ΕΤΑΙΡΕΙΑ
ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ
ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ
ΕΛΛΑΔΑΣ

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΕΟΠΕ
11Η ΕΚΔΟΣΗ

ΑΘΗΝΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2026

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΡΗΤΡΑ ΑΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ 5

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ 11ΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ 6

ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ 11ΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ ΑΝΑ ΟΓΚΟ 7

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ 9

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ 11

Α. ΠΡΩΪΜΗ ΝΟΣΟΣ (ΣΤΑΔΙΑ I-III) 11
Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ 19

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ 47

Α. ΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (MAINTENANCE) 48
Β. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ 49

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ 61

Α. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 62
Β. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ 70
Γ. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΗΤΡΑΣ 73

4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ 82

Α. ΣΤΑΔΙΑ I-IIA 82
Β. ΣΤΑΔΙΑ IIB-IVA 83
Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ 84

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ 91

Α. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΚΠ) 91
Β. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ 101

6. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ 160

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΗ ΝΟΣΟ 160
Β. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΗ ΝΟΣΟ 161
Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ 164

7. ΘΥΜΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ 169

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ 169
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ 170
Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ 171

8. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ 177

Α. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ & ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ 177
Β. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ 195
Γ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ 212
Δ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ 223
Ε. ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ 232
ΣΤ. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ, ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΑ 241
Ζ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ 248
Η. ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ 275

9. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ 281

Α. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΙΖΙΚΗ ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ 281
Β. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ 283
Γ. ΜΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ 283
Δ. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ 284

Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ ... 288

10. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ ... 296

Α. ΣΤΑΔΙΟ Ι ... 297
Β. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΣΤΑΔΙΟΥ Ι ΜΕ ΕΜΜΕΝΟΝΤΕΣ ΔΕΙΚΤΕΣ, ΙΙ ΚΑΙ ΙΙΙ) ... 298
Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ... 299
Δ. ΟΨΙΜΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ... 300

11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ ... 308

Α. ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ ... 308
Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ... 309
Γ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ – ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ... 314

12. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ ... 322

Α. ΜΗ ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ... 323
Β. ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ... 324
Γ. ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ – ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ... 327

13. ΜΕΛΑΝΩΜΑ ... 336

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ ... 336
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ... 337

14. ΜΗ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ... 350

Α. ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ... 350
Β. ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ... 356
Γ. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ MERKEL ... 360

15. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ... 365

Α. ΓΕΝΙΚΑ ... 365
Β. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ ... 371
Γ. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST) ... 372
Δ. ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ ... 374
Ε. ΔΕΣΜΟΕΙΔΗΣ ΟΓΚΟΣ (ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ) ... 374
ΣΤ. ΕΠΙΘΗΛΙΟΕΙΔΕΣ ΣΑΡΚΩΜΑ ... 375
Ζ. ΣΑΡΚΩΜΑ KAPOSI ... 376

16. ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ ... 387

Α. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ... 387
Β. ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ... 388
Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ (ΤΟΠΙΚΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ) ... 389

17. ΣΑΡΚΩΜΑ EWING ... 394

Α. ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ... 394
Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ... 395

18. ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ ... 400

Α. ΓΛΟΙΩΜΑΤΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑΤΑ) ... 400
Β. ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΩΜΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ... 407
Γ. ΕΠΕΝΔΥΜΩΜΑ ... 408
Δ. ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ ... 408

19. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ... 417

Α. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ ... 425

20. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ... 433

Α. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ... 433
Β. ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ... 437

Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ ... 439

21. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ (ΚΑΠΕ) ... 449

Α. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ... 450
Β. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ... 451
Γ. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ... 451
Δ. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ... 452
Ε. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΠΕ ... 453
ΣΤ. ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ... 454

22. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ... 461

Α. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ... 461
Β. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ... 464

23. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ ... 467

Α. ΧΡΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (CSFs) ... 467
Β. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ... 472
Γ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ... 477
Δ. ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ... 482
Ε. ΝΑΥΤΙΑ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΣ ... 488
ΣΤ. ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ... 493
Ζ. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ... 496

24. ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ... 504

25. ΔΕΡΜΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ... 511

26. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ ... 524

27. ΟΓΚΟΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ (TUMOR AGNOSTIC) ... 535

28. ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ... 539

Α. ΔΥΣΠΝΟΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ... 540
Β. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ ... 541
Γ. ΤΕΛΙΚΗ ΦΑΣΗ ... 544
Δ. ΝΑΥΤΙΑ - ΕΜΕΤΟΣ ... 547
Ε. ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ... 548
ΣΤ. ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ ... 549
Ζ. ΚΑΧΕΞΙΑ ... 552
Η. ΚΟΠΩΣΗ ... 556
Θ. ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑ ... 559

29. ΕΜΒΟΛΙΑ ... 562

Α. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ, ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ 2025-2026 ... 566

30. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ... 595

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ ... 595

ΡΗΤΡΑ ΑΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ

Η Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ) συνέταξε τις παρούσες, συμβουλευτικού χαρακτήρα, κατευθυντήριες οδηγίες, η τήρηση των οποίων είναι προαιρετική, με γνώμονα την ορθή ογκολογική ιατρική πρακτική για τους νεοπλασματικούς ασθενείς. Η τελική απόφαση για την εφαρμογή τους πρέπει να ληφθεί από το θεράποντα ιατρό λαμβάνοντας υπ' όψιν τις εξατομικευμένες περιστάσεις προσέγγισης του εκάστοτε ασθενούς. Δεδομένου του συμβουλευτικού και μη δεσμευτικού χαρακτήρα τους, οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες δε δύνανται να αποτελέσουν τη βάση για υποβολή αιτημάτων ενδίκων διεκδικήσεων για την τήρηση τους ή μη, στο πλαίσιο της κλινικής πρακτικής, αλλά μπορούν μόνο να θεωρηθούν γενικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι οποίες βασίζονται στα καλύτερα διαθέσιμα στοιχεία, με στόχο τη συνεπικουρία στη διαδικασία λήψης αποφάσεων. Οιαδήποτε εφαρμογή των βασιζόμενων σε ενδείξεις θεραπευτικών συστάσεων πρέπει να βασίζεται σε ανεξάρτητη ιατρική εκτίμηση των κατά περίπτωση εξατομικευμένων κλινικών περιστάσεων και να γίνεται υπό την εποπτεία πιστοποιημένου ιατρού. Η ΕΟΠΕ υιοθετεί τις κατευθυντήριες οδηγίες, αλλά δε φέρει καμμιά ευθύνη για την εφαρμογή και χρήση τους καθώς, όπως αναλυτικά παραθέτουμε προηγουμένως, κάθε ασθενής και κάθε κλινική περίπτωση απαιτούν ad hoc αντιμετώπιση απο το θεράποντα ιατρό. Επιπροσθέτως, οι παρούσες κατευθυντήριες οδηγίες περιγράφουν αξιολογήσεις και διαχείριση θεραπειών στο πλαίσιο κλινικής πρακτικής· ως εκ τούτου, δεν μπορεί να υποτεθεί ότι ισχύουν σε παρεμβάσεις εκτελούμενες εντός πλαισίου κλινικών δοκιμών, δεδομένου ότι τέτοιου είδους κλινικές μελέτες έχουν σχεδιαστεί με σκοπό να εξετάζουν καινοτόμες στρατηγικές διαχείρισης μιας νόσου για την οποία η κατάρτιση καλύτερης θεραπείας καθίσταται απολύτως αναγκαία.

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ 11ης ΕΚΔΟΣΗΣ

Διοικητικό Συμβούλιο ΕΟΠΕ:

Πρόεδρος: Εμμανουήλ Σαλούστρος

Αντιπρόεδρος: Αριστοτέλης Μπάμιας

Γενικός Γραμματέας: Μιχαήλ Λιόντος

Ειδικός Γραμματέας: Νικόλαος Τσουκαλάς

Ταμίας: Θάλεια Λάλλα

Μέλος: Αναστάσιος Μπούτης

Μέλος: Μιχαήλ Νικολάου

Επικεφαλής Αναθεώρησης Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων ΕΟΠΕ:

Νικόλαος Τσουκαλάς

Medical Writer 11ης Έκδοσης Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων ΕΟΠΕ:

Αλέξανδρος Καραντζάς

ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ 11ης ΕΚΔΟΣΗΣ ΑΝΑ ΟΓΚΟ

Κεφάλαιο	Θεματική Ενότητα	Συντονιστής	Μέλη
1	**Καρκίνος Μαστού**	Θάλεια Λάλλα	Δημήτριος Μαυρουδής, Δημήτριος Τρυφωνόπουλος, Άγγελος Κούτρας, Αγγελική Φωταρέλλη
2	**Καρκίνος Ωοθηκών**	Μιχάλης Λιόντος	Ιωάννης Σύριος
3	**Καρκίνος Ενδομητρίου**	Μιχάλης Λιόντος	Αντωνία Καλυκάκη
4	**Καρκίνος Τραχήλου Μήτρας**	Μιχάλης Λιόντος	Μαρία Καπαρέλου
5	**Καρκίνος Πνεύμονα**	Αναστάσιος Μπούτης	Ευάγγελος Σαρρής, Ιωάννης Μούντζιος, Ηλίας Κοττέας, Ωραιάνθη Φιστέ, Αναστάσιος Βαγιωνάς, Σοφία Μπάκα, Ιπποκράτης Κοραντζής, Αρετή Καντζιούρα
6	**Μεσοθηλίωμα**	Μιχαήλ Νικολάου	Παναγιώτης Κατσαούνης, Αθηνά Χριστοπούλου, Σοφία Ταλαγάνη
7	**Θύμωμα και Καρκίνωμα του Θύμου**	Μιχαήλ Νικολάου	Παναγιώτης Κατσαούνης, Αθηνά Χριστοπούλου, Σοφία Ταλαγάνη
8	**Νεοπλάσματα Πεπτικού**	Εμμανουήλ Σαλούστρος	Ιωάννης Κωτσαντής, Γεώργιος Ζαρκαβέλης, Κωνσταντίνος Καμποσιώρας
9	**Καρκίνος Προστάτη**	Αριστοτέλης Μπάμιας	Παναγιώτης Βλαχοστέργιος, Χρήστος Βέρος, Βασιλική Νικολαΐδου, Αικατερίνη Κοσμά
10	**Καρκίνος Όρχεως**	Αριστοτέλης Μπάμιας	Παναγιώτης Βλαχοστέργιος
11	**Καρκίνος Νεφρού**	Αριστοτέλης Μπάμιας	Λουκάς Κοντοβίνης
12	**Καρκίνος Ουροδόχου Κύστης**	Αριστοτέλης Μπάμιας	Παναγιώτης Βλαχοστέργιος, Αικατερίνη Κοσμά, Βασιλική Νικολαΐδου
13	**Μελάνωμα**	Αναστάσιος Μπούτης	Ιωάννης Μπουκοβίνας, Στεφανία Κόκκαλη, Απόστολος Λασκαράκης
14	**Μη Μελανοκυτταρικοί Καρκίνοι του Δέρματος**	Αναστάσιος Μπούτης	Απόστολος Λασκαράκης, Δημήτριος Ζιώγας
15	**Σαρκώματα Μαλακών Μορίων**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ιωάννης Μπουκοβίνας, Στεφανία Κόκκαλη, Αναστάσιος Κυριαζόγλου
16	**Οστεοσάρκωμα**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ιωάννης Μπουκοβίνας, Στεφανία Κόκκαλη, Αναστάσιος Κυριαζόγλου
17	**Σάρκωμα Ewing**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ιωάννης Μπουκοβίνας, Στεφανία Κόκκαλη, Αναστάσιος Κυριαζόγλου
18	**Όγκοι Εγκεφάλου**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Γεώργιος Ρηγάκος, Ευάγγελος Καραμητρούσης
19	**Καρκίνος Κεφαλής & Τραχήλου**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Παναγιώτα Οικονομοπούλου

20	**Καρκίνος Θυρεοειδούς**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Μαρία Γεωργιάδου
21	**Καρκίνος Αγνώστου Πρωτοπαθούς Εστίας (ΚΑΠΕ)**	Μιχαήλ Νικολάου	Αλέξανδρος Τζοβάρας, Κωνσταντίνος Τσιγαρίδας, Παναγιώτης Βλαχοστέργιος
22	**Γηριατρική Ογκολογία**	Μιχαήλ Νικολάου	Αθανάσιος Καραμπεάζης, Λάμπρος Βαμβακάς
23	**Υποστηρικτική Αγωγή**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ευάγγελος Καραμητρούσης, Ευαγγελία Μοιρογιώργου, Κωνσταντίνος Τσαπακίδης
24	**Βλεννογονίτιδα του Στόματος**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ουρανία Γαλίτη-Νικολάτου
25	**Δερματοτοξικότητα**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Βίκυ Νικολάου
26	**Οστεονέκρωση των Γνάθων Σε Ασθενείς που λαμβάμουν σχετικά φάρμακα (Medication-Related Osteoporosis of the Jaw, MROJ)**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ουρανία Γαλίτη-Νικολάτου
27	**Όγκοι Ανεξαρτήτως προέλευσης (Tumor Agnostic)**	Θαλεία Λάλλα	Δημήτριος Διονυσόπουλος, Άννα Ανδρεάδου, Προκόπης Δημόπουλος
28	**Ανακουφιστική Φροντίδα**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Μαρία Παρασκευά, Μαρία Αυγουστίδου, Απόστολος Κωνσταντής, Ελένη Αρβανίτου, Ιωάννης Κωτσαντής
29	**Εμβόλια**	Σοφία Καρτέρη	
30	**Παράρτημα (Πίνακας Χορήγησης Φαρμάκων ανά Νεόπλασμα)**	Νικόλαος Τσουκαλάς	Ευάγγελος Καραμητρούσης

<u>Ομάδες Εργασίας παλαιότερων εκδόσεων Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων της ΕΟΠΕ:</u>

Σ. Αγγελάκη, Α. Αρδαβάνης, Μ. Αυγουστίδου, Λ. Βαμβακάς, Π. Βλαχοστέργιος, Μ. Γεωργιάδου, Ν. Διαμαντόπουλος, Φ. Ζαγουρή, Ε. Ζαΐρη, Ρ. Ζακοπούλου, Γ. Ζαρκαβέλης, Δ. Ζιώγας, Μ. Καπαρέλου, Ν. Καποδίστριας, Ε. Καραμητρούσης, Α. Καραμπεάζης, Π. Κατσαούνης, Φ. Κοΐνης, Σ. Κόκκαλη, Λ. Κοντοβίνης, Η. Κοττέας, Α. Κουμαριανού, Κ. Κουτσούκος, Α. Κυριαζόγλου, Α. Κωνσταντής, Ι. Κωτσαντής, Γ. Λαζαρίδης, Α. Λασκαράκης, Σ. Λέββα, Ε. Λιανός, Κ. Λόγα, Μ. Λύκκα, Χ. Μαραγκός, Δ. Μαυρουδής, Ε. Μοιρογιώργου, Ι. Μπουκοβίνας, Β. Νικολάου, Ο. Νικολάτου-Γαλίτη, Π. Οικονομοπούλου, Γ. Παππάς, Μ. Παρασκευά, Γ. Πενθερουδάκης, Γ. Ρηγάκος, Γ. Ρίζος, Ζ. Σαριδάκη, Ε. Σαρρής, Α. Σκολαρίκη, Ε. Σόγκα, Α. Τζοβάρας, Ε. Τιμοθεάδου, Κ. Τσαπακίδης, Κ. Τσιγαρίδας, Ε. Φούντζηλα, Α. Χριστοπούλου

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Η Παθολογική Ογκολογία διανύει μία από τις πιο δημιουργικές περιόδους της ιστορίας της. Η ραγδαία πρόοδος στη μοριακή βιολογία του καρκίνου, η ανάπτυξη νέων στοχευμένων θεραπειών, η ανοσοθεραπεία και η καθιέρωση της εξατομικευμένης ιατρικής μεταβάλλουν συνεχώς την κλινική πρακτική, προσφέροντας νέες δυνατότητες για τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Η επιστημονική αυτή πρόοδος συνοδεύεται, ωστόσο, από σημαντικές προκλήσεις. Η συνεχής ενσωμάτωση θεραπευτικών καινοτομιών, η αυξανόμενη πολυπλοκότητα των θεραπευτικών αποφάσεων και η ανάγκη ορθολογικής αξιοποίησης των διαθέσιμων πόρων καθιστούν επιτακτική την ύπαρξη σύγχρονων, τεκμηριωμένων και πρακτικά εφαρμόσιμων θεραπευτικών πρωτοκόλλων. Η πραγματική αξία της καινοτομίας δεν έγκειται μόνο στην ανάπτυξη νέων θεραπειών, αλλά στη δυνατότητα να ενσωματώνονται έγκαιρα, ισότιμα και με τρόπο που μεγιστοποιεί το κλινικό όφελος για τους ασθενείς και τη βιωσιμότητα του συστήματος υγείας.

Από την πρώτη τους έκδοση το **2011**, τα **Θεραπευτικά Πρωτόκολλα της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ)** έχουν καθιερωθεί ως το πλέον ολοκληρωμένο επιστημονικό πλαίσιο κατευθυντήριων οδηγιών για τη συστηματική αντιμετώπιση του καρκίνου στη χώρα μας και σημείο αναφοράς για την καθημερινή κλινική πρακτική. Βασίζονται στη συστηματική αξιολόγηση της διεθνούς βιβλιογραφίας, στις πλέον πρόσφατες επιστημονικές αποδείξεις και στις κατευθυντήριες οδηγίες των κορυφαίων διεθνών επιστημονικών οργανισμών, προσαρμοσμένες, όπου απαιτείται, στις ιδιαιτερότητες της ελληνικής πραγματικότητας. Σκοπός τους είναι να αποτελέσουν ένα αξιόπιστο εργαλείο υποστήριξης της θεραπευτικής απόφασης, προάγοντας την τεκμηριωμένη ιατρική, την ομοιογένεια στην παρεχόμενη φροντίδα και την ισότιμη πρόσβαση των ασθενών στις βέλτιστες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

Παράλληλα, τα Θεραπευτικά Πρωτόκολλα αποτελούν ένα σημαντικό εργαλείο εκπαίδευσης για τους νέους ογκολόγους και όλους τους επαγγελματίες υγείας που συμμετέχουν στη φροντίδα των ασθενών με καρκίνο, ενώ συμβάλλουν στην εναρμόνιση της κλινικής πρακτικής με τα πλέον σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα, στη βελτίωση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και στην ορθολογική αξιοποίηση των διαθέσιμων θεραπευτικών πόρων.

Η **11η έκδοση** αποτελεί τη φυσική συνέχεια μιας διαρκούς προσπάθειας που ξεκίνησε πριν από δεκαπέντε χρόνια και αντικατοπτρίζει τη σταθερή δέσμευση της ΕΟΠΕ για την επιστημονική τεκμηρίωση και τη συνεχή αναβάθμιση της ογκολογικής φροντίδας. Ενσωματώνει τις σημαντικότερες θεραπευτικές και διαγνωστικές εξελίξεις των τελευταίων δύο ετών, συμπεριλαμβανομένων νέων θεραπευτικών στρατηγικών, σύγχρονων βιοδεικτών και επικαιροποιημένων διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών. Αποτελεί το αποτέλεσμα της συλλογικής εργασίας και της εθελοντικής προσφοράς δεκάδων μελών της ΕΟΠΕ, τα οποία συνέβαλαν με υψηλό αίσθημα επιστημονικής ευθύνης στη δημιουργία ενός σύγχρονου και αξιόπιστου εργαλείου για την ελληνική ογκολογική κοινότητα.

Θα θέλαμε να εκφράσουμε τις θερμές μας ευχαριστίες προς όλους τους συγγραφείς και τους συνεργάτες που συνέβαλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας έκδοσης. Η ποιότητα του έργου αυτού αντανακλά την επιστημονική επάρκεια, τη συνεργασία και τη διαρκή δέσμευση της ελληνικής ογκολογικής κοινότητας στην παροχή της καλύτερης δυνατής φροντίδας προς τους ασθενείς.

Η ΕΟΠΕ θα συνεχίσει να επενδύει στην παραγωγή αξιόπιστης επιστημονικής γνώσης, στην ανάπτυξη θεραπευτικών πρωτοκόλλων και στην προαγωγή της τεκμηριωμένης ιατρικής, με σταθερό στόχο τη συνεχή αναβάθμιση της ογκολογικής φροντίδας και τη διασφάλιση της έγκαιρης, ισότιμης και βιώσιμης πρόσβασης όλων των ασθενών στις πλέον αποτελεσματικές θεραπευτικές επιλογές.

Εκ μέρους του Δ.Σ. της ΕΟΠΕ

Εμμανουήλ Σαλούστρος **Μιχαήλ Λιόντος**
Πρόεδρος **Γεν. Γραμματέας**

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

C50, C50.0, C50.1, C50.2, C50.3, C50.4, C50.5, C50.6, C50.8, C50.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 45-55 ετών. Κάθε χρόνο 2.200.000 γυναίκες νοσούν από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως, ενώ 1 στις 9 γυναίκες του Δυτικού Ημισφαιρίου θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής της. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, η σταδιακή κατανόηση των οποίων οδηγεί στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου. Για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού συνεργάζονται πολλές ιατρικές ειδικότητες (ακτινολόγοι, χειρουργοί, παθολογοανατόμοι, κλινικοί ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές), που είναι προτιμότερο να συνεργάζονται από την αρχή της νόσου και να συναποφασίζουν για τη στρατηγική. Τα νέα δεδομένα της μοριακής βιολογίας εισέρχονται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη και βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της πορείας της νόσου όπως και στις θεραπευτικές αποφάσεις. Η αρμονική συνεργασία αυτών των ειδικοτήτων, μαζί με τη βοήθεια των ερευνητών μετατρέπει σταδιακά ένα ανίατο νόσημα σε μία χρόνια νόσο. Τέλος, η ενεργή συμμετοχή της ασθενούς στις αποφάσεις για θεραπεία θεωρείται σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση μιας νόσου όπου συχνά ο γιατρός μαζί με την ασθενή θα φτάσουν σε σταυροδρόμια κρίσιμων αποφάσεων.

Α. ΠΡΩΪΜΗ ΝΟΣΟΣ (ΣΤΑΔΙΑ I-III)

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Για τον καλύτερο καθορισμό του οφέλους από την επικουρική χημειοθεραπεία αλλά και της πρόγνωσης, οι όγκοι προτείνεται να κατηγοριοποιούνται με βάση την ιστολογία και την ανοσοϊστοχημεία ρουτίνας κατ' αντιστοιχία των μοριακών υποτύπων: luminal A, luminal B, HER2-enriched και 'basal-like'. (πίνακας 1).

Πίνακας 1: Ορισμός των μοριακών υποτύπων

Μοριακός Υπότυπος (κατ' αντιστοιχία)	**Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά**
Luminal A-like	Έκφραση υποδοχέα οιστρογόνων (ER), χωρίς υπερέκφραση HER2 Υψηλή έκφραση προγεστερονικού υποδοχέα (PR) Χαμηλό Ki-67 Ή Μοριακή υπογραφή με αποτέλεσμα συμβατό με χαμηλό κίνδυνο
Luminal B-like	Έκφραση ER, χωρίς υπερέκφραση HER2 ΚΑΙ είτε χαμηλή έκφραση PR είτε υψηλό Ki-67 Ή Μοριακή υπογραφή με αποτέλεσμα συμβατό με υψηλό κίνδυνο

Luminal B-like HER2-θετικός	Έκφραση ER ΚΑΙ υπερέκφραση HER2 Ανεξάρτητα από την έκφραση PR και το Ki-67
HER2-enriched (non luminal)	Υπερέκφραση HER2 Χωρίς έκφραση ER και PR
'Basal-like'	ΧΩΡΙΣ έκφραση ER και PR και χωρίς υπερέκφραση HER2.

Στον πίνακα 2 συνοψίζονται οι προτάσεις για την επιλογή της συστηματικής θεραπείας με βάση τον μοριακό υπότυπο.

Πίνακας 2: Συστηματική θεραπεία πρώϊμου καρκίνου μαστού

Υπότυπος	**Προτεινόμενη θεραπεία**
Luminal A-like	Ορμονοθεραπεία για τις περισσότερες περιπτώσεις. Χημειοθεραπεία σε περίπτωση όγκων T3-4 ή/και ≥ 4 διηθημένους λεμφαδένες.
Luminal B-like	Χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ορμονοθεραπεία για τις περισσότερες περιπτώσεις.
Luminal B-like HER2-θετικός	Χημειοθεραπεία και αντι-HER2 θεραπεία ακολουθούμενη από ορμονοθεραπεία για όλες τις περιπτώσεις.
HER2-enriched (non luminal)	Χημειοθεραπεία και αντι-HER2 θεραπεία.
'Basal-like'	Χημειοθεραπεία.

Σημείωση 1. *Στην απόφαση για συμπληρωματική χημειοθεραπεία καθοριστική είναι η γνώμη της/του ασθενούς/ή, αφού παρατεθούν με σαφήνεια τα δεδομένα, το εκτιμώμενο όφελος και οι πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες.*

Σημείωση 2. *Προσθήκη* ***CDK4/6 αναστολέα*** *(abemaciclib ή ribociclib) σε* ***ορμονοθετικές ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή****.*

Σημείωση 3. *Προσθήκη* ***PARP αναστολέα*** *(Olaparib) σε ασθενείς με γαμετικές* ***BRCA μεταλλάξεις****.*

Προτεινόμενα σχήματα επικουρικής χημειοθεραπείας - στοχευτικών παραγόντων - ανοσοθεραπείας

1. AC ή EC

Doxorubicin 60 mg/m^2

Ή Epirubicin 75-90 mg/m^2, IV **και**

Cyclophosphamide 600 mg/m^2, IV

Κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους

2. TC

Docetaxel 75 mg/m^2, IV

Cyclophosphamide 600 mg/m^2, IV

Κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους

3. AC ή EC + Ταξάνη

Doxorubicin 60 mg/m^2 ή Epirubicin 75-90 mg/m^2, IV

Cyclophosphamide 600 mg/m^2, IV

Κάθε 14 ή 21 ημέρες για 4 κύκλους

Και ακολούθως:

Paclitaxel 80 mg/m^2 IV, κάθε εβδομάδα για 12 κύκλους, ή 175 mg/m^2 IV, κάθε 14 ή 21 ημέρες για 4 κύκλους

Docetaxel 75-100mg/m^2 IV, κάθε 14 ή 21 ημέρες για 4 κύκλους

Σημείωση 1. *Αν επιλέγεται η χορήγηση κάθε 14 ημέρες (εντατικοποιημένη χορήγηση) πρέπει να χορηγείται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF.*

Σημείωση 2. *Η χορήγηση πρώτα της ταξάνης θεωρείται αποδεκτή επιλογή.*

4. FEC

5-FU 500 mg/m^2, IV

Epirubicin 75 - 100 mg/m^2, IV

Cyclophosphamide 500 mg/m^2, IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους

Σημείωση. *Ο συνδυασμός FEC για 6 κύκλους προτείνεται να περιορίζεται μόνο εφόσον ενδείκνυται η προσθήκη ταξάνης, αλλά υφίσταται αντένδειξη.*

5. FEC + Ταξάνη

5-FU 500 mg/m^2, IV

Epirubicin 75 -100 mg/m^2, IV

Cyclophosphamide 500 mg/m^2, IV

Κάθε 21 ημέρες για 3 κύκλους

Και ακολούθως:

Paclitaxel 175 mg/m^2 IV, κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

ή Docetaxel 75-100mg/m^2 IV, κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

Σημείωση. *Το σχήμα AC ή EC + Ταξάνη θεωρείται προτιμότερο.*

6. TAC

Docetaxel 75 mg/m^2, IV

Doxorubicin 50 mg/m^2, IV

Cyclophosphamide 500 mg/m^2, IV
Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους με πρωτογενή χορήγηση G-CSF.

Σημείωση. *Η διαδοχική χορήγηση ανθρακυκλίνης και ταξάνης θεωρείται προτιμότερη της σύγχρονης χορήγησης.*

7. CMF (από του στόματος)
Cyclophosphamide 100 mg/m^2, μέρες 1-14, PO
Methotrexate 40 mg/m^2 , μέρες 1, 8, IV
5-FU 600 mg/m^2, μέρες 1, 8, IV
Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

8. CMF (ενδοφλεβίως)
Cyclophosphamide 600 mg/m^2, d1+8
Methotrexate 40 mg/m^2 , d1+8
5-FU 600 mg/m^2, d1+8
Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

9. TCH (ασθενείς με HER2+ όγκο)
Docetaxel 75 mg/m^2, IV
Carboplatin AUC 6, IV
Trastuzumab 6 mg/kg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg)
Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους, συνέχιση του trastuzumab ως τη συμπλήρωση 1 έτους (συνολικά 18 χορηγήσεις).

10. TCHP (ασθενείς με HER2+ όγκο)
Docetaxel 75 mg/m^2, IV
Carboplatin AUC 6, IV
Trastuzumab 6 mg/kg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg)
Pertuzumab 420 mg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 840 mg)
Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους, συνέχιση του trastuzumab και του peruzumab ως τη συμπλήρωση 1 έτους (συνολικά 18 χορηγήσεις).

11. AC ή EC + Ταξάνη/trastuzumab ± pertuzumab (ασθενείς με HER2+ όγκο)
Doxorubicin 60 mg/m^2 ή Epirubicin 75 mg/m^2, IV
Cyclophosphamide 600 mg/m^2, IV
Κάθε 14 ή 21 ημέρες για 4 κύκλους

Και ακολούθως:
Paclitaxel 175 mg/m^2 IV, κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους ή 80 mg/m^2 IV, κάθε εβδομάδα για 12 κύκλους
ή Docetaxel 75-100mg/m^2 IV, κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους
συγχρόνως με
Trastuzumab 6 mg/kg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg) κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους
± Pertuzumab 420 mg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 840 mg) κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

12. Paclitaxel + Trastuzumab (ασθενείς με HER2+ όγκο)
Paclitaxel 80 mg/m^2 IV, κάθε εβδομάδα για 12 κύκλους
Trastuzumab 2 mg/kg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 4 mg/kg) κάθε εβδομάδα για 12 κύκλους
Ακολούθως trastuzumab 6 mg/kg, IV κάθε 21 ημέρες έως την συμπλήρωση ενός έτους θεραπείας.

Σημείωση. *Προτεινόμενη επιλογή για επικουρική μόνο θεραπεία ασθενών με όγκους έως 2 εκ. και αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες, ανεξαρτήτως της έκφρασης των ορμονικών υποδοχέων.*

13. Neratinib (ασθενείς με HER2+ όγκο)
Neratinib 240 mg, PO, κάθε μέρα για 12 μήνες

Σημείωση. *Για ασθενείς με HER2+, ορμονοθετικό καρκίνο μαστού που έχουν συμπληρώσει το ένας έτος θεραπείας με trastuzumab. Δεν είναι γνωστό αν ωφελεί ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με trastuzumab και pertuzumab.*

14. Pembrolizumab και Χημειοθεραπεία (ασθενείς με τριπλά αρνητικό όγκο)
Pembrolizumab: 200 mg καθε 3 εβδομάδες ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες. Κατά τη ***νεοεπικουρική φαση*** το pembrolizumab να δίνεται σε συνδυασμό με την χημειοθεραπεία για 24 εβδομάδες (8 δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 4 δόσεις των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες). Κατά την ***επικουρική φάση*** το pembrolizumab να χορηγείται ως ***μονοθεραπεία*** για 27 εβδομάδες (9 δόσεις των 200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 5 δόσεις των 400 mg κάθε 6 εβδομάδες).
Το χημειοθεραπευτικό σχήμα με το οποίο συνδυάστηκε το pembrolizumab κατά τη ***νεοεπικουρική φάση*** στην εγκριτική μελέτη KEYNOTE-522 αποτελούνταν από (σε κύκλους 3 εβδομάδων):
Καρβοπλατίνη AUC 5, IV, κάθε 3 εβδομάδες την Ημέρα 1 των κύκλων 1-4 του θεραπευτικού σχήματος
ή AUC 1.5, IV, κάθε εβδομάδα την Ημέρα 1, 8, και 15 των κύκλων 1-4 του θεραπευτικού σχήματος
και Πακλιταξέλη 80 mg/m2, IV, κάθε εβδομάδα την Ημέρα 1, 8, και 15 των κύκλων 1-4 του θεραπευτικού σχήματος
Ακολούθως:
Δοξορουβικίνη 60 mg/m2, IV, **ή** επιρουβικίνη 90 mg/m2, IV, κάθε 3 εβδομάδες την ημέρα 1 των κύκλων 5-8 του θεραπευτικού σχήματος

Και Κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m2, IV, κάθε 3 εβδομάδες την ημέρα 1 των κύκλων 5-8 του θεραπευτικού σχήματος

15. Olaparib

Olaparib 300mg δύο φορές ημερησίως, διάρκεια θεραπείας 1 έτος
για ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ***HER2 αρνητικό και BRCA1/2 μεταλλάξεις***.
Για ορμονοθετική νόσο το Olaparib συγχορηγειται με την ενδοκρινική θεραπεία επιλογής με βάση την καθιερωμένη κλινική πρακτική

Σημείωση 1. *Εναλλακτικά στην ενδοφλέβια χορήγηση του trastuzumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υποδορίως χορηγούμενη μορφή σε σταθερή δόση 600 mg (χωρίς δόση φόρτισης) κάθε 3 εβδομάδες.*

Σημείωση 2. *Εναλλακτικά στην ενδοφλέβια χορήγηση του συνδυασμού trastuzumab και pertuzumab ή και του συνδυασμού ενδοφλέβιας χορήγησης του pertuzumab και υποδόριας χορήγησης του trastuzumab δύναται να χορηγηθεί η υποδόρια μορφή με δόση φόρτισης 1200 mg/600 mg και δόση συντήρησης 600 mg/600 mg κάθε 3 εβδομάδες αντίστοιχα, ανεξάρτητα σωματικού βάρους.*

Σημείωση 3. *Το σχήμα CMF για 6 κύκλους θεωρείται ισοδύναμο των τεσσάρων χορηγήσεων AC.*

Σημείωση 4. *Οι γυναίκες που έχουν ένδειξη για επικουρική ακτινοθεραπεία προτείνεται να ολοκληρώσουν πρώτα τη χημειοθεραπεία. Η καθυστέρηση στη χορήγηση ακτινοθεραπείας μέχρι 6 μήνες από την επέμβαση έχει φανεί ότι δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής.*

Σημείωση 5. *Τα εντατικοποιημένα σχήματα Χ/Θ με χορήγηση προφυλακτικά αυξητικού παράγοντα (G-CSF) θα πρέπει να προτιμώνται, ιδίως για τις ασθενείς με υψηλό εκτιμώμενο κίνδυνο υποτροπής*

Σημείωση 6. *Για ασθενείς θετικές στο BRCA, η θεραπεία με olaparib συνήθως ολοκληρώνεται πρώτα (1 έτος) πριν από την έναρξη της θεραπείας με αναστολέα CDK4/6.*

Σημείωση 7. *Το pertuzumab προτείνεται σε περιπτώσεις ασθενών με εκτιμώμενο υψηλότερο κίνδυνο υποτροπής (π.χ. θετικοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες κατά τη διάγνωση)*

Α1. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τις **προεμμηνοπαυσιακές ασθενείς:**

- Η καθιερωμένη θεραπεία είναι η χορήγηση **ταμοξιφένης (tamoxifen)** 20 mg/ημέρα PO για 5-10 έτη.
- Για όσες καθίστανται μετεμμηνοπαυσιακές κατά τα 5 χρόνια θεραπείας με ταμοξιφένη, αλλαγή σε **λετροζόλη (letrozole)** 2.5 mg/ημέρα PO μπορεί να συζητηθεί με βάση τον εκτιμώμενο κίνδυνο υποτροπής.
- Για εκείνες που έλαβαν επικουρική χημειοθεραπεία και παραμένουν προεμμηνοπαυσιακές προτείνεται η προσθήκη ωοθηκικής καταστολής με **LHRH ανάλογο**.

- Η **συμπληρωματική χορήγηση LHRH** προτείνεται σε ασθενείς με ορμονοευαίσθητη νόσο κάτω των 35 ετών ανεξαρτήτως χορήγησης χημειοθεραπείας.
- Η χορήγηση **LHRH** κάθε 3 μήνες (αντί της μηνιαίας) ειναι αποδεκτή επιλογή.
- Η αντικατάσταση της ταμοξιφένης από αναστολέα αρωματάσης [**λετροζόλη (letrozole)** 2.5 mg/ημέρα PO, **αναστροζόλη (anastrozole)** 1 mg/ημέρα PO ή **εξεμεστάνη (exemestane)** 25 mg/ημέρα PO] αποτελεί επιλογή για τις γυναίκες με εκτιμώμενο υψηλό κίνδυνο υποτροπής (π.χ. θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες). Αν επιλεγεί η χορήγηση **αναστολέα αρωματάσης πρέπει να συνοδεύεται από ωοθηκική καταστολή**.
- Σε ασθενείς με κλινικούς και παθολογοανατομικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου για υποτροπή (είτε ≥ 4 pALN, είτε 1-3 pALN και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: μέγεθος όγκου ≥ 5 cm ή ιστολογικός βαθμός 3), συνιστάται ο **συνδυασμός abemaciclib** (150 mg δις ημερησίως PO) **με την καθιερωμένη Ορμονοθεραπεία** για τα 2 πρώτα έτη.
- Σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και όγκο >2cm (νόσο τουλάχιστον T2N0) εάν συνοδεύεται από ιστολογικό βαθμό (grade) 3 ή grade 2 αλλά με είτε Ki67 > 20%, είτε υψηλό κίνδυνο από τον έλεγχο γονιδιακής υπογραφής, καθώς επίσης και για όλους τους ασθενείς με διήθηση τουλάχιστον ενός μασχαλιαίου λεμφαδένα συνιστάται **ο συνδυασμός ribociclib** (400 mg PO μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών) **μαζί με αναστολέα αρωματάσης και LHRH αγωνιστή** έως τη συμπλήρωση 3 ετών θεραπείας.

Σημείωση 1. *Σε περίπτωση υψηλού κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών ή επιθυμίας της ασθενούς, η ωοθηκεκτομή μπορεί να αντικαταστήσει το ανάλογο LHRH.*

Σημείωση 2. *Σε τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη φάσης 3 (MonarchE), το abemaciclib σε συνδυασμό με ορμονοθεραπεία έδειξε όφελος συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) σε σύγκριση με την ορμονοθεραπεία σε ασθενείς με HR-θετικό, HER2-αρνητικό, θετικό σε λεμφαδένες, υψηλού κινδύνου πρώιμο καρκίνο του μαστού.*

Σημείωση 3. *Σύμφωνα με τα NCCN guidelines (v6.2026), οι συνδυασμοί του abemaciclib με ορμονοθεραπεία και του ribociclib με αναστολείς αρωματάσης αναγνωρίζονται ως κατηγορίας 1 προτιμώμενες θεραπείες, σύμφωνα με τα αντιστοίχως προαναφερόμενα κριτήρια επιλογής. Επίσης, βάσει των αντιστοίχων ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Scorecards, και ενώ αναγνωρίζεται ότι οι βαθμολογίες δεν είναι οριστικές λόγω των μη οριστικών δεδομένων επιβίωσης, το abemaciclib αξιολογείται ως κατηγορίας Β και το ribociclib ως κατηγορίας Α (στους αντίστοιχα προαναφερόμενους συνδυασμούς).*

Σημείωση 4*. Η ακτινική ωοθηκική καταστολή δεν συνιστάται πλέον.*

Για τις **μετεμμηνοπαυσιακές ασθενείς:**

- Οι αναστολείς αρωματάσης **[λετροζόλη (letrozole)** 2.5 mg/ημέρα PO, **αναστροζόλη (anastrozole)** 1 mg/ημέρα PO ή **εξεμεστάνη (exemestane)** 25 mg/ημέρα PO] και η **ταμοξιφένη (tamoxifen)** 20 mg/ημέρα PO, αποτελούν καθιερωμένες επιλογές.
- Οι αναστολείς αρωματάσης μπορούν να χορηγηθούν εξαρχής, μετά από 2-3 έτη λήψης ταμοξιφένης ή μετά από 5 έτη ταμοξιφένης.
- Η παράταση της χορήγησης ορμονοθεραπείας με αναστολέα αρωματάσης μπορεί να συζητηθεί με όλες τις ασθενείς, εκτός από εκείνες με εκτιμώμενο μικρό κίνδυνο υποτροπής.
- Σε ασθενείς με κλινικούς και παθολογικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου για υποτροπή (είτε ≥ 4 pALN, είτε 1-3 pALN και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: μέγεθος όγκου ≥ 5 cm ή ιστολογικός βαθμός 3), συνιστάται ο **συνδυασμός abemaciclib** (150 mg δις ημερισίως) **με την καθιερωμένη Ορμονοθεραπεία** για τα 2 πρώτα έτη
- Σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και όγκο >2cm (νόσο τουλάχιστον T2N0) εάν συνοδεύεται από ιστολογικό βαθμό (grade) 3 ή grade 2 αλλά με είτε Ki67>20% είτε υψηλό κίνδυνο από τον έλεγχο γονιδιακής υπογραφής καθώς επίσης και για όλους τους ασθενείς με διήθηση τουλάχιστον ενός μασχαλιαίου λεμφαδένα συνιστάται **ο συνδυασμός ribociclib** (400 mg μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών) **μαζί με αναστολέα αρωματάσης** έως τη συμπλήρωση 3 ετών θεραπείας.

Για τους **άνδρες ασθενείς:**

- Η καθιερωμένη θεραπεία είναι η χορήγηση **ταμοξιφένης (tamoxifen)** 20mg/ημέρα PO για 5-10 έτη.
- Οι **αναστολείς αρωματάσης** πρέπει να χορηγούνται με **LHRH ανάλογο.**
- Σε ασθενείς με κλινικούς και παθολογικούς παράγοντες υψηλού κινδύνου για υποτροπή (είτε ≥ 4 pALN, είτε 1-3 pALN και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα κριτήρια: μέγεθος όγκου ≥ 5 cm ή ιστολογικός βαθμός 3), συνιστάται ο **συνδυασμός abemaciclib** (150 mg δις ημερισίως PO) **με την καθιερωμένη Ορμονοθεραπεία** για τα 2 πρώτα έτη.
- Σε ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες και όγκο >2cm (νόσο τουλάχιστον T2N0) εάν συνοδεύεται από ιστολογικό βαθμό (grade) 3 ή grade 2 αλλά με είτε Ki67>20% είτε υψηλό κίνδυνο από τον έλεγχο γονιδιακής υπογραφής καθώς επίσης και για όλους τους ασθενείς με διήθηση τουλάχιστον ενός μασχαλιαίου λεμφαδένα συνιστάται ο **συνδυασμός ribociclib** (400 mg μία φορά ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών) **μαζί με αναστολέα αρωματάσης και LHRH αγωνιστή** έως τη συμπλήρωση 3 ετών θεραπείας.

Α2. ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Σύμφωνα με τις οδηγίες της Ε.Ο.Π.Ε. και της Ελληνικής Χειρουργικής Εταιρείας Μαστού (Ε.Χ.Ε.Μ.) η θεραπεία πριν τη χειρουργική επέμβαση προτείνεται για να μειώσει την έκταση της επέμβασης στη μασχάλη και σε περιπτώσεις μεγάλων όγκων για τους οποίους χρειάζεται μαστεκτομή λόγω του

μεγέθους. Επίσης σε όλες τις περιπτώσεις HER2-θετικών ή τριπλά αρνητικών όγκων με μέγιστη διάμετρο > 2 εκ ή/και διηθημένους μασχαλιαίους λεμφαδένες.

- Για τις ασθενείς με luminal B-like όγκους η χημειοθεραπεία αποτελεί την προτιμότερη επιλογή.
- Ενώ για τις ασθενείς με HER2-θετικούς όγκους προτείνεται συνδυασμός χημειοθεραπείας με διπλή αντι-HER2 θεραπεία (**trastuzumab και pertuzumab**). Το **Trastuzumab-deruxtecan** ακουλουθούμενο από τον **συνδυασμό ταξάνης-trastuzumab-pertuzumab** αποτελεί επιλογή (*έγκριση από τον FDA*).
- Οι θεραπευτικές επιλογές δεν διαφέρουν από την επικουρική θεραπεία.
- Η προσθήκη **carboplatin** αποτελεί επιλογή για τις ασθενείς με τριπλά αρνητικούς όγκους.
- Τα ποσοστά παθολογοανατομικής πλήρους υφέσεως (ΠΠΥ) είναι υψηλά για τις περιπτώσεις τριπλά αρνητικών και HER2-θετικών όγκων (έως και 60%). Είναι πιο χαμηλά για τις περιπτώσεις luminal B-like και τα χαμηλότερα για τους luminal A-like όγκους.
- Για τις ασθενείς με ***HER2-θετικούς όγκους***, όπου κατά τη νεοεπικουρική θεραπεία με trastuzumab και pertuzumab ***επιτυγχάνεται παθολογοανατομική πλήρης ύφεση*** (ΠΠΥ) προτείνεται επικουρική θεραπεία με **trastuzumab και pertuzumab** έως τη συμπλήρωση 12 μηνών θεραπείας.
- Στη περίπτωση ***μη επίτευξης παθολογοανατομικής πλήρους ύφεσης*** [pathologic complete respone (pCR)] προτείνεται η χορήγηση **επικουρικής θεραπείας** με:
  - **Capecitabine** 1250 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα, PO, για 14 ημέρες σε κύκλους 21 ημερών για 6-8 κύκλους, για ασθενείς με τριπλά αρνητικούς όγκους και
  - **Trastuzumab-emtansine** 3.6 mg/kg, IV, κάθε 21 ημέρες για 14 κύκλους για τις περιπτώσεις HER2-θετικών όγκων.
  - **Trastuzumab-deruxtecan** 5.4 mg/kg, IV, κάθε 21 ημέρες για 14 κύκλους για τις περιπτώσεις HER2-θετικών όγκων (*έγκριση από τον FDA*).

Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Στη μεταστατική νόσο η θεραπεία έχει σκοπό την παράταση της επιβίωσης, την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής της ασθενούς. Η επιλογή της θεραπείας αποτελεί και την "τέχνη" της θεραπευτικής αντιμετώπισης στη μεταστατική νόσο και γίνεται με βάση:

- αν υπάρχει 'σπλαχνική κρίση'
- τους ορμονικούς υποδοχείς
- την υπερέκφραση/ενίσχυση ή μη του HER2 (c-erbB-2)
- την προηγούμενη θεραπεία (αν έχει χορηγηθεί ανθρακυκλίνη ή/και ταξάνη ως adjuvant και το διάστημα που έχει μεσολαβήσει),
- και βέβαια τις επιθυμίες της ασθενούς

Γενικά σε ασθενείς που έχουν υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων και αρνητικό HER2 και εφόσον δεν υπάρχει σπλαχνική κρίση, η ορμονοθεραπεία είναι η προτιμότερη επιλογή.

Τα σχήματα με συνδυασμό δύο χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανεπιθυμήτων ενεργειών και προτείνεται να χρησιμοποιούνται στις λιγότερο συχνές περιπτώσεις όπου χρειάζεται γρήγορη ανταπόκριση.

Β1. ΟΡΜΟΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΗ ΝΟΣΟΣ

ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ορμονοθεραπεία πρώτης γραμμής

1. Αναστολέας των κυκλοεξαρτώμενων κινασών 4/6 (CDK4/6) σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης

abemaciclib 150 mg PO δύο φορές την ημέρα
(όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς, για όσο διάστημα η ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας)
Ή palbociclib 125 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών
Ή ribociclib 400 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών

2. Αναστολέας αρωματάσης

λετροζόλη (letrozole) 2.5 mg/ημέρα PO,
Ή αναστροζόλη (anastrozole) 1 mg/ημέρα PO
Ή εξεμεστάνη (exemestane) 25 mg/ημέρα PO

3. Αναστολέας των κυκλοεξαρτώμενων κινασών 4/6 σε συνδυασμό με fulvestrant

abemaciclib 150 mg PO δύο φορές την ημέρα
Ή palbociclib 125 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών
'Η ribociclib 400 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών

4. Fulvestrant

Fulvestrant 500 mg IM κάθε 28 ημέρες με δόση φόρτισης αρχικά τις ημέρες 1 και 15.

5. Fulvestrant σε συνδυασμό με μη-στεροειδικό αναστολέα αρωματάσης

Fulvestrant 500 mg IM κάθε 28 ημέρες με δόση φόρτισης αρχικά τις ημέρες 1 και 15, **και**
λετροζόλη (**letrozole**) 2.5 mg/ημέρα PO
Ή αναστροζόλη (**anastrozole**) 1 mg/ημέρα PO

6. Everolimus σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, fulvestrant ή ταμοξιφένη

Everolimus 10 mg PO ημερησίως

σε προθεραπευμένες ασθενείς.

7. Inavolisib σε συνδυασμό με palbociclib και fulvestrant

Inavolisib 9 mg PO ημερησίως

στην περίπτωση που έχει ανιχνευθεί ***μετάλλαξη του PIK3CA*** και μετά από υποτροπή κατά τη διάρκεια ή εντός 12 μηνών από την ολοκλήρωση επικουρικής ενδοκρινικής θεραπείας.

8. Camizestrant σε συνδυασμό με CDK4/6 αναστολέα

Camizestrant 75 mg PO ημερησίως

σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 (παλμποσικλίμπη, ριμποσικλίμπη ή αμπεμασικλίμπη) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ER-θετικό, HER2-αρνητικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του μαστού, ***μετά την ανίχνευση ESR1-μετάλλαξης και απουσία εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια της ενδοκρινικής θεραπείας πρώτης γραμμής*** σε συνδυασμό με έναν αναστολέα CDK4/6 (για επιλογή ασθενών βάσει βιοδείκτη).

