0 , ΝΑΙ =1, Δεν το έχω σκεφτεί =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 37** )Θα ήσασταν θετική/κος να λαμβάνετε φροντίδα από Αισθητικό-Κοσμετολόγο, με την σύμφωνη γνώμη του Ουκολόγου, για τη βελτίωση της επιδερμίδας σας: ΝΑΙ = 1, ΟΧΙ =0, Δεν το έχω σκεφτεί =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 38** )Θα ήταν χρήσιμο για εσάς αν είχατε ενημερωθεί πριν τη Συστημική Ογκολογική Θ. για τις αλλαγές που θα υπάρχουν στο δέρμα, μαλλιά, νύχια

ΟΧΙ =0, ΝΑΙ =1 , Δεν με ενδιαφέρει =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 39** )Θα ακολουθούσατε συμβουλές και περιποιήσεις από ειδικούς για την πρόληψη των ανεπιθύμητων ενεργειών της Συστηματική Ογκολογική Θ. από το δέρμα, τα μαλλιά, τα νύχια; ΝΑΙ =1 , ΟΧΙ =0, ΔΕΝ ΞΕΡΩ =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 40** )Θα θέλατε να ενημερωθείτε για μεθόδους (ΟΧΙ λήψη φαρμάκων, βιταμινών κ.λπ) για την αντιμετώπιση της πτώσης των μαλλιών σας ; ΝΑΙ =1, ΟΧΙ =0

**ΕΡΩΤΗΣΗ 41**)Χρησιμοποιείτε τη μέθοδο της ψύξης της κεφαλής (scalp cooling) για τη μείωση της τριχόπτωσης των μαλλιών σας; ΝΑΙ =1 , ΟΧΙ =0

**ΕΡΩΤΗΣΗ 42** ) Αν ΝΑΙ Η μέθοδος α) εΙΝΑΙ ανεκτή =1 β) εΙΝΑΙ δύσκολο να την ανεχθώ =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 43** )Αν ΟΧΙ α) Δεν τη συστήνει ο γιατρός μου =1 β) Δεν μπορούσα να ανεχθώ την ψύξη της κεφαλής =2 ) Προβλήματα που παρουσιάσατε =3

**ΕΡΩΤΗΣΗ 44**)Πόσο σημαντική εΙΝΑΙ για εσάς η εξωτερική σας εμφάνιση κατά την διάρκεια της αντιμετώπισης της νόσου σας ; ΠΟΛΥ =3 , ΛΙΓΟ =2 , ΚΑΘΟΛΟΥ =1

**ΕΡΩΤΗΣΗ 45**)Εργάζεστε κατά τη διάρκεια της Συστηματικής Ογκολογικής Θεραπείας; ΝΑΙ =1 , ΟΧΙ =0 , ΝΑΙ μόνον εξ αποστάσεως =2

**ΕΡΩΤΗΣΗ 46** )Αν ΟΧΙ ,α) Έχει συστηθεί από τον ιατρό να απέχω από την εργασία =1 , β) δεν μπορώ να εργασθώ λόγω των προβλημάτων υγείας που αντιμετωπίζω =2, γ) δεν μπορώ να εργασθώ λόγω της μεταβολής της εμφάνισής μου =3

Ευχαριστούμε για τον χρόνο σας .

### ***Παράρτημα Γ***

Απεικονίζονται:

Κωδικός αριθμός Εθελοντή

Φύλο

Ηλικία

Εργαζόμενη/ος ή όχι

Τύπος κακοήθειας

Κατηγοριοποίηση ογκολογικής θεραπείας

1	2	3	4	ΕΙΔΟΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΟΠΟΙΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ
84	Θ	71	O	ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΟΥΣ SCL ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΔΕΞ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ, ΠΥΛΩΝ, ΑΡΙΣΤΕΡΗΣ ΜΑΣΧΑΛΗΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΚΟΙΛΙΑΣ. ΕΣΤΙΕΣ ΣΤΟ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟ, ΠΑΓΚΡΕΑΣ ΚΑΙ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΛΑΓΟΝΙΟ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ ΧΜΘ, ΑΝΟΣΟΘ
73	Θ	77	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΔΕΞ. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗΚΑΤΑ ΜΗΚΟΣ ΤΟΥ ΔΕΞ. ΒΡΑΧΙΟΝΙΟΥ Π. ΣΤΟ ΛΑΓΟΝΙΟ, ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΔΕΞΙΑ ΣΤΗ ΜΑΣΧΑΛΙΚΗ ΠΕΡ. ΣΤΗ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΠΥΛΗ ΣΤΟ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ Κ ΟΖΩΔΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΔΕ Κ ΑΡ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	Βινoreλμπίνη-ANTIMIT-ΧΜΘ, Τραστοζουμάμπη-ΣΤΟΧ , περτουζουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ,δενοσουμάμπη-MONOKΛΩΝ ANTISΩM-παθήσεις οστών
62	A	61	N	NSCL ΚΑΡΚΙΝΟ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞ. ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟ ΟΣΤΟ, ΣΤΗ ΔΕΞΙΑ ΚΛΕΙΔΑ, ΣΤΗΝ 7Η ΠΛΕΥΡΑ ΚΑΙ ΣΤΟ ΔΕΞΙΟ ΛΑΓΟΝΙΟ ΟΣΤΟ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ANTIMETABOL-ANTIFOL-ΧΜΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ANTISΩM-ΑΝΟΣΟΘ
45	Θ	44	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	Αδριαμυκίνη-ΕΠΙΔΡΑ ΜΕ DNA-ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ-ΧΜΘ, Κυκλοφωσφαμίδη- ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, ANTIMIT- ΧΜΘ
70	A	72	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞ.	Πεμετρεξίδη-ANTIMETABOL-ANTIFOL- ΧΜΘ, ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ
75	Θ	45	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΑΡ.8/2016	Καπεσιταβίνη-ANTIMETABOL-ΧΜΘ
89	Θ	70	O	ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΑΔ IV, ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΣ	Δοσεταξέλη-ANTIMIT-ΧΜΘ,Τραστοζουμάμπη-ΣΤΟΧ ,Δενοσουμάμπη-MONOKΛΩΝ ANTISΩM-παθήσεις οστών-ΑΝΟΣΟΘ, Περτουζουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
90	Θ	72	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL, ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟΝ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΚΡΟΤΑΦΙΚΟ ΛΟΒΟ, ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟ,	[2016+ ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ-ΑΛΚΥΛ, Βινoreλμπίνη=ANTIMIT.[2019]+ ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη--ANTIMETABOL-ANTIFOL- ΧΜΘ, 6/2022 Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ANTISΩM-ΑΝΟΣΟΘ
67	Θ	80	O	ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΟΚΟΤΑ	Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ANTISΩM-ΑΝΟΣΟΘ
86	Θ	66	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΑΡ ΜΑΣΤΟΥ Κ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΟΙ ΣΤΟ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΑΜΦΩ ΚΑΙ ΟΣΤΙΚΕΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ	Πάλμποςικλίμη-ΑΝΑΣΤ ΚΙΝΑΣΗΣ-ΣΤΟΧ , Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων, Δενοσουμάμπη--MONOKΛΩΝ ANTISΩM-ΑΝΟΣΟΘ-παθήσεις οστών-ΑΝΟΣΟΘ, Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων
95	Θ	66	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥΚ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞΙΟ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ANTIMETABOL-ANTIFOL-ΧΜΘ// ΤΡΕΙΣ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ, ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ, Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ANTISΩM- ΑΝΟΣΟΘ/ ΜΗΝΑ /1-3-22
57	A	75	O	NSCL (ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ) ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Nab.Ταξόλη+πρωτεΐνη-αλβουμίνη-, ANTIMIT-ΧΜΘ
68	A	51	N	4/19 ΠΟΛΛΑΠΛΟ ΜΥΕΛΩΜΑ ISS Κ RISS ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ >95% ΔΙΑΧΥΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΔΙΗΘΗΣΗ ΑΠΟ ΜΙΚΡΑ ΩΡΙΜΑ ΠΛΑΣΜΑΤΟΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΜΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΑΛΥΣΙΔΑ. ΧΡΟΝΙΑ HerB (HBsAg, HBC Ab ΚΑΙ HBcAb ΘΕΤΙΚΗ Κ ΟΣΤΕΟΛΥΤΙΚΕΣ ΑΛΛΟΙΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΜΕΤΩΠΙΑΙΑ ΚΑΙ Α4, Α5, Θ3, Θ8, Ο2, Ο3 Κ ΔΕ. ΜΗΡΙΑΙΟΥ ΣΤΑ..)	Βορτεζομίμη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΠΡΩΤΕΟΣΩΜΑΤΟΣ, Κυκλοφωσφαμίδη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Δεξαμεθαζόνη, Βορτεζομίμη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΠΡΩΤΕΟΣΩΜΑΤΟΣ
94	Θ	38	N	ΜΑΖΑ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ, ΛΕΜΦΩΜΑ HODGIKIN, ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ	Δοξοροβουκίνη-Επιδρά στο DNA-Παράγοντας ενδοπαρεμβολής-ΧΜΘ, Βιπλαστίνη-αλκαλοειδές Vinca-ANTIMIT ΧΜΘ, Δακαρβαζίνη-ΑΛΚΥΛ