Σημείωση 1. *Για τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι προτιμότερη η ωοθηκική καταστολή (φαρμακευτική ή χειρουργική) και χορήγηση μιας από τις παραπάνω επιλογές, παρά η μονοθεραπεία με ταμοξιφένη.*

Σημείωση 2. *Σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες φάσης 3 (MONALEESA-2,-3,-7), το ribociclib σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία έχει δείξει όφελος συνολικής επιβίωσης (overall survival, OS) στην πρώτη γραμμή θεραπείας και έχει αναγνωριστεί ως κατηγορίας 1 προτιμώμενη θεραπεία από τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (NCCN v4.2025). Επίσης, έχει αξιολογηθεί με ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale Scores (version 2) GREEN 4 για όλες τις παραπάνω εγκριτικές μελέτες.*

Σημείωση 3. *Η έγκριση του camizestrant έχει βασισθεί στα δεδομένα της μελέτης SERENA-6 [123].*

<u>Ορμονοθεραπεία δεύτερης γραμμής (προηγούμενη χορήγηση ορμονικής θεραπείας)</u>

1. Αναστολέας των κυκλοεξαρτώμενων κινασών 4/6 (CDK4/6) σε συνδυασμό με fulvestrant

abemaciclib 150 mg PO δύο φορές την ημέρα,

(όταν χορηγείται σε συνδυασμό με ενδοκρινική θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνεται συνεχώς, για όσο διάστημα η ασθενής αποκομίζει κλινικό όφελος από τη θεραπεία ή έως την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας),

Ή palbociclib 125 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών

Ή ribociclib 400 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες σε κύκλους των 28 ημερών.

2. Fulvestrant

Fulvestrant 500 mg IM, κάθε 28 ημέρες με δόση φόρτισης αρχικά τις ημέρες 1 και 15.

3. Everolimus σε συνδυασμό με αναστολέα αρωματάσης, fulvestrant ή ταμοξιφένη

Everolimus 10 mg PO, ημερησίως

4. Alpelisib σε **συνδυασμό με fulvestrant**

Alpelisib 300 mg PO ημερησίως

στην περίπτωση που έχει ανιχνευθεί ***μετάλλαξη του PIK3CA***.

5. Elacestrant

Elacestrant 345 mg PO, ημερησίως

στην περίπτωση ***μετάλλαξης του ESR1*** και μετά από επιδείνωση σε συνδυασμό ορμονοθεραπείας με CDK4/6 αναστολέα.

6. Imlunestrant

Imlunestrant 400 mg PO, ημερησίως

στην περίπτωση ***μετάλλαξης του ESR1*** και μετά από επιδείνωση σε ενδοκρινική θεραπεία, είτε μονοθεραπεια με αναστολέα αρωματάσης, είτε συνδυασμό αναστολέα αρωματάσης με CDK4/6 αναστολέα

7. Capivasertib με fulvestrant

Capivasertib 400 mg PO, δις ημερησίως

στην περίπτωση ***μετάλλαξης σε τουλάχιστον ένα από τα γονίδια PIK3CA/AKT1/PTEN***, στον όγκο μετά από επιδείνωση από μια γραμμή ορμονοθεραπείας

8. Αναστολέας αρωματάσης

Λετροζόλη (**letrozole**) 2.5 mg/ημέρα PO

Ή Αναστροζόλη (**anastrozole**) 1 mg/ημέρα PO

Ή Εξεμεστάνη (**exemestane**) 25 mg/ημέρα PO

9. Ταμοξιφένη (tamoxifen)

Tamoxifen 20 mg/ημέρα PO.

Σημείωση 1*. Οι* ***αναστολείς των κυκλοεξαρτώμενων κινασών 4/6*** *[CDK4/6 (abemaciclib, palbociclib, ribociclib)] θα πρέπει να χορηγούνται ως πρώτη ή δεύτερη γραμμή ορμονοθεραπείας, λόγω του σημαντικού οφέλους στο διάστημα ελεύθερο προόδου της νόσου και στη συνολική επιβίωση.*

Σημείωση 2. *Το* ***everolimus*** *έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με την εξεμεστάνη για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές HR+/ HER2- γυναίκες κατόπιν εξέλιξης νόσου σε μη στεροειδικό αναστολέα αρωματάσης.*

Μεταγενέστερες γραμμές ορμονοθεραπείας

1. Αναστολέας αρωματάσης

Λετροζόλη (**letrozole**) 2.5 mg/ημέρα PO

Ή Αναστροζόλη (**anastrozole**) 1 mg/ημέρα PO

Ή Εξεμεστάνη (**exemestane**) 25 mg/ημέρα PO

2. Fulvestrant

500 mg IM, κάθε 28 ημέρες με δόση φόρτισης αρχικά τις ημέρες 1 και 15

3. Ταμοξιφένη

20 mg/ημέρα PO

4. Abemaciclib

150 mg PO δύο φορές την ημέρα

5. Χαμηλή δόση οιστρογόνων

6. Megestrol acetate

160 mg ημερησίως

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Μονοθεραπείες

1. Paclitaxel *(weekly)*

80-90 mg/m^2, IV,

σε εβδομαδιαία χορήγηση

2. Paclitaxel

175 mg/m^2, IV,

κάθε 21 ημέρες

3. Docetaxel

75-100 mg/m^2, IV ,

κάθε 21 ημέρες

4. Anthracyclines

Epirubicin 75-100 mg/m^2, IV, κάθε 21 ημέρες

Ή **Doxorubicin** 60-75mg/m^2, IV, κάθε 21 ημέρες

Ή **Doxorubicin** 20 mg/m^2, IV, εβδομαδιαία

5. Eribulin

1.23 mg/m^2 IV ημέρες 1 και 8

κάθε 21 ημέρες

μετά από υποτροπή σε ανθρακυκλίνες και ταξάνες (εκτός αν δεν ήταν κατάλληλοι οι ασθενείς για να λάβουν ένα από τα δύο)

6. Capecitabine

1000 mg/m^2 πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO,

κάθε 21 ημέρες

Για ηλικιωμένες ασθενείς:

1500 mg πρωί-βράδυ για 7 ημέρες, PO,

κάθε 14 ημέρες

7. Vinorelbine

25-30 mg/m^2, IV ή 60-80 mg/m^2, PO, μέρες 1, 8 ,

κάθε 21 ημέρες

8. Πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή doxorubicin

50 mg/m^2, IV,

κάθε 28 ημέρες

σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής νόσου

9. Λιποσωμιακή doxorubicin

60-75 mg/m^2, IV,

κάθε 21 ημέρες

σε ασθενείς με αντένδειξη λήψης ανθρακυκλινών

10. Nanoparticle-bound paclitaxel

260 mg/m^2, IV,

κάθε 21 ημέρες,

σε ασθενείς που απέτυχαν σε 1^{ης} γραμμής θεραπεία και για τους οποίους δεν ενδείκνυται η συνήθης περιέχουσα ανθρακυκλίνη θεραπεία

11. Gemcitabine

800-1200 mg/m^2 , IV ημέρες 1 και 8
κάθε 21 ημέρες

Συζεύγματα αντισωμάτων-φαρμάκων (Antibody drug conjugates, ADCs)

1. **Trastuzumab deruxtecan**

για ***HER2 IHC 1+ or 2+/ISH αρνητικό (HER2 low)***, ***ανεξάρτητα της έκφρασης ορμονικών υποδοχέων***, μετά από αποτυχία πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία.
5.4 mg/kg IV, ημέρα 1
κάθε 21 ημέρες

2. **Trastuzumab deruxtecan**

σε ασθενείς με ***θετική στους ορμονικούς υποδοχείς, χαμηλής έκφρασης HER2 (δηλ. IHC 1+ ή 2+/ISH-) ή εξαιρετικά χαμηλής έκφρασης HER2*** (***HER2 ultra low,*** δηλ. ***IHC 0 με χρώση της μεμβράνης IHC >0 <1+)***
νόσο που έχουν λάβει τουλάχιστον μια προηγούμενη ενδοκρινική θεραπεία σε μεταστατική νόσο και δεν θεωρούνται κατάλληλες για ενδοκρινική θεραπεία ως επόμενη γραμμή θεραπείας
5.4 mg/kg IV, ημέρα 1
κάθε 21 ημέρες

3. **Sacituzumab govitecan**

σε ασθενείς με ***ορμονοευαίσθητη, HER-2 αρνητική νόσο,*** που έχουν λάβει θεραπεία με βάση την ενδοκρινική θεραπεία και τουλάχιστον δύο πρόσθετες συστηματικές θεραπείες σε προχωρημένο στάδιο
10 mg/kg, ημέρες 1 και 8
κάθε 21 ημέρες

4. **Datopotamab deruxtecan**

σε ασθενείς με ***θετική στους ορμονικούς υποδοχείς (HR), HER2- αρνητική νόσο*** που έχουν λάβει ορμονική θεραπεία και τουλάχιστον μια γραμμή χημειοθεραπείας σε προχωρημένο στάδιο
6 mg/kg (έως 540 mg το μέγιστο για ασθενείς ≥ 90 kg), IV, ημέρα 1
κάθε 21 ημέρες

Μονοθεραπεία σε συνδυασμό με στοχευμένη θεραπεία

1. **Bevacizumab + Paclitaxel**

Bevacizumab 10 mg/Kg κάθε 14 ημέρες, IV
Paclitaxel 80-90 mg/m^2 εβδομαδιαία, IV

2. **Bevacizumab + Capecitabine**

Bevacizumab 15 mg/Kg κάθε 21 ημέρες, IV
Capecitabine 1000 mg/m^2 πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO,
κάθε 21 ημέρες
(σημείωση ότι έχει αποσυρθεί η FDA έγκριση)

<u>Συνδυασμένη Χημειοθεραπεία</u>

1. **Ανθρακυκλίνη + Ταξάνη**

Epirubicin 60-80 mg/m^2, IV
ή **doxorubicin** 50-60mg/m^2, IV
και
Paclitaxel 175 mg/m^2, IV
ή **Docetaxel** 75 mg/m^2, IV
Κάθε 21 ημέρες

2. **Docetaxel + Capecitabine**

Docetaxel 75 mg/m^2, IV
Capecitabine 1000-1250 mg/m^2 πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 ημέρες

3. **Paclitaxel + Gemcitabine**

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV
Gemcitabine 1000 -1200 mg/m^2 1, 8 ημέρα, IV
Κάθε 21 ημέρες

4. **Vinorelbine + Gemcitabine**

Vinorelbine 30 mg/m^2 IV, 1η και 8η ημέρα
Gemcitabine 1200 mg/m^2 IV, 1^η και 8^η ημέρα
Κάθε 21 ημέρες

5. **AC**

Doxorubicin 60 mg/m^2 IV **'Η epirubicin** 75 mg/m^2 IV **και**
Cyclophosphamide 600 mg/m^2, IV
κάθε 21 ημέρες

6. **FEC** (όπως και στην επικουρική Χ/Θ)

7. **CMF** (όπως και στην επικουρική Χ/Θ)

8. Carboplatin + Gemcitabine

Carboplatin AUC 5

Gemcitabine 1000 mg/m^2 1^η ημέρα και gemcitabine 1 gr/m^2 την 8^η ημέρα, IV,

κάθε 21 ημέρες.

9. Carboplatin + Albumin-bound Paclitaxel

10. Carboplatin + Paclitaxel

Σημείωση 1. *Οι συνδυασμοί χημειοθεραπείας προτείνεται να περιορίζονται για τις ασθενείς οι οποίες έχουν μεγαλύτερη ανάγκη γρήγορης ανταπόκρισης (π.χ. με ταχεία κλινική επιδείνωση, με έντονη συμπτωματολογία ή μεγάλο φορτίο σπλαχνικής νόσου).*

Σημείωση 2. *Μετά τον έλεγχο της νόσου μπορεί να χορηγηθεί ορμονοθεραπεία ως θεραπεία συντήρησης.*

Σημείωση 3. *Το σχήμα 8 προτιμάται σε τριπλά αρνητικό καρκίνο.*

<u>Μετρονομική Χημειοθεραπεία</u>

Η μετρονομική χημειοθεραπεία είναι ένας τρόπος τακτικής χορήγησης χαμηλών δόσεων χημειοθεραπευτικών που στοχεύουν πρωτίστως την αγγείωση των όγκων. Η ένδειξή τους δε διαφέρει από τις εγκεκριμένες ούτε σχεδόν η συνολική τους δόση, είναι όμως λιγότερο τοξικά. Αυτά κυρίως είναι τα:

1. Capecitabine

500 mg, τρεις φορές ημερησίως, PO

2. Cyclophosphamide

50 mg, ημερησίως, PO

3. Vinorelbine

30-50 mg, ημέρα παρά ημέρα (3 φορές/εβδομάδα) PO

4. Cyclophosphamide + Methotrexate

Cyclophosphamide 50 mg, ημερησίως, PO συνεχώς

Methotrexate 2.5 mg, δις ημερησίως, PO τις ημέρες 1 και 2 της κάθε εβδομάδας.

Β2. HER2-ΘΕΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

<u>Πρώτης γραμμής θεραπεία</u>

1. Trastuzumab + pertuzumab

Trastuzumab δόση φόρτισης 8 mg/kg και μετά 6 mg/kg

Pertuzumab 840 mg IV ως δόση εφόδου και μετά 420 mg (διπλή αντι-HER2 θεραπεία).

Σε συνδυασμό με:

- **docetaxel** 75-100 mg/m^2, **ή paclitaxel** 175 mg/m^2, κάθε 21 ημέρες
- **vinorelbine** 25 mg/m^2, τις ημέρες 1 & 8 κάθε 21 ημέρες
- **anastrazole** 20 mg, PO, ανά ημέρα
- **capecitabine και μετρονομική θεραπεία** ειδικά σε ηλικιωμένες ασθενείς

2. Trastuzumab deruxtecan + pertuzumab

Trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg IV

Pertuzumab 840 mg IV ως δόση εφόδου και μετά 420 mg

κάθε 21 ημέρες

Σημείωση. *Σε περίπτωση που χορηγηθεί μόνο trastuzumab προτεινόμενος συνδυασμός είναι με ταξάνη ή vinorelbine.*

<u>Δεύτερης γραμμής θεραπεία</u>

1. Trastuzumab deruxtecan

5.4 mg/kg IV, ημέρα 1

κάθε 3 εβδομάδες

2. Trastuzumab emtansine (TDM-1)

3.6 mg/kg IV

κάθε 3 εβδομάδες

3. Trastuzumab + Lapatinib

Trastuzumab δόση φόρτισης 4 mg/kg IV, ακολούθως 2 mg/kg IV εβδομαδιαίως

Lapatinib 1000 mg ημερησίως

<u>Μεταγενέστερες γραμμές θεραπείας</u>

1. Trastuzumab deruxtecan

5.4 mg/kg IV

κάθε 3 εβδομάδες

2. Tucatinib + trastuzumab + capecitabine

Tucatinib 300 mg PO δις ημερησίως
Capecitabine 1000 mg/m^2 πρωί & βράδυ για 14 ημέρες, PO, κάθε 21 ημέρες
Trastuzumab δόση φόρτισης 8 mg/kg IV και μετά 6 mg/kg κάθε 21 ημέρες

3. **Trastuzumab emtansine (TDM-1)**

3.6 mg/kg IV
κάθε 3 εβδομάδες

4. **Neratinib + Capecitabine**

Neratinib 240 mg PO, άπαξ ημερησίως, για ένα έτος.
Capecitabine 750 mg/m^2 δις ημερησίως κατά τις ημέρες 1 εώς 14, κάθε 21 ημέρες

5. **Trastuzumab + Lapatinib**

Trastuzumab δόση φόρτισης 4 mg/kg IV, ακολούθως 2 mg/kg IV εβδομαδιαίως
Lapatinib 1000 mg ημερησίως

6. **Trastuzumab**

6 mg/kg, IV, κάθε 3 εβδομάδες
ή 2 mg/kg IV, εβδομαδιαίως
(Μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg ή 4 mg/kg στο εβδομαδιαίο σχήμα) μαζί **με χημειοθεραπεία** [(ταξάνη ή vinorelbine (αν δεν έχουν χορηγηθεί σε προηγούμενη γραμμή), capecitabine, eribulin, liposomal anthracyclines, platinums, gemcitabine ή μετρονομική χημειοθεραπεία] **ή ορμονοθεραπεία**

7. **Lapatinib + Capecitabine**

Lapatinib 1250 mg ημερησίως, PO
Capecitabine 1000 mg/m^2 πρωί & βράδυ για 14 ημέρες, PO, κάθε 21 ημέρες

8. **Lapatinib + Αναστολέας Αρωματάσης**

Lapatinib 1500 mg ημερησίως, PO
ΚΑΙ
Λετροζόλη (**letrozole**) 2.5 mg/ημέρα PO
Ή Αναστροζόλη (**anastrozole**) 1mg/ημέρα PO
Ή Εξεμεστάνη (**exemestane**) 25mg/ημέρα PO

Σημείωση 1. *Εναλλακτικά στην ενδοφλέβια χορήγηση του trastuzumab, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η υποδορίως χορηγούμενη μορφή σε σταθερή δόση 600 mg (χωρίς δόση φόρτισης).*

Σημείωση 2. *Εναλλακτικά στην ενδοφλέβια χορήγηση του συνδυασμού trastuzumab και pertuzumab ή και του συνδυασμού ενδοφλέβιας χορήγησης του pertuzumab και υποδόριας χορήγησης του trastuzumab δύναται να χορηγηθεί η υποδόρια μορφή με δόση φόρτισης 1200 mg/600 mg και δόση συντήρησης 600 mg/600 mg κάθε 3 εβδομάδες αντίστοιχα, ανεξάρτητα σωματικού βάρους.*

Σημείωση 3. *Ο συνδυασμός trastuzumab με lapatinib προτείνεται για ασθενείς με ER & PR αρνητική νόσο.*

Σημείωση 4. *Το σχήμα Tucatinib plus trastuzumab and capecitabine θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στη 2η γραμμή σε ασθενείς με ενεργές εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τους οποίους η τοπική παρέμβαση δεν συνίσταται.*

Σημείωση 5. *Το trastuzumab deruxtecan μπορεί να χρησιμοποιηθεί στη 2η γραμμή τόσο σε ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές όσο και σε ασθενείς με σταθερές ή ενεργές εγκεφαλικές μεταστάσεις, για τους οποίους η τοπική παρέμβαση δεν συνίσταται.*

Β3. ΤΡΙΠΛΑ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

για τις περιπτώσεις ασθενών με όγκους με ***PDL1-θετικά ανοσοκύτταρα ή καρκινικά κύτταρα σε ποσοστό ≥10%,*** με de novo μεταστατική νόσο ή υποτροπή > 6 μήνες μετά από (νέο)επικουρική θεραπεία

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες

Ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

ΚΑΙ

nab-paclitaxel 100 mg/m^2 στις ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 28 ημέρες

Ή paclitaxel 90 mg/m^2 στις ημέρες 1, 8, και 15 κάθε 28 ημέρες,

Ή gemcitabine 1000 mg/m^2 **ΚΑΙ carboplatin** AUC 2 στις ημέρες 1 και 8 κάθε 21 ημέρες

2. Sacituzumab govitecan σε συνδυασμό με pembrolizumab

για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι ***δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία*** για μεταστατική νόσο και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το ***PD-L1 με συνδυασμένη θετική βαθμολογία (CPS) ≥ 10***

Sacituzumab govitecan 10 mg/kg IV, ημέρες 1 και 8, κάθε 21 ημέρες **ΚΑΙ**

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες **Ή** 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Σημείωση*. Όταν η χορήγηση γίνεται την ίδια ημέρα, οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το sacituzumab govitecan πριν από το pembrolizumab.*

3. Sacituzumab govitecan

για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι ***δεν έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία*** για μεταστατική νόσο και οι οποίοι ***δεν είναι υποψήφιοι για θεραπεία με αναστολείς PD-1 ή PD-L1*** (ως μονοθεραπεία)
10 mg/kg IV, ημέρες 1 και 8,
κάθε 21 ημέρες

4. Carboplatin

5 AUC, IV,
κάθε 21 ημέρες,
για τις περιπτώσεις όπου ***ανθρακυκλίνες ή/και ταξάνες έχουν χορηγηθεί σαν (νέο)επικουρική*** θεραπεία.

5. Datopotamab deruxtekan

6 mg/kg IV ημέρα 1 (έως 540 mg το μέγιστο, για ασθενείς με ΒΣ ≥90 kg)
Κάθε 21 ημέρες
ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ***πρώτης γραμμής*** ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού που ***δεν είναι υποψήφιοι για θεραπεία με αναστολείς PD-1/PD-L1***

6. Τα **σχήματα χημειοθεραπείας και** οι **συνδυασμοί με bevacizumab** που αναφέρθηκαν για την ορμονοευαίσθητη νόσο αποτελούν επιλογή και για τις ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο.

7. Nab-paclitaxel + atezolizumab

για τις περιπτώσεις ασθενών με όγκους με ***PDL1-θετικά ανοσοκύτταρα σε επιφάνεια ≥1%*** του όγκου (αντίσωμα SP-142), με de novo μεταστατική νόσο ή υποτροπή > 12 μήνες μετά από (νέο)επικουρική θεραπεία.
Atezolizumab 840 mg IV κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες ή 1680 mg IV κάθε 4 εβδομάδες
Nab-paclitaxel 100 mg/m^2 στις ημέρες 1, 8, και 15 σε κύκλο 28 ημερών.
Το Atezolizumab θα πρέπει να χορηγείται πριν από την nab-πακλιταξέλη όταν χορηγείται την ίδια ημέρα

8. Sacituzumab govitecan

σε ασθενείς που ***έχουν λάβει δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας*** (συμπεριλαμβανομένης τουλάχιστον μίας εξ αυτών για προχωρημένη νόσο)
10 mg/kg IV, ημέρες 1 και 8,
κάθε 21 ημέρες

9. Trastuzumab deruxtecan

για ***HER2 IHC 1+ or 2+/ISH αρνητικό*** μετά από πρώτη γραμμή θεραπείας
5.4 mg/kg IV ημέρα 1
κάθε 21 ημέρες

Β4. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΓΑΜΕΤΙΚΕΣ Η ΣΩΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ *BRCA1/2* ΚΑΙ HER2-ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟ

1. Carboplatin

5 AUC, IV,
κάθε 21 ημέρες,
για τις περιπτώσεις ασθενών με τριπλά αρνητικό καρκίνο ή ορμονοευαίσθητη νόσο που έχουν ***λάβει* ορμονοθεραπεία και έχουν λάβει ανθρακυκλίνες ή/και ταξάνες.**

2. Olaparib

300 mg PO δις ημερησίως.
Θα πρέπει να έχει προηγηθεί θεραπεία που να περιέχει ανθρακυκλίνη ή/και ταξάνη (είτε στην πρώϊμη είτε στη μεταστατική νόσο) και οι ασθενείς με ορμονοευαίσθητους όγκους θα πρέπει να έχουν λάβει ορμονοθεραπεία.

3. Talazoparib

1 mg, PO ημερησίως.
Θα πρέπει να έχει προηγηθεί θεραπεία που να περιέχει ανθρακυκλίνη ή/και ταξάνη (είτε στην πρώϊμη είτε στη μεταστατική νόσο) και οι ασθενείς με ορμονοευαίσθητους όγκους θα πρέπει να έχουν λάβει ορμονοθεραπεία.

Β5. ΛΟΙΠΕΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥΣ ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ, ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ ΣΕ ΜΕΤΑΓΕΝΕΣΤΕΡΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Ασθενείς με NTRK fusion (ανίχνευση με FISH, NGS, PCR) :

- **Larotrectinib** 100 mg, PO, δις ημερησίως **ή**
- **Entrectinib** 600 mg, PO, μία φορά την ημέρα **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες και μετά 160 mg δις ημερησίως

Ασθενείς με MSI-H, dMMR (ανίχνευση με IHC, NGS, PCR), *(εγκρίσεις από τον FDA)*:

- **Pembrolizumab** 200 mg, ημέρα 1, IV κάθε 21 ημέρες
  ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV κάθε 42 ημέρες
  Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Ασθενείς με TMB-H (>10mut/Mb, ανίχνευση με NGS), *(έγκριση από τον FDA)*:

- **Pembrolizumab** 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες
  ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες
  Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Ασθενείς με RET Fusion (ανίχνευση με NGS):

- **Selpercatinib** Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO δις ημερησίως
  Εάν ΣΒ ≥50 kg: 160 mg PO δις ημερησίως

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*:

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno O, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical prectise guidelines for diagnosis, treatment and follow up. Ann Oncol 2019; 30: 1194–1220.
2. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS et al. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann Oncol 2013; 24: 2206–2223.
3. Alba, E, Martin, M, Ramos, M, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing sequential versus concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:8a.
4. Albain, KS, Nag, S, Calderillio-Ruiz, G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: first report of overall survival (abstract). Proc AM Soc Clin Oncol 2004; 22:5a
5. Bast, RC, Jr, Ravdin, P, Hayes, DF, et al. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19:1865.
6. Boccardo, F, Rubagotti, A, Puntoni, M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 5138.
7. Buzdar, AU, Singletary, SE, Valero, V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res 2002; 8: 1073.
8. Citron, ML, Berry, DA, Cirrincione, C, et al. Randomized trial of dose-versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21:1431.
9. Conte, PF, Guarneri, V, Bruzzi, P et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. Cancer 2004; 101:704.
10. Conte, PF, Guarneri, V, Bruzzi, P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer carcinoma : results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. Cancer 2004; 101:704.
11. Coombes, RC, Bliss, JM, Wils, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and, fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premonopausal women with axillary

node-positive operable breast cancer : results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. J Clin. Oncol 1996; 13:35.

12. Coombes, RC, Hall, E, Gibson, LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081.

13. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol. 2007; 25: 2678.

14. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 4899.

15. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 5544.

16. Eifel, P, Axelson, JA, Costa, J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001; 93:979.

17. Fisher, B, Anderson, S, Tan-Chiu, E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. J Clin Oncol 2001; 19:931.

18. Fisher, B, Brown, AM, Dimitrov, NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 J Oncol 1990; 8:1483.

19. Fumoleu, P, Largillier, R, Clippe, C, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine monotherapy in patients with anthracycline-and taxane-pretreated metastatic breast cancer. Eur J Cancer 2004; 40: 536.

20. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009; 360: 679.

21. Goldhirsch, A, Glick, JH, Gelber, RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. J Clin Oncol 2001; 19:3817.

22. Golghirsch, A, Wood, WC, Gelber, RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy early breast cancer. J Clin Oncol 2003; 21:3357.

23. Goss, PE, Ingle, JN, Martino, S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003; 349:1793.

24. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 7794.

25. Gradishar, WJ, Meza, LA, Amin, B, et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2004; 22:2321.

26. Henderson, IC, Berry, DA, Demetri, GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. J. Clin Oncol 2003; 21:976

27. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005; 365: 60.

28. Hutchins, L, Green, S, Ravdin, P, et al. CMF versus CAF + tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history of follow-up study in low-risk node-negative patients: Update of tamoxifen results (abstract). Breast Cancer Res Treat 1999; 57:25a.

29. Hutchins, L, Green, S, Ravdin, P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of Intergroup Trial INT 0102 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 1998; 17:1a.

30. Jahanzeb, M, Mortimer, JE, Yunus, F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2 (+) metastatic breast cancer. Oncologist 2002; 7:410.

31. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2005; 23: 5542.

32. Ismael G, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of trastuzumab in patients with HER2-positive, clinical stage I–III breast cancer: phase 3, randomised, open-label, multicentre (neo)adjuvant HannaH study. Lancet Oncol 2012; 13:869–878.

33. Levine, MN, Bramwell, VH, Pritchard, KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group. J Oncol 1998; 16: 2651.

34. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 1275.

35. Mamounas, EP, Bryant, J, Lembersky, BC, et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:4a.

36. Martin, et al. Data presented at the 2003 meeting of the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. (abstract 180)

37. Miles D, von Minckwitz G, Seidman AD. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. Oncologist. 2002; 7 Suppl 6: 13.

38. Montemurro, F, Choa, G, Faggiuolo, R, et al. Safety and activity of docetaxel and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer: a pilot phase II study. Am J Clin Oncol 2003; 26; 95

39. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2002; CD000487.

40. Muridsen, HT, Andersen, J, Andersson, M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer: improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin (abstract). Proc Am Soc Oncol 1999; 18:68a.

41. Nabholtz, JA, Mackey, JR, Smylie, M et al. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. J Clin. Oncol 2001; 19:314.

42. Nabholtz, JA, Paterson, A, Dirix, L, et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A), and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:22a.

43. Nabholtz, JM, Pienkowski, T, Mackey, J et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel,doxorubicin, cyclophosphasmide) with FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:36a.

44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf

45. O'Shaughnessy, J, Miles, D, Dukelja, S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. J Clin Oncol 2002; 20:2812.

46. O'Shaughnessy, J, Nag, S, Carderillo-Ruiz, G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as first-line treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: interim results of a global phase III study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:7a.

47. Pegram, MD, Konecny, GE, O' Callaghan, C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96:739.

48. Pegram, MD, Pienkowski, T, Nortfelt, DW, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. J Natl Cancer Inst 2004; 96:759.

49. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. Clin Breast Cancer. 2005 Dec;6(5):425-32.

50. Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M et. al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. J Clin Oncol 2001; 19:3103.

51. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. N Engl J Med. 2005 Oct 20 ;353(16):1659-72.

52. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Lancet 1998; 352:930.

53. Poole, CJ, Earl, HM, Dunn, JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Trials Breast Cancer Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapsed-free and overall survival advantage for sequent ECMF (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:4a.

54. Ravdin, P, Erban, J, Overmoyer, B, et al. Phase III comparison of docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer (abstract). Eur J Cancer 2003; 1 (suppl 5): S201.

55. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) - how to make a good drug better. Oncologist 2007; 12: 774.

56. Romond EH, Perez EA, Bryant J,et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer.N Engl J Med. 2005; 353:1673.

57. Seidman, AD, Berry, D, Cirrincione, C, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:6s.

58. Seidman, AD, Fornier, MN, Esteva, FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and geneamplification. J Clin Oncol 2001; 19:2587.

59. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM DECEMBER 8-11 2005

60. Sledge, GW, Neuberg, D, Bernardo, P, et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). J Clin Oncol 2003; 21:588.

61. Tan AR, Im SA, Mattar A, Colomer R, Stroyakovskii D, Nowecki Z, De Laurentiis M, Pierga JY, Jung KH, Schem C, Hogea A, Badovinac Crnjevic T, Heeson S, Shivhare M, Kirschbrown WP, Restuccia E, Jackisch C; FeDeriCa study group. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):85-97.

62. Tedesco, KL, Thor, AD, Johnson, DH, et al. Docetaxel Combined With Trastuzumab Is a Active Regimen in HER-2 3+ Overexpressing and Fluorescent In Situ Hybridization-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multi-Institutional Phase II Trial. J Clin Oncol 2004; 22:1071.

63. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med. 2005; 353: 2747.

64. Turner NC, Ro J, Andre F, et al. Palbociclib in hormone-receptor- positive advanced breast cancer. N Engl J Med 2015 ;373:209-219.

65. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. J Clin Oncol 2009; 27: 1999

66. KL Blackwell, HJ Burstein,GW Sledge, S Stein, C Ellis, M Casey, J Baselga, J,O'Shaughnessy. Updated survival analysis of a randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab. Abstract 61 San Antonio Breast Cancer Conference 2009

67. Jonston S, Pippen J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. J Clin Oncol 2009 Nov 20; 27 (33):5538-46

68. JO'Shaughnessy, A.Brufsky. RIBBON 1 and RIBBON2: Phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breasr cancer. Clinical Breast Cancer Vol8, No4,370-3,2008

69. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Emergence of nonanthracycline regimens in the adjuvant treatment of breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jan;119(1):25-32.

70. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2006) BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and

trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr 52).

71. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2009) Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr 62).

72. Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski. Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. JCO Jan 20, 2010:375-379;

73. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. Cancer J. 2010 Jan-Feb;16(1):53-61.

74. Sirohi B, Arnedos M, Popat S,Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer.Ann Oncol. 2008 Nov;19(11):1847-52. Epub 2008 Jun 20

75. Angelo Di Leo, Henry L. Gomez, Zeba Aziz. Phase III, Double-Blind, Randomized Study Comparing Lapatinib Plus Paclitaxel With Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Treatment for Metastatic Breast Cancer J Clin Oncol 26:5544-5552,2008

76. Kimberly L. Blackwell, Harold J. Burstein, Anna Maria Storniolo Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. J Clin Oncol 28:1124-1130,2010

77. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. J Clin Oncol. 2009 Nov 20;27(33):5529-37. Epub 2009 Sep 28

78. Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012; 366:520-529

79. Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al Adjuvant treatment with Zoledronic Acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04). SABCS 2010 S4-5.

80. Goss PE;Ingle JN;Ales MartinezJ et al Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women NCIC CTG MAP:3 Arandomised,placebo controlled clinical trial JCO 29:46s(suppl;abstr LBA504)

81. Whelan TJ,Olivotto I,Ackerman I et al NCIC CTG MA20.An intergroup trial of regional nodal irradiation in erarly breast cancer JCO 29-90s,2011(suppl;abstr LBA1003)

82. Guarneri V;Frassoldati A,Bottini A et al Final results of a phase II randomised trial of neoadjuvant antrhacycline-taxane chemotherapy plus lapatinib,trastuzumab or both in HER2 positive breast cancer CHER-LOB trial JCO 29:46s,2011 (suppk;abstra 507)

83. Gianni L,Im Y-H Pienkowski et al Neo adjuvant pertuzumab and trastuzumab:Antitumor and safety analysis of a randomised phase II study(Neoshere)Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium,San Antonio TX ,December 8-12 2010(abstr S3-2).

84. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. Cancer 0223; 98 (8):1735-1744.

85. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. Lancet Oncol 2011; 12 (12) :1101-1108.

86. Piccart M et al Final Progression Free Survival Analysis of BOLERO-2: A phase III trial of everolimus for post-menopausal women with Advanced Breast Cancer, Dec 4-8, 2012. SABC.

87. NCCN Guidelines, v3, 2015.

88. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). J Clin Oncol. 2015;33 (suppl; abstr 505).

89. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). Ann Oncol. Published online ahead of print May 22, 2013. doi: 10.1093/annonc/mdt182.

90. Swain S, Ro J, Campone M. Final overall survival analysis from the Cleopatra study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: the 2014 Congress of the European Society of Medical Oncology; September 26-30, 2014; Madrid, Spain. Abstract 350O-_PR.

91. P.Francis, M.Regan, G.Flemming et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2015 ; 372:436-46

92. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014 ;371(2):107-118

93. Rimawi M et al, Primary analysis of PERTAIN: A randomized, two-arm, open-label, multicenter phase II trial assessing the efficacy and safety of pertuzumab given in combination with trastuzumab plus an aromatase inhibitor in first-line patients with HER2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer, SABCS 2016 S3-04

94. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx (last accessed 19.10.2016))

95. Mark Robson, Seock-Ah Im, Elżbieta Senkus, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N Engl J Med 2017; 377:523-533, August 10, 2017

96. Hortobagyi, GN, Stemmer, SM, Burris, HA, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2016; 375(18): 1738-1748

97. Sikov, WM, Berry, DA, Perou, CM, et al. Impact of the addition of carboplatin and/or bevacizumab to neoadjuvant once-per-week paclitaxel followed by dose-dense doxorubicin and cyclophosphamide on pathologic complete response rates in stage II to III triple-negative breast cancer: CALGB 40603 (Alliance) J. Clin. Oncol. 2015;33:13–21.

98. Martin, M, Holmes, FA, Ejlertsen, B, et al. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017; 18(12): 1688-1700

99. Masuda, N, Lee, SJ, Ohtani, S, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. N Engl J Med. 2017; 376(22): 2147-2159

100. Von Mincwitz, G, Huang, cs, Mano, MS, et al. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2019; 380(7): 617-628

101. Koumarianou A, et al. ABREAST: a prospective, real-world study on the effect of nab-paclitaxel treatment on clinical outcomes and quality of life of patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Research and Treatment (2020) 182: 85-96

102. Colleoni, M, Rocca, A, Sandri, MT, et al. Low-dose oral methotrexate and cyclophosphamide in metastatic breast cancer: antitumor activity and correlation with vascular endothelial growth factor levels. Ann Oncol. 2002;13 (1): 73-80

103. Tan AR, et al. Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncol 2021; 22: 85–97

104. O'Shaughnessy J, et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study. European Journal of Cancer. 152 (2021) 223-232

105. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, Streich G, Montero AJ, Forget F, Mouret-Reynier MA, Sohn JH, Taylor D, Bardia A, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) Versus Standard Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Advanced Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III EMERALD Trial. J Clin Oncol. 2022 Oct 1;40(28):3246-3256. doi: 10.1200/JCO.22.00338. Epub 2022 May 18. Erratum in: J Clin Oncol. 2023 Aug 10;41(23):3962. PMID: 35584336; PMCID: PMC9553388.

106. Turner NC, Oliveira M, Howell SJ,Dalenc F, Cortes J, Gomez Moreno H.L,et al. Capivasertib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. N Engl J Med. 2023; 388: 2058-2070

107. Rugo HS, Bardia A, Marme F, et al. Primary Results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer [abstract]. J Clin Oncol 2022;40:Abstract LB1001.

108. Drilon, A. et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N. Engl. J. Med. 378, 731–739 (2018), DOI: 10.1056/NEJMoa1714448

109. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Demetri GD et al; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6,PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.

110. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Diaz LA Jr et al, Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.

111. Subbiah V, Wolf J, Konda B, Kang H, Spira A, Weiss J, Takeda M, Ohe Y, Khan S, Ohashi K, Soldatenkova V, Szymczak S, Sullivan L, Wright J, Drilon A. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial. Lancet Oncol. 2022 Oct;23(10):1261-1273. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36108661.

112. Berton D, Banerjee S, Curigliano G, et al. Antitumor activity of dostarlimab in patients with mismatch repair–deficient (dMMR) tumors: a combined analysis of 2 cohorts in the GARNET study. Poster presented at American Society for Clinical Oncology (ASCO), Virtual Meeting, June 4–8, 2021. [Abstract ID: 2564].

113. Turner NC, Im SA, Saura C, Juric D, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, Loi S, Sunpaweravong P, Musolino A, Li H, Zhang Q, Nowecki Z, Leung R, Thanopoulou E, Shankar N, Lei G, Stout TJ, Hutchinson KE, Schutzman JL, Song C, Jhaveri KL. Inavolisib-Based Therapy in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2024 Oct 31;391(17):1584-1596. doi: 10.1056/NEJMoa2404625. PMID: 39476340.

114. Jhaveri KL, Im SA, Saura C, Loibl S, Kalinsky K, Schmid P, Loi S, Thanopoulou E, Shankar N, Jin Y, Stout TJ, Clark TD, Song C, Juric D, Turner NC. Overall Survival with Inavolisib in PIK3CA-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025 Jul 10;393(2):151-161. doi: 10.1056/NEJMoa2501796. Epub 2025 May 31. PMID: 40454641.

115. NCCN Guidelines, v4, 2025.

116. ESMO Living Guideline, v1.2- April 2025 Available at: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-mbc-second-line-treatment-or-progression-during-neo-adjuvant-treatment Last accessed: Sep-2025

117. Slamon DJ, Neven P, Chia S, Jerusalem G, De Laurentiis M, Im S, Petrakova K, Valeria Bianchi G, Martín M, Nusch A, Sonke GS, De la Cruz-Merino L, Beck JT, Ji Y, Wang C, Deore U, Chakravartty A, Zarate JP, Taran T, Fasching PA. Ribociclib plus fulvestrant for postmenopausal women with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer in the phase III randomized MONALEESA-3 trial: updated overall survival. Ann Oncol. 2021 Aug;32(8):1015-1024. doi: 10.1016/j.annonc.2021.05.353. Epub 2021 Jun 5. Erratum in: Ann Oncol. 2021 Oct;32(10):1307. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.011. PMID: 34102253.

118. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, Yap YS, Sonke GS, Hart L, Campone M, Petrakova K, Winer EP, Janni W, Conte P, Cameron DA, André F, Arteaga CL, Zarate JP, Chakravartty A, Taran T, Le Gac F, Serra P, O'Shaughnessy J. Overall Survival with Ribociclib plus Letrozole in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2022 Mar 10;386(10):942-950. doi: 10.1056/NEJMoa2114663. PMID: 35263519.

119. Im SA, Lu YS, Bardia A, Harbeck N, Colleoni M, Franke F, Chow L, Sohn J, Lee KS, Campos-Gomez S, Villanueva-Vazquez R, Jung KH, Chakravartty A, Hughes G, Gounaris I, Rodriguez-Lorenc K, Taran T, Hurvitz S, Tripathy D. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):307-316. doi: 10.1056/NEJMoa1903765. Epub 2019 Jun 4. PMID: 31166679.

120. Sledge GW Jr et al. The Effect of Abemaciclib Plus Fulvestrant on Overall Survival in Hormone Receptor-Positive, ERBB2-Negative Breast Cancer That Progressed on Endocrine Therapy-MONARCH 2: A Randomized Clinical Trial JAMA, Oncol. 2020;6(1):116-24. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.4782. PMID: 31563959; PMCID: PMC6777264.

121. Rastogi P et al. Adjuvant Abemaciclib Plus Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive, Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative, High-Risk Early Breast Cancer: Results From a Preplanned monarchE Overall Survival Interim Analysis, Including 5-Year Efficacy Outcomes, J Clin Oncol. 2024. J Clin Oncol. 2024 Mar 20;42(9):987-993. doi: 10.1200/JCO.23.01994. Epub 2024 Jan 9. Erratum in: J Clin Oncol. 2024 Jun 10;42(17):2111. doi: 10.1200/JCO.24.00711. Erratum in: J Clin Oncol. 2025 Jan;43(1):113. doi: 10.1200/JCO-24-02469. PMID: 38194616; PMCID: PMC10950161.

122. Johnston S, Martin M, Di Leo A, Im SA, Awada A, Forrester T, Frenzel M, Hardebeck MC, Cox J, Barriga S, Toi M, Iwata H, Goetz MP. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. NPJ Breast Cancer. 2019 Jan 17;5:5. doi: 10.1038/s41523-018-0097-z. PMID: 30675515; PMCID: PMC6336880.

123. Bidard FC, Mayer EL, Park YH, Janni W, Ma C, Cristofanilli M, Bianchini G, Kalinsky K, Iwata H, Chia S, Fasching PA, Brufsky A, Nowecki Z, Pascual J, Moreau L, Chen SC, Karadurmus N, Gal-Yam EN, Jung KH,

Pernas S, McClain S, He W, Klinowska T, Huang-Bartlett C, Turner NC; SERENA-6 Study Group. First-Line Camizestrant for Emerging ESR1-Mutated Advanced Breast Cancer. N Engl J Med. 2025 Aug 7;393(6):569-580. doi: 10.1056/NEJMoa2502929. Epub 2025 Jun 1. PMID: 40454637.

124. AstraZeneca Press Release, Available at: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/camizestrant-reduced-the-risk-of-disease-progression-or-death-by-56-in-patients-with-advanced-hr-positive-breast-cancer-with-an-emergent-esr1-tumour-mutation-in-serena-6-phase-iii-trial.html Last accessed: Sep-2025

125. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics Enhertu. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enhertu Accessed: Sep-2025

126. European Medicines Agency (EMA). Summary of Product Characteristics Datroway. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/datroway Accessed: Sep-2025

127. Tolaney SM, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) + pertuzumab (P) vs taxane + trastuzumab + pertuzumab (THP) for first-line (1L) treatment of patients (pts) with human epidermal growth factor receptor 2–positive (HER2+) advanced/metastatic breast cancer (a/mBC): Interim results from DESTINY-Breast09. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA1008). Doi: 10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA1008. Presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting. May 30 –June 3, 2025. Chicago, IL.

128. AstraZeneca Press Release, Available at: https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2025/enhertu-plus-pertuzumab-granted-priority-review-us-1st-line-treatment-patients-with-her2-positive-metastatic-breast-cancer.html Last accessed: Sep-2025

129. Gennari A. et al, Ann. Oncol. 2021;32(12):1475-1495, ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guideline, v1.2 April 2025, Available at: https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer/her2-positive-breast-cancer/her2-positive-mbc-second-line-treatment-or-progression-during-neo-adjuvant-treatment Last accessed: Sep-2025

130. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, Bartsch R, Kurzeder C, Higgins MJ, Connolly RM, Baron-Hay S, Gión M, Guarneri V, Bianchini G, Wildiers H, Escrivá-de-Romaní S, Prahladan M, Bridge H, Kuptsova-Clarkson N, Scotto N, Verma S, Lin NU; DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. Nat Med. 2024 Dec;30(12):3717-3727. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. Epub 2024 Sep 13. Erratum in: Nat Med. 2024 Dec;30(12):3780. doi: 10.1038/s41591-024-03349-0. PMID: 39271844; PMCID: PMC11645283.

131. Khan QJ, Bohnenkamp C, Monson TE, Phadnis MA, Clark L, Smith HE, Raja V, Elia M, O'Dea A, Fesen MR, Crane GJ, Nye LE, Baranda JC, Pluenneke RE, Hoffmann M, Al-Rajabi RMT, Kasi A, McKittrick RJ, Mitchell L, LaFaver S, Sharma P. Randomized Trial of Fixed-Dose Capecitabine Compared With Standard-Dose

Capecitabine in Metastatic Breast Cancer: X-7/7 Trial. JCO Oncol Adv. 2025 Jan 30;2(1):e2400068. doi: 10.1200/OA-24-00068. PMID: 39917581; PMCID: PMC11797229.

132. Xiasong Chen et al. Adjuvant Epirubicin Plus Cyclophosphamide Followed by Taxanes With or Without Carboplatin in Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer (RJBC 1501): A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 44, 143-152(2026). DOI:10.1200/JCO-25-02412

133. Liu Y, Gong Y, Zhu XZ, Liu GY, Yu KD, Yang F, Chen L, He M, Hu Z, Chen CM, Cao AY, Li JJ, Hou YF, Di GH, Wu J, Jiang YZ, Fan L, Wang ZH, Shao ZM. Effect of adjuvant carboplatin intensified chemotherapy versus standard chemotherapy on survival in women with high risk, early stage, triple negative breast cancer (CITRINE): randomised, open label phase 3 trial. BMJ. 2025 Dec 23;391:e085457. doi: 10.1136/bmj-2025-085457. Erratum in: BMJ. 2026 Jan 12;392:s43. doi: 10.1136/bmj.s43. PMID: 41436191; PMCID: PMC12723525.

134. Harbeck N, Modi S, Pusztai L, Ohno S, Wu J, Kim SB, Yoshida A, Fabi A, Cao X, Joseph R, Li R, Żurawski B, Escrivá-de-Romaní S, Meneguetti R, Supavavej A, Chen SC, Liu Z, Kelly C, Curigliano G, Symmans WF, Gufran M, Ke J, Konpa A, Herbolsheimer P, Boileau JF; DESTINY-Breast11 Trial Investigators. Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. Ann Oncol. 2026 Feb;37(2):166-179. doi: 10.1016/j.annonc.2025.10.019.

135. NCCN Guidelines, v6, 2026.

136. Tolaney SM, de Azambuja E, Kalinsky K, Loi S, Kim SB, Yam C, Rapoport B, Im SA, Pistilli B, Mchayleh W, Cescon DW, Watanabe J, Bañuelas MAL, Freitas-Junior R, Salvador Bofill J, Afshari M, Gary D, Wang L, Lai C, Schmid P; ASCENT-04/KEYNOTE-D19 Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2026 Jan 22;394(4):354-366. doi: 10.1056/NEJMoa2508959

137. Cortés J, Punie K, Barrios C, Hurvitz SA, Schneeweiss A, Sohn J, Tokunaga E, Brufsky A, Park YH, Xu B, Hegg R, Oliveira M, Fabi A, Vaksman N, Valdez T, Zhang X, Lai C, Tolaney SM; ASCENT-03 Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. N Engl J Med. 2025 Nov 13;393(19):1912-1925. doi: 10.1056/NEJMoa2511734.

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

C56

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα γυναικολογικό καρκίνο μετά τον καρκίνο του ενδομητρίου στον δυτικό κόσμο και τη συχνότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο. Είναι ο όγδοος σε συχνότητα συμπαγής όγκος και η πέμπτη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα στις γυναίκες. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου των ωοθηκών κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας στις ΗΠΑ είναι 1 στις 91.

Η 5ετής επιβίωση του επιθηλιακού καρκίνου των ωοθηκών από 37% το 1970, βελτιώθηκε σε 50% περίπου το 2019, κυρίως λόγω της εξέλιξης στη θεραπευτική αντιμετώπιση. Είναι ένα νόσημα που συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, δεδομένου ότι μόνο το 25% διαγιγνώσκεται σε στάδια I και II. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη συμπτωμάτων από τη νόσο στα πρώιμα στάδια και στην έλλειψη κάποιας αξιόπιστης μεθόδου πρόληψης.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ιδιαίτερης σημασίας για τη διάγνωση, σταδιοποίηση και θεραπεία της νόσου θεωρείται η χειρουργική παρέμβαση και μάλιστα από εξειδικευμένους Γυναικολόγους-Ογκολόγους. Η επέμβαση πρέπει να είναι πλήρης και να περιλαμβάνει ερευνητική λαπαροτομία με μέση υπερ-υπομφάλιο τομή, ολική υστερεκτομή μετά εξαρτημάτων, διερεύνηση όλης της κοιλίας, λεμφαδενεκτομή στα αρχικά στάδια έως IIA, αφαίρεση των παθολογικών λεμφαδένων στα προχωρημένα στάδια, επιπλεκτομή, λεπτομερή αφαίρεση όλων των ορατών εμφυτεύσεων και κυτταρολογική εξέταση ασκιτικού υγρού ή εκπλύματος. Το μέγεθος της υπολειμματικής νόσου είναι αντιστρόφως ανάλογο της τελικής ολικής επιβίωσης.

Ενδείξεις μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι οι ακόλουθες:

a) Στάδια IA και IB σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3)

b) Στάδια IC-IV

ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΥΠΟΤΥΠΟΙ

Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών κατηγοριοποιείται σε τέσσερις κύριους ιστολογικούς υποτύπους, τον ορώδη, τον ενδομητριοειδή, τον βλεννώδη και τον διαυγοκυτταρικό. Ο πιο συχνός υπότυπος (περίπου 80%) είναι ο υψηλού βαθμού κακοήθειας ορώδης καρκίνος. Ο χαμηλού βαθμού κακοήθειας ορώδης καρκίνος συναντάται σε περίπου 7% των ασθενών, ο ενδομητριοειδής σε 5%, το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα σε 5% και ο βλεννώδης σε 3% των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Άλλοι σπανιότεροι ιστολογικοί τύποι είναι το καρκινοσάρκωμα, το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα, ο όγκος Brenner και το αδενοκαρκίνωμα με μεσονεφρικά χαρακτηριστικά (mesonephric-like). Οι ιστολογικοί υπότυποι εμφανίζουν διαφορετικές

μοριακές αλλαγές και κατ' επέκταση διαφορετική βιολογική συμπεριφορά και ευαισθησία στα φαρμακευτικά σκευάσματα.

Α. ΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (MAINTENANCE)

Η αρχική χημειοθεραπεία αναφέρεται στη θεραπεία που εφαρμόζεται αμέσως μετά ή πριν την αρχική χειρουργική επέμβαση.

1. **Paclitaxel** 175 mg/m^2, IV + **Carboplatin** AUC-5-6, IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους
2. **Paclitaxel** 80 mg/m^2, IV κάθε εβδομάδα + **Carboplatin** AUC 6 IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους
3. Έχει εγκριθεί η χορήγηση **Bevacizumab σε συνδυασμό με paclitaxel και carboplatin** για 6 κύκλους θεραπείας, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία συντήρησης με Bevacizumab, για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο (σταδίων IIIB, IIIC και IV κατά FIGO) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών (σαλπίγγων) ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.
   - Η συνιστώμενη δόση του Bevacizumab είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα 15 μηνών ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα, όποιο από τα δύο επέλθει νωρίτερα.
   - Η θεραπεία με Bevacizumab θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή κατά τη διάρκεια της προεγχειρητικής θεραπείας, εξαιτίας της πιθανής καθυστέρησης της μετεγχειρητικής επούλωσης και του κινδύνου αιμορραγίας. Εάν το bevacizumab συγχορηγηθεί μαζί με χημειοθεραπεία στα πλαίσια της προεγχειρητικής θεραπείας, θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 4-6 εβδομάδες πριν την ενδιάμεση ογκομειωτική επέμβαση.
4. Σε ασθενείς με προχωρημένο (***σταδίου III και IV*** κατά FIGO) υψηλού βαθμού κακοήθειας επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου και πλήρη ή μερική ανταπόκριση ***μετά την ολοκλήρωση της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα***, ενδείκνυται η χορήγηση θεραπείας συντήρησης με τους PARP αναστολείς **Niraparib και Olaparib**. Η παρούσα ένδειξη του **Olaparib** αφορά μόνο σε ασθενείς που έχουν ταυτοποιηθεί ως φορείς παθογόνων μεταλλάξεων ή δυνητικά παθογόνων ***μεταλλάξεων γεννητικών (germline) και/ή σωματικών (somatic) κυττάρων στα γονίδια προδιάθεσης για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού (BRCA) 1 ή 2*** με τη χρήση μιας πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου.
   a. Η συνιστώμενη αρχική δόση του **Niraparib** είναι 200 mg (δύο επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg), η οποία λαμβάνεται μία φορά την ημέρα. Ωστόσο, για ασθενείς με βάρος σώματος ≥ 77 kg και αρχικό αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 150.000/μL, η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 300 mg (τρία επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg), μία φορά την ημέρα. Η απόφαση για το Niraparib βασίσθηκε στα δεδομένα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης PRIMA (φάσης III). Οι ασθενείς μπορούν επί κλινικού οφέλους να συνεχίζουν πέραν των τριών ετών τη θεραπεία μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου ή μέχρι μη αποδεκτής τοξικότητας.

b. Η συνιστώμενη δόση του **Olaparib** είναι 300 mg (δύο δισκία 150 mg) που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 600 mg. Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά εντός 8 εβδομάδων μετά την ολοκλήρωση της τελευταίας δόσης με το σχήμα που περιελάμβανε πλατίνα. Ασθενείς χωρίς ακτινολογική ένδειξη της νόσου κατά την έναρξη θεραπείας συντήρησης με Olaparib μπορούν να συνεχίζουν τη θεραπεία μέχρι την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου ή για έως 2 χρόνια, ενώ ασθενείς με ακτινολογική ένδειξη της νόσου κατά την εισαγωγή της θεραπείας με Olaparib μπορούν να λάβουν θεραπεία και πέραν των 2 ετών εφόσον συνεχίζουν να επωφελούνται από το φάρμακο.

5. Η ***θεραπεία συντήρησης*** με συγχορήγηση **Olaparib και Bevacizumab** έλαβε έγκριση, βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης PAOLA-1, σε ασθενείς που παρουσιάζουν πλήρη ή μερική ανταπόκριση μετά την ολοκλήρωση της πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με Bevacizumab και των οποίων ο καρκίνος σχετίζεται με ανεπάρκεια του ομόλογου ανασυνδυασμού (HRD), οριζόμενη από την ύπαρξη παθογόνου ή δυνητικά παθογόνου μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1/2 ή/και την ανίχνευση γονιδιωματικής αστάθειας με τη χρήση πιστοποιημένης διαγνωστικής μεθόδου στον όγκο. Η συνιστώμενη δόση του Olaparib είναι 300 mg που λαμβάνονται δύο φορές ημερησίως, ενώ η δόση του Bevacizumab είναι 15 mg/kg μία φορά κάθε 3 εβδομάδες.

Σημείωση 1. *Στα αρχικά στάδια συστήνεται χορήγηση 6 κύκλων επικουρικής χημειοθεραπεία με* ***Carboplatin – Paclitaxel****.*

Σημείωση 2. *Σε* ***περίπτωση εισαγωγικής χημειοθεραπείας*** *προτείνεται η χορήγηση 3-4 κύκλων Carboplatin - Paclitaxel. Εντούτοις, η διάμεση κυτταρομείωση μπορεί να διενεργηθεί και μετά από 4-6 κύκλους εφόσον αυτό κριθεί αναγκαίο.*

Σημείωση 3. *Η μονοθεραπεία με Carboplatin ή Cisplatin υπολείπεται έναντι του συνδυασμού με πακλιταξέλη. Εντούτοις, μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή/και μεγάλη ηλικία με προϋπάρχουσα νευροπάθεια .*

Σημείωση 4. *Σε περίπτωση αλλεργίας στο Paclitaxel ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας το Paclitaxel πρέπει να αντικαθίσταται από Docetaxel (60-75 mg/m^2 κάθε 3 εβδομάδες).*

Σημείωση 5. *Υπάρχουν σαφείς βιβλιογραφικές αναφορές για τη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με περιτοναϊκές εμφυτεύσεις μικρότερες του 1 cm με συνδυασμούς ενδοπεριτοναϊκής και συστηματικής χημειοθεραπείας. Η χορήγηση ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας συνδέεται με αυξημένη τοξικότητα και πρέπει να διενεργείται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία.*

Β. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Η υποτροπή της νόσου μπορεί να είναι βιοχημική (μόνο αύξηση επιπέδων του καρκινικού δείκτη CA-125) ή/και κλινική-απεικονιστική.

Στην κλινική πρακτική η υποτροπή ορίζεται ως πλατινοάντοχη (platinum resistant: υποτροπή σε διάστημα <6 μηνών από το τέλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα) ή πλατινοευαίσθητη (platinum sensitive: υποτροπή σε διάστημα >6 μηνών από το τέλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα).

Β1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

Παρόμοια σχήματα με τα ανωτέρω (βλ: αρχική χημειοθεραπεία)

1. **Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα σε συνδυασμό με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα** όπως:
   - **Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD)**
   - **Gemcitabine**
   - **Paclitaxel**
2. Ο συνδυασμός **Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) με Trabectedin** (μελέτη ET743-OVA-301), με ένδειξη σε πλατινοευαίσθητη υποτροπή (PFI > 6 μηνών). Το Trabectedin χορηγείται κάθε 3 εβδομάδες ως 3ωρη IV έγχυση 1,1 mg/m2, αμέσως μετά από PLD 30 mg/m2. Ο συνδυασμός PLD-Trabectedin ενδείκνυται σε ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή και προτείνεται σε ασθενείς μη κατάλληλες να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.
3. Ο συνδυασμός **Bevacizumab με Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) και Carboplatin** (μελέτη AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov18). Κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας με PLD – Carboplatin (σε κύκλους 28 ημερών) το Bevacizumab χορηγείται ως 10 mg/kg σωματικού βάρους ανά 2 εβδομάδες. Μετά το πέρας της χημειοθεραπείας η συνιστώμενη δόση του Bevacizumab είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους ανά 3 εβδομάδες.

   Ο συνδυασμός **Bevacizumab με Carboplatin/ Gemcitabine** (μελέτη OCEANS) **ή Carboplatin/ Paclitaxel** (μελέτη GOG-0213) και η συνέχιση του Bevacizumab ως μονοθεραπεία μετά το πέρας της χημειοθεραπείας. Η συνιστώμενη δόση του Bevacizumab είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους ανά 3 εβδομάδες.
4. Τα βιολογικά φάρμακα (αναστολείς της PARP) **Olaparib, Niraparib και Rucaparib**, με έγκριση ως μονοθεραπεία για τη ***θεραπεία συντήρησης ενηλίκων ασθενών με ευαίσθητο στην πλατίνα***, υποτροπιάζοντα, υψηλού βαθμού κακοήθειας, επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες εμφανίζουν ανταπόκριση (πλήρη ή μερική) σε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολείς PARP.
   a. Η συνιστώμενη δοσολογία **Olaparib** στη μορφή του δισκίου είναι 300 mg (2 δισκία των 150 mg) 2 φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 600mg και μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς ανεξαρτήτως μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1/2. Η θεραπεία μπορεί να συνεχιστεί έως την εμφάνιση προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας. Η απόφαση για το Olaparib βασίστηκε στα δεδομένα των τυχαιοποιημένων μελετών Study 19 (φάσης II) και SOLO-2 (φάσης III, αφορά σε ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου BRCA), και επιβεβαιώθηκε περαιτέρω από τα

αποτελέσματα της μετεγκριτικής μελέτης μονού σκέλους OPINION (φάσης III) σε ασθενείς χωρίς γαμετικές BRCA μεταλλάξεις που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο γραμμές θεραπείας με πλατίνα.

b. Η αρχική συνιστώμενη ημερήσια δοσολογία για το **Niraparib** είναι 300 mg (3 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία των 100 mg), 1 φορά ημερησίως και μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς ανεξαρτήτως μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1/2. Η απόφαση για το Niraparib βασίσθηκε στα δεδομένα της τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης NOVA (φάσης III).

c. Η συνιστώμενη δόση του **Rucaparib** είναι 600 mg 2 φορές ημερησίως, ισοδύναμη με συνολική ημερήσια δόση 1200 mg και μπορεί να χορηγηθεί σε ασθενείς ανεξαρτήτως μετάλλαξης στα γονίδια BRCA1/2.

5. Μονοθεραπεία με **Rucaparib** ενδείκνυται σε ασθενείς με ***πλατινοευαίσθητο***, υποτροπιάζοντα, υψηλού βαθμού κακοήθειας, επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, των ωαγωγών ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου, οι οποίες φέρουν σωματική ή γαμετική ***μετάλλαξη στα γονίδια BRCA1/2***, έχουν λάβει τουλάχιστον ***2 γραμμές θεραπείας χημειοθεραπείας βασισμένη στην πλατίνα***, και δεν μπορούν να λάβουν περαιτέρω χημειοθεραπεία με πλατίνα.

Σημείωση 1. *Πλατινούχοι συνδυασμοί χορηγούνται σε ασθενείς των οποίων η υποτροπή έγινε σε διάστημα ≥6 μηνών από το πέρας της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Στη θεραπεία της υποτροπής, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία υπερτερεί της μονοθεραπείας. Εντούτοις, η χορήγηση μονοθεραπείας με Carboplatin είναι δόκιμη σε επιλεγμένα περιστατικά (ειδικά σε ασθενείς με παρουσία νευροπάθειας).*

Σημείωση 2. *Σε επιλεγμένες ασθενείς με πλατινοευαίσθητη υποτροπή (ιδανικά με μακρά περίοδο >1 έτος) και εφ' όσον η νόσος φαίνεται να είναι περιορισμένη και η πλήρης κυτταρομείωση εφικτή, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας θα πρέπει να εκτιμηθεί η δυνατότητα χειρουργικής αντιμετώπισης της υποτροπής. Σε αυτή την περίπτωση η χημειοθεραπεία ακολουθεί την κυτταρομείωση.*

Σημείωση 3. *Η θεραπεία συντήρησης με PARP αναστολείς (Olaparib, Niraparib ή Rucaparib) μετά από ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα σε ασθενείς με υποτροπιάζοντα, υψηλού βαθμού κακοήθειας καρκίνο των ωοθηκών, προσφέρει όφελος στο PFS, ανεξαρτήτως της κατάστασης BRCA.*

Σημείωση 4. *Η επαναχορήγηση θεραπείας συντήρησης με Olaparib μελετήθηκε στην τυχαιοποιημένη μελέτη OReO/ ENGOT Ov-38 (φάσης III) σε ασθενείς με μη-βλεννώδη καρκίνο των ωοθηκών, πλατινοευαίσθητη υποτροπή και μία προηγούμενη γραμμή θεραπείας συντήρησης με PARP αναστολέα, αναδεικνύοντας όφελος στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (PFS) ανεξαρτήτως της κατάστασης BRCA*.

Β2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΟΑΝΤΟΧΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

1. Συστήνεται **χημειοθεραπεία με κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα** εκτός του Cisplatin, Carboplatin. Τα φάρμακα δίνονται συνήθως ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό μεταξύ τους. Η χορήγηση πακλιταξέλης (κατά προτίμηση σε εβδομαδιαία χορήγηση), Topotecan, PLD, Gemcitabine ή Epirubicin θεωρείται δόκιμη.

2. Ο συνδυασμός **Bevacizumab με τα παραπάνω φάρμακα** (Topotecan, PLD, weekly Paclitaxel) βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με υποτροπιάζουσα, πλατινοάντοχη νόσο και εγκρίθηκε με βάση τη μελέτη φάσης III AURELIA.
3. Συστήνεται θεραπεία με το σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) **mirvetuximab soravtansine-gynx** σε ασθενείς με έκφραση ≥75% και ≥+2 staining intensity του υποδοχέα του φολικού οξέος (FRa) στον όγκο. Ο έλεγχος του FRa πραγματοποιείται με το τεστ VENTANA FOLR1 (FOLR1-2.1) RxDx Assay. Η έγκριση δόθηκε με βάση τα δεδομένα της κλινικής μελέτης Study 0416 – MIRASOL που έδειξε όφελος επιβίωσης (PFS, OS) με τη χορήγηση του mirvetuximab soravtansine-gynx έναντι χημειοθεραπείας επιλογής του ερευνητή σε προθεραπευμένες με έως 3 γραμμές χημειοθεραπείας ασθενείς με πλατινοάντοχη υποτροπή.
4. Συστήνεται η θεραπεία με το συνδυασμό εβδομαδιαίας **Paclitaxel** 80 mg/m^2 **και Pembrolizumab** (200 mg κάθε 3 εβδομάδες) με ή χωρίς την χορήγηση Bevavizumab για ασθενείς με πλατινοανθεκτική νόσο και θετική έκφραση PD-L1 (CPS≥1). Η έγκριση βασίζεται στα δεδομένα της μελέτης KEYNOTE-B96 στην οποία η προσθήκη του Pembrolizumab έδειξε όφελος επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας μόνο σε ασθενείς με πλατινοάντοχη υποτροπή της νόσου.
5. Ο συνδυασμός *Trabectedin με PLD* δεν ενδείκνυται σε πλατινοάντοχη υποτροπή.

Σημείωση 1. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/3-4 εβδομάδες ή* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.*

Σημείωση 2. *Η θεραπεία με εβδομαδίαια* ***nab-Paclitaxel*** *80 mg/m^2 και τον από του στόματος αναστολέα του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών* ***Relacorilant*** *(150 mg την ημέρα πριν από τη θεραπεία, την ημέρα της θεραπείας και την επόμενη) έχει επίσης αποδείξει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με πλατινοάντοχη νόσο με βάση τα δεδομένα της μελέτης ROSELLA. Η θεραπεία έχει λάβει ως τώρα έγκριση από τον FDA.*

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:
   - **Cisplatin**
   - **Doxorubicin**
   - **Epirubicin**
   - **Cyclophosphamide**
2. Το **Docetaxel** πρέπει να αντικαθιστά το Paclitaxel σε περίπτωση αλλεργίας στο Paclitaxel ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας, πχ από Σακχαρώδη Διαβήτη.
3. Σε ασθενείς με ***βλεννώδες καρκίνωμα*** εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν τα ακόλουθα σχήματα χημειοθεραπείας:
   - **5-FU/leucovorin/oxaliplatin ± bevacizumab**

- **Capecitabine/oxaliplatin ± bevacizumab**

4. Σε ασθενείς με ***υψηλής διαφοροποίησης (low grade) υποτροπιάζον ορώδες*** καρκίνωμα το **trametinib** υπερείχε σε PFS έναντι της κλασσικής χημειοθεραπείας ή ορμονικής θεραπείας (μελέτη GOG281).
5. Ενίοτε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών εμφανίζουν μακρά επιβίωση με καλή ποιότητα ζωής αν και παρουσιάζουν συχνές υποτροπές της νόσου τους, οι οποίες, όμως, ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε διαδοχικά σχήματα χημειοθεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να χορηγούνται i) **Irinotecan,** ii) **Oxaliplatin** iii) **Vinorelbine** μετά από αναλυτική αιτιολόγηση από το θεράποντα ιατρό iv) **Etoposide** και v) **Tamoxifen** κυρίως σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή/και μεγάλη ηλικία.

Σημείωση 1. *Προτείνεται μοριακός έλεγχος σωματικών αλλαγών (στον όγκο), ο οποίος θα πρέπει τουλάχιστον να περιλαμβάνει έλεγχο εκείνων των μοριακών αλλαγών που είναι φαρμακευτικά στοχεύσιμες, όπως ο έλεγχος μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI) ή ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος των πρωτεϊνών MMR και ο έλεγχος του φορτίου των μεταλλάξεων του όγκου (TMB) για πιθανή χορήγηση ανοσοθεραπείας. Επίσης συστήνονται ο έλεγχος μεταλλάξεων του γονιδίου BRAF, σύντηξης NTRK και ο ανοσοϊστοχημικός έλεγχος της πρωτεΐνης HER2 (βλέπε ενότητα «ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ»).*

Σημείωση 2. *Στις Η.Π.Α. ο FDA ενέκρινε το 2024 τη χορήγηση του αντι-HER2 συζεύγματος αντισώματος-φαρμάκου trastuzumab deruxtecan για τη θεραπεία ασθενών με HER2-θετικούς (IHC 3+) ανεγχείρητους ή μεταστατικούς συμπαγείς όγκους που έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία και στερούνται ικανοποιητικών εναλλακτικών θεραπευτικών επιλογών (βλέπε ενότητα «ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ»). Η έγκριση βασίστηκε στη συγκεντρωτική ανάλυση των αποτελεσμάτων τριών πολυκεντρικών μελετών φάσης 2. Σε μια εξ αυτών, την DESTINY-Pantumor02, εντάχθηκαν συνολικά 15 ασθενείς με HER2+ (IHC 3+) καρκίνο ωοθηκών, μεταξύ των οποίων καταγράφηκαν ποσοστά επιβεβαιωμένης αντικειμενικής ανταπόκρισης [ORR (95% CI)] ίσα με 66,7% (38,4%, 88,2%) και εύρος διάρκειας της ανταπόκρισης από 1,3 έως >27,9 μήνες. Η διάμεση τιμή PFS (95% CI) ισούταν με 12,5 (3,1- δεν προσεγγίστηκε) μήνες και η διάμεση τιμή OS με 20,0 (3,8- δεν προσεγγίστηκε) μήνες.*

<u>ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ</u>

<u>Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E</u> *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

<u>Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions</u>

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Americal Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2025. Atlanta, GA: Americal Cancer Society; 2025.
2. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. Ann Oncol 2012;23 Suppl 10:x111-117.
3. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, et al. N Engl J Med 2019;380:822-32.
4. Armstrong DK, BundyB, Wenzeletal. GynecologicOncologyGroup. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. N Engl J Med. 2006; 354: 343.
5. Bolis, G, Scarfone, G, Polverino, G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. J Clin Oncol 2004; 22: 686
6. BookmanMA, etal. GOG0182-ICON5: 5-armphaseIIIrandomizedtrialofpaclitaxel (P) andcarboplatin © vscombinationswithgemcitabine (G), PEG-liposososomaldoxorubicin (D), ortopotecan (T) inpatients (pts) withadvanced-stageepithelialovarian (EOC) orprimaryperitoneal (PPC) carcinoma. J Clin Oncol 2006;24(18S): 5002
7. Bookman, MA, Malmstrom, H, Bolis, G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. J Clin Oncol 1998; 16: 3345.
8. Covens, A, Carey, M, Bryson, P, et al. Systematic Review of First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Postoperative Patients with Stage II, III, or iv Epithelial Ovarian Cancer. Gynecol Oncol 2002; 85: 71.
9. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer. 2009;115(6):1234-44.
10. Du Bois, A, Luck, HJ, Meier, W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2003; 95: 1320
11. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. J Natl Cancer Inst 2006;98(3):172-80.
12. ESMO Clinical Practice Guidelines eUpdate – Relapsed Epithelial Ovarian Carcinoma Treatment Recommendations, 01 Apr 2020 on Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C et al. Ann Oncol 2013; 24 (Suppl 6): vi24–vi32. (available online at https://www.esmo.org/guidelines/gynaecological-cancers/newly-diagnosed-and-relapsed-epithelial-ovarian-carcinoma/eupdate-ovarian-cancer-treatment-recommendations)

13. Gonzalez-Martin, AA, Calvo, E, Bover, I, et al. Randomised phase II study of carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma with assessment of quality of life: a GEICO study (Spanish Group for Investigation on Ovarian Carcinoma) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:451a.

14. Gordon, AN, Fleagle, JT, Guthrie, D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phaseIII study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. J Clin Oncol 2001; 19: 3312.

15. Gordon, AN, Granai, CO, Rose, PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. J Clin Oncol 2000; 18: 3093.

16. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54 :8

17. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m(2)) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: Follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. Gynecol Oncol 2009 May 15. [Epub ahead of print]

18. Markman, M, Liu, PY, Wilczynski, S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. J Clin Oncol 2003; 21:2460

19. Markman, M, Rothman, R, Hakes, T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. J Clin Oncol 1991; 9:389.

20. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. Cancer. 2007;109(4):645-9.

21. McGuire, WP, Blessing, JA, Bookman, MA, et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000; 18:1062.

22. McGuire, WP, Hoskins, WJ, Brady, MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage iv ovarian cancer. N Engl J Med 1996; 334:1.

23. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf

24. Omura, GA, Brady, MF, Look, KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an Intergroup study. J Clin Oncol 2003; 21: 2843.

25. Ozols, RF, Bundy, BN, Greer, BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2003; 21: 3194.

26. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003; 361:2099

27. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. Lancet 2003;361(9375):2099-106.

28. Piccart, MJ, Bertelsen, K, James, K, et al. Randomizedintergrouptrialofcisplatin-paclitaxelversuscisplatin-cyclophosphamideinwomenwithadvancedepithelialovariancancer: three-yearresults. J Natl Cancer Inst 2000; 92:699.

29. Rodriguez, M, Rose, PG. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2001; 83:257.

30. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. N Engl J Med 2004;351(24):2489-97.

31. RosePG; BlessingJA; MayerAR; Homesley HD Prolonged oral etoposide as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1998; 16: 405.

32. Rose, PG, Mossbruger, K, Fusco, N, et al. Gemcitabine reverses Cisplatin resistance: demonstration of activity in platinum- and multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. Gynecol Oncol 2003; 88:17

33. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr 1)

34. UpToDate edition 17.1 (Ιαν 2009)

35. Vasey, PA, et al, Scottish Gynaecological Cancer Trials Group. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. JNatlCancerInst. 2004 Nov 17;96(22):1682-91.

36. Vergote I, Trope CG, Amant GB, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTG randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC-IV ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Plenary presentation at the 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abs.).

37. Williams, CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 1:CD001034.

38. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2009; 374:1331-8.

39. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2473-83.

40. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. N Engl J Med 2011; 365:2484-9

41. AstraZeneca Pharmaceuticals LP. LYNPARZA (olaparib) tablets [package insert]. U.S. Food and Drug Administration website., https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/208558s014lbl.pdf Revised May 2020. Accessed June 15, 2020.

42. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim BG, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance olaparib in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer. N Engl J Med. 2018;379(26):2495–505.

43. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2019 Dec 19 [cited 2020 Apr 11];381(25):2391–402. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1910962

44. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2019; 381(25): 2416-2428.

45. Yondelis (Trabectedin). Summary or Product Characteristics.

46. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, Krasner CN, Vermorken JB, Muggia FM, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in recurrent ovarian cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2010 Jul 1 [cited 2020 Sep 19];28(19):3107–14. Available from: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20516432/

47. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, et al. AGO-OVAR 2.21/ENGOT-ov 18. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 May;21(5):669-709.

48. Aghajanian C, Blank SV, Goff B, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, niry peritoneal, or fallopian tube cancer. J Clin Oncol 2012; 30:2039–45.

49. Aghajanian C, Nycum LR, Goff B, Nguyen H, Husain A, Blank SV. Updated overall survival analysis in OCEANS, a randomized phase 3 trial of gemcitabine (G) + carboplatin (C) and bevacizumab (BV) or

placebo (PL) followed by BV or PL in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (ROC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). Presented at the ESMO Congress, Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012 [Abstr 9670].

50. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel–carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2020 Sep 19];18(6):779–91. Available from: http://www.thelancet.com/article/S1470204517302796/fulltext

51. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med. 2012 Apr 12;366(15):1382–92.

52. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2020 Apr 3];18(9):1274–84. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28754483

53. Poveda A, Lheureux S, Colombo N, et al. Olaparib maintenance monotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients without a germline BRCA1/BRCA2 mutation: OPINION primary analysis. Gynecol Oncol. 2022;164(3):498-504. doi:10.1016/j.ygyno.2021.12.025

54. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med [Internet]. 2016 Dec 1 [cited 2020 Apr 11];375(22):2154–64. Available from: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1611310

55. Annals of Oncology (2021) 32 (suppl_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741

56. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). J Clin Oncol 2012;30(18 Suppl.): [Abstr LBA5002].

57. Swisher EM, Lin KK, Oza AM, Scott CL, Giordano H, Sun J, et al. Rucaparib in relapsed, platinum-sensitive high-grade ovarian carcinoma (ARIEL2 Part 1): an international, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017;18(1):75–87.

58. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. Journal of Clinical Oncology. 2015/01/20 2014;33(3):244-250. doi:10.1200/JCO.2014.56.2728

59. ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. November 202358. ZEJULA (niraparib). Summary of Product Characteristics. November 2023

60. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRα-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2023 Dec 7;389(23):2162-2174.

61. Gershenson DM, Miller A, Brady WE, et al. Trametinib versus standard of care in patients with recurrent low-grade serous ovarian cancer (GOG 281/LOGS): an international, randomised, open-label, multicentre, phase 2/3 trial. Lancet. 2022;399(10324):541.

62. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2024/761139s028lbl.pdf

63. Meric-Bernstam F, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024;42(1):47-58.

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

C54, C54.0, C54.1, C54.2, C54.3, C54.8, C54.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου, αποτελεί το συχνότερο αίτιο γυναικολογικού καρκίνου παγκοσμίως και την 6η κατά σειρά συχνότητας κακοήθεια, με επίπτωση 417000 γυναίκες ετησίως. Το 75% των ασθενών είναι μετεμμηνοπαυσιακές, με μέση ηλικία τα 61 έτη. Περίπου το 80% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο, αφού το συνηθέστερο σύμπτωμα είναι η μητρορραγία. Διακρίνεται ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο σε τύπου Ι(ενδομητριοειδέςαδενοκαρκίνωμα) που είναι και ο συχνότερος με συχνότητα 80%, και είναι ευνοϊκής πρόγνωσης και τύπου ΙΙ(ορώδες, διαυγοκυτταρικό, καρκινοσάρκωμα) που είναι δυσμενής πρόγνωσης. Η 5ετής επιβίωση για το πρώιμο στάδιο φτάνει το 90%, ενώ για το προχωρημένο 25-30%. Οι διαφορές μεταξύ των ιστολογικών και παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών του όγκου επηρεάζουν την πρόγνωση και την συνιστώμενη θεραπευτική προσέγγιση.

Η μοριακή ταξινόμηση έχει τροποποιήσει τον τρόπο που αντιμετοπίζεται ο καρκίνος του ενδομητρίου.

ΜΟΡΙΑΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

Έχουν ανιχνευτεί 4 μοριακοί υπότυποι του καρκίνου του ενδομητρίου, με διαφορετική πρόγνωση ο καθένας, σύμφωνα με τον The Cancer Genome Atlas (TCGA).

1. POLE μεταλλάξεις, που είναι high grade όγκοι, με λεμφαγγειακή διήθηση(LVSI), καλής πρόγνωσης.
2. Όγκοι με μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H), ενδιάμεσης πρόγνωσης, ευαίσθητοι στην ανοσοθεραπεία, και σχετίζονται σε ορισμένες περιπτώσεις με γενετική προδιάθεση.
3. Copy number low (wild type p53), με phosphoinositide 3-kinase (PI3K) and WNT ανωμαλίες, ενδιάμεσης πρόγνωσης, low grade και είναι και οι πιο συχνοί.
4. Copy number high (παθολογικό p53), που είναι οι πιο επιθετικοί όγκοι, και είναι ευαίσθητοι στην χημειοθεραπεία.

Σημείωση 1. *Σημειώνεται, ότι η μοριακή ταξινόμηση, έχει καθιερωθεί στην καθημερινή κλινική πρακτική, στοχεύοντας στη βέλτιστη διαχείριση των ασθενών και τη θεραπευτική αντιμετώπιση με βάση τον μοριακό υπότυπο, ώστε να αποφεύγονται φαινόμενα υπερθεραπείας, ή υποθεραπείας.*
Συστήνεται NGS για τον έλεγχο μεταλλάξεων της POLE, ανοσοϊστοχημεία για την ανίχνευση της έκφρασης των πρωτεϊνών MLH1, MSH6, MSH2, PMS2 και του p53 καθώς και για την έκφραση των οιστρογονικών υποδοχέων.

Σημείωση 2. *Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες, συνιστάται ο μοριακός έλεγχος της νόσου ανεξαρτήτως σταδίου και ιστολογικού τύπου με προτεινόμενο το υλικό της διαγνωστικής απόξεσης. . Στην περίπτωση παρουσίας περισσότερων των μία μοριακών αλλαγών (ποσοστό περίπου 3%των περιπτώσεων) θα πρέπει να*

λαμβάνουμε υπόψη μας την ευνοϊκότερη μοριακή υπογραφή για την θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου

Σημείωση 3. *Σε όλες τις περιπτώσεις προχωρημένου σταδίου και υποτροπιάζοντος καρκίνου ενδομητρίου και σε ορώδους ιστολογικό τύπο ή καρκινοσάρκωμα θα πρέπει να ελέγχεται η υπερέκφραση του HER2 με ανοσοϊστοχημεία και στην περίπτωση με HER 2 έκφραση 2+ να γίνεται in situ υβριδισμός, ώστε να επιλεγούν οι ασθενείς που δυνητικά θα ωφεληθούν από θεραπεία έναντι του HER2.*

Η καλύτερη κατανόηση των παθολογοανατομικών και μοριακών χαρακτηριστικών του καρκίνου του ενδομητρίου οδήγησε το 2023 στην επικαιροποίηση της προηγούμενης σταδιοποίησης κατά FIGO του 2009. Η σταδιοποίηση κατά FIGO του 2023 εισάγει τον ιστολογικό υπότυπο τον βαθμό διαφοροποίησης, τον βαθμό λεμφαγγειακής διήθησης και τη μοριακή ταξινόμηση με σκοπό να καθορίσει με μεγαλύτερη ακρίβεια τις προγνωστικές ομάδες και να καθορίσει ανάλογα τις ομάδες κινδύνου με βάση παράγοντες που αντανακλούν τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου.

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

ΣΤΑΔΙΑ Ι και ΙΙ

Συνιστάται ολική υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων με σταδιοποίηση λεμφαδένων. Σε όλες τις ασθενείς με νόσο περιορισμένη στη μήτρα συστήνεται βιοψία λεμφαδένα φρουρού για τη σταδιοποίηση.

Υφοκολική ολική ή μερική επιπλεκτομή συνιστάται για τα ορώδη, καρκινώματα τα καρκινοσαρκώματα καθώς και για τα αδιαφοροποίητα καρκινώματα σταδίου Ι και ΙΙ. Δεν είναι αναγκαία η επιπλεκτομή στους υπόλυπους ιστολογικούς τύπους.

Στο στάδιο ΙΙ με διήθηση του τραχήλου της μήτρας, πιο εκτεταμένη χειρουργική επέμβαση προτείνεται μόνο στην περίπτωση που απαιτείται για την επίτευξη υγιών ορίων.

Στάδια ΙΙΙ και ΙV

Στις ασθενείς με στάδια ΙΙΙ και ΙV καρκινώματα ενδομητρίου (συμπεριλαμβανομένου του καρκινωσαρκώματος) συνιστάται χειρουργική ογκομειωτική επέμβαση, και πρέπει να πραγματοποιείται εξαίρεση των ύποπτων λεμφαδένων με στόχο να μην παραμείνει μακροσκοπικά ορατή νόσος,, λαμβάνοντας υπόψη τη νοσηρότητα και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Δεν συνιστάται συστηματική λεμφαδενοκτομία.

Α. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ο καθορισμός των ομάδων κινδύνου προκειμένου να καθοριστεί το είδος της συμπληρωματικής θεραπείας μετά το χειρουργείο βασίζεται στην καινούργια σταδιοποίηση κατά FIGO του 2023 και προϋποθέτει τη γνώση του μοριακού προφίλ την ανατομική έκταση της νόσου τον ιστολογικό τύπο και το βαθμό λεμφαγγειακής διήθησης.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κίνδυνος υποτροπής (<8% στην 5 ετία)

Σε αυτήν την κατηγορία εντάσσονται 4 ομάδες ασθενών:

1. Στάδιο IAm (IA1, IA2 ή IA3) με μοριακά χαρακτηριστικά POLE mut, MMRd ή NSMP grade I ή II και με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, ενδομητριοειδούς ιστολογίας
2. Στάδιο IBm POLE mut
3. Στάδιο ICm POLEmut ή MMRd
4. Στάδιο IIm (IIA, IIB ή IIC) POLE mut

Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται μόνο χειρουργικά με υστερεκτομή μετά των εξαρτημάτων και βιοψία λεμφαδένα φρουρού.

Σε αυτές τις ασθενείς χαμηλού κινδύνου δεν συνιστάταιι επικουρική θεραπεία

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κίνδυνος υποτροπής (8-14% στην 5-ετία)

Εντάσσονται 3 ομάδες ασθενών:

1. Στάδιο IBm MMRd ή NSMP grade I ή II και με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς.
2. Στάδιο IIAm NSMP grade I ή II και με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς.
3. Στάδιο IICm MMRd με διήθηση του μυομητρίου, ανεξαρτήτως του βάθους διήθησης, χωρίς διήθηση του στρώματος του τραχήλου και χωρίς σημαντικό αριθμό λεμφαγγειακών εμβόλων.

Σημείωση. *Οι ασθενείς ενδιαμέσου κινδύνου, αντιμετωπίζονται με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, και μέθοδος εκλογής είναι μόνο η ενδοκολπική βραχυθεραπεία. Η μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας θα μπορούσε να αποτελέσει επιλογή στις ασθενείς ηλικίας μικρότερης των 60 ετών ή στις ασθενείς με καλής διαφοροποίησης ενδομητριειδούς ιστολογικού τύπου.*

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κίνδυνος υποτροπής (15-24 % στην 5 ετία)

Εντάσσονται 3 ομάδες ασθενών:

1. Στάδιο IIAm MMRd
2. Στάδιο IIBm MMRd ή NSMP grade I, II με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς
3. Σταδιο IICm MMRd ενδομητρικό καρκίνωμα με διήθηση του τραχήλου (ανεξάρτητα από το βαθμό λεμφαγγειακής διήθησης) ή με σημαντικό αριθμό λεμφαγγειακών εμβόλων

Για τις ασθενείς υψηλού ενδιάμεσου κινδύνου υποτροπής συνιστάται εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου

Ενδοκολπική βραχυθεραπεία αποτελεί εναλλακτική επιλογή για τις ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική σταδιοποίηση λεμφαδένων και είναι pN0

Η μη χορήγηση επικουρικής θεραπείας θα μπορούσε να προταθεί μόνο στις ασθενείς με grade I ή II καρκίνωμα του ενδομητρίου που έχουν υποβληθεί σε χειρουργική σταδιοποίηση λεμφαδένων και είναι pN0, και με απουσία σημαντικής λεμφαγγειακής διήθησης

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Κίνδυνος υποτροπής (≥ 25% στην 5 ετία)

Εντάσσονται 4 ομάδες ασθενών:

1. Στάδια IA2m, IA3m ή IBm NSMP grade III ή με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ή να ισχύουν αμφότερα) ή στάδια IA2m IA3m ή IBm p53abn
2. Στάδιο IIm (IIA, IIB ή IIC) NSMP grade III ή με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ή να ισχύουν αμφότερα) ή p53abn
3. Στάδια IIIm (IIIA, IIIB ή IIIC) MMRd, NSMP grade I, II και με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς NSMP grade III ή με οιστρογονικούς υποδοχείς αρνητικούς (ή να ισχύουν αμφότερα) ή p53ab καρκίνωμα ενδομητρίου
4. Στάδια IVAm , MMRd, NSMP, grade I, II και με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς, NSMP grade III ή με αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ή να ισχύουν αμφότερα) ή p53abn

Για τις ασθενείς υψηλού κινδύνου συνιστάται εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου με σύγχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και επικουρική χημειοθεραπεία ή εναλλακτικά χημειοθεραπεία ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία.

Επικουρική χημειοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία είναι μία εναλλακτική επιλογή**.**

Σημείωση 1. *Ασθενείς υψηλού κινδύνου, αντιμετωπίζονται με τον* ***συνδυασμό χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας****, χωρίς να έχει ξεκαθαριστεί πλήρως η σειρά με την οποία πραγματοποιούνται.*

Σημείωση 2. *Σύμφωνα με την PORTEC 3 μελέτη που εφαρμόστηκε αμιγώς σε ασθενείς υψηλού κινδύνου, μετεγχειρητικά η χορήγηση ακτινοθεραπείας(48.6Gy χορηγούμενα σε ημερήσια δόση 1.8Gy) συγχρόνως με χορήγηση χημειοθεραπείας (2 κύκλοι σισπλατίνης στα 50 mg/m²), ακολουθούμενη από 4 κύκλους χημειοθεραπείας (Carboplatin AUC5 και πακλιταξέλη στα 175 mg/m²) υπερτερούσε έναντι της χορήγησης μόνο της ακτινοθεραπείας τόσο στην ολική επιβίωση [5ετής OS: 81.4% (95% CI 77.2–85.8) έναντι 76.1% (71.6–80.9), adjusted hazard ratio [HR] 0.70 (95% CI 0.51–0.97), p=0.034] όσο και στο 5ετές FFS (Failure Free Survival): [76.5% (95% CI 71.5–80.7) έναντι 69.1% (63.8–73·8; HR 0.70 (0.52–0.94), p=0.016] ενώ όσον αφορά την τοξικότητα δεν παρουσιάστηκαν ιδιαίτερες διαφορές ανάμεσα στα δύο σκέλη αφού βαθμού 3 ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος της χημειο-ακτινοθεραπείας παρουσιάστηκαν σε 16 από τις 201 ασθενείς (8%), έναντι 10 από τις 187 (5%) ασθενείς στο σκέλος της ακτινοθεραπείας ενώ μόνο μία ασθενής στο σκέλος της χημειοθεραπείας παρουσίασε βαθμού 4 ανεπιθύμητη ενέργεια.*

Σημείωση 3. *Σύμφωνα με την μελέτη NRG Oncology GOG-258, μετά από follow up 10 ετών στην οποία εντάχθηκαν συνολικά 813 ασθενείς με ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο, σταδίου III-IV, και με ορώδη ή*

διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο, σταδίου I-III και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν στο πρώτο σκέλος μόνο χημειοθεραπεία με Carboplatin AUC 6 και Paclitaxel 175 mg/m2 για 6 κύκλους , και στο δεύτερο σκέλος ακτινοβολία (EBRT), με ή χωρίς βραχυθεραπεία σε δοσολογία 45Gy συνολικά (1.8Gy ανά συνεδρία), σε συνδυασμό με χορήγηση σισπλατίνης (50 mg/m²) τις ημέρες D1, D29, ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία με Carboplatin AUC 5 και Paclitaxel 175 mg/m² για 4 κύκλους, διαπιστώθηκε ότι δεν υπήρχε διαφορά με την προσθήκη της ακτινοβολίας στην Επιβίωση Χωρίς Υποτροπή Νόσου (Relapse Free Survival): 58%, με την χημειοθεραπεία, έναντι 59%, με τον συνδυασμό χημειο-ακτινοβολία (hazard ratio [HR] = 0.90; 90% confidence interval [CI] = 0.74–1.10; P = .20). Επίσης δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην Ολική Επιβίωση: 134 θάνατοι στον συνδυασμό, έναντι 125 στο σκέλος της χημειοθεραπείας (HR = 1.05; 95% CI = 0.82–1.34). Όσον αφορά στην τοπική υποτροπή, το σκέλος που έλαβε τον συνδυασμό χημειο-ακτινοβολίας είχε μικρότερα ποσοστά υποτροπής στον κόλπο (2% vs 7%; HR = 0.36), και στους πυελικούς και παραορτικούς λεμφαδένες (11% vs 20%; HR = 0.43), έναντι του σκέλους της χημειοθεραπείας. Όσον αφορά όμως στις απομακρυσμένες υποτροπές, το σκέλος της συνδυασμένης θεραπείας εμφάνισε υψηλότερα ποσοστά (27% vs 21%; HR = 1.36).

Σημείωση 4. *Για τις ασθενείς με στάδια IIIm ή IVAm MMRd καρκίνωμα ενδομητρίου θα μπορούσε να προταθεί* ***επικουρική χημειοθεραπεία μετά το χειρουργείο σε συνδυασμό με pembrolizumab (με ή χωρίς εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου)****, με βάση τα δεδομένα της μελέτης ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21, και σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ESGO-ESTRO-ESP 2025 και του NCCN. Η μελέτη ENGOT-en11/GOG-3053/KEYNOTE-B21 (φάσεως III τυχαιοποιημένη διπλά τυφλή) συμπεριέλαβε ασθενείς υψηλού κινδύνου υποτροπής και τις τυχαιοποίησε σε χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ή το ίδιο σχήμα σε συνδυασμό με pembrolizumab. Η μελέτη στο σύνολο του πληθυσμού ήταν αρνητική αλλά σε ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι η προσθήκη pembrolizumab σε αυτό τον υπο-πληθυσμό (MMRd) μείωσε το κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου (Disease Free Survival; DFS) κατά 69% [(HR: 0.31 96%CI (0.14-0.69). Στα 2 έτη 8% των ασθενών που έλαβαν pembrolizumab υποτροπίασαν ή κατέληξαν έναντι 20% στο σκέλος σύγκρισης (data cut-off, 4 March 2024).*

<u>ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΒΕΒΑΙΟ (UNCERTAIN) ΚΙΝΔΥΝΟ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ</u>

Εντάσσονται 2 ομάδες ασθενών πρώιμου (σταδίου I και II) και 2 ομάδες ασθενών προχωρημένου σταδίου III και IV.

Στα πρώιμα στάδια νόσου κατηγοριοποιούνται ασθενείς με νόσο σταδίου

- IA1m NSMP grade III ή με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς (ή να ισχύουν αμφότερα) ή p53abn καρκίνωμα ενδομητρίου και νόσο σταδίου
- ICm NSMP grade III ή με αρνητικούς οιστογονικούς υποδοχείς (ή να ισχύουν αμφότερα) ή p53abn καρκίνωμα ενδομητρίου.

Για αυτές τις περιπτώσεις υπάρχουν ελάχιστα δεδομένα που δείχνουν ότι ο κίνδυνος υποτροπής είναι κάπως υψηλότερος από τα χαμηλού κινδύνου υποτροπής καρκινώματα. Ωστόσο δεν συστήνεται επικουρική θεραπεία.

Στα προχωρημένα στάδια νόσου κατηγοριοποιούνται οι ασθενείς με POLE μεταλλάξεις σταδίου IIIm και σταδίου IVAm για τις οποίες δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επιλογή επικουρικής θεραπείας. Αυτές οι ασθενείς πρέπει να συζητούνται κατά περίπτωση στο ογκολογικό συμβούλιο και θα μπορούσε να προταθεί αποκλιμάκωση της θεραπείας.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ, ΟΡΩΔΕΣ-ΘΗΛΩΔΕΣ, ΚΑΡΚΙΝΟΣΑΡΚΩΜΑ (ΤΥΠΟΣ ΙΙ)

Οι ασθενείς με τους ανωτέρω τύπους ανιμετωπίζονται με βάση τη σταδιοποίηση κατά FIGO 2023 και κατατάσονται στην ομάδα υψηλού κινδύνου υποτροπής εκτός του σταδίου ICm το οποίο ταξινομείται στα αβέβαιου κινδύνου υποτροπής.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑΣ

Σε περίπτωση που υπάρχει επιθυμία τεκνοποίησης, συστήνεται συμβουλευτική καθοδήγηση (τονίζεται ιδιαίτερα, ότι χειρισμοί που αποσκοπούν στην διατήρηση γονιμότητας δεν αποτελούν την ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή), ενώ θα πρέπει να πληρούνται τα κάτωθι κριτήρια (πρέπει να ισχύουν όλα τα παρακάτω):

- Ενδομητριοειδές καλής διαφοροποίησης (grade 1) αδενοκαρκίνωμα στην αρχική διαγνωστική απόξεση
- Νόσος περιοριζόμενη στο σώμα της μήτρας (απαραίτητη τεκμηρίωση με MRI που είναι η προτιμώμενη μέθοδος, ή σε διαφορετική περίπτωση με ενδοκολπικό υπερηχογράφημα)
- Αποκλεισμός μεταστατικής νόσου στην σταδιοποίηση
- Απουσία οποιαδήποτε άλλης αντένδειξης για την επίτευξη της εγκυμοσύνης.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα με έγκριση για τον καρκίνο του ενδομητρίου (category 2A σύμφωνα με τα NCCN guidelines). Γενικά, χρησιμοποιούνται φάρμακα που έχουν δραστικότητα και έγκριση στον καρκίνο των ωοθηκών. Προτεινόμενο σχήμα ο συνδυασμός paclitaxel/carboplatin.

Ασθενείς με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR)/ υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια MSI-H

Οι ασθενείς σταδίου III/IV με πρωτοπαθή προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομητρίου (EC) με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR)/ υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια MSI-H, οι οποίες είναι υποψήφιες για συστηματική θεραπεία, πρώτης γραμμής μπορούν να αντιμετωπισθούν με ανοσοθεραπεία (Dostarlimab ή Durvalumab ή Pembrolizumab) σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (Carboplatin και Paclitaxel).

Σχήμα 1.

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV + **Carboplatin** AUC-5-6, IV, σε συνδυασμό με **Dostarlimab** 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, για 6 κύκλους, στην συνέχεια , συνέχιση μόνο με Dostarlimab στα 1000 mg, κάθε 6 εβδομάδες, για 3 έτη.

Σχήμα 2.

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV + **Carboplatin** AUC-5-6, IV, σε συνδυασμό με **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, και συνέχιση με pembrolizumab 400 mg κάθε 6 εβδομάδες για 2 έτη.

Σχήμα 3.

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV + **Carboplatin** AUC-5-6, IV, σε συνδυασμό με **Durvalumab** 1120 mg IV κάθε 3 εβδομάδες και συνέχιση με durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες για 2 έτη.

Ασθενείς με επαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (pMMR)/ σταθερότητα μικροδορυφόρων (MSS)

Σε αθενείς με non-dMMR (pMMR) όγκους με ταχέως εξελισσόμενη συμπτωματική νόσο θα μπορούσε να προταθεί Paclitaxel + Carboplatin σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία (dostarlimab ή pembrolizumab) και θεραπεία συντήρησης με την αντίστοιχη επιλογή, ή συνδυασμός της ίδιας χημειοθεραπείας με durvalumab και θεραπεία συντήρησης με durvalumab και olaparib.