					ΧΜΘ, ADCETRIS= ΣΤΟΧ συζευγμένη με ΧΜΘ- Σύζευγμα αντισωμάτων-φαρμάκων
53	A	60	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΤΥΠΟΥ EGFR ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΑΡΙΣ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΙV ΣΤΑΔΙΟΥ. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΗΝ 6Η ΔΕΞΙΑ ΠΛΕΥΡΑ , 11/2021 ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΔΕΞ. ΠΝΕΥΜ	ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ή ΜΕΤΑΚΤΙΝΙΚΗ Σισπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Βινoreλμπίνη-ΑΝΤΙΜΙΤ ΧΜΘ, Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πεμπροζουλιμάμπη-ΣΤΟΧ
63	Θ	72	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΤΥΠΟΥ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΙΙΙΒ ΣΤΑΔΙΟΥ.	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Δουρβαλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
58	Θ	60	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ Κ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΑΔΕΝΩΜΑ) ΔΕΞΙΑ ΥΠΕΡΚΛΕΙΔΙΑΣ ΧΩΡΑΣ	Αφατινίμπη ΣΤΟΧ-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR
82	Θ	58	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΗΣ ΤΟ 2019	Ολαπαρίμπη-ΣΤΟΧ, Μπεβασιζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ VEGF(αγγειακού παράγοντα)-ΣΤΟΧ
79	Θ	59	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ (ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ) ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΝΕΦΡΕΚΤΟΜΗ, ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗΣ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟΣ : ΟΖΙΔΙΑ ΔΕΞ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ Κ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΕΣ ΣΤΟΝ ΟΠΙΣΘΙΟΠΕΡΙΤΟΝΑΪΚΟ ΧΩΡΟ 2022: ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΤΟ ΔΕΞΙΟ ΜΕΤΩΠΙΑΙΟ Κ ΔΕΞΙΟ ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΟ ΛΟΒΟ	Πεμπροζουλιμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ, ΑΝΑΣΤΟΛ VEGF -(αγγειακού παράγοντα)-ΣΤΟΧ 2), Καμβοζατινίβη- ΑΝΑΣΤΟΛ VEGF-(αγγειακού παράγοντα)-ΣΤΟΧ
83	Θ	69	O	ΕΠΙΘΗΛΙΟΕΙΔΟΥΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΔΕΞΙΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤ? ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΑΡΧΙΚΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ Κ ΜΕ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ	Σισπλατίνη-ΑΛΚ- ΧΜΘ, Πεμετρεξιδή-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒ ΧΜΘ, Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ 2021 Ιμπλιμουμάμπη- ΟΧΙ ΧΜΘ + Νιβολουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
74	A	67	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞ. NSCL	13/5/19-9/6/2020 Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Ταξόλη-ΑΝΤΙΜΙΤ- ΧΜΘ, Διφωσφονικά-ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΠΑΠΟ ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤ, Νιβολουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
80	A	65	O	NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ) ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΘΩΣ Κ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ. ΔΕΥΤΕΡΟΠ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟ Κ ΣΤΑ ΟΣΤΑ.	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πεμετρεξιδή-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Δενοσουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-παθήσεις οστών
71	Θ	67	O	NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ) ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ ΑΡΙΣΤ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΥΝ Κ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΑΡΙΣΤ ΠΥΛΗΣ ΚΑΙ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Πεμετρεξιδή-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Δουρβαλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
55	Θ	76	O	NSCL ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙΒ	ΤΑΥΤΟΧΡΟΝΑ Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Πεμετρεξιδή-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ, 25/5/22-15/6/22 (ΕΞΑΝΘΗΜΑ ΚΟΡΜΟΥ Κ ΑΚΡΩΝ).Νιβολουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμπη- ΟΧΙ ΧΜΘ
77	Θ	49	N	NSCL ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΡΙΣΤ ΑΔΕΝΙΚΗΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΕΓΚΕΦΑΛΟ	ΣΙΣΠΛΑΤΙΝΗ-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, ΠΕΜΕΤΡΕΞΙΔΗ- ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ, 10/21-11/21, 12/21 Οσιμερτινιμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, Οσιμερτινιμπη
64	Θ	56	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ NSCL ΔΕΞΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	Νιβολουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμπη, ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
3	Θ	71	N	ΝΟΜ ΗΟDΓΚΙΝ ΛΕΜΦΩΜΑ	Ριτιζουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Κυκλοφωσφαμίδη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Επιδρά στο DNA-Παράγοντας ενδοπαρεμβολής-