Σχήμα 1.

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV + **Carboplatin** AUC-5-6, IV, σε συνδυασμό με **Dostarlimab** 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, για 6 κύκλους, στην συνέχεια , συνέχιση μόνο με Dostarlimab στα 1000 mg, κάθε 6 εβδομάδες, για 3 έτη

Σχήμα 2.

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV **+ Carboplatin** AUC-5-6, IV, **+ Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, για 6 κύκλους, στην συνέχεια , συνέχιση μόνο με Pembrolizumab στα 400 mg, κάθε 6 εβδομάδες για 2 έτη.

Σχήμα 3.

Paclitaxel 175 mg/m^2, IV **+ Carboplatin** AUC-5-6, IV, **+ Durvalumab** 1120 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, για 6 κύκλους, και συνέχιση με Durvalumab 1500mg , κάθε 4 εβδομάδες, σε συνδυασμό με Olaparib 300mg δύο φορές ημερησίως για 2 έτη.

Σημείωση 1. *Σε περίπτωση επικουρικής χημειοθεραπείας, σχήμα εκλογής είναι ο* ***συνδυασμός Carboplatin/ Paclitaxel****.*

Σημείωση 2. *Αν* ***αντεδείκνυται η χημειοθεραπεία*** *σε ασθενείς non-dMMR (pMMR) με υποτροπιάζουσα νόσο που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία ως επικουρική ή εισαγωγική θεραπεία θα μπορούσε να προταθεί ο συνδυασμός* ***pembrolizumab με lenvatinib****.*

Σημείωση 3. *Αν αντεδείκυται η ανοσοθεραπεία (με ή χωρίς PARP αναστολέα) και ο όγκος εκφράζει* ***HER2 3+*** *θα μπορούσε να προταθεί ο συνδυασμός* ***paclitaxel carboplatin και trastuzumab***

Σημείωση 4. *Στη μελέτη RUBY (τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, πολυκεντρική μελέτη φάσεως III) το* ***Dostarlimab*** *δοκιμάστηκε* ***μαζί με χημειοθεραπευτικό σχήμα καρβοπλατίνας-πακλιταξέλης*** *έναντι του χημειοθεραπευτικού αυτού σχήματος σε 494 ασθενείς με πρωτοπαθή προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομητρίου. Στη μελέτη αυτή εντάχθηκαν ασθενείς με διαφορετικούς ιστοπαθολογικά τύπους καρκίνου: ορώδη τύπο, διαυγοκυτταρικό, μικτό καθώς και με καρκινοσάρκωμα. Από τις 494 ασθενείς, 118 ασθενείς (23,9%) είχαν ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR)/υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια (MSI H), ενώ οι υπόλοιπες 376 (76,1%) είχαν επαρκή επιδιόρθωση (pMMR)/σταθερότητα μικροδορυφόρων (MSS). Η μελέτη είχε δύο πρωτεύοντα καταληκτικά σημεία: την επιβίωση χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS) σε dMMR/MSI-H ασθενείς και σε όλες τις ασθενείς (συνολικός πληθυσμός) και τη συνολική επιβίωση (OS) σε όλες τις ασθενείς (συνολικός πληθυσμός) με πρωτοπαθή προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα EC. Στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης (ITT), σημειώθηκαν τα παρακάτω κλινικά αποτελέσματα: Πιθανότητα επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS) στους 24 μήνες: 38,1% για τις ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία έναντι 25,1% για τις ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία και μείωση κινδύνου υποτροπής της νόσου ή θανάτου κατά 36% (HR: 0.64, 95% CI: 0.51–0.80). Πιθανότητα συνολικής επιβίωσης (OS) στους 24 μήνες: 71,3% για τις ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab + χημειοθεραπεία και μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 31% (HR: 0.69, 95% CI: 0.54–0.89). Στις ασθενείς με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR)/υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H) σημειώθηκαν τα παρακάτω κλινικά αποτέλεσματα: Πιθανότητα επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου στους 24 μήνες: 61,4% για τις ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία έναντι 15,7% για τις ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία είχαν 72% μικρότερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου ή θανάτου (HR: 0.28, 95% CI, 0.16-0.50, P<0.001). Πιθανότητα συνολικής επιβίωσης (OS) στους 24 μήνες: 83,3% για τις ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία έναντι 58,7% για τις ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία και μείωση του θανάτου κατά 70% (HR: 0.30, 95% CI, 0.13-0.70). Αξίζει να τονιστεί ότι, η καταγραφή της συνολικής επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία περιλαμβάνει κατά 38,5% και τις ασθενείς που έλαβαν ανοσοθεραπεία ως επακόλουθη θεραπεία, μετά την υποτροπή που παρουσίασαν στη χημειοθεραπεία. Στις ασθενείς με επαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (pMMR)/σταθερότητα μικροδορυφόρων (MSS) σημειώθηκαν τα παρακάτω κλινικά αποτελέσματα: Πιθανότητα επιβίωσης χωρίς πρόοδο της νόσου (PFS) στους 24 μήνες: 36,6% για τις ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία έναντι 18,8% για τις ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία. Οι ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία είχαν 24% μικρότερη πιθανότητα υποτροπής της νόσου ή θανάτου (HR: 0.76, 95% CI: 0.59–0.98). Πιθανότητα συνολικής επιβίωσης (OS) στους 24 μήνες: 70,1% για τις ασθενείς που έλαβαν Dostarlimab+χημειοθεραπεία έναντι 54,9% για τις ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία και μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 21% (HR: 0.79, 95% CI: 0.60–1.04). Τον Δεκέμβριο του 2023 το Dostarlimab έλαβε έγκριση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνα και πακλιταξέλη) για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με πρωτοπαθή προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομητρίου (EC) με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR)/ υψηλού βαθμού μικροδορυφορική*

αστάθεια (MSI-H), οι οποίες είναι υποψήφιες για συστηματική θεραπεία, και τον Ιανουάριο του 2025 έλαβε έγκριση για χρήση στον συνολικό πληθυσμό (ITT), ανεξαρτήτως MMR/MSI κατάστασης.

Σημείωση 5. *Στη μελέτη NRG-GY018/KEYNOTE-868 διαπιστώθηκε στη πρώτη γραμμή θεραπείας, σε ασθενείς σταδίου III-IV, με εξαίρεση τους ασθενείς με καρκινοσάρκωμα στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβιωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) για το συνδυασμό* ***Pembrolizumab και Χημειοθεραπείας*** *(Paclitaxel + carboplatin IV Q3W × 6 κύκλους) έναντι της χημειοθεραπείας (Paclitaxel + carboplatin IV Q3W × 6 κύκλους) για το πληθυσμό pMMR [13.1 (10.5–18.8) vs 8.7 (8.4–10.7) μήνες; HR: 0.54 (0.41–0.71), P < 0.00001] και για το πληθυσμό dMMR [NR (30.6–NR) vs 7.6 (6.4–9.9) μήνες; HR: 0.30 (0.19–0.48); P <0.00001]. Με βάση αυτή τη μελέτη το pembrolizumab σε συνδυασμό με paclitaxel/carboplatin έχει έγκριση σε ασθενείς με προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα dMMR και pMMR καρκίνο ενδομητρίου εκτός καρκινοσαρκώματος.*

Σημείωση 6. *Εναλλακτική επιλογή χορήγησης* ***Pembrolizumab****: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).*

Σημείωση 7. *Τα προσφάτως ανακοινωμένα θετικά αποτελέσματα της πρωταρχικής ανάλυσης της μελέτης φάσης III DUO-E έδειξαν ότι* ***το durvalumab σε συνδυασμό με πλατινούχα χημειοθεραπεία*** *ακολουθούμενα είτε από durvalumab ως μονοθεραπεία είτε από το συνδυασμό* ***durvalumab και olaparib****, οδήγησαν, και στις δύο περιπτώσεις, σε στατιστικά και κλινικά σημαντική βελτίωση στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου (PFS) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία στο σύνολο των ασθενών της μελέτης με νεοδιαγνωσθέντα ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του ενδομητρίου. Το durvalumab σε συνδυασμό με καρβοπλατίνη και πακλιταξέλη ενδύκνειται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με πρωτοπαθή προχωρημένο ή υποτροπιάζοντα καρκίνο ενδομητρίου ακολουθούμενη από θεραπεία με durvalumab σε ασθενείς με ανεπάρκεια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας βάσεων (dMMR) ή durvalumab σε συνδυασμό με olaparib σε ασθενείς με επάρκεια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας βάσεων (pMMR).*

ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και grade I-II ενδομητροειδούς τύπου νεόπλασμα ή όγκο με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς και με μικρό φορτίο, μη συμπτωματική νόσο συνιστάται χορήγηση ορμονοθεραπείας ως πρώτης γραμμής θεραπεία.

- Θεραπεία εκλογής: **Megestrol acetate** (160 – 320 mg ημερησίως)

Άλλοι συνδυασμοί:

1. **Αναστολείς αρωματάσης**
2. **Ταμοξιφένη**
3. **Φουλβεστράντη**
4. **Everolimus/Λετροζόλη** (για ενδομητριοειδές ιστολογικό τύπο μόνο, χωρίς επίσημη ένδειξη)

Σημείωση 1*. Οι άλλοι συνδυασμοί δεν έχουν αποδειχτεί εξίσου αποτελεσματικοί όσο το Megestrol acetate, και σκόπιμο είναι να χρησιμοποιούνται σε αντίσταση στο megestrol acetate*

Σημείωση 2. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.*

Σημείωση 3. *Χειρουργείο ή εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου με ή χωρίς βραχυθεραπεία θα μπορούσε να προταθεί σε ασθενείς που ανταποκρίνονται στη θεραπεία πρώτης γραμής.*

Β. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Β1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση (0-1) τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι τα ίδια με τα σχήματα της επικουρικής χημειοθεραπείας (βλέπε παραπάνω). Σε ασθενείς με performancestatus 2 ή μετά την 1η γραμμή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μονοθεραπεία με ένα από τα παρακάτω(δεν υπάρχει θεραπεία εκλογής για την 2η γραμμή για τον καρκίνο του ενδομητρίου):

- **Paclitaxel** 175 mg/m^2, IV
- **Epirubicin** 75 mg/m^2 ή **Doxorubicin** 50 mg/m^2, IV
- **Topotecan** 0.75 mg/m^{2}μέρες 1-3, IV
- **Carboplatin** AUC -5-6, IV
- **Cisplatin** 75 mg/m^2 IV
- **Liposomal Doxorubicin** 40 mg/m^2 IV (εκτός ένδειξης, θέλει αιτιολόγηση)
- **Albumin-bound paclitaxel** (εκτός ένδειξης, θέλει αιτιολόγηση)
- **Vinorelbine** (εκτός ένδειξης, θέλει αιτιολόγηση)
- **Bevacizumab** 15 mg/kg (εκτός ένδειξης, θέλει αιτιολόγηση, μετά από αποτυχία χημειοθεραπείας)

Β2. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (ΔΕΥΤΕΡΗ ΓΡΑΜΜΗ)

Σε περίπτωση προχωρημένης νόσου μετά από αποτυχία της χημειοθεραπείας που περιέχει πλατίνα αν δεν έχουν λάβει ανοσοθεραπεία στην πρώτη γραμμή, η ανοσοθεραπεία είτε ως μονοθεραπεία με PD-1 αναστολείς είτε σε συνδυασμό με αναστολείς τυροσινικής κινάσης έχει αποδεδειγμένο κλινικό όφελος. Συστήνεται σε όλες τις ασθενείς να υποβάλλονται σε έλεγχο προσδιορισμού αδρανοποίησης του συστήματος επιδιόρθωσης βλαβών του DNA (DNA mismatch repair, dMMR), που οδηγεί σε μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability, MSI-H) που παρατηρείται σε ποσοστό 25-31% των περιπτώσεων, αν δεν έχουν υποβληθεί εξ αρχής. Τα θεραπευτικά σχήματα αυτής της κατηγορίας συνοψίζονται ως εξής:

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες επί παρουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-H), έως την εμφάνιση εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή της συμπλήρωσης 24 μηνών (έως 35 κύκλους).

- **Dostarlimab** 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για 4 κύκλους και ακολούθως 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες για όλους τους μετέπειτα κύκλους, επί παρουσίας μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI-H), έως την εμφάνιση εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.
- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 3 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, **σε συνδυασμό με Lenvatinib** (20 mg PO, καθημερινά), ανεξαρτήτως βιοδείκτη (dMMR, MMRp), έως την εμφάνιση εξέλιξης νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας, ή για το Pembrolizumab μέχρι ένα μέγιστο χρονικό διάστημα 24 μηνών (έως 35 κύκλους).

Σημείωση 1. *Σε ασθενείς που έχουν λάβει ανοσοθεραπεία ως μέρος της θεραπείας πρώτης γραμμής θα μπορούσε να προταθεί συστηματική θεραπεία με* ***συνδυασμό πλατίνας, δοξορουβικίνης, εβδομαδιαίας πακλιταξέλης ή ενδοκρινικής θεραπείας*** *αν εκφράζονται ορμονικοί υποδοχείς και η νόσος παρουσιάζει αργή εξέλιξη .*

Σημείωση 2. *Για ασθενείς με όγκους που υπερεκφράζουν HER2, θα μπορούσαν να ληφθούν υπόψη* ***στρατηγικές στόχευσης HER2****.*

Σημείωση 3. *Στοιχεία από μελέτη φάσης 2 (KEYNOTE-158), από 90 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου που παρουσίαζαν μικροδορυφορική αστάθεια και έλαβαν Pembrolizumab διαπιστώθηκε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (Overall response rate; ORR) στο 50% των ασθενων, η διάμεση διάρκεια επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου (Median progression-freesurvival, PFS) δεν είχε ακόμα διαπιστωθεί, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (Median Duration of Response; DOR) ήταν 63.2 μήνες (2,9 – 25,7) και η διάμεση ολική επιβίωση (Median overall survival; OS) δεν είχαν ακόμα διαπιστωθεί (not reached).*

Σημείωση 4. *Στην μελέτη GARNET εντάχθηκαν 141 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου με ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών (dMMR)/υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H), ο οποίος είχε παρουσιάσει εξέλιξη κατά τη διάρκεια θεραπείας με πλατινούχο σχήμα ή μετά από αυτή, οι οποίες έλαβαν τον PD-1 αναστολέα Dostarlimab. Διαπιστώθηκε συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης (ORR) στο 45,4% των ασθενών, ενώ η νόσος ελέγχθηκε συνολικά (DCR) στο 60,3%, σε διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 27,6 μηνών.*

Σημείωση 5. *Η αποτελεσματικότητα του pembrolizumab σε συνδυασμό με τον TKI lenvatinib ερευνήθηκε στην KEYNOTE-775, όπου, η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) στην τελική ανάλυση, ήταν μεγαλύτερη με τον συνδυασμό Pembrolizumab/Lenvatinib, έναντι της χημειοθεραπείας στον πληθυσμό pMMR [18.0 (14.9–20.5) vs 12.2 (11.0–14.1); HR 0.70 (95% CI, 0.58–0.83)] , όσο και στον συνολικό πληθυσμό [18.7 (15.6–21.3) vs 11.9 (10.7–13.3); 0.65 95% CI, (0.55–0.77)].*

Σημείωση 6. *Στους* ***HER-2 θετικούς όγκους****, που έχουν υποτροπιάσει μετά από θεραπεία 1ης γραμμής στην οποία συμπεριλαμβανόταν το Trastuzumab, δύναται να λάβουν συνέχιση θεραπείας, με τον ADC (Antibody Drug Conjugate) παράγοντα* ***Trastuzumab Deruxtecan****, το οποίο έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον FDA σύμφωνα με την μελέτη φάσης 2 Destiny PanTumor 02, στην οποία εντάχθηκαν από τους 268 ασθενείς με διάφορους συμπαγείς όγκους 40 ασθενείς με καρκίνο του ενδομητρίου, με ικανοποιητικά ποσοστά*

ανταποκρίσεων (ORR: 57.5%, 95% CI, 40.9 to 73., 84.6% for endometrial (n = 13 [95% CI, 54.6 to 98.1, centrally confirmed HER-2+), μέση DOR, NR, μέση τιμή PFS στους 11 μήνες, μέση τιμή Ολικής Επιβίωσης στους 26 μήνες. Τοξικότητα βαθμού 3 και πάνω στο 35% των ασθενών, κυρίως με ουδετεροπενία, αναιμία κόπωση και ναυτία ενώ διάμεση πνευμονίτιδα εμφάνισε το 10.5% των ασθενών με την πλειοψηφία να είναι Low grade, αφού βαθμού 3 και πάνω είχε το 0.4%.

Σημείωση 7. *Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).*

Β3. ΛΟΙΠΕΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ)

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΑΛΛΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Τοπικοπεριοχική υποτροπή σε ασθενείς που δεν έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία

Σε ασθενείς με τοπικοπεριοχική υποτροπή που δεν έχουν λάβει προηγουμένως ακτινοθεραπεία συστήνεται εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου με ή χωρίς βραχυθεραπεία με την προσθήκη ή όχι χημειοθεραπείας. Στην περίπτωση υποτροπής στο κολπικό κολόβωμα συστήνεται εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου και ενδοκολπική βραχυθεραπεία. Στις περιπτώσεις επιφανειακών όγκων η ενδοκολπική βραχυθεραπεία μόνο, θα

μπορούσε να αποτελέσει επιλογή. Αν ο όγκος στο κολπικό κολόβωμα είναι επιφανειακός και εύκολα προσβάσιμος θα μπορούσε να προηγηθεί χειρουργική εξαίρεση πριν από τη χορήγηση ακτινοθεραπείας.

Τοπικοπεριοχική υποτροπή σε ασθενείς που έχουν ήδη υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία

Αν οι ασθενείς έχουν υποβληθεί σε συμπληρωματική βραχυθεραπεία συστήνεται εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου.

Αν έχουν υποβληθεί σε εξωτερική ακτινοθεραπεία πυέλου με ή χωρίς βραχυθεραπεία θα πρέπει να γίνει μοριακός έλεγχος με πιθανό ενδεχόμενο τη χειρουργική εξαίρεση της νόσου, στην περίπτωση που είναι εξαιρέσιμη χωρίς υπολειπόμενη νόσο. Αν δεν είναι εφικτή η χειρουργική εξαίρεση τότε συστήνεται χορήγηση συστηματικής θεραπείας λαμβάνοντας υπόψη το μοριακό προφίλ του όγκου.

Ολιγομεταστατική υποτροπή

Ασθενείς που υποτροπιάζουν με ολιγομεταστατική νόσο (1- 5 μεταστατικές εστίες, σε έως και 3 διαφορετικές περιοχές) θα μπορούσαν να αντιμετωπιστούν με τοπικές θεραπείες.

Θεραπευτικές επιλογές θα μπορούσαν να αποτελέσουν η χειρουργική εξαίρεση, η ριζική ακτινοθεραπεία-συμπεριλαμβανομένης και της στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας καθώς και τεχνικές ablation.

Συστηματική θεραπεία θα μπορούσε να χορηγηθεί μετά τις τοπικές θεραπείες.

Γ. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΗΤΡΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαρκώματα μήτρας αποτελούν ομάδα κακοήθων μεσεγχυματικών όγκων που αποτελούν το 4% συνολικά του καρκίνου του ενδομητρίου, διαφέρουν από το αδενοκαρκίνωμα του ενδομητρίου τόσο στην πρόγνωση όσο και στην θεραπεία και στα οποία συμπεριλαμβάνονται οι εξής όγκοι: Το λειομυοσάρκωμα μήτρας που είναι και ο συχνότερος τύπος(σε ποσοστό 63%), το σάρκωμα μήτρας στρώματος ESS (Endometrial Stromal Sarcoma, σε ποσοστό 21%), που διακρίνεται σε χαμηλού βαθμού (Low grade), και υψηλού βαθμού κακοήθειας (highgrade) αντίστοιχα, και οι λιγότερο συχνοί τύποι που είναι το αδιαφοροποίητο σάρκωμα μήτρας (Undifferentiated Uterine Sarcoma, UUS) και το αδενοσάρκωμα. Θα πρέπει να σημειωθεί, ότι το καρκινοσάρκωμα μήτρας (γνωστός ως ο μικτός μυλλεριανός όγκος), δεν συμπεριλαμβάνεται στα σαρκώματα αλλά στο επιθηλιακό αδενοκαρκίνωμα ενδομητρίου τύπου ΙΙ.

ΛΕΙΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

ESS high grade - UUS

Σε ασθενείς με νόσο που περιορίζεται στο ενδομήτριο (στάδιο Ι), η παρακολούθηση μετά την χειρουργική επέμβαση είναι η μέθοδος εκλογής, παρόλο που οι ασθενείς αυτού του σταδίου, υποτροπιάζουν σε ποσοστό 50-70%, αφού ούτε η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ούτε η χημειοθεραπεία έδειξαν όφελος στο στάδιο

αυτό τόσο στην μείωση του κινδύνου υποτροπής όσο και στην επιβίωση. Σε περιπτώσεις που η νόσος είναι προχωρημένη και επεκτείνεται εκτός μήτρας, μέθοδος εκλογής μετά το χειρουργείο είναι η χημειοθεραπεία, ενώ ο ρόλος της ακτινοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενος. Σε περίπτωση μεταστατικής νόσου η χημειοθεραπεία είναι μέθοδος εκλογής, με ή χωρίς την παρηγορική ακτινοβολία αναλόγως των εντοπίσεων των μεταστάσεων. Σε περίπτωση ολιγομεταστατικής νόσου, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η χειρουργική εξαίρεση των μεταστατικών εστιών ή άλλου είδους εντοπισμένης παρηγορικής θεραπείας(στεροτακτική ακτινοβολία, καυτηριασμός με ραδιοκύματα, κλπ).

ESS low grade

Οι ασθενείς με αυτό τον τύπο του σαρκώματος εκφράζουν σχεδόν πάντα οιστρογονικούς και προγεστερονικούς υποδοχείς, η δεκαετής επιβίωση συνήθως ξεπερνά το 90%, λόγω του χαμηλού βαθμού κακοήθειας, της ευαισθησίας στην ορμονοθεραπεία και του βραδέως ρυθμού αύξησης. Η παρακολούθηση μετά την χειρουργική επέμβαση είναι μέθοδος εκλογής, ενώ σε περίπτωση υποτροπής ή μεταστατικής νόσου, η ορμονοθεραπεία είναι θεραπεία εκλογής.

ΑΔΕΝΟΣΑΡΚΩΜΑ

Ασθενείς με αυτόν τον σπάνιο τύπο σαρκώματος, παρουσιάζουν μικτής ιστολογικής υφής όγκο, αποτελούμενο από αδενικό στοιχείο, που είναι καλοήθους σύστασης , και από μεσεγχυματικό στοιχείο, παρόμοιο με Low grade endometrial stromal sarcoma. Η πρόγνωση και η θεραπευτική προσέγγιση αυτών των ασθενών είναι ίδια με το ESS lowgrade.

Α. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. **Doxorubicin** 25 mg/m^2 IV (ημέρες 1-3) ή **Epirubicin** 75 mg/m^2 IV (ημέρα 1) μόνες τους ή και με **Ifosfamide** 3 gr/m^2/H IV (ημέρες 1-3), μαζί με Mesna σε δόση από 60%- 100% της ifosfamide. Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF. Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση. *Η μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνη ή ifosfamide μπορεί να προτιμηθεί έναντι των συνδυασμών σε περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της μεταστατικής νόσου (π.χ. δεν υπάρχει νόσος απειλητική για τη ζωή, ταχέως εξελισσόμενη ή εκτεταμένη σπλαχνική νόσος ή συμπτώματα από τη νόσο).*

2. **Gemcitabine** 900 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 8) με ή χωρίς **Docetaxel** 100 mg/m^2 IV (ημέρα 8). Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF τις ημέρες 9-15 στον συνδυασμό.
   Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση. *Το σχήμα αυτό συστήνεται ως θεραπεία 1ης-2ης γραμμής στο λειομυοσάρκωμα μήτρας.*

3. **Trabectedin** 1.5 mg/m^2 IV, σε 24ωρη χορήγηση από κεντρικό καθετήρα, κάθε 21 ημέρες
   Σημείωση: *Το Trabactedin έχει ένδειξη να χορηγείται μετά από αποτυχία ανθρακυκλίνης και ifosfamide ή δυσανεξία σε αυτά.*

4. **Pazopanib** 800 mg άπαξ ημερησίως. Έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία σαρκωμάτων σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου σε σχήμα που περιείχε ανθρακυκλίνη ή δεν είναι ικανοί να λάβουν χημειοθεραπεία.
5. **Eribulin** (δόση 1.23 mg/m2 IVD1 και D8 κάθε 21 ημέρες σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου σε σχήμα που περιείχε ανθρακυκλίνη.
6. **Dacarbazine** 250 mg/m^2 (D1-D5), σε συνδυασμό με **Doxorubicin** 50 mg/m^{2,} κάθε 3 εβδομάδες.
7. **Doxorubicin** 60 mg/m^{2,} σε συνδυασμό με **Trabectedin** 1.1 mg/m^2 κάθε 3 εβδομάδες για 6 κύκλους , και στην συνέχεια συνέχιση με Trabectedine μονοθεραπεία.

Σημείωση. *Ο συνδυασμός Doxorubicin και Trabectedin στη θεραπεία πρώτης γραμμής βρέθηκε ότι αυξάνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη σε ασθενείς με μεταστατικά ή ανεγχείρητα λειομυοσαρκώματα σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία δοξορουβικίνης, παρά την υψηλότερη αλλά διαχειρίσιμη τοξικότητα και θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιλογή για τη θεραπεία πρώτης γραμμής των μεταστατικών λειομυοσαρκώματα, χωρίς ωστόσο να υπάρχει επίσημη ένδειξη.*

Β. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Οι **αναστολείς αρωματάσης** είναι θεραπεία εκλογής για τα Low grade ESS
2. Άλλοι προτεινόμενοι συνδυασμοί (όλοι κατηγορία 2Β σύμφωνα με NCCN):
   - **Fulvestrant**
   - **Megestrol acetate**
   - **Medroxyprogesterone acetate**
   - **GnRH analogs**

Γ. ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Timmerman A, Opmeer BC, Khan KS et al. Endometrial thickness measurement for detecting endometrial cancer in women with postmenopausal bleeding: a systematic review and meta-analisys. ObstetGynecol 2010; 116: 160–167
2. Creutzberg CL, van Putten WL, Koper PC et al. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage-1 endometrial carcinoma: multicentrerandomised trial. PORTEC Study Group. Post operative radiation therapy in endometrial carcinoma. Lancet 2000; 355: 1404–1411.
3. Nout RA, Smit VT, Putter H et al. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial. Lancet 2010; 375: 816–823
4. Maggi R, Lissoni A, Spina A et al. Adjuvant chemotherapy versus radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial. Br J Cancer 2006; 95: 266–271.
5. Matei DE, Enserro D, Kudrimoti M, et al: Overall survival in NRG258, a randomized phase III trial of chemo-radiation vs. chemotherapy alone for locally advanced endometrial carcinoma. 2023 SGO Annual Meeting on Women's Cancer. Presented March 25, 2023.
6. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. AnnOncol 2007; 18: 409–420.
7. Randall ME, FiliaciVL, Muss H et al. Randomised phase III trial of wholeabdominal irradiation versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. J ClinOncol 2006; 24: 36–44
8. Humber CE, Tierney JF, Symonds RP et al. Chemotherapy for advanced, recurrent or metastatic endometrial cancer: a systematic review of Cochrane collaboration. AnnOncol 2007; 18: 409–420.
9. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2017; 27:452-458.
10. Aghajanian C, Sill MW, Darcy KM, et al. Phase II trial of bevacizumab in recurrent or persistent endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 2011; 29:2259-2265.
11. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. CA Cancer J Clin 2018;68:7-30.
12. Mariani A, Dowdy SC, Podratz KC. New surgical staging of endometrial cancer: 20 years later. Int J GynaecolObstet 2009;105:110-111.
13. Group SGOCPECW, Burke WM, Orr J, et al. Endometrial cancer: a review and current management strategies: part I. Gynecol Oncol 2014;134:385-392.

14. Blake P, Swart AM, Orton J, et al. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCICCTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis. Lancet 2009;373:137-146

15. Scholten AN, van PuttenWLJ, Beerman H, et al. Postoperative radiotherapy for stage 1 endometrial carcinoma: long-term outcome of the randomized PORTEC trial with central pathology review. Int J RadiatOncolBiolPhys 2005;63:834-838.

16. Alektiar KM, Venkatraman E, Chi DS, Barakat RR. Intravaginal brachytherapy alone for intermediate-risk endometrial cancer. Int J Radia

17. Roper B, Astner ST, Heydemann-Obradovic A, et al. Ten-year data on 138 patients with endometrial carcinoma and postoperative vaginal brachytherapy alone: no need for external-beam radiotherapy in low and intermediate risk patients. GynecolOncol 2007;107:541-548

18. Johnson N, Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. BJOG 2007;114:1313-1320

19. Park HJ, Nam EJ, Kim S, et al. The benefit of adjuvant chemotherapy combined with postoperative radiotherapy for endometrial cancer: a meta-analysis. Eur J ObstetGynecolReprodBiol 2013;170:39-44

20. Eifel PJ. The role of adjuvant radiation therapy for stage I endometrial cancer: does meta-analysis reveal the answer? J Natl Cancer Inst 2012;104:1615-1616

21. Johnson N, Bryant A, Miles T, et al. Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy. CochraneDatabaseSystRev 2011:CD003175.

22. Abaid LN, Rettenmaier MA, Brown JV, 3rd, et al. Sequential chemotherapy and radiotherapy as sandwich therapy for the treatment of high risk endometrial cancer. J GynecolOncol 2012;23:22-27

23. de Boer SM, Powell ME, Mileshkin L, et al.Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): patterns of recurrence and post-hoc survival analysis of a randomised phase 3 trial.LancetOncol; Publishedonline 22 July 2019

24. Marcus E. Randall, MD1; Virginia Filiaci, PhD2; D. Scott McMeekin, MD3†; Vivian von Gruenigen, MD4; Helen Huang, MS2; Catheryn M. Yashar,Phase III Trial: Adjuvant Pelvic Radiation Therapy Versus Vaginal Brachytherapy Plus Paclitaxel/Carboplatin in High-Intermediate and High-Risk Early-Stage Endometrial Cancer

25. Sovak MA, Dupont J, Hensley ML, et al. Paclitaxel and carboplatin in the treatment of advanced or recurrent endometrial cancer: a large retrospective study. Int J Gynecol Cancer 2007;17:197-203

26. Pectasides D, Xiros N, Papaxoinis G, et al. Carboplatin and paclitaxel in advanced or metastatic endometrial cancer. GynecolOncol 2008;109:250-254.

27. Rose PG, Ali S, Moslemi-Kebria M, Simpkins F. Paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab in advanced and recurrent endometrial carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2017Mar;27:452-458.

28. Ott PA, et al. J Clin Oncol. 2017;35:2535–2541

29. Velker V, D'Souza D, Prefontaine M, et al. Role of Adjuvant Therapy for Stage IA Serous and Clear Cell Uterine Cancer: Is Observation a Valid Strategy? Int J Gynecol Cancer 2016;26:491-496.

30. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. J ClinOncol 2007;25:526-531

31. Grice J, Ek M, Greer B, et al. Uterine papillary serous carcinoma: evaluation of long-term survival in surgically staged patients. GynecolOncol 1998;69:69-73

32. Fader AN, Roque DM, Siegel E, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Versus Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Uterine Serous Carcinomas That Overexpress Human Epidermal Growth Factor Receptor 2/neu. J ClinOncol 2018:JCO2017765966.

33. Slomovitz BM, Jiang Y, Yates MS, Soliman PT, Johnston T, Nowakowski M, Levenback C, Zhang Q, Ring K, Munsell MF, Gershenson DM, Lu KH, Coleman RL. Phase II study of everolimus and letrozole in patients with recurrent endometrial carcinoma. J Clin Oncol. 2015 Mar 10;33(8):930-6

34. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357:409-413.

35. KEYTRUDA-II-108-II-116-IB-119-24 01 2022-SPC

36. V. Makker et al., Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer_ N Engl J Med 2022; 386:437-448

37. KEYTRUDA-II-108-II-116-IB-119-24 01 2022-SPC

38. Eskander RN et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. N Engl J Med. 2023 Jun 8;388(23):2159-2170. doi: 10.1056/NEJMoa2302312

39. MakkerV et al. Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Endometrial Cancer: Updated Efficacy and Safety From the Randomized Phase III Study 309/KEYNOTE-775. J Clin Oncol. 2023 Jun 1;41(16):2904-2910. doi: 10.1200/JCO.22.02152

40. O'Malley DM et al. Pembrolizumab for microsatellite instability-high (MSI-H) or mismatch repair deficient (dMMR) advanced endometrial cancer: Long-term follow-up results from KEYNOTE-158. Presented at the European Society for Medical Oncology (ESMO) Congress 2022; Paris, Franceand virtual; September 9-13 2022 Poster#546P

41. O'Malley DM et al. Pembrolizumab in Patients With Microsatellite Instability-High Advanced Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2022 Mar 1;40(7):752-761. doi: 10.1200/JCO.21.01874.

42. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al: Durvalumab plus carboplatin/paclitaxel followed by maintenance durvalumab with or without olaparib as first-line treatment for advanced endometrial cancer. J Clin Oncol. October 21, 2023

43. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, et al. Clinical activity and safety of the anti–programmed death 1 monoclonal antibody dostarlimab for patients with recurrent or advanced mismatch repair–deficient endometrial cancer a nonrandomized phase 1 clinical trial. JAMA Oncol 2020;6:1766-1772.

44. Fiorica JV, BrunettoVL, Hanjani P, et al. Phase II trial of alternating courses of megestrol acetate and tamoxifen in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. GynecolOncol 2004;92:10-14

45. Decruze SB, Green JA. Hormone therapy in advanced and recurrent endometrial cancer: a systematic review. Int J Gynecol Cancer 2007;17:964-978

46. Amant F, Coosemans A, Debiec-Rychter M, et al. Clinical management of uterine sarcomas. LancetOncol 2009;10:1188-1189

47. Thanopoulou E, Judson I. Hormonal therapy in gynecological sarcomas. Expert Rev Anticancer Ther 2012;12:885-894

48. DusenberyKE, Potish RA, Judson P. Limitations of adjuvant radiotherapy for uterine sarcomas spread beyond the uterus. GynecolOncol 2004;94:191-196

49. Hensley ML, Ishill N, Soslow R, et al. Adjuvant gemcitabine plus docetaxel for completely resected stages I-IV high grade uterine leiomyosarcoma: Results of a prospective study. GynecolOncol 2009;112:563-567

50. van der Graaf WT, BlayJY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet 2012;379:1879-1886.

51. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules

52. Leitao MM, Brennan MF, Hensley M, et al. Surgical resection of pulmonary and extrapulmonary recurrences of uterine leiomyosarcoma. GynecolOncol 2002;87:287-294

53. Pautier P, Italiano A, Piperno-Neumann S, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:1044-1054

54. 1. Mirza MR. et al.Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer, NEJM, DOI: 10.1056/NEJMoa2216334

55. André et al., Progression-Free Survival and Overall Survival in Patients with Mismatch Repair Deficient Solid Tumours Treated with Dostarlimab in the GARNET Study, Presented at the European Society for Medical Oncology Congress; 9-13 September 2022; Paris, France

56. JEMPERLI (dostarlimab). Summary of Product Characteristics. December 2023

57. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing solid tumors: DESTINYPanTumor02 interim results. Presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 2–6, 2023; Chicago, Illinois.

4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

C53, C53.0, C53.1, C53.8, C53.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από νεοπλασίες σε γυναίκες παγκοσμίως και τη δεύτερη στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η συχνότητα, η διαχείριση και η θνησιμότητα των ασθενών διαφέρουν γεωγραφικά ανά πληθυσμό, ανάλογα με την ύπαρξη ή μη προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου και την αποτελεσματικότητα αυτών [1]. Οι περισσότερες περιπτώσεις εμφανίζονται σε αναπτυσσόμενες χώρες , ενώ στις ανεπτυγμένες χώρες, οι μειώσεις της συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και της θνησιμότητας σχετίζονται με τον συστηματικό προληπτικό έλεγχο (τραχηλικό τεστ Παπανικολάου) και με την διαθεσιμότητα προγραμμάτων εμβολιασμού κατά των ογκογόνων στελεχών του ιού του ανθρώπινου θηλώματος (HPV). Ο εμβολιασμός, έναντι υποτύπων του ιού HPV, δεν αναιρεί τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για γυναικολογική εξέταση και ετήσιο Τεστ Παπανικολάου , καθώς διαγιγνώσκονται και αντιμετωπίζονται έγκαιρα πιθανές αλλοιώσεις [2].

Α. ΣΤΑΔΙΑ Ι-ΙΙΑ

Το θεραπευτικό πλάνο που ακολουθείται σε ασθενείς πρώιμου σταδίου κατά FIGO (IA, IB1 και IIA ≤4 cm) [3] είναι:

- είτε ριζική υστερεκτομή (με ή χωρίς adjuvant ακτινοθεραπεία)
- είτε ριζική χημειοακτινοθεραπεία με Cisplatin 40 mg/m^2 εβδομαδιαίως μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία

<u>Συμπληρωματική (adjuvant) χημειοακτινοθεραπεία μετά από υστερεκτομή</u>:
χορηγείται στις ασθενείς που φέρουν 2 από τους 3 παράγοντες ενδιάμεσου κινδύνου (λεμφαγγειακή διήθηση -στρωματική διήθηση - μεγάλο μέγεθος όγκου) είτε παράγοντες υψηλού κινδύνου [4]

<u>Ενδιάμεσου κινδύνου παράγοντες:</u>

A. Λεμφαγγειακή διήθηση και:
   - εν τω βάθει στρωματική διήθηση (1/3), ανεξάρτητα από το μέγεθος του όγκου
   - είτε εν τω βάθει στρωματική διήθηση (<1/3), με μέγεθος όγκου >2 cm
   - είτε επιφανειακή στρωματική διήθηση (1/3), με μέγεθος όγκου >5 cm

B. Μέγεθος όγκου >4 cm και εν τω βάθει ή ενδιάμεση στρωματική διήθηση (1/3)

<u>Υψηλού κινδύνου παράγοντες:</u>

Α. Θετικοί πυελικοί λεμφαδένες [pN1 ή pN1(mi)]

Β. Μικροσκοπική διήθηση παραμητρίων

Γ. Θετικά (ή πολύ κοντινά) χειρουργικά χείλη εκτομής [5]

Ασθενείς σταδίου κατά FIGO IB2 και IIA >4 cm (bulky IIA) μπορεί να αντιμετωπιστούν είτε με ριζική χημειοακτινοθεραπεία (χωρίς επέμβαση) είτε με ριζική υστερεκτομή και adjuvant χημειοακτινοθεραπεία [6]. Ασθενείς σταδίου κατά FIGO IB3 εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά υποτροπής σε συσχέτιση με τις ασθενείς πρωιμότερου σταδίου (IA - IB2). Σ' αυτή την περίπτωση, όπως και στην περίπτωση που οι ασθενείς φέρουν παράγοντες υψηλού κινδύνου, ο έλεγχος με PET-CT-scan 3-6 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, ενδείκνυται για τον έγκαιρο έλεγχο μιας επιδεινούμενης νόσου, ακόμα και αν η ασθενής είναι ασυμπτωματική [4].

Ειδική κατηγορία : Θεραπεία διατήρησης γονιμότητας με ριζική τραχηλεκτομή

1. Δεν συστήνεται σε ασθενείς με όγκο πάνω από 2 εκ.
2. Δεν θα πρέπει να προτείνεται σε ασθενείς με σπάνιους ιστολογικούς τύπους συμπεριλαμβανομένων του νευροενδοκρινικού καρκινώματος και των μη-συνήθων τύπων αδενοκαρκινώματος (μη σχετιζόμενων με HPV) [7].
3. Νέες άτοκες ασθενείς, σταδίου IA2 και IB1 (διαμέτρου ≤2cm, πλακώδες αδενοκαρκίνωμα ή καρκίνο τραχήλου μήτρας - συνήθους τύπου - σχετιζόμενο με HPV), που πρόκειται να υποβληθούν σε θεραπεία διατήρησης γονιμότητας, θα πρέπει να ενημερώνονται για τον κίνδυνο εγκατάληψης του αρχικού θεραπευτικού πλάνου σε περίπτωση θετικών χειρουργικών ορίων ή συμμετοχής λεμφαδένων, καθώς και των ογκολογικών και μαιευτικών κινδύνων που σχετίζονται με την προσέγγιση αυτή.
4. Σε περίπτωση διεγχειρητικής εντόπισης λεμφαδενικής συμμετοχής θα πρέπει να εγκαταλείπεται το χειρουργείο για διατήρηση της γονιμότητας και η ασθενής να υποβληθεί σε χημειο-ακτινοθεραπεία [8, 9, 10].

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

***Δεν υπάρχουν φάρμακα με ειδική ένδειξη το καρκίνο του τραχήλου της μήτρας εκτός από το* Topotecan**. Γενικά χρησιμοποιούνται φάρμακα που έχουν δραστικότητα και έγκριση στον καρκίνο των ωοθηκών:

- **Cisplatin** 40 mg/m^2 εβδομαδιαίως, IV, **μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία**
- **Cisplatin** 50-75 mg/m^2, ημέρα 1, IV**+ 5-FU** 1000 mg/m^2, μέρες 1-4 σε 24ωρη IV έγχυση
  Κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους, **μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία**.

Β. ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΒ-ΙVΑ

Στα πιο προχωρημένα στάδια η θεραπεία επιλογής είναι ριζική χημειοακτινοθεραπεία με τα ίδια σχήματα όπως και παραπάνω. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα συνδυασμένα σχήματα με cisplatin και 5-FU -και στη

συμπληρωματική και στη ριζική χημειοακτινοθεραπεία- χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένους ασθενείς, που δεν ανήκουν σε ευπαθείς ομάδες και φέρουν άριστο performance status (καθώς ο συνδυασμός φέρει μεγαλύτερη νοσηρότητα, λόγω αθροιστικής τοξικότητας) [11].

Το όφελος της ριζικής χημειοακτινοθεραπείας, είναι ακόμα μεγαλύτερο στο πρώιμο στάδιο (IB- IIB) έναντι του προχωρημένου σταδίου (III- IVA).

Στους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας, η ανοσοθεραπεία βρίσκει την θέση της. Στη μελέτη KEYNOTE-A18 η προσθήκη του pembrolizumab (200 mg IV Q3W × 5 κύκλους και 400 mg IV Q6W × 15 κύκλους) στην χήμειο-ακτινοθεραπεία (cisplatin 40 mg/m2 IV QW για 5 ή 6 εβδομάδες + EBRT ακολουθούμενη από βραχυθεραπεία) επέφερε στατιστικά σημαντικό όφελος στην επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου [67.8% (95% CI, 61.8-73.0) έναντι 57.3% (95% CI, 51.2-62.9) των ασθενών χωρίς πρόοδο νόσου στους 24 μήνες ; HR 0.70 (95% CI, 0.55-0.89) P = 0.0020) [24].

Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. **Cisplatin** 50 mg/m^2, μέρα 1, IV **+ Topotecan** 0,75 mg/m^2, ημέρα 1-3, IV
   Κάθε 21 ημέρες

Σημείωση. *Το παραπάνω σχήμα είναι το μόνο που έχει δείξει όφελος στην επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία με cisplatin. Αν και το σχήμα είναι ιδιαίτερα μυελοτοξικό, με κατάλληλη υποστήριξη δεν επιβαρύνει περισσότερο την ποιότητα ζωής της ασθενούς.*

Εναλλακτικά σχήματα που μπορούν να χορηγηθούν:

2. **Ifosfamide** 5 g/m^2 σε 24ωρη έγχυση ημέρα 1, IV **+ Mesna** 6 g/m^2 μέσα σε 36 ώρες στις ημέρες 1 και 2, IV **+ Cisplatin** 50 mg/m^2 ημέρα 1, IV
   Κάθε 21 ημέρες
3. **Cisplatin** 50 mg/m^2, IV **+ Paclitaxel** 135 mg/m^2 **ή Docetaxel** 75 mg/m^2, IV
   Κάθε 21 ημέρες
4. **Carboplatin** AUC-5-6, IV **+ Paclitaxel** 175 mg/m^2, IV
   Κάθε 28 ημέρες
5. **Cisplatin** 50 mg/m^2, IV **+ Gemcitabine** 1250 mg/m^2, μέρες 1, 8, IV
   Κάθε 21 ημέρες
6. **Cisplatin** 70 mg/m^2, IV **+ Paclitaxel** 175 mg/m^2, IV **+ Ifosfamide** 2.25 g/m^2 σε 24ωρη έγχυση, μέρα 1 και 2, IV **+ Mesna** 4.5 g/m^2 μέσα σε 48 ώρες στις μέρες 1 και 2, IV
   Κάθε 21 ημέρες
7. **Cisplatin** 50 mg/m^2, IV **+ Vinorelbine** 30 mg/m^{2}D1,8 , IV,

Κάθε 21 ημέρες

8. **Trastuzumab deruxtecan** για HER2 IHC +3 (έγκριση από τον FDA)
9. **Tisotumab vedotin,** 2 mg/kg (έως μέγιστη δόση 200 mg για ασθενείς ≥ 100 kg) κάθε 3 εβδομάδες ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο του τραχήλου της μήτρας με εξέλιξη της νόσου κατά τη συστηματική θεραπεία ή μετά από αυτήν

Σημείωση 1. *Στα αδενοκαρκινώματα προτιμώνται σχήματα με ταξάνη, ενώ στα μικροκυτταρικά τα σχήματα του μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα.*

Σημείωση 2. *Τα σχήματα με ταξάνες δεν έχουν επίσημη ένδειξη αλλά παγκόσμια χρησιμοποιούνται ως 1ης γραμμής θεραπεία στη μεταστατική νόσο.*

Σημείωση 3. *Στο σχήμα με carboplatin-paclitaxel, η δόση της ταξάνης είναι 155 mg/m² αν έχει προηγηθεί ακτινοβολία της λεκάνης ενώ για την καρβοπλατίνα το AUC 5 ή 6 είναι κατ' επιλογή του θεράποντα ιατρού.*

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Το **Pembrolizumab, σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab**, ενδείκνυται ως αγωγή του επίμονου, ***υποτροπιάζοντος ή μεταστατικού*** καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σε ενήλικες των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το ***PD-L1 με CPS≥ 1***. Η έγκριση του pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με ή χωρίς bevacizumab στηρίχθηκε στην μελέτη KEYNOTE-826. Η προσθήκη του pembrolizumab στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα με ή χωρίς bevacizumab αύξησε τόσο το χρόνο ως την υποτροπή της νόσου όσο και τη συνολική επιβίωση στο συνολο του πληθυσμού. Ειδικά για τους ασθενείς με θετική έκφραση του PD-L1 [Combined Positive Score (CPS) ≥1], μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 36% (HR 0.64 95%CI 0.50-0.81) [18]. Συνιστώμενες δόσεις χορήγησης του Pembrolizumab αναφέρονται ως εξής:
  - Pembrolizumab 200 mg (fixed dose), IV κάθε 3 εβδομάδες **'Η**
  - Pembrolizumab 400 mg (fixed dose), IV κάθε 6 εβδομάδες

  Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά). Το **Pembrolizumab** επίσης συστήνεται από τις διεθνείς κατευθυντήριες ως θεραπεία επιλογής για τη 2η γραμμή σε ασθενείς PD-L1+ όγκους, όπως επίσης σε ασθενείς με μικροδορυφορική αστάθεια υψηλού βαθμού (MSI-H) και υψηλό μεταλλαγμένο φορτίο όγκου (TMB-H: high tumor mutational burden) (*έγκριση από τον FDA*). [19-21].
- Το **Cemiplimab** αποτελεί ενδεδειγμένη αγωγή για ασθενείς με ***υποτροπιάζων ή μεταστατικό*** καρκίνο τραχήλου μήτρας, οι οποίοι εμφάνισαν υποτροπή κατά τη διάρκεια ή μετά το πέρας της χημειοθεραπείας με πλατίνα, με ή χωρίς bevacizumab. Με βάση τη μελέτη GOG 3016/ENGOT-cx9, με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 47.3 μήνες, η διάμεση ολική επιβίωση ήταν 11,7 μήνες στο σκέλος του cemiplimab έναντι 8,5 μηνών στο σκέλος της χημειοθεραπείας (HR 0.67; 95% [CI], 0.56 to 0.80; P<0.001). [22].

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα δεν έχουν πάρει επίσημη ένδειξη για τη νόσο.

- Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:
  - **Cisplatin, Carboplatin**
  - **Doxorubicin**
  - **Epirubicin**

- **Cyclophosphamide**
- **Ifosfamide**
- **5-Fluorouracil**

- Το **Paclitaxel** δεν έχει επίσημη ένδειξη για τη νόσο, αλλά παγκόσμια χρησιμοποιείται ως 1ης γραμμής θεραπεία στη μεταστατική νόσο [13,14]. Για το λόγο αυτό πρέπει να εγκρίνεται η χορήγησή του χωρίς ειδική αιτιολόγηση [15, 16].

Σε ειδικές περιπτώσεις και μετά από αιτιολόγηση από το θεράποντα ιατρό μπορούν να χορηγηθούν και άλλα φάρμακα, (π.χ Gemcitabine, Vinorelbine).

Βάσει της τυχαιοποιημένης μελέτη GOG-240 αποδείχθηκε ότι η **προσθήκη Bevacizumab** στη χημειοθεραπεία στους **συνδυασμούς Paclitaxel με πλατίνα ή Topotecan** βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών [17] και έχει εγκριθεί η συγχορήγηση του Bevacizumab για αυτή την κατηγορία ασθενών.

ΠΑΡΗΓΟΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε συμπτωματικές ασθενείς, η παρηγορική θεραπεία θα πρέπει να προσανατολίζεται με βάσει τις κλινικές ενδείξεις και μετά από ενδελεχή ανασκόπηση ξεχωριστά κάθε περιστατικού. Σε περίπτωση άλγους, αιμόρροιας/αιμορραγίας σε έδαφος τοπικά προχωρημένης πυελικής νόσου, η κλασματοποιημένη ακτινοθεραπεία θα πρέπει να εξετάζεται ως παρηγορική θεραπεία [23,24].

Η χρήση παρηγορικής συνδυασμένης χημειοθεραπείας (ταξάνη/πακλιταξέλη) με ή χωρίς bevacizumab, ενδείκνυται σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ασθενών και όπου το υπαγορεύει η συνολική κλινική κατάσταση, η συνοσηρότητα και η εκτίμηση οφέλους αυτής ως προς την ανακουφιστική φροντίδα των ασθενών [25].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world. J Clin Oncol. 2006;24(14):2137-2150. doi:10.1200/JCO.2005.05.2308
2. Egemen D, Cheung LC, Chen X, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. J Low Genit Tract Dis. 2020;24(2):132-143. doi:10.1097/LGT.0000000000000529
3. Olawaiye AB, Baker TP, Washington MK, Mutch DG. The new (Version 9) American Joint Committee on Cancer tumor, node, metastasis staging for cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2021 Jul;71(4):287-298. doi: 10.3322/caac.21663. Epub 2021 Mar 30.
4. Berek JS, Matsuo K, Grubbs BH, et al. Multidisciplinary perspectives on newly revised 2018 FIGO staging of cancer of the cervix uteri. J Gynecol Oncol. 2019;30(2):e40
5. Corrigendum to "Revised FIGO staging for carcinoma of the cervix uteri" [Int J Gynecol Obstet 145(2019) 129-135]. Int J Gynaecol Obstet 2019; 147:279.
6. Huang H, Feng YL, Wan T, et al. Effectiveness of Sequential Chemoradiation vs Concurrent Chemoradiation or Radiation Alone in Adjuvant Treatment After Hysterectomy for Cervical Cancer: The STARS Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2021; 7:361.
7. Association of Tumor Site With the Prognosis and Immunogenomic Landscape of Human Papillomavirus-Related Head and Neck and Cervical Cancers. Zhu G, Amin N, Herberg ME, Maroun CA, Wang H, Guller M, Gourin CG, Rooper LM, Vosler PS, Tan M, D'Souza G, Koch WM, Eisele DW, Seiwert TY, Fakhry C, Pardoll DM, Mandal R JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022;148(1):70.
8. Gizzo S, Ancona E, Saccardi C, et al. Radical trachelectomy: the first step of fertility preservation in young women with cervical cancer (Review). Oncol Rep. 2013;30(6):2545-2554
9. Zhang Q, Li W, Kanis MJ, et al. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017;8(28):46580-46592.
10. Ramirez PT, Pareja R, Rendón GJ, Millan C, Frumovitz M, Schmeler KM. Management of low-risk early-stage cervical cancer: should conization, simple trachelectomy, or simple hysterectomy replace radical surgery as the new standard of care?. Gynecol Oncol. 2014;132(1):254-259.
11. Fachini AMD, Zuliani AC, Sarian LO, Teixeira JC, Esteves SCB, da Costa Machado H, Zeferino LC. Long-term outcomes of concomitant cisplatin plus radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with stage IIIB squamous cervical cancer: A randomized controlled trial. Gynecol Oncol. 2021 Feb;160(2):379-383. doi: 10.1016/j.ygyno.2020.11.029.

12. Lorusso D. et al. Pembrolizumab plus chemoradiotherapy for high-risk locally advanced cervical cancer: The randomized, double-blind, phase 3 ENGOT-cx11/GOG-3047/KEYNOTE-A18 study. Presented at ESMO 2023.

13. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Sarris K et al. Combinationofifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix: a phaseIIstudy of the Hellenic Cooperative Oncology Group.GynecolOncol. 2002; 85: 476.

14. Zanetta G, Fei F, Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. Semin Oncol. 2000; 27 (suppl 1): 23

15. Park, DC, Kim, JH, Lew, YO, et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. Gynecol Oncol 2004; 92:59.

16. Sit, AS, Kelley, JL, Gallion, HH, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. Cancer Invest 2004; 22: 368

17. Tewari KS1, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer.N Engl J Med. 2014;370(8):734-43. Keytruda FDA prescribing Information _ last accessed on 18 Jun 2020

18. Colombo N, Dubot C, Lorusso D et al. Pembrolizumab for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1856-1867

19. Chung HC, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. Journal of Clincal Oncology. 2019;37(17):1470-1478.

20. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab in Advanced, Programmed Death Ligand 1–Positive Cervical Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Trial [published online November 2, 2017]. J Clin Oncol. 2017;36:4035-4041. doi: 10.1200/JCO.2017.74.5471.

21. Pembrolizumab injection. United States Prescribing Information. US NationalLibraryofMedicine.https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_ docs/label/2020/125514s071s090lbl.pdf

22. Oakin A, et al., Eur J Cancer. 2025 Feb 5:216:115146. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: Final analysis of overall survival in the phase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 trial .

23. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, Miller A, de Melo AC, Kim HS, Kim YM, Lisyanskaya A, Samouëlian V, Lorusso D, Damian F, Chang CL, Gotovkin EA, Takahashi S, Ramone D, Pikiel J, Maćkowiak-Matejczyk B, Guerra Alía EM, Colombo N, Makarova Y, Rischin D, Lheureux S, Hasegawa K, Fujiwara K, Li J, Jamil S, Jankovic V, Chen CI, Seebach F, Weinreich DM, Yancopoulos GD, Lowy I, Mathias M, Fury MG, Oaknin A; Investigators for GOG Protocol 3016 and ENGOT Protocol En-Cx9. Survival with Cemiplimab in Recurrent Cervical Cancer. N Engl J Med. 2022 Feb 10;386(6):544-555.

24. Luc van Lonkhuijzen, Gillian Thomas, Palliative radiotherapy for cervical carcinoma, a systematic review,Radiotherapy and Oncology, Volume 98, Issue3,2011, doi: science direct/article/pii/S0167814011000247

25. Cibula D, Pötter R, Planchamp F, et alThe European Society of Gynaecological Oncology/European Society for Radiotherapy and Oncology/European Society of Pathology Guidelines for the Management of Patients With Cervical Cancer International Journal of Gynecologic Cancer 2018;28:641-655.

26. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58. PMID: 37870536; PMCID: PMC10730032.

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

C34, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο συχνότερος καρκίνος και η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Παγκοσμίως ευθύνεται για το θάνατο 600-700.000 ασθενών ετησίως, αριθμό μεγαλύτερο από τους θανάτους των καρκίνων μαστού, προστάτη και εντέρου αθροιστικά. Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο (μικροκυτταρικός, στο 20% των περιπτώσεων και μη-μικροκυτταρικός). Ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) αποτελεί ετερογενή ομάδα που απαρτίζεται από νεοπλάσματα διαφορετικού ιστολογικού υπότυπου. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο ιστολογικός υπότυπος (π.χ. αδενοκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα) πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επίσης, οι εξελίξεις στην κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη νεοπλασία και η ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν αυτούς τους μηχανισμούς καθιστά επιβεβλημένη τη μοριακή ανάλυση του όγκου πριν από τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η πρόγνωση καθορίζεται κυρίως από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

Α. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΚΠ)

Α1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

- Η θεραπεία εκλογής του ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου είναι η **ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία**.
- Η **ακτινοθεραπεία** θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με τη χορήγηση χημειοθεραπείας και να ξεκινάει με τον πρώτο ή δεύτερο κύκλο χημειοθεραπείας.
- Το προτεινόμενο **σχήμα χημειοθεραπείας** κατά την ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία είναι ο συνδυασμός **cisplatin/etoposide** χωρίς ελάττωση δόσεων παρά μόνο μετά την εμφάνιση τοξικότητας .
- Το anti-PD-L1 αντίσωμα **durvalumab** έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία παγίωσης για έως και 24 μήνες, σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά το πέρας της προαναφερόμενης ταυτόχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης ADRIATIC στην οποία η θεραπεία παγίωσης με durvalumab αύξησε τη διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών στους 55.9 μήνες έναντι 33.4 μηνών στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου (HR 0.73, 95% CI 0.57–0.93).
- Η **χειρουργική εξαίρεση της νόσου** έχει θέση ως αρχική θεραπεία μόνο σε ενδελεχώς τεκμηριωμένη νόσο σταδίου I, και σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς σταδίων II-IIIA μετά από εισαγωγική θεραπεία.

Α2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

- Η **χημειοθεραπεία** παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου.
- Η προσθήκη του anti-PD-L1 αντισώματος **atezolizumab** στον συνδυασμό χημειοθεραπείας με **carboplatin και etoposide** για 4 κύκλους, και η συνέχιση του ως θεραπεία συντήρησης μέχρι την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, φάνηκε ότι αυξάνει την διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών κατά 2 μήνες [12.3 έναντι 10.3 μηνών, HR 0.70, 95% CI 0.54-0.91) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Στο ASCO 2025 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης IMForte με βάση την οποία η προσθήκη του lurbinectedin στην θεραπεία συντήρησης με atezolizumab οδήγησε σε σημαντική παράταση του διαστήματος μέχρι την επιδείνωση της νόσου αλλά και της συνολικής επιβίωσης, με όφελος κοντά στους 3 μήνες. Επισημαίνεται ότι ο συνδυασμός απαιτούσε καλή γενική κατάσταση των ασθενών (PS: 0/1) και η μελέτη δεν περιελάμβανε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις λόγω της χαμηλής διεισδυτικότητας του lurbinectedin στο κεντρικό νευρικό σύστημα.
- Η προσθήκη του anti-PD-L1 αντισώματος **durvalumab** στον **συνδυασμό πλατινούχου-ετοποσίδης** (cispalatin /carboplatin) έδειξε όφελος συνολικής επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας μόνο. Η πλέον επικαιροποιημένη ανάλυση της μελέτης CASPIAN με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 39.4 μήνες και ωριμότητα δεδομένων 86% έδειξε ότι το durvalumab σε συνδυασμό με 4 κύκλους πλατινούχου-ετοποσίδης και ακολούθως συντήρηση με durvalumab αύξησε την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με 6 κύκλους χημειοθεραπείας (12.9 έναντι 10.5 μηνών; HR 0.75, 95% CI 0.62-0.9). Περίπου τα τρία τέταρτα των ασθενών είχαν πάρει καρβοπλατίνα. Το ποσοστό επιβίωσης στους 36 μήνες ήταν 17.6% για το σκέλος του Durvalumab έναντι 5.8% του συγκριτικού σκέλους.
- Η προσθήκη του anti-PD1 αντισώματος **serplulimab** στον συνδυασμό χημειοθεραπείας **με carboplatin και etoposide** για 4 κύκλους, και η συνέχιση του ως θεραπεία συντήρησης μέχρι την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, φάνηκε ότι αυξάνει την διάμεση συνολική επιβίωση των ασθενών κατά 4.7 μήνες [15.8 έναντι 11.1 μηνών, stratified HR 0.60, 95% CI 0.49–0.73) συγκριτικά με εικονικό φάρμακο. Η έγκριση του serplulimab βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης ASTRUM-005, στην οποία η προσθήκη του serplulimab στην χημειοθεραπεία με carboplatin και etoposide για 4 κύκλους, και η συνέχιση του ως θεραπεία συντήρησης, αύξησε επίσης το διάστημα μέχρι την επιδείνωση της νόσου (5.8 έναντι 4.3 μηνών, stratified HR 0.47, 95% CI 0.38–0.57).
- Για ***ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν atezolizumab ή durvalumab ή serplulimab***, χορηγείται ο συνδυασμός **Cisplatin ή Carboplatin και Etoposide** για 4-6 κύκλους.
- Η **cisplatin** επιτυγχάνει οριακά μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης σε σχέση με την carboplatin, όμως η συνολική επιβίωση είναι όμοια. Οι δύο συνδυασμοί παρουσιάζουν διαφορετικό φάσμα τοξικοτήτων.
- Η προσθήκη και άλλων φαρμάκων, η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας και η εναλλάξ χορήγηση σχημάτων χωρίς διασταυρούμενη αντίσταση, δεν οδήγησαν σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης.
- Ηλικιωμένοι ασθενείς με ΜΚΠ και καλή γενική κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως οι νεότεροι ασθενείς.

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα περιορισμένης νόσου</u>

1. **Cisplatin** 60-80 mg/m^2, ημέρα 1 **+ Etoposide** 100-120 mg/m^2, μέρες 1-3, IV
   Κύκλοι 21 ημερών, για 4-6 κύκλους

2. **Carboplatin** AUC 5-6 ημέρα 1 **+ Etoposide** 100-120 mg/m^2, ημέρα 1-3,
   IV Κύκλοι 21 ημερών, για 4-6 κύκλους

3. **Durvalumab** 1500 mg, ημέρα 1
   κάθε 28 ημέρες για έως και 24 μήνες,
   σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα εκτεταμένης νόσου</u>

1. **Carboplatin** AUC 5, ημέρα 1 **+ Etoposide** 100 mg/m^2, ημέρες 1-3, IV **+ Atezolizumab** 1200 mg, ημέρα 1
   Κύκλοι 21 ημερών για 4 κύκλους
   και κατόπιν ***θεραπεία συντήρησης*** με:
   - **Atezolizumab** 1200 mg, ημέρα 1, **ή**
   - **Lurbinectedin** 3.2 mg/m^2 IV ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες, μέχρι την εμφάνιση προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας **σε συνδυασμό με Atezolizumab** 1200 mg, ημέρα 1.

Σημείωση. *Το atezolizumab πρέπει να χορηγείται πρώτο, όταν συγχορηγείται την ίδια ημέρα με τη lurbinectedin*

2. **Carboplatin** AUC 5-6 **ή Cisplatin** 75-80 mg/m^2, ημέρα 1 **+ Etoposide** 80-100 mg/m^2, ημέρες 1-3 **+ Durvalumab** 1500 mg, ημέρα 1
   Κύκλοι 21 ημερών για 4 κύκλους και κατόπιν ***θεραπεία συντήρησης*** με **Durvalumab** 1500 mg, ημέρα 1 κάθε 28 μέρες έως την εμφάνιση προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

3. **Carboplatin** AUC 5, ημέρα 1 **+ Etoposide** 100 mg/m^2, ημέρες 1-3, IV **+ Serplulimab** 4.5 mg/kg, ημέρα 1
   Κύκλοι 21 ημερών για 4 κύκλους και κατόπιν ***θεραπεία συντήρησης*** με **Serplulimab** 4.5 mg/kg, ημέρα 1 κάθε 21 μέρες έως την εμφάνιση προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

4. **Cisplatin** 75-80 mg/m^2, ημέρα 1**+ Etoposide** 80-100 mg/m^2, ημέρες 1-3 IV
   Κύκλοι 21 ημερών για 4-6 κύκλους

5. **Carboplatin** AUC5-6, ημέρα 1 **+ Etoposide** 100 mg/m^2, ημέρες 1-3 IV
   Κύκλοι 21 ημερών για 4-6 κύκλους

Σημείωση. *Στους ασθενείς με νόσο περιορισμένου με πλήρη ή μερική ύφεση μετά το πέρας της χημειοθεραπείας συστήνεται προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου. Σε ασθενείς εκτεταμένου σταδίου επιλέγεται είτε προφυλακτική ακτινοθεραπεία είτε παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία*

Α3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΓΕΝΕΣΤΕΡΩΝ ΓΡΑΜΜΩΝ

- Σε ***υποτροπή της νόσου σε διάστημα > 6 μηνών*** (late relapse) μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου σχήμα ίδιο με αυτό της πρώτης γραμμής και μάλιστα ο συνδυασμός **ετοποσίδης/καρβοπλατίνης** φαίνεται να υπερτερεί της τοποτεκάνης σε αυτούς τους ασθενείς σε ότι αφορά το διάστημα μέχρι την πρόοδο της νόσου αλλά όχι την συνολική επιβίωση.
- Σε ***υποτροπή της νόσου σε διάστημα >90 ημερών*** (sensitive relapse), η **τοποτεκάνη** έχει δείξει όφελος σε σχέση με ανακουφιστική φροντίδα μόνο (O' Brien et al) καθώς και ισοδυναμία με τη χορήγηση CAV αλλά με καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων. Η χορήγηση τοποτεκάνης από του στόματος παρουσιάζει όμοια δραστικότητα και τοξικότητα με την ενδοφλέβια μορφή του φαρμάκου.
- Σε **υποτροπή της νόσου σε διάστημα <90 ημερών** (resistant relapse) **ή σε εξαρχής ανθεκτική νόσο** (refractory) μπορεί να χορηγηθεί **paclitaxel ή per os etoposide**.
- Ο T-cell engager **Tarlatamab** σε δόση 10 mg χορηγούμενο ανά δυο εβδομάδες σε ασθενείς που εμφάνισαν επιδείνωση της νόσου μετά από πλατινούχο χημειοθεραπεία με ή χωρίς ανοσοθεραπεία, συγκρινόμενο με κλασσική χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής (Topotecan, Lurbinectedin, Amrubicin), έδειξε σημαντικό όφελος στην συνολική επιβίωση στην μελέτη φάσης 3 DeLLphi-304 που ανακοινώθηκε στο ASCO του 2025. Οι ασθενείς που έλαβαν Tarlatamab είχαν διάμεση συνολική επιβίωση 13.6 μήνες από την έναρξη της θεραπείας δεύτερη γραμμής σε σχέση με 8.3 μήνες για τους ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία και το φάρμακο είναι εγκεκριμένο από τον EMA από το Μάρτιο 2026. Η χορήγηση του Tarlatamab συνδέεται με την πιθανότητα εμφάνισης CRS και ICANS και για αυτό τον λόγο πρέπει να χορηγείται από Ιατρικό προσωπικό έμπειρο στην διαχείριση των παρενεργειών από T-cell engagers και να υπάρχει δυνατότητα κάλυψης από ΜΕΘ κατ'ελάχιστο για τις δυο πρώτες χορηγήσεις του φαρμάκου.
- Η **lurbinectedin** έχει λάβει *έγκριση από το FDA* ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στον ΜΚΠ σε ασθενείς που έχουν αποτύχει κατά ή μετά από πλατινούχο χημειοθεραπεία. Επίσης έχει οριστεί ως ορφανό φάρμακο από τον EMA για τη θεραπεία του μικροκυτταρικού καρκινώματος. Η έγκριση χορηγήθηκε με βάση τις κλινικά σημαντικές αντικειμενικές ανταποκρίσεις, τη διάρκεια απόκρισης και το προφίλ ασφάλειας που παρατηρήθηκε σε μια πολυκεντρική, ανοιχτή, πολυκεντρική κλινική δοκιμή Β-005, σε ασθενείς με προχωρημένους συμπαγείς όγκους. Η δοκιμή περιελάμβανε μια ομάδα 105 ασθενών με μεταστατικό ΜΚΠ οι οποίοι είχαν εξέλιξη της νόσου ή μετά από χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και παρουσίασαν αντικειμενική ανταπόκριση 35% [95% (CI): 26-45], με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 5,3 (95% CI: 4,1-6,4) μήνες.

1. **Topotecan** 1.5 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV
   ή Topotecan 2.3 mg/m^2, ημέρες 1-5, P.O.
   Κάθε 21 ημέρες

2. **Cyclophosphamide** 1000 mg/m^2, IV **+ Adriamycin** 45 mg/m^2, IV **+ Vincristin** 1.4 mg/m^2, IV
   Κύκλοι 21 ημερών

3. **Tarlatamab,** ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ES-SCLC οι οποίοι χρήζουν συστηματικής θεραπείας μετά από εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά τη λήψη χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα ως θεραπείας πρώτης γραμμής
   Αρχική δόση 1 mg την ημέρα 1, ακολουθούμενη από δόσεις 10 mg τις ημέρες 8 και 15 και στη συνέχεια κάθε 2 εβδομάδες

Σημείωση 1. *Είναι πολύ σημαντική η ενθάρρυνση των ασθενών με υποτροπιάζοντα ΜΚΠ για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα.*
Σημείωση 2. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να λάβουν* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.*

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΩΝ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

- Η irinotecan δεν έχει έγκριση για χρήση στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ωστόσο, τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός **irinotecan/cisplatin** δίνει ισοδύναμα αποτελέσματα με τον συνδυασμό EP/EC και προτείνεται ως αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία.
- **Cisplatin** 80 mg/m^2, ημέρα 1, IV **+ Irinotecan*** 65 mg/m^2, μέρες 1, 8, 14, IV
  Κύκλοι των 28 ημερών για 4-6 κύκλους
- **Cisplatin** 30 mg/m^2 IV + **Irinotecan*** 65 mg/m^2 IV, ημέρες 1, 8,
  Κύκλοι των 21 ημερών για 4-6 κύκλους
- **Cisplatin** 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV **+ Irinotecan*** 60 mg/m^2, μέρες 1, 8, 14, IV
  Κύκλοι των 28 ημερών για 4-6 κύκλους
- **Carboplatin** AUC 5, ημέρα 1, IV **+ Irinotecan** 50 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, IV
- **Lurbinectedin** 3.2 mg/m^2 IV ημέρα 1
  κάθε 21 ημέρες (*έγκριση από τον FDA, σε αποτυχία κατά ή μετά από πλατινούχο χημειοθεραπεία*)

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες
  Μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. Cancer. 2002;95(7):1528.
2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. N Engl J Med. 1992;327(23):1618.
3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. J Clin Oncol. 2002;20(14):3054.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sclc.pdf
5. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. J Clin Oncol. 1997;15(3):893.
6. Murray N, Coy P, Pater JL et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol. 1993;11(2):336.
7. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. J Natl Cancer Inst. 1991;83(12):855.
8. Spiro SG, James LE, Rudd RM et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. J Clin Oncol. 2006;24(24):3823.
9. Cheng Y, Spigel D, Cho BC et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2024;391:1313-1327.
10. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2003
11. Horn L, Mansfield A, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. N Eng J Med. 2018;379:2220-2229.
12. Paz-Ares Luis, Borghaei H, Liu S, et al. Efficacy and safety of first-line maintenance therapy with lurbinectedin plus atezolizumab in extensive-stage small-cell lung cancer (IMforte): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. The Lancet, Volume 405, Issue 10495, 2129 – 2143.
13. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a

randomized phase III trial with 5 years' follow-up. J Clin Oncol. 2002;20(24):4665

14. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, et al; CASPIAN investigators. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):51-65. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30539-8. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33285097.]

15. Cheng Y, Han L, Wu L, et al. Serplulimab versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for extensive-stage small-cell lung cancer: Efficacy and safety from the end-of-study analysis of the international phase 3 ASTRUM-005 study. J Clin Oncol 43, 8093-8093(2025). DOI:10.1200/JCO.2025.43.16_suppl.8093.

16. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. Ann Oncol. 1994;5(7):601.

17. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. J Clin Oncol. 2012;30(14):1692.

18. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2001;12(4):463.

19. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ S et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. Ann Oncol. 2002;13(1):95.

20. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE et al. Standard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. J Clin Oncol. 2002;20(19):3947.

21. Baka S, Agelaki S, Kotsakis A et al. Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. Anticancer Res. 2010;30(7):3031.

22. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. J Clin Oncol. 2005;23(3):569.

23. Garassino MC, Torri V, Michetti G et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-

line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. Lung Cancer. 2011 Jun;72(3):378-83.

24. Baize N, Monnet I, Greillier L et al; Groupe Français de Pneumo-Cancérologie 01–13 investigators. Carboplatin plus etoposide versus topotecan as second-line treatment for patients with sensitive relapsed small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1224-1233. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30461-7. PMID: 32888454.

25. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(34):5441.

26. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 1999;17(2):658.

27. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2007;25(15):2086.

28. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. Anticancer Res. 2006 Jan;26(1B):777-81.

29. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. Semin Oncol. 1990;17(1 Suppl 2):32.

30. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as second-line treatment for patients with small-cell lung cancer: a single-arm, open-label, phase 2 basket trial. Lancet Oncol. 2020 May;21(5):645-654. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1. Epub 2020 Mar 27. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553. PMID: 32224306.

31. Mountzios G, Sun L, Cho BC et al. Tarlatamab in small-cell lung cancer after platinum-based chemotherapy. N Engl J Med. 2025;392(23):[Epub ahead of print]. doi:10.1056/NEJMoa2502099.

32. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. J Clin Oncol. 2006;24(13):2038-2043

33. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. Ann Oncol. 2010;21(9):1810.

34. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2002;346(2):85-91.

35. Liu et al. Five-Year Survival in Patients with ES-SCLC Treated with Atezolizumab in IMpower133: IMbrella A Extension Study Results, WCLC 2023

36. Liu SV, et al. J Clin Oncol 2021; 39:619-30

37. Zhang and Cheng. Front Oncol 2023;12:1142081

38. Arriola et al. JTO Clin Res Rep 2022;3:100266

39. Schabath MB, et al. Lung Cancer 2014;86:14-21

Β. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Β1. ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ (NEOADJUVANT) – ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ (PERIOPERATIVE) ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Τον Ιούνιο του 2023, ο ΕΜΑ ενέκρινε το **nivolumab** σε συνδυασμό **με χημειοθεραπεία** με βάση την πλατίνα για τη ***νεοεπικουρική θεραπεία του εξαιρέσιμου ΜΜΚΠ με υψηλό κίνδυνο υποτροπής***, σε ενήλικες ασθενείς των οποίων οι όγκοι έχουν έκφραση του ***PD-L1 ≥ 1%.*** Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nivolumab σε συνδυασμό με πλατινούχο χημειοθεραπεία για 3 κύκλους αξιολογήθηκαν σε μία φάσης 3, τυχαιοποιημένη, ανοικτή μελέτη, την Checkmate 816. Η μελέτη περιελάμβανε ασθενείς με λειτουργική κατάσταση κατά ECOG 0 ή 1, μετρήσιμη νόσο (βάσει των κριτηρίων RECIST έκδοση 1.1), των οποίων οι όγκοι ήταν χειρουργικά εξαιρέσιμοι, με ιστολογικά επιβεβαιωμένο ΜΜΚΠ σταδίου ΙΒ (≥ 4 cm), ΙΙ ή ΙΙΙΑ [σύμφωνα με τα κριτήρια σταδιοποίησης της 7ης έκδοσης της Αμερικανικής Κοινής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC)/Ένωσης για το Διεθνή Έλεγχο του Καρκίνου (UICC)] και αρνητικό έλεγχο για EGFR, ALK. Με μια διάμεση παρακολούθηση τους 41.4 μήνες, το ποσοστό ανταπόκρισης pCR ήταν 32.6% στο σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 2.2% στο σκέλος της χημειοθεραπείας (διαφορά του pCR: 30.3%). Στο ASCO 2025 ανακοινώθηκαν τα επικαιροποιημένα δεδομένα 5ετούς ανάλυσης, όπου η διάμεση EFS ήταν 59.6 μήνες για το σκέλος του nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και 26.7 μήνες στο σκέλος της χημειοθεραπείας (HR: 0.68, 95% CI: 0.51 – 0.91). Το HR για την OS ήταν 0.72 (95% CI: 0.52 – 0.998) για το nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας, με το 65% των ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν στον υπό μελέτη συνδυασμό να παραμένουν εν ζωή στην 5ετία έναντι 55% όσων έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Για τους ασθενείς με χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ [σταδίου ΙΙ, ΙΙΙΑ, ή ΙΙΙΒ (N2) σύμφωνα με την 8η έκδοση **UICC**/AJCC] εγκρίθηκε από τον ΕΜΑ τον Μάρτιο του 2024 η περιεγχειρητική θεραπεία του **pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** με βάση την πλατίνα ως νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με pembrolizumab μετά το χειρουργείο, ***ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1 βιοδείκτη***. Η ένδειξη αυτή βασίστηκε στη μελέτη KEYNOTE-671, η οποία κατέδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση με μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 27% [HR: 0.73 (95% CI: 0.58 – 0.92)].

Εντός του 2025 δύο ακόμη εγκρίσεις ήρθαν να προστεθούν στη θεραπευτική φαρέτρα διαχείρισης ασθενών με εξαιρέσιμο ΜΜΚΠ στο perioperative setting. Πιο συγκεκριμένα, τον Απρίλιο του 2025 εγκρίθηκε ο συνδυασμός **durvalumab με πλατινούχο χημειοθεραπεία** προεγχειρητικά και ακολούθως durvalumab μονοθεραπεία μετεχγειρητικά σε ***ασθενείς σταδίου ΙΙΑ – ΙΙΙΒ (N2)*** βάσει της 8ης έκδοσης UICC/AJCC, με βάση τα θετικά αποτελέσματα της διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης κλινικής μελέτης AEGEAN. Η προσθήκη του Durvalumab στην νεοεπικουρική πλατινούχο χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με ποσοστά ανταπόκρισης pCR της τάξεως του 17.2% έναντι 4.3% με τη χημειοθεραπεία, ενώ η διάμεση EFS δεν επετεύχθη για το σκέλος του durvalumab συνδυαστικά με χημειοθεραπεία όταν για το σκέλος της χημειοθεραπείας ήταν 30.0 μήνες στο σκέλος της χημειοθεραπείας (HR: 0.69).

Τον Μάϊο του 2025 ακολούθησε η έγκριση του συνδυασμού **nivolumab με πλατινούχο χημειοθεραπεία** ως

νεοεπικουρική θεραπεία ακολουθούμενη από τη μονοθεραπεία nivolumab ως επικουρική θεραπεία σε ***ασθενείς σταδίου IIA – IIIB (N2)*** βάσει της 8ης έκδοσης UICC/AJCC, στηριζόμενη στη μελέτη CheckMate 77T που ανέδειξε όφελος στο EFS διάστημα από την περιεγχειρητική χορήγηση του nivolumab [46.6 μήνες έναντι 16.9 μηνών, HR: 0.61 (95% CI: 0.46 – 0.80)]. Τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση των δύο αυτών μελετών (AEGEAN, CheckMate 77T) παραμένουν ανώριμα.

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα neoadjuvant/perioperative θεραπείας</u>

1. Επί ***PD-L1 TPS ≥1%:*** **Nivolumab** 360 mg IV **+ πλατινούχος χημειοθεραπεία** IV κάθε 21 ημέρες για 3 κύκλους
2. ***Ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1***: **Pembrolizumab** 200 mg IV **+ πλατινούχος χημειοθεραπεία** IV κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με pembrolizumab 200 mg IV κάθε 21 ημέρες μετά το χειρουργείο για έως και 13 κύκλους
3. ***Ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1***: **Durvalumab** 1500 mg IV **+ πλατινούχος χημειοθεραπεία** IV κάθε <u>21 ημέρες</u> για 4 κύκλους προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με durvulumab 1500 mg IV κάθε <u>28 ημέρες</u> μετά το χειρουργείο για 12 κύκλους
4. **Ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1**: **Nivolumab** 360 mg IV **+ πλατινούχος χημειοθεραπεία** IV κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους προεγχειρητικά, ακολουθούμενη από μονοθεραπεία με Nivolumab 480 mg IV κάθε 28 ημέρες για 1 έτος

Β2. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η συμπληρωματική θεραπεία με **πλατινούχες διπλέττες** προσφέρει απόλυτο όφελος 5-ετούς επιβίωσης 4%– 5% σε ασθενείς με νόσο N1, N2 [4]. Τα περισσότερα δεδομένα προέρχονται από τον συνδυασμό vinorelbine/cisplatin. Νεότεροι παράγοντες όπως οι docetaxel, gemcitabine ή pemetrexed έχουν επίσης παραπλήσια δραστικότητα. Στις περισσότερες μελέτες, η χημειοθεραπεία άρχιζε εντός 6 εβδομάδων μετά την χειρουργική εξαίρεση της νόσου, όμως μια πρόσφατη ανάλυση από το National Cancer Database έδειξε παρόμοιο όφελος και για τους ασθενείς με μεγαλύτερο μεσοδιάστημα μεταξύ του χειρουργείου και της χημειοθεραπείας.

- Η απόφαση για χημειοθεραπεία πρέπει να λαμβάνεται με βάση παράγοντες όπως η προϋπάρχουσα συννοσηρότητα, ο χρόνος που έχει παρέλθει από τη χειρουργική εξαίρεση της νόσου και η μετεγχειρητική ανάρρωση του ασθενούς.
- Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ σταδίου II-IIIA προσφέρει σημαντικό όφελος στο ελεύθερο νόσου διάστημα και την συνολική επιβίωση σε σχέση με την παρακολούθηση.
- Στο στάδιο IB το όφελος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στη συνολική επιβίωση δεν είναι τεκμηριωμένο, μπορεί όμως να συσταθεί σε ασθενείς με όγκους >4 cm.
- Η **επικουρική χημειοθεραπεία** συνιστάται για ορισμένους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC) σταδίου IB, ιδιαίτερα για εκείνους ***με παράγοντες υψηλού κινδύνου όπως φτωχή***

διαφοροποίηση, αγγειακή διήθηση ή σπλαχνική υπεζωκοτική διήθηση, για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής. Σε μία μετα-ανάλυση συμπεριλήφθηκαν συνολικά 13 τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές ή μελέτες κοόρτης που περιελάμβαναν 19.442 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης έδειξαν ότι η μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα σταδίου ΙΒ είχε καλύτερη συνολική επιβίωση (odds ratio [OR] = 1,25, με διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] 1,19–1,31, P < ,00001) και επιβίωση χωρίς νόσο ή επιβίωση χωρίς υποτροπή (OR = 1,57, 95% CI 1,3–1,9, P < ,00001) σε σύγκριση με την ομάδα παρατήρησης. Το ποσοστό 4ετούς επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία ήταν καλύτερο από την ομάδα παρατήρησης (OR = 1,52, 95% CI 1,05–2,18, P = ,03). ενώ το ποσοστό 8ετούς επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν μετεγχειρητική επικουρική χημειοθεραπεία (OR = 1,5, 95% CI 0,94–2,4, P = 0,09) ήταν συγκρίσιμο με την ομάδα παρατήρησης [173].

- Οι **πλατινούχες διπλέττες** αποτελούν τη συνιστώμενη θεραπεία. Ο συνδυασμός vinorelbine/cisplatin αποτελεί το σχήμα που έχει μελετηθεί περισσότερο. Άλλοι συνηθισμένοι συνδυασμοί με βάση την πλατίνα περιλαμβάνουν την σισπλατίνη με την ετοποσίδη, την γεμσιταβίνη ή την δοκεταξέλη, με συγκεκριμένες επιλογές φαρμάκων που μερικές φορές εξαρτώνται από την ιστολογία του καρκίνου (π.χ., η πεμετρεξίδη προτιμάται για τον μη πλακώδη καρκίνο του πνεύμονα). Το σχήμα χορηγείται συνήθως για τέσσερις κύκλους, ξεκινώντας 4 έως 8 εβδομάδες μετά την επέμβαση [4].
- Πιο αμφιλεγόμενη μπορεί να είναι η υποκατάσταση της σισπλατίνης με καρβοπλατίνη σε αυτό το πλαίσιο, καθώς η μόνη αναφερόμενη δοκιμή ήταν αρνητική [9]. Παρ 'όλα αυτά, ορισμένοι συγγραφείς θα αποδέχονταν ένα σχήμα καρβοπλατίνης-πακλιταξέλης ή καρβοπλατίνας-πεμετρεξιδης(σε αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα) ως έγκυρη επιλογή για τους ασθενείς με συννοσηρότητες ή που δεν μπορούν να ανεχθούν τη σισπλατίνη (33).
- Το **osimertinib** 80 mg ημερησίως για 3 έτη με ή χωρίς προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία έχει λάβει έγκριση από τον ΕΜΑ ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ των οποίων οι όγκοι φέρουν ***μεταλλάξεις EGFR (απαλοιφή εξονίου 19 ή σημειακή μετάλλαξη L858R εξονίου 21)*** μετά την πλήρη χειρουργική εξαίρεση του όγκου και τη χρήση επικυρωμένης διαγνωστικής μεθόδου. Σύμφωνα με την τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη ADAURA, σε ασθενείς με χειρουργημένο ΜΜΚΠ σταδίων ΙΒ – ΙΙΙΑ, το osimertinib μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου από τη νόσο [HR: 0.17 99.06% CI: 0.11, 0.26; <0.0001 για ασθενείς σταδίων II-IIIA (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) και HR: 0.20 99.06% CI: 0.14, 0.30; <0.0001, για το σύνολο των ασθενών της μελέτης (δευτερεύον καταληκτικό σημείο)]. Στην επικαιροποιημένη ανάλυση της μελέτης του φαρμάκου, η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (DFS) στο σκέλος του osimertinib ήταν 65,8 μήνες, ενώ στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου ήταν 28,1 μήνες (με hazard ratio [HR] 0,27· και διαστήματα εμπιστοσύνης 95% [CI] 0,21 έως 0,34). Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) δεν επιτεύχθηκε στο σκέλος του Osimertinib ή στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου, αλλά τα ποσοστά 5ετούς συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 88% και 78% αντίστοιχα (hazard ratio [HR] 0,49· 95% CI 0,34 έως 0,70). Επιπροσθέτως από την μελέτη φαίνεται σημαντική βελτίωση σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο (HR ήταν 0,36· 95% CI 0,23 έως 0,57) στο CNS-

specific DFS και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. (174)

- Το **atezolizumab** έχει λάβει έγκριση από τον EMA ως συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ ***σταδίου II-IIIA*** (με βάση το UICC/AJCC v7), των οποίων ο όγκος έχει ***έκφραση PD-L1*** στα καρκινικά κύτταρα ***≥ 50%,*** για χορήγηση έως ένα έτος μετά από χειρουργική εξαίρεση ακολούθως συμπληρωματικής θεραπείας με βάση την πλατίνα. Με βάση τη μελέτη Impower010, συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα σε ασθενείς που έλαβαν atezolizumab 1200 mg για 16 κύκλους ανά 3 εβδομάδες vs BSC (best supportive care)μετά από χειρουργείο και επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν το DFS και το διάμεσο DFS για την ομάδα που έλαβε atezolizumab δεν έχει ακόμα επιτευχθεί (95% CI: 36.1, NE), ενώ για το BSC ήταν 35.3 μήνες, με HR: 0.66 (95% CI: 0.50, 0.88; p=0.004). Στα επικαιροποιημένα στοιχεία της μελέτης με clinical cutoff (January 26, 2024), και stratied hazard ratios (HRs; 95%CI) τα αποτελέσματα για το DFS ήταν 0.85 (95% CI, 0.71 to 1.01; P5 .07) για τον intention-to-treat πληθυσμό (n5 1,005), και 0.83 (95% CI, 0.69 to 1.00) για τους all-randomized stage II-IIIA ασθενείς (n= 882), και 0.70 (95% CI, 0.55 to 0.91) για τους ασθενείς σταδίου II-IIIA με έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα (TC) ≥1% (n=476). Τα αποτελέσματα για την ολική επιβίωση βάσει HRs (95%CI) ήταν 0.97 (95% CI, 0.78 to 1.22), 0.94 (95% CI, 0.75 to 1.19), and 0.77 (95% CI, 0.56 to 1.06), αντιστοίχως. Για τους πληθυσμούς των ασθενών σταδίου II-IIIA με έκφραση στο PD-L1 TC ≥50% (n=229) τα αντίστοιχα hazard ratios ήταν 0.48 (95% CI, 0.32 to 0.72) για το DFS και 0.47 (95% CI, 0.28 to 0.77) για την ολική επιβίωση (OS). Επίσης δεν αναφέρθηκε τίποτα καινούργιο σχετικά με την ασφάλεια των ασθενών, ενώ διατηρήθηκε και η ποιότητα ζωής των ασθενών στο σκέλος της επικουρικής χορήγησης του atezolizumab. Η IMpower010 είναι η πρώτη μελέτη που ανέφερε αποτελέσματα επιβίωσης με παρακολούθηση για διάστημα ≥5 ετών και συνεχίζει να δείχνει το όφελος του φαρμάκου έναντι του BSC σκέλους των ασθενών μετά από επικουρική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με χειρουργημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σταδίου II-IIIA επιλεγμένο για PD-L1 status [175].
- Το **pembrolizumab** έλαβε έγκριση από τον EMA ως επικουρική μονοθεραπεία σε ασθενείς με ***υψηλό κίνδυνο υποτροπής [στάδιο IB (T2a ≥ 4 cm), II ή IIIA*** σύμφωνα με την 7η έκδοση της UICC/AJCC] έπειτα από πλήρη εξαίρεση και υποχρεωτική χορήγηση χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, ανεξαρτήτως της κατάστασης έκφρασης του PD-L1 στον όγκο. Η έγκριση βασίστηκε στη μελέτη KEYNOTE-091, στην οποία το pembrolizumab χορηγήθηκε στα 200 mg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς έως υποτροπής της νόσου τους, μη αποδεκτής τοξικότητας, ή για 1 έτος (18 δόσεις) και συγκρίθηκε με εικονικό φάρμακο. Για τον πληθυσμό της ένδειξης, παρατηρήθηκε μείωση του DFS κατά 27%, HR=0.73 (95% CI, 0.60–0.89), με το διάμεσο DFS να είναι στους 58.7 μήνες στο σκέλος του pembrolizumab και 34.9 μήνες για το σκέλος του placebo. Επίσης δεν αναφέρθηκε κάτι νέο σχετικά με την ασφάλεια και τις ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου για τους ασθενείς, ενώ διατηρήθηκε η ποιότητα ζωής τους στο σκέλος της επικουρικής χορήγησης του φαρμάκου. Επιπλέον κατά τον χρόνο της ενδιάμεσης ανάλυσης, τα αποτελέσματα της συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν ώριμα μόνο στο 42% του συνολικού πληθυσμού και δεν φάνηκε στατιστική σημαντικότητα στην επιβίωση των ασθενών της μέλετης με τα ως τώρα δεδομένα [176].
- Το **Alectinib** ως μονοθεραπεία στα 600 mg λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως, εως δυο χρονια,

ενδείκνυται ως επικουρική θεραπεία μετά από πλήρη εξαίρεση του όγκου για ενήλικες ασθενείς με ***ALK-θετικό*** ΜΜΚΠ με υψηλό κίνδυνο υποτροπής. Η αποτελεσματικότητα του Alectinib στην επικουρική θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό ΜΜΚΠ επιβεβαιώθηκε σε μια παγκόσμια τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης κλινική δοκιμή Φάσης III (ALINA). Το alectinib μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής ή θανάτου από τη νόσο [HR: 0,24 (95% CI: 0,13, 0,43, p<0.0001)] για ασθενείς σταδίων IB-IIIA (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) [168]. Οι επιλεγμένοι ασθενείς έπρεπε να έχουν εξαιρέσιμο στάδιο IB (όγκοι ≥ 4 cm) έως IIIA ΜΜΚΠ (σύμφωνα με την 7η έκδοση του AJCC) και αναδιατάξεις στο ALK. Συνολικά 257 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (1:1) για να λάβουν alectinib 600 mg από το στόμα δύο φορές την ημέρα ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μετά από εκτομή όγκου. Η μελέτη ήταν θετική για το πρωτεύον καταλυτικό σημείο της που ήταν που το DFS. Στα 4 έτη παρακολούθησης του φαρμάκου το ποσοστό συνολικής επιβίωσης (OS) ήταν 92,4% στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία. Ωστόσο, το 81,7% των ασθενών σε αυτό το σκέλος είχαν λάβει επακόλουθα αγωγή με αναστολέα ALK μετά την υποτροπή, συμπεριλαμβανομένου του 58,3% που έλαβαν Alectinib. Το HR την συνολική επιβίωση μεταξύ των 2 σκελών ήταν 0,40 (95% CI, 0,12-1,32). Επιπροσθέτως, το ποσοστό 4ετούς επιβίωσης χωρίς νόσο (DFS) ήταν 75,5% στο σκέλος των ασθενών που έλαβαν Alectinib σε σύγκριση με 47,0% στο σκέλος της χημειοθεραπείας, επίσης το διάμεσο DFS δεν ήταν μετρήσιμο για το Alectinib την στιγμή της παρουσίασης των αποτελεσμάτων(NE; 95% CI, NE-NE), ενώ ήταν 41,4 μηνών στο σκέλος της χημειοθεραπείας (95% CI, 30,6-NE), γεγονός που αντιπροσωπεύει μείωση κα΄τα 65% στον κίνδυνο υποτροπής της νόσου ή θανάτου (HR, 0,35; 95% CI, 0,23-0,54) [177].

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα adjuvant θεραπείας</u>

1. **Cisplatin** 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV **+ Vinorelbine** 30 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, 22, IV
   Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι (ANITA)

2. **Cisplatin** 50 mg/m^2, ημέρες 1, 8, IV **+ Vinorelbine** 25 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, 22, IV
   Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι (JBR-10)

3. **Cisplatin** 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV **+ Etoposide** 100 mg/m^2, ημέρες 1, 2, 3, IV
   Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι (IALT)

4. **Carboplatin** AUC6, ημέρα 1, IV **+ Paclitaxel** 200 mg/m^2, ημέρα 1, IV
   Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι (CALGB 9633)

5. **Cisplatin** 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV **+ Pemetrexed** 500 mg/m^2, ημέρα 1,
   IV
   Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι, προτιμώμενο σχήμα για τον ***μη-πλακώδη ιστολογικό υπότυπο***

6. **Cisplatin** 75 mg/m^2 , ημέρα 1, IV **+ Gemcitabine** 1250 mg/m^2, ημέρες 1,8, IV
   Κάθε 21 μέρες, 4 κύκλοι, προτιμώμενο σχήμα για τον ***πλακώδη ιστολογικό υπότυπο***

7. **Cisplatin** 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV **+ Taxotere** 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV
   Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι, προτιμώμενο σχήμα για τον ***πλακώδη ιστολογικό υπότυπο***

8. **Carboplatin** AUC 5 IV ημέρα 1, IV **plus gemcitabine** 1000 mg/m2 IV ημέρες 1 and 8 κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους ***σε ασθενείς με συννοσηρότητες ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη σισπλατίνη*** [178].

9. **Carboplatin** AUC 5, ημέρα 1, IV **+ Pemetrexed** 500 mg/m^2, ημέρα 1, IV
   Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι, προτιμώμενο σχήμα για τον ***μη-πλακώδη ιστολογικό υπότυπο σε ασθενείς με συννοσηρότητες ή σε ασθενείς που δεν μπορούν να ανεχθούν τη σισπλατίνη*** [179].

10. **Osimertinib** 80 mg/ημέρα p.o. για 3 έτη ή μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας (με ή χωρίς προηγούμενη επικουρική χημειοθεραπεία) σε ασθενείς με ***μεταλλάξεις EGFR***

11. **Atezolizumab** 1200 mg IV ανά 3 εβδομάδες ή 840 mg IV ανά 2 εβδομάδες ή 1680 mg IV ανά 4 εβδομάδες για 1 έτος (μετά από επικουρική θεραπεία με βάση την πλατίνα), σε ασθενείς με ***έκφραση PD-L1 ≥ 50% που δε φέρουν μοριακές αλλαγές EGFR ή ALK***

12. **Atezolizumab/hyaluronidase** 1875 mg/30,000 units (15 mL) **SC** ανά 3 εβδομάδες για συνολική χορήγηση 1 έτους, σε ασθενείς σταδίου II-IIIA NSCLC με ***έκφραση του βιοδείκτη PD-L1 ≥1% για την ένδειξη που βασίζεται στο FDA ή σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 ≥ 50% σύμφωνα με την ένδειξη της EMA*** και πάντοτε σε ασθενείς που ***δε φέρουν μοριακές στοχεύουσες μεταλλάξεις στο EGFR ή ALK***.

13. **Pembrolizumab** 200 mg IV ανά 3 εβδομάδες ή 400 mg IV ανά 6 εβδομάδες, έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή χρονικό διάστημα διάρκειας έως 1 έτους. Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

14. **Alectinib** 600 mg, δύο φορές ημερησίως από του στόματος (με το φαγητό) για δύο έτη ή έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Β3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ

Β.3.1. ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ

Σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο σταδίου IIIA, IIIB ή IIIC και καλή γενική κατάσταση, η ταυτόχρονη χήμειο-ακτινοθεραπεία υπερτερεί της ακτινοθεραπείας καθώς και της διαδοχικής χορήγησης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας.

Ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1≥1%, συστήνεται να λάβουν ανοσοθεραπεία με **Durvalumab *ως θεραπεία παγίωσης*** έως και 12 μήνες, εάν δεν εμφανίζουν πρόοδο νόσου μετά το πέρας της ριζικής χήμειο-ακτινοθεραπείας. Η προσθήκη του Durvalumab αύξησε το διάμεσο PFS στους 17.2 μήνες έναντι 5.2 μηνών του εικονικού φαρμάκου (μελέτη PACIFIC).

Για ασθενείς των οποίων οι όγκοι φέρουν ***μεταλλάξεις του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή/και L858R)*** συστήνεται η χορήγηση **osimertinib** 80 mg άπαξ ημερησίως, μετά από ριζική χήμειο-ακτινοθεραπεία, μέχρι πρόοδο νόσου. Η προσθήκη του osimertinib μείωσε τον κίνδυνο υποτροπής κατά 84% σε σχέση με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου, αυξάνοντας το διάμεσο PFS στους 39,1 μήνες έναντι 5,6 μηνών του εικονικού φαρμάκου (μελέτη LAURA).