					ΧΜΘ,ΟΝCOVIN=βινκριστινη-αλκαλοειδές <b>Vinca-ANTIMIT-ΧΜΘ, ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Κορτικοστεροειδές</b>
43	Θ	39	N	ΛΕΜΦΟΖΙΔΙΑΚΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΒΑΘΜΟΥ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ 2	Ριτιξουμάμπη ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ -ΑΝΟΣΟΘ, Βενδαμουςτίνη-ΑΛΚΥΛ-παράγωγο αζωτουπερίτη ΧΜΘ.
39	Θ	65	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL ΑΔΕΝΙΚΟ	Οσιμερτινιμη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ
47	A	66	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΡΙΣΤ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ SCL ΤΥΠΟΥ IV ΣΤΑΔΙΟΥ. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΕ ΕΠΙΝΕΑΦΙΔΕΙΑ?? ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ ΧΜΘ, ΑΝΟΣΟΘ
44	Θ	71	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΙΙΙ ΑΡΙΣΤ ΜΑΣΤ	Επιδρά στο DNA-Παράγοντας ενδοπαρεμβολής-ΧΜΘ, Κυκλοφωσφαμίδη-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, Ταξόλη-ANTIMIT ΧΜΘ, Τραστουζουμάμπη -ΣΤΟΧ-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR, Περτουζουμάμπη-ΣΤΟΧ-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR, Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων
8	Θ	75	O	SCL ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙΑ	Vepesid-Etoposide-ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ ΙΙ ΧΜΘ,ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ
33	Θ	49	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL ΑΔΕΝΩΜΑ	Πεμπροζουλιμάμπη-ΣΤΟΧ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Μπεβασιζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ VEGF(αγγειακού παράγοντα)-ΣΤΟΧ
1012	Θ	72	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞΙΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙΒ	Vepesid= Etoposide- ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ ΙΙ ΧΜΘ, ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ - ΧΜΘ
23	Θ	43	N	ΜΙΤΩΤΙΚΗΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙΒ EGFRWT , ALK (-), KRASG12C(+), PD-L 10%	ΧΕΙΜ: ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ, ΣΗΜΕΡΑ: ΑΓΩΓΗ: Δουρβαλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ/ΔΥΟ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ
34	Θ	43	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΡΙΣΤ ΜΑΣΤ	Goserelin-ΑΝΑΣΤΟΛ ΕΚΛΥΤΙΝΩΝ ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ, Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων,ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
52	A	52	N	NSCL ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΣΤΑΔΙΟ IV ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, πεμετρεξίδη--ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Νιβολουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
46	Θ	67	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΟΚΟΤΑ, ΣΥΜΠΛΑΓΕΙΣ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΠΡΟΣΘΙΟΥ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΑΡΙΣΤΕΡΑ, ΥΠΕΖΩΤΟΤΙΚΗ ΣΥΛΛΟΓΗ, ΠΑΧΥΝΣΕΙΣ ΥΠΕΖΟΚΟΤΑ	Νιβολουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμπη- ΟΧΙ ΧΜΘ
49	A	63	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ SCL ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ ΧΜΘ, Δουρβαλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
25	Θ	57	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΡΙΣ. ΜΑΣΤΟΥ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ	ΛΕΤΡΟΖΟΛΗ-ΑΝΑΣΤΟΛ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ=FEMARA, GOSERELIN-ΑΝΑΣΤΟΛ ΕΚΛΥΤΙΝΩΝ ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ, Ζολεδρονικό οξύ-πρόληψη οστικών μεταστάσεων
30	Θ	60	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΑΡΙΣ. ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	Πεμπρολιζουμάμπη-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, CARBOPLATIN-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Taxol-ANTIMT- ΧΜΘ
31	Θ	38	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ: ΜΗ ΕΙΔΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ (GRADE ΙΙ) ΜΕ ΘΕΤΙΚΟ ΛΕΜΦΑΔ. ΦΡΟΥΡΟ	ΑΡΧΙΚΑ Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Τραστουζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων, Τριτορελίνη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΕΚΛΥΤΙΝΩΝ ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