Η ταυτόχρονη χήμειο-ακτινοθεραπεία συνοδεύεται από μεγαλύτερο ποσοστό οισοφαγίτιδας σε σχέση με τη διαδοχική χορήγηση. Η επιλογή των ασθενών είναι καθοριστικής σημασίας για την ανταπόκριση αλλά και την ανοχή στη χορηγούμενη θεραπεία. Εάν η ταυτόχρονη χήμειο-ακτινοθεραπεία δεν είναι εφικτή, τότε συστήνεται η διαδοχική χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας ή μόνο ακτινοθεραπεία.

- Η χορηγούμενη χημειοθεραπεία θα πρέπει να έχει ως βάση την πλατίνα. Η μονοθεραπεία με carboplatin δε συστήνεται.
- Οι περισσότερες συγκριτικές μελέτες ταυτόχρονης έναντι της διαδοχικής χήμειο-ακτινοθεραπείας χρησιμοποίησαν τους συνδυασμούς cisplatin/etoposide ή cisplatin/vinca alkaloid (κυρίως cisplatin / vinorelbine) ή cisplatin / pemetrexed επί μη-πλακώδους ιστολογικού τύπου. Δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες για το συνδυασμό paclitaxel με carboplatin.
- Χορηγούνται 2-4 κύκλοι ταυτόχρονης χήμειο-ακτινοθεραπείας.
- Η χημειοθεραπεία συντήρησης δεν προσφέρει όφελος επιβίωσης

Χημειοθεραπευτικά σχήματα που μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία

Ταυτόχρονη χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας

Θεραπευτικά σχήματα:

1. **Cisplatin** 50 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 29, 36, IV **και Etoposide** 50 mg/m^2, ημέρες 1-5 και 29-33, IV σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία.
2. **Carboplatin** AUC5, ημέρα 1. IV **και Pemetrexed** 500 mg/m^2, ημέρα 1, IV κάθε 21 ημέρες, για 4 κύκλους (μη- πλακώδη ΜΜΚΠ), σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία.

3. **Cisplatin** 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV **και Pemetrexed** 500 mg/m^2, ημέρα 1, IV κάθε 21 ημέρες, για 3 κύκλους (***μη- πλακώδη ΜΜΚΠ***), σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία.

Διαδοχική χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας

Θεραπευτικά σχήματα

1. **Paclitaxel** 200 mg/m^2, ημέρα 1, IV και **Carboplatin** AUC6, ημέρα 1, IV κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους, ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία.
2. **Durvalumab** 10 mg/Kg IV ανά 2 εβδομάδες ή 1500 mg IV ανά 4 εβδομάδες έως και 12 μήνες μετά την ριζική διαδοχική χήμειο-ακτινοθεραπεία.

Ταυτόχρονη χήμειο-ακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία/ ανοσοθεραπεία

Θεραπευτικά σχήματα:

1. **Carboplatin** AUC 2, IV **+ Paclitaxel** 45 mg/m^2, IV κάθε εβδομάδα, *ακολουθούμενο* από **Carboplatin** AUC6, ημέρα 1, IV **+ Paclitaxel** 200 mg/m^2, ημέρα 1, IV κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας.
2. **Cisplatin** 50 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 29, 36, IV **και Etoposide** 50 mg/m^2, ημέρες 1-5 και 29-33, IV *ακολουθούμενο* από 2 κύκλους ακόμα έως τα 61 Gy επί μη-PD στα 45 Gy.
3. **Durvalumab** 10 mg/Kg IV ανά 2 εβδομάδες ή 1500 mg IV ανά 4 εβδομάδες έως και 12 μήνες μετά την ριζική ταυτόχρονη χήμειο-ακτινοθεραπεία.
4. **Osimertinib** 80 mg άπαξ ημερησίως μέχρι πρόοδο νόσου, μετά την ριζική χήμειο-ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με ***μεταλλάξεις EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 και L858R)*** [180]

Β.3.2. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ ΠΟΥ ΔΕ ΔΥΝΑΤΑΙ ΝΑ ΛΑΒΕΙ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Το **cemiplimab** έχει λάβει έγκριση **ως μονοθεραπεία** σε ασθενείς με ***στάδιο IIIB-IIIC*** που εκφράζουν ***PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα ≥ 50%***, δε φέρουν μοριακές αλλαγές EGFR, ALK ή ROS1 και δε δύναται να υποβληθούν σε οριστική χήμειο-ακτινοθεραπεία. Η έγκριση βασίστηκε στη μελέτη EMPOWER-Lung 1, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα του cemiplimab σε δόση 350 mg ανά 3 εβδομάδες μέχρι εμφάνισης προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας έναντι σχήματος χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα. Τα κύρια καταληκτικά σημεία ήταν το OS και το PFS. Στον πληθυσμό με γνωστό PD-L1 ≥ 50%, σημειώθηκε 43% (HR: 0,57; 0,42, 0,57, p=0.0002) μείωση του κινδύνου θανάτου με παράταση της επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας [διάμεση επιβίωση 26,1 μήνες (95% CI: 22,1, 31,8) έναντι 13,3 μηνών (95% CI: 10,5, 16,2)] και 49% (HR: 0,51; 0,42, 0,62) μείωση του κινδύνου υποτροπής με παράταση του PFS έναντι της χημειοθεραπείας [διάμεσο PFS 8,1 μήνες (95% CI: 6,2, 8,8) έναντι 5,3 μηνών (95% CI:

4,3, 6,1)]. Τα δεδομένα αφορούν πληθυσμό με πλακώδη και μη-πλακώδη ιστολογία.

- Το **cemiplimab** έχει λάβει έγκριση **σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα** για ασθενείς με ***στάδιο IIIB-IIIC*** που εκφράζουν ***PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα ≥ 1%,*** δε φέρουν μοριακές αλλαγές EGFR, ALK ή ROS1 και δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χήμειο-ακτινοθεραπεία. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα αξιολογήθηκαν στη μελέτη EMPOWER-Lung 3, μία τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με δραστικό παράγοντα μελέτη σε 466 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ. Στον πληθυσμό με θετική έκφραση του PD-L1, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του OS στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και μείωση του κινδύνου θανάτου 49% (HR: 0,51; CI 95%: 0,38, 0,69) και παράταση της επιβίωσης στο συγκριτικό σκέλος έναντι της χημειοθεραπείας [23,5 μήνες (95% CI: 20,9, 27,2) έναντι 12,1 μήνες (95% CI: 10,1, 15,7)]. Τα δεδομένα αφορούν πληθυσμό με πλακώδη και μη-πλακώδη ιστολογία.

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα</u>

1. **Cemiplimab** 350 mg IV ανά 3 εβδομάδες, έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας:
   - **σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** με βάση την πλατίνα σε ασθενείς με PD-L1 ≥ 1%, ή
   - **μονοθεραπεία** σε ασθενείς με PD-L1 ≥ 50%,

Β4. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η συστηματική θεραπεία, αποτελεί την καθιερωμένη θεραπεία για ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ, που είτε έχουν εξαρχής μεταστατική νόσο, είτε υποτροπιάζουν μετά από ριζική θεραπεία. Η θεραπεία των ασθενών αυτών έχει παρηγορητικό χαρακτήρα και στοχεύει στην παράταση της επιβίωσης και τη διατήρηση της ποιότητας ζωής, ενώ ταυτόχρονα αποσκοπεί στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυτή. Η ανάπτυξη νεότερων κυτταροτοξικών φαρμάκων, στοχευόντων παραγόντων και της ανοσοθεραπείας παρέχει πλέον μια πληθώρα επιλογών στους ασθενείς με ΜΜΚΠ που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Η αρχική συστηματική θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται λαμβάνοντας υπ' όψιν χαρακτηριστικά όπως τον ιστολογικό υπότυπο, τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου, την ηλικία, το δείκτη γενικής κατάστασης, τις συνοσηρότητες και τις προτιμήσεις του ασθενούς. Οι ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία συστήνεται να ελέγχονται με επικυρωμένη διαγνωστική δοκιμασία της τεχνολογίας NGS), σε ιστό (προτιμώμενο βιολογικό υλικό), ή με υγρή βιοψία εφόσον είτε δεν υπάρχει διαθέσιμος ιστός είτε αυτός είναι ακατάλληλος, για την παρουσία μοριακών αλλαγών οι οποίες συσχετίζονται με ευαισθησία στους αντίστοιχους αναστολείς. Σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα και p/y<15% πρέπει να πραγματοποιείται μοριακός έλεγχος. Συστήνεται όλοι οι ασθενείς να ελέγχονται για την έκφραση του PD-L1.

Β.4.1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΔΕΝ ΔΥΝΑΤΑΙ ΝΑ ΛΑΒΟΥΝ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η συστηματική θεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με EGFR- / ALK-/ BRAF-/ROS1-,RET αρνητικό ΜΜΚΠ, με PS 0-2 που δεν παρουσιάζουν σημαντική συννοσηρότητα. Παρητηρείται όφελος της χημειοθεραπείας έναντι της βέλτιστης υποστηρικτικής αγωγής ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου και ιστολογικού τύπου και συνίσταται σε μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 23%, αύξηση της επιβίωσης 1 έτους κατά 9%, αύξηση της διάμεσης επιβίωσης κατά 1.5 μήνα και σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

- Σε ασθενείς με δείκτη γενικής κατάστασης (PS) 0-1 η θεραπεία επιλογής είναι ο συνδυασμός δύο κυτταροστατικών, ενώ η προσθήκη τρίτου κυτταροστατικού δεν προσφέρει όφελος στην επιβίωση.
- Κυτταροστατικά που έχουν δραστικότητα και ένδειξη στον ΜΜΚΠ είναι: cisplatin, carboplatin, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed, nab-paclitaxel.
- Οι συνδυασμοί με βάση τα πλατινούχα σκευάσματα είναι προτιμότεροι έναντι των συνδυασμών χωρίς πλατινούχα, δεδομένου ότι σχετίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης και οριακά καλύτερη επιβίωση.
- Οι συνδυασμοί που δεν περιέχουν πλατινούχο είναι μια αποδεκτή επιλογή σε ασθενείς με αντένδειξη στα πλατινούχα, όπως πχ ο συνδυασμός docetaxel/gemcitabine.
- Οι συνδυασμοί με cisplatin είναι προτιμότεροι των συνδυασμών με carboplatin γιατί παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και οριακά μεγαλύτερη επιβίωση. Ωστόσο η carboplatin είναι αποδεκτή σε ασθενείς με αντένδειξη στην cisplatin. Χορήγηση της cisplatin σε δόσεις μεγαλύτερες των 75-80mg/m^2 δεν συνοδεύεται από βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος.
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό δύο φαρμάκων η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εξέλιξης της νόσου, ή μετά την ολοκλήρωση 4 κύκλων σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση στην θεραπεία. Σε ασθενείς με αντικειμενική ανταπόκριση η θεραπεία πρέπει να χορηγείται το μέγιστο για 6 κύκλους.
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηριχθεί ότι κάποιος πλατινούχος συνδυασμός υπερτερεί ξεκάθαρα έναντι των άλλων. Προτείνεται ως αρχική θεραπεία να χορηγείται ο συνδυασμός εκείνος με το μεγαλύτερο αναμενόμενο όφελος, η τοξικότητα του οποίου θεωρείται αποδεκτή από το γιατρό και τον ασθενή.
- Ο ιστολογικός υπότυπος θεωρείται σημαντικός για την επιλογή της θεραπείας. Μια μετα- ανάλυση έδειξε ότι ο συνδυασμός πλατινούχων με pemetrexed, προσφέρει μικρό αλλά σημαντικό όφελος επιβίωσης σε σχέση με τους συνδυασμούς με gemcitabine ή docetaxel σε ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογικό υπότυπο. Σε μια διερευνητική ανάλυση υποομάδων, το όφελος επιβίωσης δείχθηκε μόνο για την πλατίνα αλλά όχι για την καρβοπλατίνα. Επιπλέον, μια προσχεδιασμένη ανάλυση μιας μεγάλης μελέτης φάσης ΙΙΙ έδειξε ότι ο συνδυασμός cisplatin/pemetrexed πλεονεκτεί έναντι του συνδυασμού cisplatin/gemcitabine σε

ασθενείς με μη - πλακώδες καρκίνωμα. Αντίθετα ο συνδυασμός cisplatin/gemcitabine πλεονεκτεί έναντι του συνδυασμού cisplatin/pemetrexed σε ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα. Η χορήγηση **pemetrexed <u>ΔΕΝ</u>** ενδείκνυται σε ασθενείς με ***πλακώδη ΜΜΚΠ***.

- Ο συνδυασμός nab-paclitaxel/carboplatin υπερτερεί του συνδυασμού paclitaxel/carboplatin ως προς την αντικειμενική ανταπόκριση σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, η οποία ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της αντίστοιχης μελέτης, και συσχετίζεται με σημαντικά μικρότερο ποσοστό περιφερικής νευροπάθειας.

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα</u>

a. Με βάση τη cisplatin

Vinorelbine/Cisplatin Vinorelbine Cisplatin	 25 mg/m^2 80 mg/ m^2	 D1, 8, q21d D1, q21d
Gemcitabine/Cisplatin Gemcitabine Cisplatin	 1250 mg/ m^2 75 mg/ m^2	 D1, 8, q21d D1, q21d
Docetaxel/Cisplatin Docetaxel Cisplatin	 75 mg/ m^2 75 mg/ m^2	 D1, q21d D1, q21d
Pemetrexed/Cisplatin Pemetrexed Cisplatin	 500 mg/ m^2 75 mg/ m^2	 D1, q21d D1, q21d
Etoposide/Cisplatin Etoposide Cisplatin	 100 mg/ m^2 100 mg/ m^2	 D1-3, q21d D1, q21d

b. Με βάση την carboplatin

Docetaxel/Carboplatin Docetaxel Carbopatin	 75 mg/ m^2 AUC 6	 D1, q21d D1, q21d
Paclitaxel/Carboplatin Paclitaxel Carboplatin	 200 mg/m^2 AUC 6	 D1, q21d D1, q21d
Pemetrexed/Carboplatin Pemetrexed Carboplatin	 500 mg/m^2 AUC 5	 D1, q21d D1, q21d

Gemcitabine/Carboplatin Gemcitabine Carboplatin	 1200 mg/m^2 AUC 5	 D1,8, q21d D1, q21d
Nab-paclitaxel/Carboplatin Nab-paclitaxel Carboplatin	 100 mg/m^2 AUC 6	 D1,8,15 q21d D1, q21d

c. Μη πλατινούχοι συνδυασμοί

Docetaxel/Gemcitabine Docetaxel Gemcitabine	 100 mg/ m^2 1100 mg/ m^2	 D8, q21d D1,8, q21d
Paclitaxel/Gemcitabine Paclitaxel Gemcitabine	 200 mg/m^2 1000 mg/m^2	 D1, q21d D1,8, q21d
Paclitaxel/Vinorelbine Paclitaxel Vinorelbine	 135 mg/m^2 25 mg/m^2	 D1, q15d D1, q15d
Gemcitabine/Vinorelbine Gemcitabine Vinorelbine	 1000 mg/m^2 25 mg/m^2	 D1,8, q21d D1,8, q21d

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΕΙΚΤΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ (PS) 2

Η χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση και βελτιώνει την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με PS 2 σε σχέση με τη βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία. Στις περιπτώσεις που η έκπτωση της γενικής κατάστασης οφείλεται σε υψηλό φορτίο νόσου μπορεί να βελτιωθεί με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Εάν η έκπτωση προκαλείται από συννοσηρότητες, τότε η γενική κατάσταση πιθανόν να επιδεινωθεί με τη χημειοθεραπεία. Συνεπώς, η απόφαση για τη χορήγηση χημειοθεραπείας συστήνεται να λαμβάνεται μετά από συζήτηση με τον ασθενή σχετικά με τα οφέλη και τους κινδύνους της θεραπείας. Γενικά, συνδυασμοί δύο φαρμάκων, μονοθεραπεία ή παρηγορική θεραπεία αποτελούν αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με PS2, μετά από συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς.

Μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III υποστηρίζει ότι ο συνδυασμός carboplatin/pemetrexed προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας με pemetrexed ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με δείκτη γενικής κατάστασης 2. Η ανάλυση δεδομένων από δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξε ότι η συνδυασμένη χημειοθεραπεία με carboplatin βελτιώνει σημαντικά την επιβίωση σε σχέση με τη μονοθεραπεία σε ασθενείς με PS 2 [38]. Επιπλέον, μια πρόσφατη μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών που συνέκριναν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των πλατινούχων συνδυασμών έναντι της μονοθεραπείας ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με PS 2, ανέδειξε ότι οι συνδυασμοί ήταν ανώτεροι όσον αφορά στην αντικειμενική ανταπόκριση και την επιβίωση (74% μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης 1-

έτους) παρά την αύξηση της τοξικότητας (κυρίως αιματολογικής).

- Σε ***επιλεγμένους ασθενείς με PS2***, συστήνεται η χορήγηση **πλατινούχων συνδυασμών** (κατά προτίμηση με carboplatin)
- ***Εναλλακτική επιλογή*** αποτελεί η μονοθεραπεία με **gemcitabine, vinorelbine και docetaxel.**
- Οι ασθενείς με PS 3-4 δεν ωφελούνται από την χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας.

ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Οι περισσότεροι ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα διαγιγνώσκονται σε ηλικία ≥ 65 ετών. Όμως οι ηλικιωμένοι υπο- αντιπροσωπεύονται στις κλινικές μελέτες με αποτέλεσμα να μην υπάρχουν αρκετά δεδομένα για να κατευθύνουν την θεραπευτική απόφαση σε αυτήν την υποομάδα ασθενών. Οι ηλικιωμένοι συχνά έχουν συννοσηρότητες και/ή χαμηλό δείκτη γενικής κατάστασης. Επιπλέον, ή έλλειψη αξιόπιστων εργαλείων γηριατρικής αξιολόγησης και η απροθυμία των γιατρών να χορηγήσουν θεραπεία, συνεισφέρουν στο χαμηλό ποσοστό θεραπείας αυτών των ασθενών. Στο παρελθόν, η μονοθεραπεία με docetaxel, vinorelbine ή gemcitabine αποτελούσε την καθιερωμένη θεραπεία ηλικιωμένων ασθενών με ΜΜΚΠ. Πρόσφατα δεδομένα όμως παρέχουν ενδείξεις για τη βελτίωση της έκβασης με πλατινούχους συνδυασμούς έναντι της μονοθεραπείας.

Μία τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ σε ηλικιωμένους ασθενείς (70-89 ετών) με ΜΜΚΠ και PS 0-2, έδειξε ότι η συνδυασμένη θεραπεία με carboplatin ανά μήνα σε συνδυασμό με εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης υπερτερεί της μονοθεραπείας με vinorelbine ή gemcitabine ως προς την συνολική επιβίωση [διάμεση επιβίωση έναντι 6.2 μηνών (HR 0.64, 95% CI: 0.52–0.78; P < 0.0001)]. Στην ίδια μελέτη αναφέρθηκε αυξημένη τοξικότητα (κυρίως εμπύρετη ουδετεροπενία και σηπτικοί θάνατοι) για τον συνδυασμό. Δύο μετα-αναλύσεις ανέφεραν ότι οι συνδυασμοί (με ή χωρίς πλατινούχο) χορηγούμενοι σε ηλικιωμένους ασθενείς προσφέρουν μεγαλύτερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης αλλά και τοξικότητας (κυρίως αιματολογικής) σε σχέση με τη μονοθεραπεία. Στη μία από τις δύο μετα-αναλύσεις, ανάλυση υποομάδων έδειξε ότι η πλατινούχες διπλέττες υπερτερούν ως προς την επιβίωση. Μία υποανάλυση μεγάλης μελέτης φάσης ΙΙΙ που συνέκρινε τον συνδυασμό nab-paclitaxel και carboplatin με τον συνδυασμό paclitaxel-carboplatin, έδειξε ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς (≥70 ετών) παρουσιάζουν όμοια ανοχή με εκείνη των νεώτερων ασθενών στην nab-paclitaxel.

Συστήνεται οι ηλικιωμένοι ασθενείς με ΜΜΚΠ να υποβάλλονται σε γηριατρική αξιολόγηση για την εκτίμηση της λειτουργικής κατάστασης, των νοητικών λειτουργιών, του συναισθήματος, των συννοσηροτήτων, της κατάστασης θρέψης, της πολυφαρμακίας και της ύπαρξης πιθανού γηριατρικού συνδρόμου. Η γηριατρική αξιολόγηση μπορεί να προβλέψει τον κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας των ηλικιωμένων ασθενών και να βοηθήσει στην προσαρμογή της θεραπείας.

- Οι ***ηλικιωμένοι ασθενείς με PS 0-1 και επιλεγμένοι ασθενείς με PS 2*** συστήνεται να λαμβάνουν **χημειοθεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό**.
- Οι ***ασθενείς με PS 2*** λόγω συννοσηροτήτων, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ανεπιθύμητων

ενεργειών που σχετίζονται με τη θεραπεία και **συστήνεται να λαμβάνουν μονοθεραπεία**.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

- **Carboplatin** AUC 6, D1 q28d σε συνδυασμό **με Paclitaxel** 90 mg/m^2, d1, 8, 15 ανά q28d
- **Carboplatin** AUC 6, D1, q21d σε συνδυασμό **με Nab-paclitaxel** 100 mg/ m^2 D1,8,15 q21d
- **Gemcitabine** 1150-1200 mg/m^2, d1, 8, ανά 21d; **vinorelbine** 25-30 mg/m^2, d1, 8, ανά 21d; **docetaxel** 60 mg/m^2, d1, ανά 21d).

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Bevacizumab (Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το μονοπάτι του VEGF)

Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III ECOG 4599, το bevacizumab βελτίωσε τη συνολική επιβίωση σε συνδυασμό με paclitaxel/carboplatin σε ασθενείς με PS 0-1 και μπορεί να χορηγείται σε ασθενείς με μη-πλακώδες ΜΜΚΠ που δεν παρουσιάζουν αντενδείξεις στη χρήση bevacizumab. Η τυχαιοποιημένη μελέτη AVAiL, η οποία εξέτασε το bevacizumab σε συνδυασμό με gemcitabine/cisplatin σε ασθενείς με μη-πλακώδες ΜΜΚΠ έδειξε όφελος μόνο για την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου. Στις μελέτες αυτές το bevacizumab συνεχίστηκε μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ ως θεραπεία συντήρησης (maintenance).

Επιπλέον δύο μετα-αναλύσεις έδειξαν σημαντική βελτίωση της αντικειμενικής ανταπόκρισης, της επιβίωσης ελεύθερης νόσου και της συνολικής επιβίωσης για τον συνδυασμό του bevacizumab με πλατινούχο χημειοθεραπεία έναντι μόνο της χημειοθεραπείας. Στις μελέτες φάσης III AVAPERL και PointBreak το bevacizumab συνδυάστηκε με cisplatin και pemetrexed αλλά δεν έγινε σύγκριση με ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε bevacizumab.

- Το **bevacizumab σε συνδυασμό με πλατινούχο διπλέττα** μπορεί να χορηγηθεί ως ***θεραπεία πρώτης γραμμής*** *του προχωρημένου, μεταστατικού ή υποτροπιάζοντα* ***μη-πλακώδους ΜΜΚΠ***.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

ECOG 4599		
Paclitaxel Carboplatin Bevacizumab	200 mg/m^2 AUC 6 15 mg/kg	Day 1;q21d Day 1;q21d Day 1;q21d
AVAiL		
Cisplatin Gemcitabine Bevacizumab Bevacizumab	80 mg/m^2 1250 mg/m^2 15 mg/kg 7.5 mg/kg	Day 1;q21d D1, 8;q21d Day 1;q21d Day 1;q21d
AVAPERL		

Cisplatin Pemetrexed Bevacizumab	75 mg/m^2 500 mg/m^2 7.5 mg/kg	Day 1;q21d Day 1;q21d Day 1;q21d
PointBreak Σκέλος Α		
Paclitaxel Carboplatin Bevacizumab	200 mg/m^2 AUC 6 15 mg/kg	Day 1;q21d Day 1;q21d Day 1;q21d
PointBreak Σκέλος Β		
Carboplatin Pemetrexed Bevacizumab	AUC 6 500 mg/m^2 15 mg/kg	Day 1;q21d Day 1;q21d Day 1;q21d

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (MAINTENANCE)

Η χημειοθεραπεία συντήρησης αφορά είτε στη συνέχιση ενός από τους παράγοντες της αρχικής θεραπείας (continuation maintenance), συνήθως του μη-πλατινούχου, είτε τη χορήγηση ενός νέου χημειοθεραπευτικού ή στοχεύοντα παράγοντα μετά την ολοκλήρωση της αρχικής χημειοθεραπείας (switch maintenance). Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση για τη χορήγηση χημειοθεραπείας συντήρησης συμπεριλαμβάνουν τον ιστολογικό υπότυπο της νόσου, την ανταπόκριση στην αρχική χημειοθεραπεία, την παρουσία οδηγών μεταλλάξεων στον όγκο, τη γενική κατάσταση και την προτίμηση του ασθενούς. Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙΙ έδειξαν ότι η χορήγηση του pemetrexed και του erlotinib ως "switch maintenance", προσφέρει όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ που δεν παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Η μελέτη φάσης ΙΙΙ PARAMOUNT έδειξε ότι η "continuation maintenance" με pemetrexed προσέφερε όφελος επιβίωσης όταν χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από τέσσερις κύκλους θεραπείας με cisplatin. Η διάμεση επιβίωση ήταν 13.9 μήνες (95% CI: 12.8–16.0) για το pemetrexed και 11.0 μήνες (95% CI: 10.0–12.5) για το placebo, ενώ τα ποσοστά επιβίωσης 1- και 2- ετών ήταν σημαντικά μεγαλύτερα για το pemetrexed (58% και 32%) έναντι του placebo (45% και 21%). Στη μελέτη φάσης ΙΙΙ AVAPERL, εξετάστηκε το όφελος της προσθήκης pemetrexed στη θεραπεία συντήρησης με bevacizumab μετά από 4 κύκλους αρχικής χημειοθεραπείας με cisplatin/pemetrexed/bevacizumab. Στη μελέτη αυτή, αναδείχθηκε όφελος στην επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) για το συνδυασμό pemetrexed/bevacizumab.

- Οι ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο που δεν παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου μετά από 4 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας, μπορούν να λάβουν θεραπεία συντήρησης με **pemetrexed**, είτε αυτό συμπεριλαμβάνονταν στο αρχικό σχήμα (continuation maintenance), είτε όχι (switch maintentance).
- *Το* ***erl*****otinib** ενδείκνυται ως switch maintenance **ΜΟΝΟ** σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή

μεταστατικό ΜΜΚΠ που φέρουν ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR.

- Μολονότι η χορήγηση θεραπείας συντήρησης σχετίζεται με παράταση της επιβίωσης ή/και του ελευθέρου προόδου νόσου διαστήματος, η διακοπή της αρχικής θεραπείας και η χορήγηση θεραπείας δεύτερης γραμμής κατά την πρόοδο της νόσου, αποτελεί μια επίσης αποδεκτή επιλογή.

Σημείωση. *Συνιστάται επίσης η θεραπεία συντήρησης με cemiplimab-rwlc με ή χωρίς pemetrexed*

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

Pemetrexed	500 mg/m^2, d1, q21d	Σε ασθενείς που δεν παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ πρώτης γραμμής με πλατινούχο συνδυασμό.
Erlotinib	150 mg/ημέρα	Σε ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR και σταθερή νόσο μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ με πλατινούχο συνδυασμό.

Β.4.2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟΝ ΜΟΡΙΑΚΟ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟ ΤΟΥ ΟΓΚΟΥ

α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΕΚΦΡΑΣΗ PD-L1 ΜΕ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΛΟΓΙΑΣ ΟΓΚΟΥ (TPS) ≥50%, ΜΕ PS 0-1, ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ

Η ανοσοθεραπεία στοχεύει στην άρση της αναστολής της ανοσολογικής απάντησης που προκαλεί ο καρκίνος και στην επαύξηση της αναγνώρισής του από το ανοσολογικό σύστημα. Τα μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το μονοπάτι PD-1/PD-L1 (programmed death receptor 1 / programmed death ligand 1), έχουν δείξει σημαντική αποτελεσματικότητα στον ΜΜΚΠ και έχουν καθιερωθεί στην κλινική πράξη.

Το **pembrolizumab** είναι ένα εξανθρωποποιημένο IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο προσδένεται στον PD-1 και παρεμποδίζει την αλληλεπίδραση του με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Στην KEYNOTE-024, μια πολυκεντρική μελέτη φάσεως ΙΙΙ, ελεγχόμενη έναντι συνδυασμού χημειοθεραπείας με βάση τη cisplatin/carboplatin, σε μη-προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ που είχαν έκφραση του PD-L1 με TPS ≥50%, το pembrolizumab (200 mg κάθε 3 εβδομάδες), παρέτεινε τόσο την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (HR: 0.50, 95% CI 0.37 έως 0.68; P<0.001), όσο και τη συνολική επιβίωση (HR: 0.60, 95% CI, 0.41 έως 0.89, P=0.005). Το pembrolizumab έχει λάβει έγκριση από τον EMA ως μονοθεραπεία πρώτης γραμμής στον μεταστατικό ΜΜΚΠ σε ασθενείς χωρίς οδηγούς μεταλλάξεις των EGFR ή ALK των οποίων οι όγκοι εκφράζουν τον βιοδείκτη PD-L1 με TPS ≥50%.

Έγκριση από τον EMA έχει η χορήγηση του **atezolizumab**, ενός PD-L1 αντισώματος ως μονοθεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ΜΜΚΠ χωρίς μοριακές αλλαγές EGFR ή ALK στον όγκο και έκφραση PD-L1≥50% στα καρκινικά κύτταρα (TC ≥50%) ή ≥10% στα ανοσοκύτταρα (IC≥10%). Στη μελέτη IMpower 110, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε atezolizumab 1200 mg κάθε 21 ημέρες έως την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, είτε πλατινούχο συνδυασμό. Προέκυψε συνολική επιβίωση

20.2 μηνών για το atezolizumab έναντι 10.3 μηνών για την χημειοθεραπεία στους ασθενείς με υψηλή έκφραση PD-L1 (HR: 0.59).

Έγκριση από τον ΕΜΑ έχει επίσης η χορήγηση του **cemiplimab**, ενός πλήρως ανθρώπινου μονοκλωνικού αντισώματος ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα PD-1, ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ με υψηλή έκφραση PD-L1 (Tumor Proportion Score [TPS] ≥ 50% των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς EGFR, ALK ή ROS1 μοριακές αλλαγές στον όγκο. Σημειώνεται ότι η ένδειξη του cemiplimab αφορά τόσο τους ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ όσο και τους ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ που δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία. Στη μελέτη EMPOWER-Lung 1, το Cemiplimab 350 mg ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες, χορηγούμενο για διάστημα έως 108 εβδομάδων, είχε ως αποτέλεσμα παράταση της επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας [διάμεση επιβίωση 22.1 μήνες (95% CI:17.7, NE) έναντι 14.3 μηνών (95% CI: 11.7, 19.2), (HR: 0.68; 95% CI: 0.53, 0.87, p=0.0022)] στον ITT πληθυσμό. Στον πληθυσμό με γνωστό PD-L1 ≥ 50%, σημειώθηκε 43% (HR: 0,57; 0,42, 0,57, p=0.0002) μείωση του κινδύνου θανάτου και 46% (HR: 0,54; 0,44, 0,68, p < 0.0001) μείωση του κινδύνου υποτροπής, με παράταση του PFS έναντι της χημειοθεραπείας [διάμεσο PFS 8,1 μήνες (95% CI: 6,2, 8,8) έναντι 5,3 μηνών (95%CI: 4,3, 6,1). Τα δεδομένα αφορούν πληθυσμό με πλακώδη και μη-πλακώδη ιστολογία. Στην τελική, 5-ετή ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EMPOWER-Lung 1 (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 59,6 μηνών), στον πληθυσμό με επιβεβαιωμένο PD-L1 >50% παρατηρήθηκε διάμεση συνολική επιβίωση (OS) 26,1 μήνες με το cemiplimab έναντι 13,3 μήνες με την χημειοθεραπεία (HR: 0,59 (95%CI 0.46-0.72); p<0.001) [186]. Ως εκ τούτου, το Cemiplimab έχει λάβει έγκριση ως μονοθεραπεία για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του μη μικροκυτταρικού του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 σε ≥50% των νεοπλασματικών κυττάρων, χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν τοπικά προχωρημένου ΜΜΚΠ, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειοακτινοθεραπεία ή μεταστατικό ΜΜΚΠ.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

- **Pembrolizumab** 200 mg, ενδοφλεβίως, ανά 3 εβδομάδες ή 400 mg, ενδοφλεβίως, ανά 6 εβδομάδες, έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Atezolizumab** 1200 mg, ενδοφλεβίως, ανά 3 εβδομάδες ή 840 mg ενδοφλεβίως ανά 2 εβδομάδες ή 1680 mg ενδοφλεβίως ανά 4 εβδομάδες, έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
- **Cemiplimab** 350 mg, ενδοφλεβίως, ανά 3 εβδομάδες, έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
- **Cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** (EMPOWER-lung 3): Στην 5-ετή ανάλυση των δεδομένων της μελέτης EMPOWER-lung 3 (διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 60.9 μηνών), στον

πληθυσμό με PD-L1 ≥1%, παρατηρήθηκε διάμεση συνολική επιβίωση (OS) 24,0 μήνες με το cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι 12,1 μηνών με την χημειοθεραπεία (HR 0.537 (95%CI 0.41-0.70); p<0.0001 (187).

β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΜΕ ΘΕΤΙΚΗ ΕΚΦΡΑΣΗ PD-L1 ΣΕ ≥ 1% ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

Έγκριση από τον ΕΜΑ έχει λάβει η χορήγηση του Cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του ΜΜΚΠ σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε ≥ 1% των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν είτε μεταστατικό ΜΜΚΠ είτε τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ και που δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία.

Η έγκριση βασίστηκε στα δεδομένα της μελέτης EMPOWER-Lung 3 που κατέδειξε ότι η προσθήκη Cemiplimab στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 29% (HR 0.71, 95% CI 0.53-0.93). Καθώς στην ανάλυση των υποομάδων με βάση το PD-L1 φάνηκε ότι το όφελος της επιβίωσης υπάρχει στους ασθενείς με θετική έκφραση του βιοδείκτη [164]. Στον πληθυσμό με θετική έκφραση του PD-L1, καταδείχθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση του OS στους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στο cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία και μείωση του κινδύνου θανάτου 49% (HR 0,51; CI 95%: 0,38, 0,69) και παράταση της επιβίωσης στο συγκριτικό σκέλος έναντι της χημειοθεραπείας [23,5 μήνες (95% CI: 20,9, 27,2) έναντι 12,1 μήνες (95% CI: 10,1, 15,7). Τα δεδομένα αφορούν πληθυσμό και πλακώδη και μη-πλακώδη ιστολογία. Συνιστάται επίσης η θεραπεία συντήρησης με cemiplimab-rwlc με ή χωρίς pemetrexed.

<u>Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα</u>

- **Cemiplimab** 350mg, ενδοφλεβίως, μέσα σε 30 λεπτά, ανά 3 εβδομάδες, έως της πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ PD-L1

Πρόσφατες θετικές μελέτες φάσης ΙΙΙ που εξέτασαν συνδυασμούς χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας προσέθεσαν νέες θεραπευτικές επιλογές στην πρώτη γραμμή, αναδεικνύοντας την υπεροχή των συνδυασμών, έναντι της χημειοθεραπείας. Οι ακόλουθοι συνδυασμοί συστήνονται πλέον ως καθιερωμένες θεραπείες από τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπείας γίνεται με βάση το προφίλ της τοξικότητας, την γενική κατάσταση του ασθενούς και την παρουσία συννοσηροτήτων.

<u>Ασθενείς με μη - πλακώδες καρκίνωμα</u>

Η προσθήκη του **Pembrolizumab** στην χημειοθεραπεία **με Carboplatin/Cisplatin και Pemetrexed** και

ακολούθως η θεραπεία συντήρησης με Pemetrexed και Pembrolizumab, συστήνεται από τον ΕΜΑ σε ασθενείς . Σύμφωνα με τη μελέτη Keynote-189, ο συνδυασμός αύξησε την ολική επιβίωση κατά 11.4 μήνες (22 μήνες vs 10.6 μήνες για το εικονικό φάρμακο, HR:0.56). Η θεραπεία συντήρησης χορηγήθηκε έως την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Έγκριση ΕΜΑ έχει λάβει ο συνδυασμός **Atezolizumab, Carboplatin/Paclitaxel και** του anti-VEGF μονοκλωνικού αντισώματος **Bevacizumab** που αύξησε την συνολική επιβίωση σε σύγκριση με τον συνδυασμό Carboplatin/Paclitaxel και Bevacizumab (19.2 vs 14.7 μήνες, HR:0.78,μελέτη Impower 150). Ο συνδυασμός Atezolizumab και Bevacizumab χορηγήθηκε και ως θεραπεία συντήρησης έως την επιδείνωση της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Οι ασθενείς με μοριακές αλλαγές EGFR ή ALK στον όγκο θα πρέπει να έχουν πρώτα λάβει τις αντίστοιχες στοχεύουσες θεραπείες.

Έγκριση ΕΜΑ έχει ο συνδυασμός **Atezolizumab, Carboplatin/nab-Paclitaxel** που ακολουθείται από θεραπεία συντήρησης με Atezolizumab έως την επιδείνωση του νοσήματος ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που δεν έχουν μοριακές αλλαγές EGFR ή ALK στον όγκο. Ο ανωτέρω συνδυασμός αύξησε την συνολική επιβίωση έναντι της χημειοθεραπείας με Carboplatin/nab-Paclitaxel (18.6 vs 13.9 μήνες, HR:0.79, μελέτη Impower 130).

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

- **Cisplatin** 75 mg/kg **ή Carboplatin** AUC 5 **+ Pemetrexed** 500 mg/m^2 **+ Pembrolizumab** 200 mg, ημέρα 1, 4 κύκλοι των 21 ημερών, ακολούθως συντήρηση με Pemetrexed 500 mg/m^2 + Pembrolizumab 200 mg (το Pembrolizumab μπορεί να χορηγείται και σε δόση 400 mg κάθε 6 εβδομάδες) έως και 35 κύκλους συνολικά. Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).
- **Carboplatin** AUC6 **+ Paclitaxel** 200 mg/m^2 **+ Atezolizumab** 1200 mg **+ Bevacizumab** 15 mg/Kg, ημέρα 1, 4-6 κύκλοι των 21 ημερών, ακολούθως συντήρηση με Atezolizumab 1200 mg + Pemetrexed 500 mg/m^2
- **Carboplatin** AUC6 **+ nab-Paclitaxel** 100 mg/m^2 εβδομαδιαία **+ Atezolizumab** 1200 mg, 4-6 κύκλοι των 21 ημερών, ακολούθως συντήρηση με Atezolizumab 1200 mg.

Ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα

Έγκριση ΕΜΑ έχει ο συνδυασμός **Carboplatin/Paclitaxel ή nab-Paclitaxel και Pembrolizumab** ακολουθούμενος από θεραπεία συντήρησης με Pembrolizumab έως την επιδείνωση του νοσήματος ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας, ο οποίος αύξησε την συνολική επιβίωση συγκριτικά με την χημειοθεραπεία με Carboplatin/Paclitaxel ή nab-Paclitaxel (15.9 vs 11.3 μηνών, HR: 0.64, μελέτη Keynote-407).

Προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα

- **Carboplatin** AUC6 **+ Paclitaxel** 200 mg/m² **ή nab-Paclitaxel** 100 mg/m² ημέρα 1,8,15 **+ Pembrolizumab** 200mg, 4 κύκλοι των 21 ημερών, ακολούθως θεραπεία συντήρησης με Pembrolizumab 200 mg (το Pembrolizumab μπορεί να χορηγείται και σε δόση 400 mg κάθε 6 εβδομάδες) έως 35 κύκλους συνολικά. Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Θεραπεία ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου

Ο **συνδυασμός nivolumab** σε συνδυασμό με τον anti-CTLA4 αναστολέα **Ipilimumab** και 2 κύκλους χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα, έχει πάρει έγκριση EMA για την θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ΜΜΚΠ που δεν έχουν μεταλλάξεις EGFR, BRAF ή αναδιατάξεις ALK, ανεξαρτήτως της έκφρασης του βιοδείκτη PD-L1. Το Nivolumab σε συνδυασμό με Ipilimumab και χημειοθεραπεία παρέτεινε την επιβίωση σε σύγκριση με 4 κύκλους πλατινούχου συνδυασμού. Οι ασθενείς έλαβαν ανοσοθεραπεία έως την πρόοδο της νόσου, την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας ή για 2 χρόνια. Η διάμεση επιβίωση ήταν 15.6 μήνες έναντι 10.9 μηνών, αντίστοιχα, (HR 0.66, 95% CI: 0.55–0.80) (μελέτη Checkmate 9LA, HR: 0.69).

Έγκριση από τον EMA έχει λάβει η χορήγηση του **Cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία** με βάση την πλατίνα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του ΜΜΚΠ σε ενήλικες ασθενείς που εκφράζουν PD-L1 (σε ≥ 1% των νεοπλασματικών κυττάρων), χωρίς ανωμαλίες EGFR, ALK ή ROS1, οι οποίοι έχουν είτε μεταστατικό ΜΜΚΠ είτε τοπικά προχωρημένο ΜΜΚΠ και που δεν είναι υποψήφιοι για οριστική χημειο-ακτινοθεραπεία. Η αντίστοιχη έγκριση του FDA για την χορήγηση του Cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία είναι ανεξάρτητη της έκφρασης PD-L1 των νεοπλασματικών κυττάρων και ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου. Επιπρόσθετα, οι αναθεωρημένες κατευθυντήριες οδηγίες του ESMO 2025 για τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα χωρίς οδηγούς μεταλλάξεις συστήνει την χορήγηση του cemiplimab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για τη θεραπευτική αντιμετώπιση πρώτης γραμμής του ΜΜΚΠ σε ενήλικες ασθενείς, ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου και έκφρασης PD-L1, παρόλο που η ευρωπαϊκή έγκριση EMA είναι σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 >1% [188].

Ο συνδυασμός **Durvalumab με Tremelimumab και χημειοθεραπεία** με βάση την πλατίνα έχει λάβει έγκριση απο τον EMA για θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) χωρίς μεταλλάξεις ευαισθητοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) ή θετικές μεταλλάξεις της κινάσης του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK). Η έγκριση βασίστηκκε στα αποτελέσματα της μελέτης POSEIDON που κατέδειξε πως η προσθήκη Durvalumab και Tremelimumab στη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και εν συνεχεία θεραπεία συντήρησης με Durvalumab (συν μια πέμπτη δόση Tremelimumab 75mg την εβδομάδα 16) μείωσε τον κίνδυνο θανάτου κατά 23% (HR 0,77, CI: 0,64-0,89) [165].

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα:

- **Nivolumab** 360 mg ανά 3 εβδομάδες **με ipilimumab** 1 mg/kg ανά 3-6 εβδομάδες (έως 2 χρόνια) + 2 κύκλοι πλατινούχου χημειοθεραπείας.
- **Cemiplimab** 350mg, ενδοφλεβίως, μέσα σε 30 λεπτά, ανά 3 εβδομάδες, έως της πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας σε *συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα* (έγκριση από τον FDA).
- **Durvalumab** 1.500 mg σε **συνδυασμό με Tremelimumab** 75 mg **και χημειοθεραπεία** με βάση την πλατίνα κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) για 4 κύκλους (12 εβδομάδες). Μετά τη χημειοθεραπεία με πλατίνα: Durvalumab 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες και, με βάση την ιστολογία, θεραπεία συντήρησης με πεμετρεξέδη κάθε 4 εβδομάδες. Μια πέμπτη δόση Tremelimumab 75 mg πρέπει να χορηγηθεί την εβδομάδα 16 μαζί με το Durvalumab.

Έγκριση **μόνο από τον FDA** έχουν οι παρακάτω θεραπείες-συνδυασμοί:

- **Pembrolizumab** σε ασθενείς με PD-L1>1% ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου, όπου η συνολική επιβίωση ήταν 16.7 μήνες έναντι 12.1 για την χημειοθεραπεία (μελέτη Keynote-042, HR:0.81).
- **Nivolumab σε συνδυασμό με Ipilimumab** σε ασθενείς ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου με έκφραση PD-L1>1%. Η χορήγηση του συνδυασμού είχε διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 23.2 μήνες, έναντι 6.2 μηνών της πλατινούχου χημειοθεραπείας (μελέτη Checkmate 227).

Σημείωση 1*. Για τους ασθενείς με PD-L1>50%, δεν υπάρχουν μελέτες που να συγκρίνουν τον συνδυασμό χημειο-ανοσοθεραπείας έναντι ανοσοθεραπείας μόνο.*

Σημείωση 2*. Οι ασθενείς με PS≥2 έχουν εξαιρεθεί από τις μελέτες ανοσοθεραπείας ή συνδυασμών χημειοθεραπείας-ανοσοθεραπείας που αναφέρθηκαν. Κατά συνέπεια, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την χορήγηση ανοσοθεραπείας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών.*

Σημείωση 3. *Για ασθενείς> 65 ετών ισχύουν οι ίδιες συστάσεις όπως και για τους νεότερους.*

Σημείωση 4. *Η επαναχορήγηση ανοσοθεραπείας δεν έχει μελετηθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες και δεν έχει λάβει έγκριση.*

Σημείωση 5. *Σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, η χορήγηση ανοσοθεραπείας θα πρέπει να γίνεται με προσοχή και μετά από αξιολόγηση του ρίσκου/οφέλους.*

Σημείωση 6. *Η χορήγηση ανοσοθεραπείας θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ιστορικό μεταμόσχευσης οργάνων.*

Β.5. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ Ή ΜΕΤΑΓΕΝΕΣΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ (ΕΠΑΚΟΛΟΥΘΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Η συστηματική θεραπεία ασθενών που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής, εξαρτάται από τη γενική τους κατάσταση, την παρουσία μοριακών αλλαγών στον

όγκο, τον ιστολογικό υπότυπο και την παρουσία συμπτωμάτων.

Οι ασθενείς χωρίς οδηγούς μεταλλάξεις μπορούν ανεξαρτήτως ιστολογικού υπότυπου, να λάβουν ανοσοθεραπεία με αναστολείς του μονοπατιού PD-1/PD-L1 ή docetaxel (με ή χωρίς ramucirumab) εάν δεν έλαβαν ανοσοθεραπεία στην πρώτη γραμμή. Σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα επιπλέον διαθέσιμες επιλογές αποτελούν ο συνδυασμός docetaxel/nintedanib ή το pemetrexed ως μονοθεραπεία, ενώ σε ασθενείς με πλακώδες ΜΜΚΠ, το afatinib.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι αναστολείς των σημείων ελέγχου της ανοσολογικής απάντησης PD1/ PD-L1 έχουν δείξει σημαντική δραστικότητα ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στον ΜΜΚΠ. Στις μελέτες αυτές οι ασθενείς δεν είχαν λάβει ανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής.

Το **nivolumab**, έχει εγκριθεί από τον τον EMA, για την θεραπεία ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Το nivolumab, συγκρινόμενο με το docetaxel στην μελέτη CheckMate 017, παρέτεινε την συνολική επιβίωση ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με πλακώδες ΜΜΚΠ οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου σε αρχική θεραπεία με πλατινούχο (διάμεση επιβίωση 9.2 έναντι 6.0 μηνών, επιβίωση ενός έτους 42% ένατι 24%, HR 0.59, 95% CI 0.44-0.79). Στη μελέτη φάσης III CheckMate 057 το nivolumab παρέτεινε τη συνολική επιβίωση ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με μη-πλακώδες ΜΜΚΠ οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου στην αρχική θεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό (διάμεση επιβίωση 12.2 έναντι 9.3 μήνες, επιβίωση ενός έτους 51% έναντι 39%, HR 0.73, 95% CI 0.59-0.89).

Το **pembrolizumab** (2 mg/kg και 10 mg/kg) συγκρίθηκε επίσης με την δοσεταξέλη στη μελέτη φάσης II/III KEYNOTE 010 η οποία ενέταξε ασθενείς με ΜΜΚΠ και PD-L1 θετικούς όγκους [με TPS ≥1%] που είχαν πάρει προηγουμένως χημειοθεραπεία. Στη μελέτη αυτή το pembrolizumab παρέτεινε τη συνολική επιβίωση έναντι της χημειοθεραπείας, τόσο στη τη δόση των 2 mg/kg (διάμεση επιβίωση 10.4 έναντι 8.5 μήνες, επιβίωση ενός έτους 43.2% έναντι 34.6%, HR 0.71, 95% CI 0.58–0.88, p=0.0008) όσο και στη δόση των 10 mg/kg (HR 0.61, 95% CI: 0.49–0.75, p < 0.0001). Στους ασθενείς με έκφραση του PD-L1 σε ≥50% των καρκινικών κυττάρων, η παράταση της επιβίωσης ήταν ακόμη μεγαλύτερη (διάμεση επιβίωση 14.9 έναντι 8.2 μήνες, HR 0.54, 95% CI 0.38–0.77; p=0.0002). Το pembrolizumab έχει εγκριθεί από τον EMA για την θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα σε ενήλικες, των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1 με TPS ≥1% και οι οποίοι έχουν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο σχήμα χημειοθεραπείας. . Ασθενείς με EGFR ή ALK θετικές μεταλλάξεις όγκου θα πρέπει επίσης να έχουν λάβει στοχεύουσα θεραπεία πριν λάβουν το pembrolizumab.