28	Θ	47	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΑ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πακλιταξέλη-ANTIMIT-ΧΜΘ, Πεμπροζουλιμάμπη-ΣΤΟΧ, Λενβατινίμπη- ΑΝΑΣΤΟΛ VEGF-ΣΤΟΧ Sunitinib-ΣΤΟΧ
29	A	87	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ	Οσιμερτινιμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ ΙΔΙΑ ΟΥΣΙΑ ΜΕ TAGRISSO
18	Θ	41	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΡ ΜΑΣΤΟΥ Κ ΑΡ. ΜΑΣΧ ΛΕΜΦ.	Ντοσιταξέλη-ANTIMIT- ΧΜΘ, Κυκλοφωσφαμίδη- ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ
20	Θ	71	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ) ΤΥΠΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ IV. ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΕΝΤΟΠΙΣΜΟ ΣΤΗΝ 8Η ΠΛΕΥΡΑ Α.Ρ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ,Nab. Ταξόλη+πρωτεΐνη-αλβουμίνη-ANTIMIT ΧΜΘ
35	Θ	52	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (SCLC- STAGE III) SCL ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΣΤΙΕΣ ΑΡΙΣΤΕΡΑ Κ ΔΕΞΙΑ ΠΑΡΑ ΤΟ ΙΝΙΑΚΟ ΚΕΡΑΣ	ANTIMIT-ΧΜΘ, Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ
17	Θ	74	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ Κ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΟΥΣ ΔΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΕΧΕΙ ΧΑΠ	Νιβολουμάμπη--MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ
24	A	60	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΛΑΡΥΓΓΑ ΑΡΧΙΚΑ Κ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	Πεμπρολιζουμάμπη--MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ
38	Θ	64	O	ΟΖΩΔΗΣ ΑΛΛΟΙΩΣΗΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ Κ ΠΟΛΥΑΡΙΘΜΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΕΝΤΟΝΗΣ ΚΑΘΗΛΩΣΗΣ FDG ΣΕ ΟΛΗ ΤΗΝ ΕΚΤΑΣΗ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ	ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΥΡΟΣΙΝΙΚΗΣ ΚΙΝΑΣΗΣ-ΣΤΟΧ
41	Θ	72	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΜΕ ΟΖΟΥΣ ΣΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ Κ ΣΤΑ ΟΣΤΑ	Παμπλοσικλιμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧ, Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων
36	Θ	48	O	ΕΧΕΙ ΥΠΟΒΛΗΘΕΙ ΣΕ ΤΜΗΜΑΤΕΚΤΟΜΗ Κ ΛΕΜΦΑΔΕΝΙΚΟ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟ ΑΡΙΣΤ ΜΑΣΤΟΥ 8/2015 ΣΗΜΕΡΑ: ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΑΡΙΣΤ ΜΑΣΤΟΥ	Ντοσιταξέλη-ANTIMIT ΧΜΘ, Κυκλοφωσφαμίδη- ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ
40	A	68	O	ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΤΑΔ IV Κ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΤΟΙ ΗΠΑΡ	ΕΛΟΤΑΧΙΝ, ΛΕΥΚΟΒΟΡΙΝ VECTIBIX/ΕΒΔΟΜΑΔΑ, Πανπιτουμουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, LEUKOVORIN=φυλλινικό ασβέστιο-ΔΕΝ ΕΙΝΑΙ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ-ΔΕΝ ΞΕΡΩ ΓΙΑΤΙ ΤΟ ΔΙΝΟΥΝ ΕΔΩ
42	A	61	N	ΑΔΕΝΟ IV NSCL C34 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ, ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΑ ΟΣΤΑ	Καρβοπλατίνη ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Δενοσουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-παθήσεις οστών
32	A	64	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ SCL ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΔΕΞΙΟΥ ΑΝΩ ΛΟΒΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΕ ΔΕΜΦΑΔΕΝΕΣ	Ατεζολιμουμάμπη=ΑΝΟΣΟΘ
21	A	52	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ - ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΒΡΟΓΧΟΥ, ΠΝΕΥΜΟΝΑ, ΟΣΤΑ , ΕΓΚΕΦΑΛΟ.... ΚΥΡΙΑ ΝΟΣΟΙ NSCLC , NSCL ΚΑΡΚ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	Ιμπλιμουμάμπη ΟΧΙ ΧΜΘ, Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
13		66	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Βινoreλμπίνη-ANTIMIT-ΧΜΘ
19	A	44	N	ΔΙΑΧΥΤΟ ΛΕΜΦΩΜΑ ΑΠΟ ΜΕΓΑΛΑ Β. ΚΥΤΤΑΡΑ, ΟΓΚΩΔΗΣ ΝΟΣΟΣ ΗΠΑΤΟΣ, ΥΠΕΡΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟΥΣ ΔΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΕ ΗΠΑΤΙΚΗ ΠΥΛΗ Κ ΑΛΛΗΡΕΙΟΥ ΤΡΙΠΟΔΑ (ΔΕ) Κ ΥΠΕΡΜΕΤΑΒΟΛΙΚΗ ΟΖΩΔΗ ΑΛΛΟΙΩΣΗ ΣΕ (ΑΡ) ΗΠΑΤΙΚΑ ΛΟΒΟ Κ ΠΕΡΙΗΠΑΤΙΚΑ (DLBCL, NOS) ΣΤΑΔΙΟ IV	Ριτουξιμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ, CYCLOPHOSPHAMIDE-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, ADRIAMYCIN-ΠΑΡΑΓ ΕΝΔΟΠΑΡΕΜΒΟΛΗΣ-ΧΜΘ, ΒΙΝΚΡΙΣΤΝΗ-ΑΝΤΙΜΙΤ- ΧΜΘ,PREDIZOLONE-ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΕΣ
16	Θ	46	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ , DE NOVO ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Τραστουζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, Τραστουζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, Πετροζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧ
14	Θ	37	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ (TNBC DUCNAL B) ΔΕΞ CT2 (ΝΟΜΟ)-> ST Σ ΙΙΑ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-ΣΤΟΧ, Πακλιταξέλη, ANTIM- ΧΜΘ