Το **atezolizumab** έχει εγκριθεί από τον EMA σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου υπό ή μετά χημειοθεραπεία.. Στην μελέτη φάσης III OAK, 1225 ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως 1-2 γραμμές χημειοθεραπείας (τουλάχιστον μία με βάση την πλατίνα), παρουσίασαν στατιστικά σημαντικό όφελος ως

προς τη συνολική επιβίωση (13.8 έναντι 9.6 μηνών, HR 0.73, 95% CI 0.62-0.87) με το atezolizumab έναντι του docetaxel. Οι ασθενείς με μοριακές αλλαγές EGFR ή ALK στον όγκο θα πρέπει να έχουν πρώτα λάβει τις αντίστοιχες στοχεύουσες θεραπείες.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

- **Nivolumab** 240 mg ανά 2 εβδομάδες ή 480 mg ανά 4 εβδομάδες ενδοφλεβίως, έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος NIVOLUMAB είναι είτε Nivolumab 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες. Εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες στο σχήμα 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες, η πρώτη δόση 1200 mg πρέπει να χορηγηθεί δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 600 mg. Αντιθέτως, εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες στο σχήμα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες, η πρώτη δόση 600 mg πρέπει να χορηγηθεί τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 1200 mg
- **Pembrolizumab** 200 mg ενδοφλεβίως ανά 3 εβδομάδες ή 400 mg ενδοφλεβίως ανά 6 εβδομάδες, έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ και PD-L1 TPS ≥1%. Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Atezolizumab** 1200 mg ανά 3 εβδομάδες, ενδοφλεβίως, έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Όταν αναπτυχθεί πρόοδος νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από ανοσοθεραπεία με ή χωρίς χημειοθεραπεία 1ης γραμμής , οι ασθενείς μπορεί να επωφεληθούν από πρόσθετη συστηματική θεραπεία που στοχεύει τον έλεγχο της μεταστατικής νόσου.

Οι ασθενείς με PS 0-2, μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής κατά την εξέλιξη της νόσου. Η χορήγηση συνδυασμού δύο φαρμάκων ως δεύτερη γραμμή θεραπείας ασθενών που έχουν λάβει συνδυασμένη χημειοθεραπεία στην πρώτη γραμμή, δεν προσφέρει όφελος επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας. Η μονοθεραπεία δεύτερης γραμμής συσχετίζεται με βελτίωση της επιβίωσης και των των συμπτωμάτων που σχετίζονται με τη νόσο. Το docetaxel και το pemetrexed έχουν αποδείξει δραστικότητα μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Σε μια αναδρομική ανάλυση, φάνηκε ότι οι ασθενείς με μη-πλακώδες ΜΜΚΠ είχαν καλύτερη έκβαση με το pemetrexed έναντι του docetaxel (διάμεση επιβίωση: 8.0 έναντι 9.3 μηνών, HR 0.78, 95% CI: 0.61–1.0, P = 0.004).

Η μονοθεραπεία με docetaxel ή pemetrexed (για τον μη-πλακώδη ιστολογικό υπότυπο μόνο) αποτελούν εγκεκριμένες θεραπείες.

Υπάρχουν δεδομένα από μελέτες φάσης ΙΙ σχετικά με τη δραστικότητα άλλων μονοθεραπειών όπως των

gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine, topotecan, irinotecan, η οποία όμως δεν έχει αποδειχθεί σε μελέτες φάσης III.

Προτεινόμενα σχήματα

- **Docetaxel** 75 mg/m^2, d1 ανά 21d
- **Pemetrexed** 500 mg/m^2, d1 ανά 21d (σε ***μη-πλακώδες ΜΜΚΠ***)

ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το **erlotinib** βελτίωσε τη συνολική επιβίωση ως θεραπεία δεύτερης ή τρίτης γραμμής ασθενών με ΜΜΚΠ ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου που δεν ήταν κατάλληλοι για περαιτέρω θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων και των ασθενών με PS 3). Το erlotinib έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ για τη θεραπεία ασθενών με τοπικά εκτεταμένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, μετά από αποτυχία τουλάχιστον μίας προηγούμενης γραμμής χημειοθεραπείας.

Δεδομένα από μελέτες φάσης ΙΙΙ που υποστηρίζουν ότι το erlotinib είναι ισοδύναμο με pemetrexed ή docetaxel σε μη επιλεγμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια των 4 πρώτων κύκλων με πλατινιούχο διπλέττα. Επιπλέον, το pemetrexed και το erlotinib είχαν συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα ως δεύτερη (ή τρίτη) γραμμή θεραπείας ασθενών με ΜΜΚΠ. Αντίθετα, σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη ασθενών με EGFR αγρίου τύπου, το docetaxel ήταν ανώτερο του erlotinib ως προς την συνολική αλλά και την ελεύθερη νόσου επιβίωση. Τέλος, μια μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών με συνολικά 990 ασθενείς με EGFRwt, έδειξε ότι η επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (HR 1.37, 95% CI: 1.20–1.56, p < 0.00001) όχι όμως και η συνολική επιβίωση (HR 1.02, 95% CI: 0.87–1.20, p = 0.81), ήταν μικρότερη με τη χορήγηση ΤΚΙ έναντι χημειοθεραπείας .

Η τυχαιοποιημένη, φάσεως ΙΙΙ μελέτη ανοικτής επισήμανσης, LUX-Lung 8 εξέτασε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του EGFR, afatinib και erlotinib σε ασθενείς με προχωρημένο πλακώδες ΜΜΚΠ που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής. Το **afatinib** είχε ως αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου υποτροπής κατά 19% ενώ αύξησε τη διάμεση επιβίωση στους 7.9 [95% CI 7.2-8.7] έναντι 6.8 μηνών (95% CI 5.9-7.8) [HR 0.81 (95% CI 0.69-0.95, p=0.0077)]. Το afatinib έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ για τη θεραπεία ασθενών με πλακώδες ΜΜΚΠ που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από συνδυασμό με βάση πλατινούχο παράγοντα.

- Το **erlotinib** αποτελεί μια πιθανή επιλογή σε προθεραπευμένους ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ και EGFR wild type ή άγνωστο, σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για χημειοθεραπεία.
- Το **afatinib** αποτελεί μια επιπλέον επιλογή για τους ασθενείς με πλακώδες ΜΜΚΠ που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από πλατινούχο χημειοθεραπεία και έχουν PS 0-2.

Προτεινόμενα σχήματα

- **Erlotinib** 150 mg ημερησίως, από του στόματος συνεχώς, ανεξαρτήτως της παρουσίας μεταλλάξεων του EGFR
- **Afatinib** 40 mg ημερησίως, από του στόματος συνεχώς, σε ασθενείς με ***πλακώδες ΜΜΚΠ***, ανεξαρτήτως της παρουσίας μεταλλάξεων του EGFR

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΟΝΤΕΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το **ramucirumab**, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον VEGFR2, χορηγούμενο σε συνδυασμό με docetaxel ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, αυξάνει τη συνολική επιβίωση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) (διάμεση επιβίωση 10,5 έναντι 9,1 μηνών, HR 0.86, 95% CI 0.75-0.98) αλλά και την ελεύθερη νόσου επιβίωση (διάμεση τιμή, 4,5 έναντι 3 μηνών, HR 0.76, 95% CI 0.68-0.86) έναντι της μονοθεραπείας με docetaxel.

Το **nintedanib**, ένας από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας των τυροσινικών κινασών των VEGFR, PDGFR και FGFR σε συνδυασμό με docetaxel συγκρινόμενο με το docetaxel ως μονοθεραπεία σε προθεραπευμένους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα αύξησε την ελεύθερη νόσου και τη συνολική επιβίωση κατά 2.3 μήνες. Σε προκαθορισμένη αξιολόγηση των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα και με επιθετική νόσο (ασθενείς που είχαν εξέλιξη της νόσου κατά τη διάρκεια της θεραπείας), ο συνδυασμός αύξησε με στατιστική σημαντικότητα τη διάμεση επιβίωση κατά 3.5 μήνες (9.6 έναντι 6.8 μηνών), ενώ για τους ασθενείς που υποτροπίασαν σε λιγότερο από 9 μήνες μετά από την έναρξη της θεραπείας πρώτης γραμμής, βελτίωσε τη διάμεση επιβίωση κατά 3 μήνες (10.9 έναντι 7.9 μηνών).

- Το **ramucirumab** έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ σε συνδυασμό με docetaxel για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ, ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου, που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου μετά από χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνη.
- Το **nintetanib** έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ σε συνδυασμό με docetaxel ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα.

Προτεινόμενα σχήματα

- **Docetaxel** 75 mg/m^2, d1 **σε συνδυασμό με nintedanib** 200 mg δύο φορές ημερησίως, d2-21, ανά 21 ημέρες, σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα.
- **Docetaxel** 75 mg/m^2 **σε συνδυασμό με Ramucirumab** 10 mg/kg, d1 ανά 21 μέρες.

Β.6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

Α. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ ΥΠΟΔΟΧΕΑ ΤΟΥ ΕΠΙΔΕΡΜΙΚΟΥ ΑΥΞΗΤΙΚΟΥ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ (EGFR) ΣΤΟΝ ΟΓΚΟ – ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η παρουσία μεταλλάξεων του EGFR αποτελεί αναγκαίο δείκτη για την επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με

ΜΜΚΠ. Οι μεταλλάξεις αυτές ανιχνεύονται περίπου στο 10% των Καυκασίων ασθενών με ΜΜΚΠ και στο 50% των Ασιατών. Οι συνηθέστερες μεταλλάξεις του EGFR είναι οι απαλοιφές του εξονίου 19 (45% των περιπτώσεων) και η σημειακή μετάλλαξη L858R στο εξόνιο 21 (40% των περιπτώσεων). Οι μεταλλάξεις αυτές συσχετίζονται με ευαισθησία στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (ΤΚ) του EGFR και αναφέρονται ως ευαισθητοποιές μεταλλάξεις. Άλλες μεταλλάξεις που συσχετίζονται με ευαισθησία στους EGFR ΤΚ αναστολείς είναι οι σημειακές μεταλλάξεις L861Q στο εξόνιο 21, G719X στο εξόνιο 18 και η S768I στο εξόνιο 20. Οι ενθέσεις στο εξόνιο 20 σχετίζονται με αντίσταση στους αναστολείς αυτούς και οι θεραπευτικές επιλογές για αυτές τις περιπτώσεις περιγράφονται στο τέλος της παρούσας παραγράφου. Δεδομένης της ανάγκης εντοπισμού μεταλλάξεων για πιθανή στοχεύουσα θεραπεία, συνιστάται έλεγχος με ολοκληρωμένο πάνελ αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) χρησιμοποιώντας ιστό ή πλάσμα/αίμα, εάν δεν υπάρχει διαθέσιμος ιστός του όγκου.

Τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης ΙΙΙ έδειξαν ότι οι αναστολείς της ΤΚ (**Gefitinib, Erlotinib και Afatinib**) πλεονεκτούν έναντι της χημειοθεραπείας (ως προς τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης, την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση και την βελτίωση της ποιότητας ζωής) σε μη-προθεραπευμένους ασθενείς με μεταλλάξεις του EGFR και δείκτη γενικής κατάστασης 0-2. Ασθενείς με δείκτη γενικής κατάστασης PS 3-4, μπορούν να αποκομίσουν όμοιο κλινικό όφελος από τη χορήγηση των αναστολέων σε σχέση με τους ασθενείς με καλή γενική κατάσταση.

Σημειωτέον ότι καμία από τις παραπάνω μελέτες δεν έδειξε όφελος στη συνολική επιβίωση υπέρ του αναστολέα έναντι της χημειοθεραπείας, πιθανόν λόγω του υψηλού ποσοστού μετάβασης (crossover) από το σκέλος της χημειοθεραπείας στο σκέλος του αναστολέα κατά την εξέλιξη της νόσου. Μια συνδυασμένη ανάλυση των μελετών LUX-Lung 3 και LUX-Lung 6 έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν τον μη-αντιστρεπτό αναστολέα afatinib δεν παρουσίασαν σημαντική αύξηση της συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία. Όταν όμως τα δεδομένα αναλύθηκαν ως προς το είδος της μετάλλαξης, τότε διαπιστώθηκε σημαντικό όφελος, τόσο στη συνολική όσο και την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, για τους ασθενείς με απαλοιφή στο εξόνιο 19 του EGFR, ενώ οι ασθενείς με την μετάλλαξη L858R, είχαν σημαντικό όφελος μόνο στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση. Επιπλέον, προσχεδιασμένες αναλύσεις των μελετών αυτών χωριστά, έδειξαν επίσης σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με απαλοιφή στο εξόνιο 19 που έλαβαν afatinib έναντι χημειοθεραπείας, όχι όμως και για τους ασθενείς με τη μετάλλαξη L858R.

Από το 2019, ο ΕΜΑ έχει εγκρίνει το **Dacomitinib**, έναν EGFR ΤΚΙ ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ***απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή σημειακή μετάλλαξη L858 στο εξόνιο 21***. Στην μελέτη ARCHER 1050, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε Dacomitinib ή Gefitinib έως την πρόοδο της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν 14.7 μήνες για το Dacomitinib έναντι 9.2 για το Gefitinib (HR: 0.59) και η συνολική επιβίωση, 37.7 έναντι 29.1 μηνών αντίστοιχα (HR:0.58). Η αύξηση της συνολικής επιβίωσης διαπιστώθηκε και στους ασθενείς με απαλοιφή στο εξόνιο 19 και στους ασθενείς με την μετάλλαξη L858R.

Το **Osimertinib** αποτελεί έναν εκλεκτικό από του στόματος αναστολέα που έχει σχεδιαστεί ειδικά για την στόχευση της μετάλλαξης T790M αλλά αναστέλλει και τις ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR. Στην τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή μελέτη φάσης III FLAURA, το osimertinib συγκρίθηκε με τις καθιερωμένες θεραπείες επιλογής των ερευνητών (Gefitinib ή Erlotinib) σε ασθενείς με ΜΜΚΠ και ***μεταλλάξεις του EGFR*** στον όγκο. Η θεραπεία με osimertinib παρέτεινε την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (18.9 έναντι 10.2 μηνών; HR, 0.46; 95% CI, 0.37, 0.57; P<.0001), τη βελτίωση της αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR, 80% έναντι 76%; 95% CI, 1.28 (0.85, 1.93); p=0.2335), και την παράταση του διαστήματος αναταπόκρισης στη θεραπεία (DOR 17.2 μήνες έναντι 8.5 μηνών 95% CI). Με βάση αυτά τα δεδομένα, ο EMA ενέκρινε το osimertinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις του EGFR. Στην αναφορά αποτελεσμάτων συνολικής επιβίωσης σε ωριμότητα 58%, το osimertinib βελτίωσε και τη συνολική επιβίωση σε σχέση με το σκέλος ελέγχου (38,6 έναντι 31,8 μηνών, HR 0,80, 95% CI 0,64-0,997). Επιπλέον, στη μελέτη φάσης 3 FLAURA2 εντάχθηκαν ασθενείς με ΜΜΚΠ και ευαισθητοποιές μεταλλάξεις EGFR και τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε μονοθεραπεία με osimertinib είτε συνδυασμό osimertinib συν χημειοθεραπεία (διπλέτα πλατίνας με πεμετρεξίδη). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο **συνδυασμός Osimertinib-χημειοθεραπείας** βελτίωσε τη συνολική επιβίωση των ασθενών, με διάμεση συνολική επιβίωση (mOS) 47,5 μήνες έναντι 36,9 μηνών στο σκέλος της μονοθεραπείας (HR 0.77; 95% CI (0.61, 0.96); p=0.02]. Επίσης βελτίωσε την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (HR=0.62 (95% CI: 0.49, 0.79); p<0.001), με ανεκτό προφίλ τοξικότητας [181].

Η μελέτη φάσης 3 MARIPOSA πέτυχε το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της με στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς που έλαβαν **Amivantamab** (bispecific antibody έναντι EGFR και MET) **συν Lazertinib** (από του στόματος 3ης γενιάς TKI) σε σύγκριση με το σκέλος του osimertinib. Σε διάμεση παρακολούθηση 22.0 μηνών, το amivantanb συν lazertinib παρουσίασε 30% μείωση του κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου ή το θάνατο έναντι του osi (HR, 0.70; 95% CI, 0.58-0.85; P<0,001), με διάμεσο PFS 23.7 μήνες (95% CI, 19.1-27.7) έναντι των 16.6 μηνών (95% CI, 14.8-18.5), αντίστοιχα. Κατά τη διάρκεια διάμεσης παρακολούθησης 37,8 μηνών, ο συνδυασμός amivantamab–lazertinib κατέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση (Overall Survival, OS) συγκριτικά με το σκέλος του osimertinib (hazard ratio for death, 0.75; 95% confidence interval, 0.61 to 0.92; P=0.005). Σύμφωνα με την τελική ανάλυση της μελέτης, η διάμεση συνολική επιβίωση δεν είχε ακόμη επιτευχθεί για την ομάδα του συνδυασμού amivantamab–lazertinib, ενώ για την ομάδα του osimertinib υπολογίστηκε στους 36,7 μήνες. Εκτιμάται πως ο συνδυασμός amivantamab–lazertinib προσφέρει πλεονέκτημα στη διάμεση συνολική επιβίωση άνω των 12 μηνών σε σύγκριση με το osimertinib. Ο συνδυασμός amivantamab–lazertinib έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με EGFR μεταλλάξεις [182]. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή (EC) ενέκρινε την επέκταση της άδειας κυκλοφορίας για την υποδόρια μορφή του **Amivantamab σε συνδυασμό με το Lazertinib**, ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) που φέρουν ***μεταλλάξεις με EGFR ex19del ή υποκατάσταση του L858R*** [183].

Η αναστολή του υποδοχέα VEGF με τη χρήση bevacizumab ή ramucirumab σε συνδυασμό με την αναστολή του EGFR σε ασθενείς με μεταλλαγμένο EGFR ΜΜΚΠ φαίνεται να βελτιώνει την PFS σε σχέση με τη μονοθεραπεία με ΤΚΙ πρώτης γενιάς στις περισσότερες, αλλά όχι όλες τις μελέτες. Σύμφωνα με μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ που ενέταξε Ιάπωνες ασθενείς, ο **συνδυασμός Erlotinib με Bevacizumab** παρατείνει σημαντικά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση έναντι του erlotinib μόνο, σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR. Επιπλέον, μια ευρωπαϊκή μελέτης φάσης ΙΙ, επιβεβαίωσε τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του συνδυασμού. Ο συνδυασμός erlotinib plus bevacizumab έχει εγκριθεί από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων.

Από το 2020, ο ΕΜΑ έχει εγκρίνει την **συγχορήγηση** του ΤΚΙ πρώτης γενναίας **Erlotinib με** το anti-VEGF μονοκλωνικό αντίσωμα **Ramucirumab** ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταλλάξεις EGFR. Η μελέτη έγινε σε Ασιατικό πληθυσμό, ενώ οι εγκεφαλικές μεταστάσεις ήταν κριτήριο αποκλεισμού κατά την πρωτοδιάγνωση. Οι ασθενείς έλαβαν είτε τον συνδυασμό, είτε μονοθεραπεία με Erlotinib συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν 19.4 μήνες για τον συνδυασμό Erlotinib/Ramucirumab έναντι 12.4 μηνών για το Erlotinib (HR: 0.59, μελέτη RELAY).

Προσοχή απαιτείται για τη χορήγηση του αναστολέων της ΤΚ του EGFR σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως εκτεθεί στην ανσοσοθεραπεία, όπως πχ σε εκείνους που έλαβαν durvalumab μετά από ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία ως θεραπεία συντήρησης σε νόσο σταδίου ΙΙΙ ή επειδή η κατάσταση μεταλλάξεων του EGFR ήταν άγνωστη κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Για τέτοιους ασθενείς, προτείνεται καθυστέρηση της χορήγησης του osimertinib για τουλάχιστον τρεις μήνες μετά την ολοκλήρωση της ανοσοθεραπείας, προκειμένου να αποφευχθεί η αυξημένη τοξικότητα που σχετίζεται με τους αναστολείς της ΤΚ του EGFR μετά την ανοσοθεραπεία. Σε αυτό το διάστημα μπορεί να χορηγηθεί χημειοθεραπεία ή εναλλακτικά, για όσους χρειάζονται άμεση θεραπεία και είναι κακοί υποψήφιοι για χημειοθεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί EGFR αναστολέας, μετά από σαφή συζήτηση για τους πιθανούς κινδύνους και οφέλη.

Στους ασθενείς με ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο ***εξόνιο 20 του EGFR*** η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (ΤΚ) του EGFR και της μη-πλατινούχας χημειοθεραπείας είναι πτωχή. Η PAPILLON είναι μια διεθνής, τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 3, στην οποία ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις ένθεσης του εξονίου 20 του EGFR, οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία, σε αναλογία 1:1, έλαβαν amivantamab συν χημειοθεραπεία ή μόνο χημειοθεραπεία. Η χρήση του συνδυασμού amivantamab-χημειοθεραπείας είχε ως αποτέλεσμα ανώτερη αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις ένθεσης του εξονίου 20 του EGFR. Σύμφωνα με τα παραπάνω έχει λάβει έγκριση το **Amivantamab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πεμετρεξίδη)** για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με ***ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο Εξόνιο 20 του EGFR***.

- Συστήνεται όλοι οι ασθενείς ***με προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα (ή με μεικτά***

καρκινώματα με στοιχείο αδενοκαρκινώματος), ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος ή άλλων κλινικών κριτηρίων, **να ελέγχονται για την παρουσία μεταλλάξεων του EGFR** στον όγκο προ της έναρξης συστηματικής θεραπείας. Εάν η διάγνωση έχει τεθεί από περιορισμένο δείγμα (μικρές βιοψίες ή κυτταρολογικό υλικό), τότε θα μπορούσαν να ελεγχθούν και ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό υπότυπο ή με μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Στην περίπτωση αυτή, κλινικά κριτήρια όπως η νεαρή ηλικία ή το ιστορικό καπνίσματος θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών που θα ελεγχθούν.

- Σε περίπτωση που η ανίχνευση μεταλλάξεων του EGFR σε ιστό δεν είναι εφικτή (ανεπαρκές ή ακατάλληλο δείγμα), υπάρχει η δυνατότητα ταυτοποίησής τους σε δείγμα πλάσματος μετά από απομόνωση του κυκλοφορούντος DNA του όγκου (circulating tumor DNA, ctDNA).
- Σε ασθενείς με ***ενεργοποιές μεταλλάξεις του EGFR*** ως θεραπεία πρώτης γραμμής συστήνεται η χορήγηση αναστολέων της ΤΚ του υποδοχέα [πρώτης (**erlotinib, gefitinib**) ή δεύτερης (**afatinib, dacomitinib**) ή τρίτης γενιάς (**osimertinib, aumolertinib**)] ή **ο συνδυασμός avimantamab + lazertinib** (συγκεκριμένα για ***μεταλλάξεις με EGFR ex19del ή υποκατάσταση του L858R***).
- Το **osimertinib** μπορεί να συνδυασθεί **με πλατίνα + pemetrexed** σε 1ης γραμμής ασθενείς με ***μεταλλάξεις EGFR ex19del ή υποκατάσταση του L858R.***
- Το **avimantamab** μπορεί να συνδυασθεί **με πλατίνα + pemetrexed** σε 1ης γραμμής ασθενείς με ***ενεργοποιές μεταλλάξεις ένθεσης στο EGFR εξόνιο 20.***
- Συνδυασμός **erlotinib με ramucirumab** προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ανεγχείρητο μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη-πλακώδη ΜΜΚΠ, που φέρει ενεργοποιές μεταλλάξεις του EGFR.
- Συνδυασμός **erlotinib με bevacizumab** προτείνεται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ανεγχείρητο μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα μη-πλακώδη ΜΜΚΠ, που φέρει ενεργοποιές μεταλλάξεις του EGFR.
- Σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής διαπιστώνεται ότι έχουν μεταλλάξεις του EGFR, προτείνεται η ενσωμάτωση των αναστολέων της ΤΚ στο θεραπευτικό πλάνο μετά την ολοκλήρωση της συστηματικής χημειοθεραπείας.
- Το **aumolertinib** έχει λάβει ένδειξη ως θεραπεία 1ης γραμμής για ασθενείς με ***EGFR ex19del, L858R ή T790M***.

Ενδεικνυόμενοι παράγοντες

Erlotinib	150 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Gefitinib	250 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Afatinib	40 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας

Dacomitinib	45 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Osimertinib (+/- ΧΜΘ)	80 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Amivantamab Lazertinib	*βλ. *σημείωση 1* 240 mg/ ημέρα	Ενδοφλεβίως κάθε 2 εβδομάδες Από του στόματος Χορήγηση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Erlotinib **Ramucirumab**	150 mg/ημέρα 10 mg/kg	Από του στόματος, συνεχώς Ενδοφλεβίως, κάθε 2 εβδομάδες Χορήγηση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Erlotinib bevacizumab	150 mg/ημέρα 15 mg/kg	Από του στόματος, συνεχώς Ενδοφλεβίως, κάθε 3 εβδομάδες Χορήγηση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Amivantamab (+ΧΜΘ)	*βλ. *σημείωση 2*	Ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας
Aumolertinib	110 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς, ως 2 δισκία των 55 mg Χορήγηση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη- αποδεκτής τοξικότητας

Σημείωση 1. *Σχήμα χορήγησης* ***Amivantamab με Lazertinib*** *σε ασθενείς με μεταλλάξεις με EGFR ex19del ή υποκατάσταση του L858R*

- Για ασθενείς <80 kg

Εβδομάδα 1: IV: 1,050 mg χωρισμένο σε ημέρες 1 και 2 (350 mg την ημέρα 1 και 700 mg την ημέρα 2).

Εβδομάδες 2 μέχρι 4: IV: 1,050 mg μία φορά την εβδομάδα, ημέρα 1.

Επόμενες εγχύσεις (με έναρξη την 5η εβδομάδα): IV: 1,050 mg *κάθε 2 εβδομάδες*

- Για ασθενείς ≥80 kg

Εβδομάδα 1: IV: 1,400 mg χωρισμένο σε ημέρες 1 και 2 (350 mg την ημέρα 1 και 1,050 mg την ημέρα 2).

Εβδομάδες 2 μέχρι 4: IV: 1,400 mg μία φορά την εβδομάδα, ημέρα 1.

Επόμενες εγχύσεις (με έναρξη την 5η εβδομάδα): IV: 1400 mg *κάθε 2 εβδομάδες*

Σημείωση 2. *Σχήμα χορήγησης* ***Amivantamab σε συνδυασμό με Carboplatin/Pemetrexed*** *σε ασθενείς με μεταλλάξεις ένθεσης στο εξόνιο 20 του EGFR*

- Για ασθενείς <80 kg

Εβδομάδα 1: IV: 1,400 mg χωρισμένο σε ημέρες 1 και 2 (350 mg την ημέρα 1 και 1,050 mg την ημέρα 2).

Εβδομάδες 2 μέχρι 4: IV: 1,400 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εβδομάδες 5 και 6: Χωρίς χορήγηση Amivantamab

Επόμενες εγχύσεις (με έναρξη την 7η εβδομάδα): IV: 1,750 mg *κάθε 3 εβδομάδες*

- Για ασθενείς ≥80 kg

Εβδομάδα 1: IV: 1,750 mg χωρισμένο σε ημέρες 1 και 2 (350 mg την ημέρα 1 και 1,400 mg την ημέρα 2).

Εβδομάδες 2 μέχρι 4: IV: 1,750 mg μία φορά την εβδομάδα.

Εβδομάδες 5 και 6: Χωρίς χορήγηση Amivantamab

Επόμενες εγχύσεις (με έναρξη την 7η εβδομάδα): IV: 2100 mg *κάθε 3 εβδομάδες*

Β. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΜΕΤΑΘΕΣΕΙΣ EML4-ALK – ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι διαμεταθέσεις της *ALK* ανιχνεύονται στο 2-7% των ασθενών με ΜΜΚΠ και είναι σπάνιες σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό τύπο. Η υποομάδα των ασθενών με διαμετάθεση της *ALK* παρουσιάζει εξαιρετική ευαισθησία στους αντίστοιχους αναστολείς ΤΚ. Το **crizotinib** είναι ένας από του στόματος αναστολέας της ΤΚ των ALK, ROS1 και MET και έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν διαμετάθεση της ALK. Στη μελέτη φάσης III, PROFILE 1014, το crizotinib συγκρινόμενο με το συνδυασμό πεμετρεξίδης/πλατινούχου (χωρίς συντήρηση με πεμετρεξίδη) ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ALK- θετικό ΜΜΚΠ, οδήγησε σε παράταση της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης (διάμεση 10.9 έναντι 7.0 μηνών; HR 0.45; 95% CI: 0.35–0.60; P < 0.001) και βελτίωσε το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (74% και 45%, αντίστοιχα, p < 0.001). Επιπλέον, στη μελέτη φάσης III PROFILE 1007, το crizotinib συγκρίθηκε με τη χημειοθεραπεία (pemetrexed ή docetaxel, ανάλογα με την προτίμηση του ερευνητή) ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου με το crizotinib ήταν 7.7 (95% CI: 6.0–8.8) έναντι 3.0 μηνών (95% CI: 2.6–4.3) για τη χημειοθεραπεία, ενώ σημειώθηκε και όφελος όσον αφορά στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και των συμπτωμάτων.

Για την αντιμετώπιση της ανάπτυξης αντίστασης στο crizotinib έχουν αναπτυχθεί αναστολείς δεύτερης γενιάς της ALK, όπως το ceritinib και το alectinib. Το **ceritinib** επιπλέον αναστέλλει την ΤΚ του IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor) αλλά όχι του MET. Το ceritinib έχει εγκριθεί ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με ALK-θετικό ΜΜΚΠ με βάση τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης, ανοικτής επισήμανσης, μελέτης φάσης III ASCEND-4. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς που έλαβαν ceritinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής παρουσίασαν μείωση του κινδύνου εξέλιξης της νόσου κατά 45% σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό πεμετρεξίδης-πλατίνας με συντήρηση με πεμετρεξίδη (HR 0,55, 95% CI: 0,42, 0,73). Η διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 16,6 μήνες (95% CI: 12,6, 27,2) για το σκέλος του ceritinib, έναντι 8.1 μηνών (95% CI: 5,8, 11,1) για το σκέλος της χημειοθεραπείας. Το ceritinib έχει λάβει έγκριση από τον ΕΜΑ ως θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ.

Το **alectinib** εκτός από την ALK αναστέλλει επιπλέον την ΤΚ του RET αλλά όχι των MET ή ROS1. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του alectinib σε μη-προθεραπευμένους ALK–θετικούς ασθενείς με τοπικά προχωρημένο/μεταστατικό ΜΜΚΠ σε σύγκριση με την καθιερωμένη θεραπεία με crizotinib

μελετήθηκε στις μελέτες ALEX και J-ALEX. Η μελέτη J-ALEX σε Ιάπωνες ασθενείς κατέδειξε ότι η θεραπεία με alectinib μείωσε τον κίνδυνο για την εμφάνιση προόδου νόσου ή θανάτου κατά 66% (HR 0.34, 99 % CI: 0.17-0.70, p<0.0001). Το διάμεσο PFS δεν επιτεύχθηκε για τους ασθενείς που έλαβαν alectinib (95% CI: 20.3 μήνες-δεν επιτεύχθηκε), ενώ για τους ασθενείς που έλαβαν crizotinib ήταν 10.2 μήνες (95 % CI: 8.2-12.0).

Στην παγκόσμια μελέτη φάσης III ALEX, σύγκρισης και αποτελεσματικότητας της ασφάλειας του alectinib έναντι του crizotinib ως θεραπεία πρώτης γραμμής, η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ήταν 34.8 μήνες για το alectinib έναντι 10.9 μηνών για το crizotinib (HR = 0.43). Τα δεδομένα επιβίωσης δεν είναι ώριμα, αλλά σε μια ανανεωμένη ανάλυση η διάμεση επιβίωση δεν είχε επιτευχθεί για το alectinib έναντι 57.4 μηνών για το crizotinib (stratified HR 0.67, 95% CI 0.46-0.98). Το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης των ασθενών που έλαβαν Alectinib ήταν 62.5% (95% CI 54.3-70.8), ενώ όσων έλαβαν Crizotinib ήταν 45.5% (95% CI 33.6-57.4).

Το **Brigatinib** έχει επίσης λάβει έγκριση από τον ΕΜΑ ως θεραπεία πρώτης γραμμής των ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ. Η αποτελεσματικότητα του brigatinib αξιολογήθηκε μέσω της μελέτης ALTA-1L, μια τυχαιοποιημένη (1:1), συγκριτική (έναντι crizotinib), πολυκεντρική δοκιμή ανοικτής επισήμανσης σε 275 ασθενείς με προχωρημένο θετικό στην ALK ΜΜΚΠ που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία στόχευσης της ALK. Στην τελική ανάλυση της μελέτης ALTA 1L ο μέσος χρόνος παρακολούθησης για το brigatinib ήταν 40,4 μήνες έναντι 15,2 μηνών στο σκέλος του crizotinib. Το brigatinib κατέδειξε βελτίωση της PFS έναντι του crizotinib, μειώνοντας σημαντικά τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου ή θανάτου κατά 51% (λόγος κινδύνου [HR]: 0,48 [95% CI: 0,35-0,66, P< 0,0001]) σύμφωνα με την αξιολόγηση από την BIRC και αυξάνοντας πάνω από δύο φορές τη διάμεση PFS. Επιπρόσθετα, τα αποτελέσματα κατέδειξαν ότι το brigatinib βελτίωσε σημαντικά την PFS σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις πετυχαίνοντας μείωση κατά 71% (HR: 0,29 [95% CI: 0,17-0,51, P<0,0001]) του συνολικού κινδύνου εξέλιξης της νόσου ή θανάτου. Τα δεδομένα για τη συνολική επιβίωση παρέμειναν ανώριμα (HR: 0.81) όμως σε υποομάδα ασθενών με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά τη διάγνωση η μελέτη έδειξε όφελος στο σκέλος το brigatinib (HR: 0,43). Έχουν χρησιμοποιηθεί δύο μέθοδοι (marginal structural model (MSM), inverse probability of censoring weight (IPCW)) προσαρμογής αποτελεσμάτων της συνολικής επιβίωσης λόγω του υψηλού ποσοστού του cross over (47%) με αποτέλεσμα να φανεί πως το brigatinib μειώνει τον κίνδυνο θανάτου περίπου κατά 50% (HR: 0,50 (IPCW), HR: 0.54 (MSM)).

Έγκριση από τον ΕΜΑ έχει και το **lorlatinib** για τη θεραπεία πρώτης γραμμής των ασθενών με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ. Η αποτελεσματικότητα του lorlatinib αξιολογήθηκε στη μελέτη CROWN, μια διεθνής, τυχαιοποιημένη, ανοιχτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, έναντι του crizotinib σε ασθενείς με ALK-θετικό, τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Κατά την πρωταρχική ανάλυση της μελέτης το lorlatinib βελτίωσε το PFS έναντι του Crizotinib [διάμεσο PFS NR έναντι 9.3 μηνών για το crizotinib, HR: 0.28 (95% CI: 0.19, 0.41; p<0.0001)]. Σε ανάλυση που πραγματοποιήθηκε στα 5 έτη, το 60% των ασθενών σε lorlatinib, παρέμεναν εν ζωή και ελεύθεροι προόδου νόσου, έναντι 8% (HR: 0.19; 95%CI:0.13-0.27) στο συγκριτικό σκέλος του crizotinib. Επίσης, στα 5 έτη το lorlatinib μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης προόδου νόσου στον εγκέφαλο κατά 94% [HR: 0.06;CI95%(0.03-

0.12)] συγκριτικά με το crizotinib. Το όφελος ήταν σημαντικό τόσο για ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την ένταξη τους στη μελέτη (83% χωρίς πρόοδο εγκεφαλικής νόσου, HR: 0.03), όσο και για ασθενείς χωρίς εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την ένταξη τους στη μελέτη (96% χωρίς πρόοδο εγκεφαλικής νόσου, HR: 0.05). Τα αποτελέσματα για τη συνολική επιβίωση δεν είναι ακόμα ώριμα [184].

- Όλοι οι ασθενείς με ***προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα*** (ή με μεικτό καρκίνωμα με στοιχείο αδενοκαρκινώματος) πνεύμονα συστήνεται **να ελέγχονται για την παρουσία της διαμετάθεσης ALK**, ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος ή άλλων κλινικών κριτηρίων. Σε περιπτώσεις πλακώδους ΜΜΚΠ, εάν η διάγνωση τέθηκε σε περιορισμένο δείγμα (μικρές βιοψίες ή κυτταρολογικό υλικό), τότε κλινικά κριτήρια όπως η νεαρή ηλικία ή το ιστορικό καπνίσματος θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών που θα ελεγχθούν.
- Οι ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ μπορούν να λάβουν **crizotinib, ceritinib, alectinib ή brigatinib ή lorlatinib** ως θεραπεία πρώτης γραμμής
- Το **alectinib, το brigatinib και το lorlatinib** είναι προτιμητέες επιλογές ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ασθενείς με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ

<u>Ενδεικνυόμενοι παράγοντες</u>

- **Alectinib** 600 mg, δύο φορές ημερησίως από του στόματος (με το φαγητό) έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας
- **Crizotinib** 250 mg, δύο φορές ημερησίως από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας
- **Ceritinib** 450 mg ημερησίως από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας
- **Brigatinib** 90 mg μία φορά ημερησίως από του στόματος για τις πρώτες 7 ημέρες και ακολούθως 180 mg μία φορά ημερησίως, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας
- **Lorlatinib** 100mg ημερησίως από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

<u>Γ. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΛΛΕΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ</u>

<u>Ασθενείς με διαμετάθεση ROS1</u>

- Οι αναδιατάξεις του γονιδίου ROS συμβαίνουν στο 1-2% των ασθενών με ΜΜΚΠ και είναι συχνότερες σε νεώτερες γυναίκες μη-καπνίστριες με αδενοκαρκίνωμα και σε αυτές που είναι EGFR, KRAS και ALK-αρνητικές (τριπλά αρνητικές). Το **Crizotinib** είναι πολύ δραστικό σε ασθενείς με αναδιατάξεις ROS με τις αντικειμενικές ανταποκρίσεις να κυμαίνονται περίπου στο 70%. Πιο συγκεκριμένα, σε μια πολυκεντρική μελέτη ενός βραχίονος (κοόρτη ROS1 της μελέτης PROFILE 1001), σε 50 ασθενείς με αναδιάταξη ROS1 που έλαβαν crizotinib παρατηρήθηκε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 66% [95% CI: 51%-79%, διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 18.3 μήνες (ανεξάρτητη αρχή) και 72% [95% CI: 58%-84%, διάμεση

διάρκεια ανταπόκρισης 17.6 μήνες]. Το crizotinib έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ για τη θεραπεία των ασθενών με ROS1-θετικό ΜΜΚΠ. Το alectinib και το ceritinib δεν είναι αποτελεσματικά σε ασθενείς με αναδιάταξη στο ROS1 που έχουν παρουσιάσει αντοχή στο crizotinib.

- Το **Entrectinib**, ένας NTRK αναστολέας, εγκρίθηκε από τον ΕΜΑ για την θεραπεία ασθενών με ΜΜΚΠ και διαμετάθεση ROS1. Η έγκριση βασίστηκε σε συγκεντρωτικά αποτελέσματα 53 ασθενών με ROS1 θετικό ΜΜΚΠ, περίπου το 70% των οποίων είχε προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για μεταστατική νόσο ή είχε παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου εντός έξι μηνών από την συμπληρωματική ή εισαγωγική χημειοθεραπεία. Το συνολικό ποσοστό απόκρισης ήταν 77% με διάμεση διάρκεια απόκρισης 25 μήνες και διάμεσο διάμεσο PFS 19 μήνες.

  Η επικαιροποιημένη συγκεντρωτική ανάλυση των τριών φάσης I ή II κλινικών δοκιμών, με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (161) και μεγαλύτερη διάρκεια παρακολούθησης [≥6 μήνες, ημερομηνία συλλογής (cut-off) κλινικών δεδομένων 01-Μαΐου-2019] επιβεβαιώνει το σημαντικό κλινικό όφελος του Entrectinib σε ασθενείς με θετικό σε σύντηξη ROS1 ΜΜΚΠ, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με μεταστάσεις στο ΚΝΣ, για τους οποίους είναι η προτιμητέα επιλογή. Σε 24 ασθενείς με μετρήσιμες μεταστάσεις στο ΚΝΣ κατά την έναρξη, το ποσοστό ενδοκρανιακής συνολικής ανταπόκρισης ήταν 79,2%, το διάμεσο ενδοκρανιακό PFS ήταν 12.0 μήνες και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 12,9 μήνες.
- Μετά από ***εξέλιξη της νόσου στο crizotinib*** οι ασθενείς θα μπορούσαν να λάβουν **Lorlatinib.** Σε μια μελέτη φάσης I / II, που συμπεριέλαβε 69 ασθενείς με ROS1 θετικό ΜΜΚΠ, 48 από τους οποίους είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με ROS1 TKI, το lorlatinib οδήγησε σε αποκρίσεις τόσο στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει crizotinib (ανταπόκριση, 62%) όσο και σε αυτούς με προηγούμενη έκθεση στο crizotinib (ανταπόκριση 35%). Μετά την αποτυχία σε lorlatinib οι ασθενείς μπορούν να λάβουν χημειοθεραπεία, ενώ μπορεί να εξεταστεί και το ενδεχόμενο της ανοσοθεραπείας αν και οι ανταποκρίσεις είναι πολύ σπάνιες.
- Το **Repotrectinib** ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ROS1-θετικό προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα βάσει των αποτελεσμάτων ανταπόκρισης της μελέτης TRIDENT-1
- Άλλος παράγοντας που έχει δοκιμαστεί για τη θεραπεία των ασθενών με αναδιατάξεις ROS είναι το **Ceritinib,** το οποίο δεν φαίνεται να υπερνικά την αντίσταση στο crizotinib.

<u>Ενδεικνυόμενοι παράγοντες</u>

- Οι ασθενείς με ΜΜΚΠ και διαμετάθεση ROS1 μπορούν να λάβουν θεραπεία με **Crizotinib** 250 mg δύο φορές ημερησίως από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας.
- Το **Entrectinib** 600 mg ημερησίως από του στόματος, ενδείκνυται ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με διαμετάθεση ROS1, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας.
- **Repotrectinib**, 160 mg μία φορά ημερησίως από του στόματος για 14 ημέρες και στη συνέχεια 160 mg

δύο φορές ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

Ασθενείς με μεταλλάξεις BRAF

Οι μεταλλάξεις *BRAF* ανιχνεύονται στο 1-3% των ασθενών με ΜΜΚΠ, συνήθως αφορούν σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα και συσχετίζονται με ιστορικό καπνίσματος**.** Οι μεταλλάξεις αυτές συμβαίνουν είτε στη θέση V600 του εξονίου 15, ή εκτός αυτής, και ενέχονται και στην ανάπτυξη αντίστασης στους αναστολείς της ΤΚ του EGFR. Η αναστολή του BRAF με μικρομοριακούς αναστολείς (vemurafenib, dabrafenib) από του στόματος είναι αποτελεσματική ως θεραπεία ασθενών με BRAFV600-θετικό NSCLC που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου σε προηγούμενη χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός του BRAF αναστολέα **Dabrafenib με** το MEK αναστολέα **Trametinib** έδειξε αντικειμενική ανταπόκριση 63.2% [95% CI 49.3–75.6] σε ασθενείς με BRAF V600E – θετικό ΜΜΚΠ που είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή χημειοθεραπείας. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά, ο συνδυασμός έχει λάβει έγκριση από τον EMA για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα με τη μετάλλαξη BRAF V600.

Η μελέτη φάσης 2 PHAROS αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του **συνδυασμού encorafenib-binimetinib** σε ασθενείς με προχωρημένο BRAF-θετικό ΜΜΚΠ. Η μελέτη δεν συμπεριέλαβε σκέλος σύγκρισης. Τα αποτελέσματα έδειξαν αντικειμενικό ποσοστό ανταποκρίσεων (ORR) 75% με ανεκτό προφίλ τοξικότητας [185].

- Οι ασθενείς με ΜΜΚΠ και ***μεταλλάξεις BRAF V600*** μπορούν να λάβουν θεραπεία ***πρώτης γραμμής*** με **dabrafenib και trametinib** ή **encorafenib και binimetinib** (εγκεκριμένος συνδυασμός για τη μετάλλαξη ***BRAF V600E***).
- Οι ασθενείς με ***BRAF V600*** θετικό ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν ***εξέλιξη της νόσου*** μετά από χημειοθεραπεία μπορούν να λάβουν αγωγή με **dabrafenib και trametinib** ή **encorafenib και binimetinib** (εγκεκριμένος συνδυασμός για τη μετάλλαξη ***BRAF V600E).***
- Οι ασθενείς με ΜΜΚΠ και μεταλλάξεις BRAF V600 που εμφανίζουν ***πρόοδο νόσου μετά από χορήγηση Dabrafenib/Trametinib***, θα πρέπει να λαμβάνουν **χημειοθεραπεία ή encorafenib και binimetinib**.

Ενδεικνυόμενοι παράγοντες

- **Dabrafenib** 150 mg δύο φορές ημερησίως σε **συνδυασμό με Trametinib** 2 mg ημερησίως
- **Encorafenib** 450 mg εφάπαξ ημερησίως σε **συνδυασμό με Binimetinib** 45 mg δύο φορές ημερησίως

Ασθενείς με αναδιατάξεις RET

Οι αναδιατάξεις του γονιδίου RET, μιας διαμεμβρανικής πρωτεΐνης με σημαντικό ρόλο στην ομοιόσταση των ιστών, βρίσκονται στο 1-2% των ασθενών.

- Το **Selpercatinib**, ένας εκλεκτικός αναστολέας του RET (Rearranged during Transfection) εξετάστηκε στη μελέτη LIBRETTO-001 σε ασθενείς με ***συντήξεις RET*** με ανταποκρίσεις που έφτασαν στο 64% σε προθεραπευμένους ασθενείς και σε 85% σε όσους δεν είχαν λάβει άλλη θεραπεία. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης στον προθεραπευμένο πληθυσμό ήταν 17.5 μήνες. Επιπλέον επέδειξε σε ασθενείς με

εγκεφαλικές μεταστάσεις, στο πλαίσιο μη μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα, ενδοκράνια ανταπόκριση της τάξης του 82% για τους ασθενείς με μετρήσιμη νόσο, με το 23% των ασθενών να εμφανίζουν πλήρη ύφεση. Ακολούθως, στη μελέτη φάσης 3 LIBRETTO 431 στην πρώτη γραμμή θετικού για τη σύντηξη RET ΜΜΚΠ , το Selpercatinib έναντι χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα με ή χωρίς ανοσοθεραπεία, έδειξε στην προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση, τόσο στον συνολικό ITT όσο και στον πληθυσμό με ανοσοθεραπεία (81% του ITT), στατιστικά σημαντική παράταση στη διάμεση PFS (24.8 μήνες vs 11.2 μηνών (HR 0.46; 95% CI, 0.31 - 0.70) και αντικειμενική ανταπόκριση 84 vs 65%, ενώ ο λόγος κινδύνου για την εξέλιξη της νόσου στο ΚΝΣ ήταν 0,2. Τα ποσοστά αφορούν τον πληθυσμό ανοσοθεραπείας αλλά ανάλογα είναι και για τον ITT πληθυσμό. Το selpercatinib έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ για τη θεραπεία ενηλίκων με προχωρημένο, θετικό για σύντηξη του γονιδίου RET ΜΜΚΠ που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με αναστολέα του RET. Η συνιστώμενη δόση του selpercatinib για σωματικό βάρος λιγότερο από 50 kg είναι 120 mg δύο φορές ημερησίως και για πάνω από 50 kg 160 mg δύο φορές ημερησίως.

- Το **Pralsetinib** είναι εγκεριμένο ως μονοθεραπεία <u>*από τον FDA μόνο*</u>, στην πρώτη γραμμή θεραπείας ενηλίκων ασθενών με θετικό σε ***σύντηξη RET*** προχωρημένο ΜΜΚΠ. Η αποτελεσματικότητά του μελετήθηκε στη Μελέτη ARROW. Το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης για τους 233 ασθενείς με θετικό στη σύντηξη RET, προχωρημένο ΜΜΚΠ στον πληθυσμό αποτελεσματικότητας ήταν 64,4% (72,0% για τους μη προθεραπευμένους, 58,8% για τους προθεραπευμένους με πλατινούχο χημειοθεραπεία) και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης ήταν 22,3 μήνες. Το ενδοκρανιακό ORR που αξιολογήθηκε από την BICR ήταν 70,0% σε 10 ασθενείς αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση, με εγκεφαλικές μεταστάσεις κατά την αρχική αξιολόγηση, συμπεριλαμβανομένων 3 ασθενών με πλήρη ανταπόκριση. Όλοι οι ασθενείς είχαν συρρίκνωση της εγκεφαλικής εστίας-στόχου με τη θεραπεία με pralsetinib.