15	Θ	42	N	2017: ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ Ή ΛΥΟΜΗΟΣΑΡΚΩΜΑ ΜΗΤΡΑΣ, 2018: ΟΖΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ, 2019: ΠΑΡΑΓΕΝΕΣ ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ, 2020:ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΞΑΝΑ, 2021: ΝΕΟΣ ΟΖΟΣ ΣΤΟΝ ΑΡ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΜΙΚΡΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΗΠΑΤΟΣ	Ντοσιταξέλη-ANTIMIT- ΧΜΘ, Γεμισταβίνη-ANTIMETABOL ΧΜΘ
11	Θ	67	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΙΙΙ	Δουρβαλουμάμη-ΑΝΟΣΟΘ
10	Θ	67	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ, ΟΖΙΔΙΑ ΣΤΑ ΑΝΩ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΑ ΕΠΙΠΕΔΑ	Τραστουζουμάμη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΕGFR-ΣΤΟΧ
9	A	67	O	NSCLC (ΠΛΑΚΩΔΕΣ)	ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, Νιβολουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
7	A	36	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ	Νιβολουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
6	Θ	72	O	ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΙV Κ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ANTIMETABOL-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Νιβολουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
5	A	71	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ - NSCLC ΠΛΑΚΩΔΕΣ	Πεμπρολιζουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
4	A	63	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ (2013) , ΔΙΗΘΗΣΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΥΠΟΓΝΑΘΙΑΣ ΧΩΡΑΣ ΑΠΟ ΧΑΜΗΛΗ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗ . (GRADE ΙΙΙ) ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ, ΚΑΘ ΥΠΕΡΟΧΗ ΑΠΟ ΠΛΑΚΩΔΗ ΚΥΤΤΑΡΑ , ΜΗ ΚΕΡΑΤΟΠΟΙΗΜΕΝΟ.	Σισπλατίνη-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, 5-FU-5-φθοροουρακίλη-ANTIMETABOL-ΧΜΘ, Πεμπροζουλιμάμη-ΑΝΟΣΟΘ
2	Θ	75	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ - NSCLC	Πεμπροζουλιμάμη-ΑΝΟΣΟΘ
1	Θ	37	N		Πεμπρολιζουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
48	Θ	67	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ)	Πεμπροζουλιμάμη-ΑΝΟΣΟΘ-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, Πακλιταξέλη-ANTIMIT-ΧΜΘ, Δοσιταξέλη-ANTIMIT-ΧΜΘ
54	Θ	37	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ ΔΕΞ. ΔΙΗΘΗΤΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΠΟΡΟΓΕΝΕΣ GRADE ΙΙΙ, ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΣΤΟ ΗΠΑΡ	Τραστουζουμάμη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΕGFR-ΣΤΟΧ, Λαπατινίμη- ΑΝΑΣΤΟΛ ΕGFR-ΣΤΟΧ, Ταμοξιφαίνη-αντιοιστρογόνο για υποδοχείς μαστού, 2022. Αδριαμυκίνη-παράγωγο ενδοπαρεμβολής-ΧΜΘ, Κυκλοφωσφαμίδιο-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, ΚΑΙ ΑΝΑΛΟΓΟ ΕΚΛΙΤΙΝΗΣ ΥΠΟΘΑΛΛΑΜΟΥ ΓΙΑ ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ
51	A	76	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟΥ SCL ΤΥΠΟΥ. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ ΣΤΑΔΙΟ ΜΕ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΣΤΟ ΗΠΑΡ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, Ετοποσίδη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΙΣΟΜΕΡ ΙΙ-ΧΜΘ, ΣΗΜΕΡΑ Δουρβαλουμάμη-ΑΝΟΣΟΘ
65	Θ	68	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ) ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΙΣ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΟΣΤΩΝ ΚΑΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	Πεμπρολιζουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Καρβοπλατίνη ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη--ANTIMETABOL-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ, Δενοσουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-παθήσεις οστών-ΑΝΟΣΟΘ
56	A	74	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΟΚΟΤΑ ΑΡΙΣΤ ΠΝΕΥΜ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΑ ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, πεμετρεξίδη-ANTIMETABOL-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Ιμπλιμουμάμη, MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Νιβολουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
97	Θ	57	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΜΕ ΕΝΤΟΠΙΣΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΣΥΣΤΟΙΧΟΥΣ ΜΑΣΧΑΛΙΑΙΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΣΕ ΑΜΦΟΤΕΡΟΥΣ ΤΟΥΣ ΠΝΕΥΜΟΝΕΣ ΚΑΙ ΣΤΑ ΟΣΤΑ	Ταξόλη+πρωτεΐνη-αλβουμίνη-ANTIMIT-ΧΜΘ, Παμπλοσικλιμη=ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧ, Φλουβεστράνη-Ορμονικός Τροποποιητής, Δενοσουμάμη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ

26	A	80	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΗΛΑΔΟΥΣ ΝΕΟΡΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ... 2/2022 ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΗΠΙΑΡ	Παζοπανιμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ- ΣΤΟΧ, Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ,Sunitinib- ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧ, Καμβοζατινίβη - ΑΝΑΣΤΟΛ VEGF--(αγγειακού παράγοντα)-ΣΤΟΧ
76	Θ	75	O	ΠΡΟ ΟΚΤΑΕΤΙΑΣ ΥΠΕΒΛΗΘΗ ΣΕ ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΜΑΣΤΕΚΤΟΜΗ .. ΤΟΝ 3/2022 ΕΜΦΑΝΙΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΑΣΤΟΥ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΟΣΤΙΚΕΣ ΚΑΙ ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ . ΕΠΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	Πακλιταξέλη-ΑΝΤΙΜΙΤ-ΧΜΘ,Τραστουζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, Περτουζουμάμπη-ΣΤΟΧ, Δενοσουμάμπη-ΣΤΟΧ-παθήσεις οστών-ΑΝΟΣΟΘ
101	Θ	61	O	2018:ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞΙΟΥ ΝΕΦΡΟΥ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΝ ΕΣΤΙΑ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟΥ... & ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΕΣΤΙΑ ΣΤΗ ΔΕΞΙΑ 2Η ΠΛΕΥΡΑ	3/2021 ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΜΦΟΤΕΡΟΠΛΕΥΡΑ
100	A	59	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΣΙΓΜΟΕΙΔΟΥΣ )	Κετουξιμαμπη- ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ, Φολλινικό οξύ+5- φθοροουρακίλη+οξαλυπλάτινη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ +ΑΛΚΥΛ
61	Θ	68	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ	Taxol=ΑΝΤΙΜΙΤ-ΧΜΘ, Καρβοπλατίνη ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Μπεβασιζουμάμπη- ΑΝΑΣΤΟΛ VEGFR(αγγειακού παράγοντα)-ΣΤΟΧ-Doxorubicin= Επιδρά στο DNA-Παράγοντας ενδοπαρεμβολής-ΧΜΘ, Πεμπροζουλιμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
99	Θ	73	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ.... ΧΕΙΡΟΥΡΓΕΙΟ ΔΙΑΠΙΣΤΩΘΗΚΕ ΠΕΡΙΤΟΝΕΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	5-φθοροουρακίλη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΧΜΘ , Οξαλυλοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ-ΧΜΘ, Ιριτεκάνη2- ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ -ΧΜΘ. Δοσεταξέλη-ΑΝΤΙΜΙΤ - ΧΜΘ, Γεμισταβίνη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΧΜΘ
72	Θ	71	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ IV, ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ	Καρβοπλατίνη -ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ, Πεμπροζουλιμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ, Πακλιταξέλη-ΑΝΤΙΜΙΤ-ΧΜΘ, Μπεβασιζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ VEGFR(αγγειακού) ΣΤΟΧ
60	A	76	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ, ΔΙΟΓΚΩΜΕΝΟΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΚΑΙ ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΠΥΛΗΣ... 5/2022 : ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΣΤΟ ΔΕΞΙΟ ΕΠΙΝΕΦΡΙΔΙΟ	Σισπλατίνη-ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ , Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ
81	A	71	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΡΙΣΤΕΡ, ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΕΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΔΕΞΙΑΣ ΒΡΕΓΜΑΤΙΚΗΣ ΧΩΡΑΣ ΤΟΥ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ
22	Θ	54	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΤΥΠΟΥ ΑΡΙΣΤ. ΠΝΕΥΜΟΝΑ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ- ΧΜΘ , Δουρβαλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
88	Θ	72	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞΙΟ NSCL (ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ) ΤΥΠΟΥ ΚΑΙ ΣΤΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ , ΔΕΞΙΟ ΥΠΕΡΚΛΕΙΣΙΟ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ- ΑΝΟΣΟΘ
37	Θ	71	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ. ΔΙΗΘΗΤΙΚΟ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	Κριζοτινιμπη ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧ, Μπριγκατινιμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΚΙΝΑΣΩΝ-ΣΤΟΧ
23	A	52	N	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ) ΤΥΠΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ IV....2021 ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΣΤΟ ΠΕΡΙΚΑΡΔΙΟ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πακλιταξέλη-ΑΝΤΙΜΙΤ-ΧΜΘ , Γεμισταβίνη- ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ- ΧΜΘ , Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
92	Θ	69	O	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΑΡΙΣΤΕΡ NSCL (ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ) ΤΥΠΟΥ ...9/9/21: ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΜΟΡΦΩΜΑ (ΑΔΕΝΩΜΑ) ΣΤΟ ΑΡΙΣΤΕΡΟ ΝΕΦΡΙΚΟ ΚΟΛΠΟ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Γεμισταβίνη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ- ΧΜΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
85	Θ	67	O	C34 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ Κ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΤΥΠΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ Iva ΜΕ ΔΙΗΘΗΣΗ ΣΤΟΥΣ Θ3, Θ4 ΣΠΟΝΔ.	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ , Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
91	A	74	O	C45 ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΤΟΥ ΥΠΕΖΩΚΟΤΑ. ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗΚΑΙ ΔΕ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ	Ιμπλιμουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ , Νιβολουμάμπη- MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ

96	Θ	72	Ο	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	Πακλιταξέλη-ANTIMIT-ΧΜΘ , Τραστοζουμάμπη-ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR-ΣΤΟΧ , Λετροζόλη-ΑΝΑΣΤΟΛ ΑΡΩΜΑΤΑΣΗΣ-μειώνει σύνθεση οιστρογόνων
59	Θ	71	N	SCL ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ ΜΕ ΜΟΝΗΡΗ ΕΓΚΕΦΑΛΙΚΗ ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΟ ΣΚΕΛΕΤΟ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ ,Etoposide-ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ Π ΧΜΘ, Δουρναλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ, Δενοσουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-παθήσεις οστών-ΑΝΟΣΟΘ
66	A	59	N	ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ SCL ΚΑΙ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ NSCL ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞ. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ, ΗΠΑΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ ΚΑΙ ΠΟΛΛΑΠΛΕΣ ΟΣΤΕΟΛΥΤΙΚΕΣ ΕΣΤΙΕΣ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ,Etoposide-ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ Π ΧΜΘ, Δουρναλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ
50	Θ	68	Ο	ΚΑΡΚΙΝΟ ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ SCL ΚΑΙ ΛΕΜΦΑΔΕΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ,Etoposide-ΑΝΑΣΤΟΛ ΤΟΠΟΙΣΟΜΕΡΑΣΗΣ Π ΧΜΘ,
102	A	87	Ο	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞ NSCL (ΠΛΑΚΩΔΕΣ)	Σισπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Γεμισταβίνη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ ΧΜΘ, ERLOTONIB-TARCEVA=ΑΝΑΣΤΟΛ EGFR ΣΤΟΧ
69	A	76		ΚΑΡΚΙΝΟΣ SCL ΔΕΞ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ
87	Θ	50	Ο	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΡΙΣΤΕΡΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ ΜΕ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΛΕΜΦΑΔΕΝΕΣ ΜΕΣΟΘΩΡΑΚΙΟΥ, ΟΣΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΕ ΑΜΣΣ, ΑΡΙΣΤΕΡΗ ΚΟΤΟΛΗ	Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Ιμπλιμουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Δενοσουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-παθήσεις οστών-ΑΝΟΣΟΘ, Καρβοπλατίνη -ΑΛΚΥΛ- ΧΜΘ
78	A	52	Ο	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ NSCL (ΑΔΕΝΙΚΟΥ) ΤΥΠΟΥ IV ΣΤΑΔΙΟΥ	Καρβοπλατίνη-ΑΛΚΥΛ -ΧΜΘ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ-ΑΝΤΙΦΟΛ-ΧΜΘ, Δουρναλουμάμπη-ΑΝΟΣΟΘ, Πεμπρολιζουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ, Πεμετρεξίδη-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ
98	Θ	79	Ο	ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΒΡΟΓΧΟΥ ΚΑΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΔΕΞΙΟ	Σισπλατίνη-ΑΛΚΥΛ ΧΜΘ, Βινoreλμπίνη-ΑΝΤΙΜΙΤ- ΧΜΘ,Νιβολουμάμπη-MONOKΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ-ΑΝΟΣΟΘ

#### ΑΑ ΣΤΗΛΗΣ

- 1 ΚΩΔΙΚΟΣ ΕΘΕΛΟΝΤΗ
- 2 ΦΥΛΟ
- 3 ΗΛΙΚΙΑ
- 4 ΕΡΓΑΖΕΤΑΙ

#### ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΑΛΚΥΛΙΩΤΙΚΟ- ΑΛΚΥΛ  
ΑΝΤΙΜΙΤΩΤΙΚΟ- ΑΝΤΙΜΙΤ  
ΑΝΑΣΤΟΛΕΑΣ- ΑΝΑΣΤΟΛ

ΜΟΝΟΚΛΩΝΙΚΟ ΑΝΤΙΣΩΜΑ-ΜΟΝΟΚΛΩΝ ΑΝΤΙΣΩΜ

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΑΝΟΣΟΘ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ- ΧΜΘ

ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛΙΤΗΣ-ΑΝΤΙΜΕΤΑΒΟΛ

ΑΝΤΙΦΟΛΙΚΟ-ΑΝΤΙΦΟΛ

ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΣΤΟΧ

ΑΝΔΡΑΣ-Α

ΓΥΝΑΙΚΑ-Θ

ΌΧΙ - Ο

ΝΑΙ- Ν

## ***Παράρτημα Δ***

Κωδικός αριθμός Εθελοντή

Φύλο

Ηλικία

Εργαζόμενη/ος ή όχι

Τύπος κακοήθειας

Κατηγοριοποίηση ογκολογικής θεραπείας

Δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες ανάλογα με την κατηγοριοποίηση των υποερωτημάτων σύμφωνα με το Παράρτημα Γ



ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Δ  
(ΠΡΩΗΝ Γ) ΦΥΛΛΟ 3.