Σημείωση. *Το* ***Selpercatinib*** *έχει EMA Conditional Marketing Authorization για όλες τις ενδείξεις, και στο FDA accelerated approval για την ένδειξη "Adult and pediatric patients 2 years of age and older with locally advanced or metastatic solid tumors with a RET gene fusion, as detected by an FDA-approved test, that have progressed on or following prior systemic treatment or who have no satisfactory alternative treatment options" και full/traditional approval για όλες τις άλλες ενδείξεις.*

<u>Ενδεικνυόμενοι παράγοντες</u>

- **Selpercatinib** 120 mg δύο φορές ημερησίως (σωματικό βάρος <50 kg) ή 160 mg δύο φορές ημερησίως (ΣΒ>50 kg)
- **Pralsetinib** 400 mg μία φορά ημερησίως

<u>Ασθενείς με μοριακές αλλαγές MET</u>

Το MET είναι ογκογονίδιο που κωδικοποιεί τον αντίστοιχο υποδοχέα ΤΚ. Η ενεργοποίησή του ελέγχει την κυτταρικη ανάπτυξη. Δύο σημαντικές μοριακές αλλαγές του MET, η παραλλαγή στο εξόνιο 14 (met exon 14

skipping, 3% των αδενοκαρκινωμάτων και έως 20% του σαρκωματοειδούς ιστολογικού υπότυπου) και η ενίσχυση (amplification, στο 2-4% των μη-προθεραπευμένων και στο 5-20% των ασθενών με EGFR μετάλλαξη και επίκτητη αντίσταση στους EGFR αναστολείς) του γονιδίου έχουν σημαντικό ρόλο στον ΜΜΚΠ.

- Το FDA έχει χορηγήσει *breakthrough therapy designation* για το **Crizotinib** για ασθενείς με μετάλλαξη στο εξόνιο 14 *χωρίς ωστόσο να έχει λάβει ακόμα έγκριση*. Η αποτελεσματικότητα του Crizotinib φάνηκε σε κοόρτη της μελέτης PROFILE 1001, όπου οι ασθενείς είχαν ανταποκρίσεις σε ποσοστό 44%.
- Το **Capmatinib** ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ που εμφανίζουν αλλοιώσεις που οδηγούν σε MET exon 14 skipping (METex14), οι οποίοι χρειάζονται συστημική θεραπεία μετά από προηγούμενη θεραπεία με ανοσοθεραπεία και/ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της Φασης ΙΙ μελέτης ανοικτής επισήμανσης GEOMETRY mono-1 που κατέδειξε θετικά ποσοστά συνολικής ανταπόκρισης (ORR) μεταξύ ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ των οποίων οι όγκοι είχαν αλλοιώσεις που οδήγησαν σε παράλειψη του εξόνιου 14. Στη μελέτη το ποσοστό ανταποκρίσεων ήταν 68% με διάρκεια ανταπόκρισης τους 12.6 μήνες σε μη-προθεραπευμένους ασθενείς, ενώ για τους προθεραπευμένους, το ποσοστό ανταπόκρισης ήταν 41% με διάρκεια ανταπόκρισης 9.7 μήνες.
- Το **Tepotinib**, έλαβε πρόσφατα έγκριση από τον ΕΜΑ, ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με αλλοιώσεις που οδηγούν σε παράλειψη του εξονίου 14 (METex14) του γονιδίου του μεσεγχυματικού-επιθηλιακού παράγοντα μετάπτωσης, οι οποίοι χρειάζονται συστηματική θεραπεία μετά από προηγούμενη θεραπεία με ανοσοθεραπεία και/ ή χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα, με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης ανοικτής επισήμανσης VISION. Στη μελέτη VISION, οι ασθενείς έλαβαν tepotinib 500 mg από του στόματος ημερησίως, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας. Η αντικειμενική ανταπόκριση σε προθεραπευμένους ασθενείς ήταν 46% (95% CI: 36 - 57) με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 11.1 μήνες (95% CI: 7.2 NR). Η διάμεση διάρκεια χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) ήταν 8.5 μήνες (95% CI, 6.7 to 11.0), ενώ η διάμεση διάρκεια συνολικής επιβίωσης ήταν 17.1 μήνες (95% CI, 12.0 έως 26.8).
- Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης CHRYSALIS (μελέτη φάσης 1, κοόρτη MET-2), το **Amivantamab** επέδειξε σημαντική αντικαρκινική δράση σε ασθενείς με METex14 και προχωρημένο ΜΜΚΠ. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) των ασθενών που έλαβαν amivantamab και δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ήταν 50%. Οι ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες MET, επέδειξαν ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 46%, ενώ οι ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενες θεραπείες MET επέδειξαν ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 21%. Το ποσοστό κλινικού οφέλους (CBR) ήταν >54% ανεξάρτητα από την προηγούμενη θεραπεία ενώ το amivantamab παρείχε διαρκές κλινικό όφελος με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης (DOR), 11.2 μήνες.

Σημείωση. *Το* ***capmatinib*** *και το* ***tepotinib*** *έχουν λάβει έγκριση από τον FDA, αλλά όχι από τον ΕΜΑ, ως 1η γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ και μεταλλάξεις METexon14. Η έγκριση από τον ΕΜΑ αφορά σε επόμενη γραμμή θεραπείας*

Ενδεικνυόμενοι παράγοντες (*η έγκριση του ΕΜΑ αφορά σε δεύτερη/επόμενη γραμμή θεραπείας*)

- **Capmatinib** 400 mg (2 δισκία των 200 mg) δύο φορές την ημέρα
- **Tepotinib** 450 mg (2 δισκία των 225 mg) ημερησίως

Σημείωση. *Οι ασθενείς με* ***υψηλού επιπέδου ενίσχυση MET*** *(> 5 φορές αύξηση του αριθμού αντιγράφων [GCN] ή αναλογία MET / CEP7> 5) που έχουν σημειώσει* ***πρόοδο νόσου μετά από χημειοθεραπεία ή / και ανοσοθεραπεία*** *ή σε εκείνους που έχουν* ***ενίσχυση MET όπως καθορίζεται από ανάλυση DNA με NGS****, θα μπορούσαν να λάβουν θεραπεία με έναν* ***αναστολέα MET*** *(π.χ. Capmatinib ή crizotinib) ως θεραπεία επόμενης γραμμής. Ωστόσο, αυτοί οι παράγοντες δεν έχουν ακόμη εγκριθεί για αυτήν την ένδειξη ενώ η ιδανική μεθοδολογία για τον προσδιορισμό του επιπέδου ενίσχυσης MET και τα κατάλληλα κατώφλια (cutoffs) ενίσχυσης για τη χορήγηση θεραπείας αποτελούν ακόμη πεδίο έρευνας.*

Ασθενείς με συντήξεις του γονιδίου NTRK

Οι κινάσες νευροτροφίνης των γονιδίων NTRK κωδικοποιούν τους υποδοχείς ΤΚ της τροπομυοσίνης TRK, οι οποίες δραστηριοποιούνται κυρίως κατά την ανάπτυξη των νευρώνων. Οι συντήξεις των NTRK γονιδίων, συναντώνται σε ποσοστό 0.1-1% των ασθενών με καρκίνο.

- Το **Larotrectinib** έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία ασθενών με σύντηξη NTRK οι οποίοι δεν έχουν γνωστή μετάλλαξη αντίστασης και για τους οποίους δεν υπάρχει άλλη διαθέσιμη θεραπεία. Οι εγκρίσεις βασίστηκαν σε μια ανάλυση 3 μελετών φάσης I/II που ενέταξε ασθενείς με όγκους διαφορετικής ιστολογίας που έφεραν συντήξεις NTRK και έδειξε ποσοστό ανταπόκρισης 79%, ενώ από τους 12 ασθενείς με ΜΜΚΠ, οι 9 (75%), ανταποκρίθηκαν.
- Το **Entrectinib** που αναφέρθηκε ως εγκεκριμένη θεραπεία για ασθενείς με ROS1 μεταλλάξεις, έχει λάβει επίσης έγκριση ως μονοθεραπεία, για τη θεραπεία ενηλίκων και παιδιατρικών ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω, με συμπαγείς όγκους που εκφράζουν σύντηξη των NTRK γονιδίων, οι οποίοι έχουν νόσο που είναι τοπικά προχωρημένη, μεταστατική ή όπου η χειρουργική εκτομή είναι πιθανό να οδηγήσει σε σοβαρή νοσηρότητα, δεν έχουν λάβει προηγούμενο αναστολέα του NTRK και για τους οποίους δεν υπάρχουν ικανοποιητικές θεραπευτικές επιλογές. Τα νεότερα δεδομένα παρακολούθησης μεγαλύτερης διάρκειας και κοόρτης με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών (n=121), επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα του Entrectinib, με ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης 61,2% και 63.6% στον ΜΜΚΠ, με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 20,0 μήνες και 19,9 μήνες στον ΜΜΚΠ και διάμεση PFS 13.8 μήνες. Το ποσοστό ενδοκρανιακής ανταπόκρισης αξιολογήθηκε από τη BICR ως 63,6% στο συνολικό πληθυσμο της μελετης (σε 11 ασθενείς με μετρήσιμη νόσο στο ΚΝΣ, με διάρκεια ανταπόκρισης 22.1 μήνες).

Ενδεικνυόμενοι παράγοντες

- **Entrectinib** 600 mg PO μία φορά ημερησίως

- **Larotrectinib** 100 mg PO δύο φορές ημερησίως
- **Repotrectinib** 160 mg PO μία φορά ημερησίως για 14 ημέρες και μετά δις ημερησίως

Ασθενείς με μεταλλάξεις HER2

Μεταλλάξεις στο HER2 έχουν ανιχνευθεί χρησιμοποιώντας PCR ή NGS σε περίπου 1 – 3% του ΜΜΚΠ. Συνήθως περιλαμβάνουν μικρές ενθέσεις εντός πλαισίου στο εξόνιο 20, αλλά έχουν παρατηρηθεί επίσης σημειακές μεταλλάξεις στο εξόνιο 20. Αυτοί οι όγκοι είναι κυρίως αδενοκαρκινώματα, είναι πιο διαδεδομένοι μεταξύ των μη καπνιστών και οι περισσότεροι ασθενείς είναι γυναίκες.

- Το **Trastuzumab Deruxtecan** είναι εγκεκριμένο ως θεραπεία για ασθενείς με μη ΜΜΚΠ των οποίων οι όγκοι έφεραν ***ενεργοποιητική μετάλαξη στο HER2*** και παρουσιάζουν ***εξέλιξη της νόσου*** μετά από πλατινούχο θεραπεία με ή χωρίς ανοσοθεραπεία. Σύμφωνα με την πολυκεντρική, διεθνή μελέτη φάσης II DESTINY-Lung02, σε 52 προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό ΜΜΚΠ που παρουσίαζαν μεταλλάξεις HER2 [οι συχνότερες μεταλλάξεις ήταν ενθέσεις στο εξόνιο 20] διαπιστώθηκε αντικειμενική ανταπόκριση 53.8% και διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 8.7 μήνες. Πνευμονίτιδα (any grade) εμφάνισε το 5.9% των ασθενών.
- Το **Ado-Trastuzumab Emtansine**, έχει επίσης επιδείξει δραστικότητα σε ασθενείς με HER2 μεταλλαγμένο ΜΜΚΠ.
- Ο αναστολέας ΤΚ του EGFR **Poziotinib** δοκιμάστηκε σε μια μονοκεντρική δοκιμή που πραγματοποιήθηκε στο MD Anderson Cancer Center όπου διαπιστώθηκαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο 43% σε ασθενείς με βαριά προθεραπευμένους ασθενείς με μετάλλαξη στο εξόνιο 20 του EGFR ή HER2 ανεξάρτητα από το αν οι ασθενείς ήταν ανθεκτικοί ή δεν είχαν λάβει θεραπεία με άλλους αναστολείς ΤΚ.
- Άλλοι αναστολείς ΤΚ που έχουν δραστικότητα είναι το **Pyrotinib και το TAK-788**.

Ενδεικνυόμενοι παράγοντες

- **Trastuzumab Deruxtecan** 5,4 mg/kg κάθε 21 ημέρες μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

Ασθενείς με μεταλλάξεις RAS

Οι ενεργοποιές μεταλλάξεις KRAS, παρατηρούνται σε περίπου 20 – 25% των αδενοκαρκινωμάτων πνεύμονος και γενικά σχετίζονται με το κάπνισμα. Στρατηγικές στόχευσης του KRAS αφορούν την στόχευση της μετάλλαξης KRAS G12C που αποτελεί περίπου το 50% των μεταλλάξεων KRAS στον ΜΜΚΠ ή μόρια που βρίσκονται κάτω από το ενεργοποιημένο RAS.

Το **Sotorasib** είναι ένας μικρομοριακός αναστολέας ο οποίος δοκιμάστηκε στην μελέτη φάσης I/II CodeBreak 100 με μεταλλαγμένο KRAS p.G12C ΜΜΚΠ. Στην ομάδα φάσης I 59 ασθενών έδειξε αποδεκτό προφίλ ασφάλειας και συνολικό ποσοστό απόκρισης 32.2%, με διάμεση διάρκεια απόκρισης 10.9 μήνες. Δεδομένα από τη φάση 2 με 124 αξιολογήσιμους προθεραπευμένους ασθενείς (διάμεσο 2 προηγούμενων θεραπειών) επιβεβαίωσαν συνολικό ποσοστό απόκρισης 37.1%, με διάμεση διάρκεια απόκρισης 10 μηνών και διάμεσο

PFS 6.8 μήνες. Σύμφωνα με τα δεδομένα αυτά το sotorasib έλαβε "breakthrough therapy designation" και έγκριση από τον FDA και από τον EMA για την θεραπεία των ασθενών με προθεραπευμένο KRAS G12C ΜΜΚΠ.

Επιπλέον, ένας άλλος αναστολέας που στοχεύει την μετάλλαξη KRAS p.G12C, το **adagrasib**, δοκιμάστηκε σε προ-θεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ φέροντες την μετάλλαξη και από τα αποτελέσματα προέκυψε διάμεσο PFS 6.5 μήνες και διάμεσο OS 12.6 μήνες. Το adagrasib έχει εγκριθεί από τον FDA ως δεύτερη/επόμενη γραμμή θεραπείας.

Υπάρχουν λίγα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα θεραπειών που στοχεύουν μεταλλάξεις εκτός της KRAS G12C.

Ενδεικνυόμενοι παράγοντες

- **Sotorasib** 960 mg μία φορά ημερησίως

Σημείωση. *Ασθενείς* ***με οστικές μεταστάσεις*** *μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες* ***ή denosumab****/ 4 εβδομάδες, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

Β.7. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ: ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ/ΕΠΟΜΕΝΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Α. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ ΤΟΥ EGFR

Οι περισσότεροι ασθενείς με μεταλλάξεις του EGFR παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου μετά από περίπου 9-13 μήνες θεραπείας με erlotinib, gefitinib ή afatinib. Η θεραπεία αυτών των ασθενών εξαρτάται από το αν είναι συμπτωματικοί ή ασυμπτωματικοί και γενικά περιλαμβάνει συνέχιση του αναστολέα πρώτης γραμμής (με ή χωρίς τοπική θεραπεία), το osimertinib (επί επιβεβαιωμένης T790M μετάλλλαξης) ή τη χορήγηση συστηματικής χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής.

Στο 60% περίπου των περιπτώσεων επίκτητης αντίστασης στους αναστολείς πρώτης και δεύτερης γενιάς ενοχοποιείται η μετάλλαξη T790M στο εξόνιο 20 του EGFR. Το osimertinib αποτελεί έναν εκλεκτικό από του στόματος αναστολέα που έχει σχεδιαστεί ειδικά για την στοχευση της μετάλλαξης T790M αλλά αναστέλλει και τις ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR. Στην τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III AURA 3, το osimertinib συγκρίθηκε με τον συνδυασμό pemetrexed/πλατινούχου διπλέττας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ που έφεραν την μετάλλαξη T790M στον όγκο. Η θεραπεία με osimertinib είχε σαν αποτέλεσμα την παράταση της ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης (10.1 έναντι 4.4 μηνών; HR, 0.30; 95% CI, 0.23–0.41; P<.001) καθώς και την βελτίωση της αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR, 5.39; 95% CI, 3.47–8.48; P<.001). Η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση βελτιώθηκε επίσης και στους ασθενείς με μεταστάσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα που έλαβαν osimertinib (11.7 έναντι 5.6 μηνών; HR 0.32; 95% CI 0.15, 0.69; p = 0.0048.5). Το **osimertinib** έχει λάβει έγκριση για την θεραπεία ενηλίκων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ που ανέπτυξαν την ***μετάλλαξη αντίστασης του EGFR T790M, κατά ή μετά τη θεραπεία με πρώτης ή δεύτερης γενιάς με αναστολείς του EGFR***. Σε όσους δεν φέρουν την μετάλλαξη T790M μετά από αποτυχία

σε αναστολέα πρώτης ή δεύτερης γενιάς, χορηγείται χημειοθεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες για την θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών χωρίς EGFR μεταλλάξεις.

Για τους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία πρώτης γραμμής με Osimertinib σύμφωνα με την μελέτη FLAURA, εμφανίζουν εξέλιξη νόσου 19 μήνες περίπου μετά την έναρξη της θεραπείας. Η MARIPOSA-2 είναι μια τυχαιοποιημένη, ανοικτού τύπου μελέτη φάσης 3 που αξιολογεί την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια δύο σχημάτων amivantamab (με και χωρίς lazertinib) και χημειοθεραπείας. Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ΜΜΚΠ ***με EGFR ex19del ή υποκατάσταση του L858R που είχαν εξέλιξη της νόσου με ή μετά το osimertinib*** έχει εξεταστεί η χορήγηση **amivantamab συν χημειοθεραπεία ή amivantamab συν χημειοθεραπεία με lazertinib ή μόνο χημειοθεραπεία**. Σύμφωνα με τα αρχικά αποτελέσματά της, η MARIPOSA-2 είναι η πρώτη μελέτη φάσης 3 που δείχνει στατιστικά σημαντική και κλινικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) μετά το osimertinib. Σύμφωνα με τα παραπάνω το amivantamab έχει λάβει έγκριση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (καρβοπλατίνη και πεμετρεξίδη) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ με διαγραφές του εξονίου 19 του EGFR (ex19del) ή μεταλλάξεις υποκατάστασης L858R, μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας που περιλαμβάνει αναστολέα του EGFR (TKI).

Στους ασθενείς με ***ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο εξόνιο 20 του EGFR*** η αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης (ΤΚ) του EGFR και της μη-πλατινούχας χημειοθεραπείας είναι πτωχή. Το **Amivantamab** είναι στοχεύουσα θεραπεία η οποία έχει λάβει έγκριση συγκεκριμένα για τους ασθενείς με ενεργοποιές μεταλλάξεις ένθεσης στο εξόνιο 20 του EGFR. Το Amivantamab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο διειδικό αντίσωμα που συνδέεται στην εξωκυττάρια περιοχή των EGFR και MET και έχει ένδειξη για χορήγηση ως μονοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) με ενεργοποιές μεταλλάξεις ένθεσης στο εξόνιο 20 του EGFR, μετά από αποτυχία θεραπείας με βάση την πλατίνα. Η έγκριση του Amivantamab από τον ΕΜΑ βασίστηκε στα αποτελέσματα της κοόρτης Δ' της μελέτης Φάσης Ι , CHRYSALIS, στην οποία επιτεύχθηκε αντικειμενική ανταπόκριση (ORR) στο 40% των ασθενών. Η διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (mPFS) ήταν 8,3 μήνες (95% CI, 6.5 to 10.9) και η διάμεση συνολική επιβίωση (mOS) 22,8 μήνες (95% CI,14.6 to NR). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες όλων των βαθμών ήταν εξάνθημα (76%), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (67%), τοξικότητα ονύχων (47%), υπολευκωματιναιμία (31%), οίδημα (26%), κόπωση (26%), στοματίτιδα (24%), ναυτία (23%) και δυσκοιλιότητα (23%). Η **υποδόρια μορφή** του amivantamab έχει επίσης εγκριθεί ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ και ενεργοποιητικές μεταλλάξεις ένθεσης στο εξόνιο 20 (EGFR exon 20 insertion), μετά από αποτυχία σε πλατινούχα χημειοθεραπεία.

Σημείωση 1. *Σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσε να συσταθεί βιοψία από εντόπιση της νόσου που αυξάνεται για να καθοριστεί εάν υπάρχει δυνατότητα χορήγησης άλλου στοχεύοντα παράγοντα. Εάν δεν εντοπιστεί εναλλακτική δυνατότητα, τότε χορηγείται χημειοθεραπεία σύμφωνα με τις οδηγίες που υπάρχουν για την θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών χωρίς EGFR μεταλλάξεις.*

Σημείωση 2. *Υπάρχουν δεδομένα που υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με μεταλλάξεις EGFR παρουσιάζουν χαμηλότερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης στους αναστολείς PD-1/PD-L1 όταν αυτοί χορηγούνται ως μονοθεραπεία, σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς αυτές τις μοριακές αλλαγές (3.6% vs 23%, αντιστοίχως).*

- Κατά την ***εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία με τους αναστολείς erlotinib, gefitinib ή afatinib ή dacomitinib***, συστήνεται **ο προσδιορισμός της μετάλλαξης T790M του EGFR** με επικυρωμένη μέθοδο ανάλυσης σε DNA του όγκου εξαχθέν από δείγμα ιστού είτε σε ctDNA από δείγμα πλάσματος. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιηθεί μέθοδος ανάλυσης με βάση το ctDNA πλάσματος και το αποτέλεσμα είναι αρνητικό, συνίσταται η διενέργεια συμπληρωματικής ανάλυσης σε δείγμα ιστού που θα ληφθεί μετά από νέα βιοψία του ογκου, λόγω της πιθανότητας ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στην εξέταση του πλάσματος.
- Οι ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR που παρουσιάζουν την μετάλλαξη αντίστασης ***T790M του EGFR μετά από εξέλιξη της νόσου υπό έναν πρώτης ή δεύτερης γενιάς*** αναστολέα της ΤΚ του EGFR συστήνεται να λάβουν αγωγή με **osimertinib** στη δόση των 80 mg ημερησίως.
- Οι ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR που παρουσιάζουν την μετάλλαξη αντίστασης ***EGFR ex19del ή υποκατάσταση του L858R που είχαν εξέλιξη της νόσου με ή μετά το osimertinib*** συστήνεται να λάβουν αγωγή με **amivantamab σε συνδυασμό με carboplatin και pemetrexed.**
- Οι ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR που παρουσιάζουν ***εξέλιξη της νόσου υπό έναν πρώτης ή δεύτερης γενιάς αναστολέα της ΤΚ του EGFR και δεν φέρουν την μετάλλαξη αντίστασης T790M***, μπορούν να λάβουν συνδυασμένη **χημειοθεραπεία με πλατινούχο διπλέττα** (εφ'όσον το επιτρέπει η γενική τους κατάσταση) **με ή χωρίς ανοσοθεραπεία.** Η συνέχιση του αναστολέα EGFR σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ΔΕΝ ενδείκνυται.
- Οι ασθενείς που παρουσιάζουν ***αντίσταση στο osimertinib*** (ως θεραπεία πρώτης ή δεύτερης γραμμής) μπορούν να λάβουν συνδυασμένη **χημειοθεραπεία με πλατινούχο διπλέττα** εφ'όσον το επιτρέπει η γενική τους κατάσταση. Διαφορετικά μπορούν να λάβουν μονοθεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς ενθαρρύνεται η επαναβιοψία για την ταυτοποίηση τυχόν στοχεύσιμου μηχανσιμού αντίστασης.
- Σε περιπτώσεις ασθενών με ***ασυμπτωματική εξέλιξη της νόσου*** υπό θεραπεία με EGFR αναστολέα, θα μπορούσε να **συνεχιστεί ο αντίστοιχος αναστολέας** (με ή χωρίς κάποια τοπική θεραπεία).
- Η ανάλυση μικρού υποπληθυσμού με EGFR μεταλλάξεις που συμμετείχαν στην μελέτη Impower 150, έδειξε ότι ο συνδυασμός **χημειοθεραπείας (Carboplatin/Pemetrexed), ανοσοθεραπείας (Atezolizumab) και anti-VEGF θεραπείας (Bevacizumab)** έναντι χημειοθεραπείας και anti-VEGF θεραπείας, πέτυχε σημαντική μείωση του κινδύνου θανάτου (HR: 0.54). Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας, ανοσοθεραπείας και anti-VEGF θεραπείας συστήνεται ***μόνο όταν οι ασθενείς έχουν εξαντλήσει όλες τις διαθέσιμες στοχεύουσες θεραπείες***.

<u>Ενδεικνυόμενοι παράγοντες</u>

- **Osimertinib** 80 mg PO κάθε μέρα
- **Avimantamab** σύμφωνα με το παρακάτω σχήμα:

- Για ασθενείς <80 kg

Εβδομάδα 1: IV: 1,050 mg χωρισμένο σε ημέρες 1 και 2 (350 mg την ημέρα 1 και 700 mg την ημέρα 2).

Εβδομάδες 2 μέχρι 4: IV: 1,050 mg μία φορά την εβδομάδα, ημέρα 1.

Επόμενες εγχύσεις (με έναρξη την 5η εβδομάδα): IV: 1,050 mg *κάθε 2 εβδομάδες*

- Για ασθενείς ≥80 kg

Εβδομάδα 1: IV: 1,400 mg χωρισμένο σε ημέρες 1 και 2 (350 mg την ημέρα 1 και 1,050 mg την ημέρα 2).

Εβδομάδες 2 μέχρι 4: IV: 1,400 mg μία φορά την εβδομάδα, ημέρα 1.

Επόμενες εγχύσεις (με έναρξη την 5η εβδομάδα): IV: 1,400 mg *κάθε 2 εβδομάδες*

Β. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΜΕΤΑΘΕΣΗ EML4-ALK

Παρά την αρχική ανταπόκριση, οι ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου εντός 1-2 ετών λόγω της ανάπτυξης αντίστασης στη θεραπεία με αναστολείς της ALK. Σε ασθενείς που έχουν πάρει θεραπεία πρώτης γραμμής με crizotinib και παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου, μπορεί να χορηγηθεί ceritinib, alectinib ή brigatinib. Η συνέχιση του crizotinib (με ή χωρίς κάποια τοπική θεραπεία) αποτελεί μια επιπλέον θεραπευτική επιλογή .

Το **Ceritinib**, μετά την καθιέρωση της μέγιστης ανεκτής δόσης, μελετήθηκε σε μια κοόρτη διεύρυνσης δόσης σε ασθενείς προθεραπευμένους και μη με crizotinib. Σε προθεραπευμένους ασθενείς, η αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 56%, η ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν 6.9 μήνες (5.6-8.7) και η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 8.3 (6.8-9.7) μήνες. Το ceritinib έχει εγκριθεί από τον EMA για την θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό ΜΜΚΠ που έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία με crizotinib.

Το **Alectinib** έχει επίσης δείξει σημαντική δραστικότητα σε προθεραπευμένους με crizotinib ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ. Η δραστικότητα του alectinib σε αυτούς τους ασθενείς τεκμηριώθηκε με δύο μελέτες φάσης II NP28673 και NP28761, που διεξήχθησαν παγκόσμια και στη Βόρεια Αμερική αντίστοιχα. Εκτός από crizotinib, οι ασθενείς μπορεί να είχαν λάβει και προηγούμενη αγωγή με χημειοθεραπεία. Στις μελέτες αυτές το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 50% και η διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση έφτασε έως και 8.9 μήνες. Επιπλέον, το ποσοστό των αντικειμενικών ανταποκρίσεων στους ασθενείς με μετρήσιμες βλάβες στο ΚΝΣ κατά την αρχική αξιολόγηση ήταν 64%. Με βάση αυτές τις μελέτες, το alectinib έχει έγκριση από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων για τους ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με crizotinib. Η επιβεβαιωτική μελέτη φάσης III ALUR όπου συγκρίθηκε το alectinib με την χημειοθεραπεία σε προθεραπευμένους ασθενείς επιβεβαίωσε την κλινικη αποτελεσματικοτητα του alectinib με ενα μέσο PFS 10,9 μήνες για το alectinib έναντι 1.4 μήνες για τη χημειοθεραπεία (HR 0.20 [95% CI 0.12–0.33]), CNS ORR (66.7% vs 0%), και βελτιωμένο προφίλ ασφάλειας.

Το **Brigatinib**, έχει λάβει έγκριση για ασθενείς που έχουν προθεραπευτεί με Crizotinib. Στην μελέτη ALTA, οι ασθενείς παρουσίασαν διάμεσο PFS 9.2 και 16.7 μηνών με την χαμηλότερη και υψηλότερη δόση του παράγοντα, αντίστοιχα, με χαμηλή συχνότητα τοξικότητας βαθμού ≥3 και στα δύο σκέλη. Η συνολική επιβίωση ήταν 29.5 έναντι 34.1 μηνών και η αντικειμενική απόκριση (ORRs) ήταν 51% και 56%. Ωστόσο, το

brigatinib έχει συσχετιστεί με πρώιμη πνευμονική τοξικότητα, η οποία εμφανίστηκε σε 6% σε αυτή τη μελέτη.

Το **Lorlatinib**, ένας νέας γενιάς ALK και ROS-1 αναστολέας, ο οποίος σχεδιάστηκε ειδικά για να διέρχεται τον αιματο-εγκεφαλικό φραγμό έχει λάβει έγκριση για ασθενείς με ALK θετικό ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου μετά από alectinib ή ceritinib σαν θεραπεία πρώτης γραμμής με ALK TKI, ή μετά από crizotinib και τουλάχιστον άλλον ένα ALK TKI. Το ποσοστό των ανταποκρίσεων ήταν 40.1% με διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τους 7.1 μήνες. Φαίνεται ότι είναι αποτελεσματικός αναστολέας στην μετάλλαξη G1202R που διαπιστώνεται συχνά μετά από θεραπεία με τους δεύτερης γενιάς TKIs.

Μετά από εξέλιξη της νόσου στους νεώτερους αναστολείς, συστήνεται χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής σύμφωνα με τις οδηγίες που ισχύουν για τους ALK-αρνητικούς ασθενείς. Η ανάλυση μικρού υποπληθυσμού με ALK μεταλλάξεις που συμμετείχαν στην μελέτη Impower 150, έδειξε ότι ο **συνδυασμός χημειοθεραπείας (Carboplatin/Pemetrexed), ανοσοθεραπείας (Atezolizumab) και anti-VEGF θεραπείας (Bevacizumab)** έναντι χημειοθεραπείας και anti-VEGF θεραπείας, πέτυχε σημαντική μείωση του ρίσκου θανάτου (HR:0.54).

- Οι ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου ***μετά από crizotinib ή δεν μπορούν να ανεχθούν το crizotinib*** μπορούν να λάβουν **ceritinib**.
- Οι ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ που έχουν λάβει ***προηγουμένως θεραπεία με crizotinib*** μπορούν να λάβουν **alectinib ή Brigatinib**.
- Οι ασθενείς με ALK θετικό ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου ***μετά από alectinib ή ceritinib*** σαν θεραπεία πρώτης γραμμής, ή ***μετά από crizotinib και τουλάχιστον άλλον ένα ALK TKI***, μπορούν να λάβουν **Lorlatinib**.
- Σε περιπτώσεις που η ***εξέλιξη της νόσου είναι ασυμπτωματική***, είναι δυνατή η ***συνέχιση της χορήγησης*** **crizotinib** σε συνδυασμό ή χωρίς κάποιας μορφής τοπική θεραπεία.
- Η **χημειοθεραπεία** ενδείκνυται για τους ALK-θετικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται πλέον σε αναστολείς της ALK.
- Ο συνδυασμός χημειοθεραπείας, ανοσοθεραπείας και anti-VEGF θεραπείας συστήνεται μόνο όταν οι ασθενείς έχουν εξαντηλήσει όλες τις διαθέσιμες στοχευμένες θεραπείες.

<u>Ενδεικνυόμενοι παράγοντες</u>

- **Ceritinib** 750 mg PO ημερησίως, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας.
- **Alectinib** 600 mg PO δύο φορές ημερησίως, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
- **Brigatinib** 90 mg PO ημερησίως για τις 7 πρώτες μέρες και κατόπιν 180 mg ημερησίως μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή εμφάνισης μη αποδεκτής τοξικότητας.
- **Lorlatinib** 100 mg PO ημερησίως, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Forde PM et al. Neoadjuvant Nivolumab plus Chemotherapy in Resectable Lung Cancer. N Engl J Med. 2022;386(21):1973-1985.
2. Provencio M et al. Neoadjuvant nivolumab plus chemotherapy in the phase 3 CheckMate 816 study: 3-year results by tumor PD-L1 expression. Presentation at ESMO 2023. Abstract number LBA57.
3. Wakelee H et al. Perioperative Pembrolizumab for Early-Stage Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2023 Aug 10;389(6):491-503.
4. Artal Cortes, A., L. Calera Urquizu, and J. Hernando Cubero, Adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer: state-of-the-art. Transl Lung Cancer Res, 2015. 4(2): p. 191-7.
5. Pignon, J.P., et al., Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. J Clin Oncol, 2008. 26(21): p. 3552-9.
6. Douillard, J.Y., et al., Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2006. 7(9): p. 719-27.
7. Butts, C.A., et al., Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 29-34.
8. Arriagada, R., et al., Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 35-42.
9. Strauss, G.M., et al., Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small- cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. J Clin Oncol, 2008. 26(31): p. 5043-51.
10. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, Goldman JW, Laktionov K, Kim SW, Kato T, Vu HV, Lu S, Lee KY, Akewanlop C, Yu CJ, de Marinis F, Bonanno L, Domine M, Shepherd FA, Zeng L, Hodge R, Atasoy A, Rukazenkov Y, Herbst RS; ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Oct 29;383(18):1711-1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071. Epub 2020 Sep 19. PMID: 32955177.
11. O'Brien M et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Oct;23(10):1274-1286.
12. Kreuter, M., et al., Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. Ann Oncol, 2013. 24(4): p. 986-92.

13. Antonia S, Villegas A, Daniel D, et al. Overall survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. NEJM; 2018; 379:2342-2350.

14. Albain, K.S., et al., Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. J Clin Oncol, 2002. 20(16): p. 3454-60.

15. Govindan, R., et al., Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. J Clin Oncol, 2011. 29(23): p. 3120-5.

16. Vokes, E.E., et al., PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. Clin Lung Cancer, 2009. 10(3): p. 193-8.

17. Belani, C.P., et al., Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. J Clin Oncol, 2005. 23(25): p. 5883-91.

18. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. J Clin Oncol, 2008. 26(28): p. 4617-25.

19. Delbaldo, C., et al., Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. JAMA, 2004. 292(4): p. 470-84.

20. Azim, H.A., Jr., et al., Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. Lung Cancer, 2009. 64(2): p. 194-8.

21. D'Addario, G., et al., Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. J Clin Oncol, 2005. 23(13): p. 2926-36.

22. Azzoli, C.G., et al., American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(36): p. 6251-66.

23. Ardizzoni, A., et al., Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. J Natl Cancer Inst, 2007. 99(11): p. 847-57.

24. Gandara, D.R., et al., Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study of the Southwest Oncology Group. J Clin Oncol, 1993. 11(5): p. 873-8.

25. Brodowicz, T., et al., Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. Ann Oncol, 2012. 23(5): p. 1223-9.

26. D'Addario, G., et al., Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol, 2010. 21 Suppl 5: p. v116-9.

27. Schiller, J.H., et al., Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J

28. Li, M., et al., Pemetrexed plus platinum as the first-line treatment option for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One, 2012. 7(5): p. e37229.

29. Scagliotti, G.V., et al., Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2008. 26(21): p. 3543-51.

30. Socinski, M.A., et al., Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. J Clin Oncol, 2012. 30(17): p. 2055-62.

31. Fossella, F., et al., Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. J Clin Oncol, 2003. 21(16): p. 3016-24.

32. Manegold, C., et al., Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. Ann Oncol, 1997. 8(6): p. 525- 9.

33. Lilenbaum, R.C., et al., Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). J Clin Oncol, 2005. 23(1): p. 190-6.

34. Gronberg, B.H., et al., Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(19): p. 3217-24.

35. Zatloukal, P., et al., Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. Lung Cancer, 2003. 41(3): p. 321-31.

36. Georgoulias, V., et al., Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. Lancet, 2001. 357(9267): p. 1478-1484.

37. Kosmidis, P., et al., Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. J Clin Oncol, 2002. 20(17): p. 3578-85.

38. Stathopoulos, G.P., et al., Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. Ann Oncol, 2004. 15(7): p. 1048-55.

39. Laack, E., et al., Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and

Swiss Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2004. 22(12): p. 2348-56.

40. Gridelli, C., et al., Treatment of advanced non-small-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. Ann Oncol, 2004. 15(3): p. 419-26.

41. Zukin, M., et al., Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. J Clin Oncol, 2013. 31(23): p. 2849-53.

42. Lilenbaum, R., et al., Single-agent versus combination chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer and a performance status of 2: prognostic factors and treatment selection based on two large randomized clinical trials. J Thorac Oncol, 2009. 4(7): p. 869-74.

43. Bronte, G., et al., What can platinum offer yet in the treatment of PS2 NSCLC patients? A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol, 2015. 95(3): p. 306-17.

44. Gridelli, C., et al., Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. J Natl Cancer Inst, 2003. 95(5): p. 362-72.

45. Kudoh, S., et al., Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). J Clin Oncol, 2006. 24(22): p. 3657-63.

46. Quoix, E., et al., Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. Lancet, 2011. 378(9796): p. 1079-88.

47. Des Guetz, G., et al., Comparison of the efficacy and safety of single-agent and doublet chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer in the elderly: a meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol, 2012. 84(3): p. 340-9.

48. Qi, W.X., et al., Doublet versus single cytotoxic agent as first-line treatment for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. Lung, 2012. 190(5): p. 477-85.

49. Socinski, M.A., et al., Safety and efficacy of weekly nab(R)-paclitaxel in combination with carboplatin as first-line therapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol, 2013. 24(2): p. 314-21.

50. Sandler, A., et al., Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2006. 355(24): p. 2542-50.

51. Reck, M., et al., Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAil. J Clin Oncol, 2009. 27(8): p. 1227-34.

52. Lima, A.B., L.T. Macedo, and A.D. Sasse, Addition of bevacizumab to chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. PLoS One, 2011. 6(8): p. e22681.

53. Soria, J.C., et al., Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol, 2013. 24(1): p. 20-30.

54. Barlesi, F., et al., Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous nonsmall-cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. Ann Oncol, 2014. 25(5): p. 1044-52.

55. Patel, J.D., et al., PointBreak: a randomized phase III study of pemetrexed plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance pemetrexed and bevacizumab versus paclitaxel plus carboplatin and bevacizumab followed by maintenance bevacizumab in patients with stage IIIB or IV nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2013. 31(34): p. 4349-57.

56. Ciuleanu, T., et al., Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet, 2009. 374(9699): p. 1432-40.

57. Cappuzzo, F., et al., Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. Lancet Oncol, 2010. 11(6): p. 521-9.

58. Paz-Ares, L., et al., Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2012. 13(3): p. 247-55.

59. Brugger, W., et al., Prospective molecular marker analyses of EGFR and KRAS from a randomized, placebo- controlled study of erlotinib maintenance therapy in advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2011. 29(31): p. 4113-20.

60. Cicenas, S., et al., Maintenance erlotinib versus erlotinib at disease progression in patients with advanced non-small-cell lung cancer who have not progressed following platinum-based chemotherapy (IUNO study). Lung Cancer, 2016. 102: p. 30-37.

61. Reck, M., et al., Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2016. 375(19): p. 1823-1833.

62. Spigel D, de Marinis F, Giaccone G, et al. N. Interim overall survival analysis of a phase III study of atezolizumab vs platinum-based chemotherapy as 1st line treatment in PD-L1 selected NSCLC. Ann Oncol. 2019;30 (suppl_5): v851-v934.

63. Ozguroglu M, Kilickap S, Sezer A, et al. Three years survival outcome and continued cemiplimab (CEMI) beyond progression with the addition of chemotherapy (chemo) for patients (pts) with advanced non-

small cell lung cancer (NSCLC): The EMPOWER-Lung 1 trial. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089.

64. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. Ann Oncol. 2021 Jul;32(7):881-895.

65. Socinski MA, Robert M, Jotte M, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic non-squamous NSCLC. NEJM 2018; 378:2288-2301.

66. West H, McCleod M, Hussein M, et al. Atezolizumab in Combination With Carboplatin Plus Nab-Paclitaxel Chemotherapy Compared With Chemotherapy Alone as First-Line Treatment for Metastatic Non-Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer (IMpower130): A Multicentre, Randomised, Open-Label, Phase 3 Trial. Lancet Oncol 2019 Jul;20(7):924-937.

67. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csőszi T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280635.

68. Reck M, Ciuleanu T, Cobo Dols M, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. Journal of Clinical Oncology 38(15_suppl):9501-9501.DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501.

69. Mok T, Wu, Y, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated PD-L1 expressing, locally advanced non-small cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomized open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019.

70. Hellman M, Paz-Ares L, Caro R, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced NSCLC. NEJM 2019; 381:2020-2031

71. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31. PMID: 26028407; PMCID: PMC4681400.

72. Paz-Ares L, H.L., Borghaei H, et al, Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC), in ASCO Meeting Oral Presentation 2015.

73. Herbst, R.S., et al., Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non- small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387(10027): p. 1540- 50.

74. Fehrenbacher, L., et al., Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. Lancet, 2016. 387(10030): p. 1837-46.

75. Di Maio, M., et al., Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol, 2009. 27(11): p. 1836-43.

76. Fossella, F.V., et al., Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. J Clin Oncol, 2000. 18(12): p. 2354-62.

77. Shepherd, F.A., et al., Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. J Clin Oncol, 2000. 18(10): p. 2095-103.

78. Hanna, N., et al., Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. J Clin Oncol, 2004. 22(9): p. 1589-97.

79. Scagliotti, G., et al., The differential efficacy of pemetrexed according to NSCLC histology: a review of two Phase III studies. Oncologist, 2009. 14(3): p. 253-63

80. Shepherd, F.A., et al., Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2005. 353(2): p. 123-32.

81. Ciuleanu, T., et al., Efficacy and safety of erlotinib versus chemotherapy in second-line treatment of patients with advanced, non-small-cell lung cancer with poor prognosis (TITAN): a randomised multicentre, open-label, phase 3 study. Lancet Oncol, 2012. 13(3): p. 300-8.

82. Karampeazis, A., et al., Pemetrexed versus erlotinib in pretreated patients with advanced non- small cell lung cancer: a Hellenic Oncology Research Group (HORG) randomized phase 3 study. Cancer, 2013. 119(15): p. 2754-64.

83. Garassino, M.C., et al., Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2013. 14(10): p. 981-8.

84. Zhao, N., et al., Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. Lung Cancer, 2014. 85(1): p. 66-73.

85. Soria, J.C., et al., Afatinib versus erlotinib as second-line treatment of patients with advanced squamous cell carcinoma of the lung (LUX-Lung 8): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol, 2015. 16(8): p. 897-907.

86. Garon, E.B., et al., Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment

of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet, 2014. 384(9944): p. 665-73.

87. Reck, M., et al., Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol, 2014. 15(2): p. 143-55.

88. Gaschler-Markefski, B., et al., Time since start of first-line therapy as a predictive clinical marker for nintedanib in patients with previously treated non-small cell lung cancer. ESMO Open, 2017. 2(1): p. e000102.

89. Hirsch, F.R. and P.A. Bunn, Jr., EGFR testing in lung cancer is ready for prime time. Lancet Oncol, 2009. 10(5): p. 432-3.

90. Riely, G.J., et al., Update on epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res, 2006. 12(24): p. 7232-41.

91. Beau-Faller, M., et al., Rare EGFR exon 18 and exon 20 mutations in non-small-cell lung cancer on 10 117 patients: a multicentre observational study by the French ERMETIC-IFCT network. Ann Oncol, 2014. 25(1): p. 126-31.

92. Mok, T.S., et al., Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med, 2009. 361(10): p. 947-57.

93. Mitsudomi, T., et al., Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2010. 11(2): p. 121-8.

94. Maemondo, M., et al., Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. N Engl J Med, 2010. 362(25): p. 2380-8.

95. Rosell, R., et al., Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2012. 13(3): p. 239-46.

96. Zhou, C., et al., Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol, 2011. 12(8): p. 735-42.

97. Sequist, L.V., et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. J Clin Oncol, 2013. 31(27): p. 3327-34.

98. Wu, Y.L., et al., Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol, 2014. 15(2): p. 213-22.

99. Inoue, A., et al., First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. J Clin Oncol, 2009. 27(9): p. 1394-400.

100. Yang, J.C., et al., Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. Lancet Oncol, 2015. 16(2): p. 141-51.

101. Mok TS, Cheng Y, Zhou X, et al. Improvement in overall survival in a randomized study that compared dacomitinib with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer and EGFR-activating mutations. J Clin Oncol. 2018;36(22):2244–2250. doi:10.1200/JCO.2018.78.7994

102. Mok, T.S., et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med, 2017. 376(7): p. 629-640.

103. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2020 Jan 2;382(1):41-50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662. Epub 2019 Nov 21. PMID: 31751012.

104. Saito H, Fukuhara T, Furuya N, et al. Erlotinib plus bevacizumab versus erlotinib alone in patients with EGFR-positive advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (NEJ026): interim analysis of an open-label, randomised, multicentre, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(5):625. Epub 2019 Apr 8.

105. Rosell, R., et al., Erlotinib and bevacizumab in patients with advanced non-small-cell lung cancer and activating EGFR mutations (BELIEF): an international, multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Respir Med, 2017. 5(5): p. 435-444.

106. Stinchcombe TE, Jänne PA, Wang X, et al. Effect of Erlotinib Plus Bevacizumab vs Erlotinib Alone on Progression-Free Survival in Patients With Advanced EGFR-Mutant Non-Small Cell Lung Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019

107. Nakagawa K, Garon E, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): a ranomised, double-blind, placebo controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(12):1655-1669.

108. Schoenfeld AJ, Arbour KC, Rizvi H, et al. Severe immune-related adverse events are common with sequential PD-(L)1 blockade and osimertinib. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):839-844. doi: 10.1093/annonc/mdz077. PMID: 30847464

109. Solomon, B.J., et al., First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 2014. 371(23): p. 2167-77.

110. Shaw, A.T., et al., Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. N Engl J Med, 2013. 368(25): p. 2385-94.

111. Soria, J.C., et al., First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged

non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet, 2017. 389(10072): p. 917-929.

112. Hida, T., et al., Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet, 2017. 390(10089): p. 29-39.

113. Peters, S., et al., Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med, 2017. 377(9): p. 829-838

114. Camidge D, Kim H, Ahn MJ, et al. Brigatinib vs Crizotinib in ALK inhibitor naïve advanced ALK+ NSCLC: Updated results from the phase 3 ALTA-1L trial. Presented at ESMO Asia 2019

115. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, et al; CROWN Trial Investigators. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. N Engl J Med. 2020 Nov 19;383(21):2018-2029. doi: 10.1056/NEJMoa2027187. PMID: 33207094

116. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27. PMID: 25264305; PMCID: PMC4264527

117. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol. 2019 Jul 1;30(7):1121-1126. doi: 10.1093/annonc/mdz131. PMID: 30980071; PMCID: PMC6637370.

118. Dziadziuszko R, Krebs MG, De Braud F, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Locally Advanced or Metastatic ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol. 2021 Mar 1:JCO2003025. doi: 10.1200/JCO.20.03025. Epub ahead of print. PMID: 33646820.

119. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1691-1701. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30655-2. Epub 2019 Oct 25. PMID: 31669155.

120. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. Ann Oncol. 2019 Aug 1;30(8):1321-1328. doi: 10.1093/annonc/mdz167. PMID: 31125062; PMCID: PMC7389252.

121. Lim SM, Kim HR, Lee JS, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. J Clin Oncol. 2017 Aug 10;35(23):2613-2618. doi: 10.1200/JCO.2016.71.3701. Epub 2017 May 18. PMID: 28520527.

122. Villaruz, L.C., et al., Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. Cancer, 2015. 121(3): p. 448-56.

123. Hyman, D.M., et al., Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med, 2015. 373(8): p. 726-36.

124. Planchard, D., et al., Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(5): p. 642-50.

125. Planchard, D., et al., Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(7): p. 984-993.

126. Markham A. Selpercatinib: first approval. Drugs. 2020; 80(11):1119-1124.

127. Justin F. Gainor, Giuseppe Curigliano, Dong-Wan Kim, et al. Registrational dataset from the phase I/II ARROW trial of pralsetinib (BLU-667) in patients (pts) with advanced RET fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 9515-9515

128. Alexander E. Drilon, D. Ross Camidge, Sai-Hong Ignatius Ou, et al. Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 108-108

129. Wolf J, Seto T, Han J, et al. Capmatinib (INC280) in METΔex14-mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. JCO. 2019; 37 suppl, 9004

130. Paik PK, Felip E, Veillon R, et al. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. N Engl J Med. 2020 Sep 3;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407. Epub 2020 May 29. PMID: 32469185.

131. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020;21(4):531.

132. Bazhenova, et al.Efficacy and safety of entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusion-positive (NTRKfp) solid tumours . ESMO 2021, 17-21 September, 2021, Paris, France

133. Tsurutani J, Iwata H, Krop I, Jänne PA, Doi T, Takahashi S, Park H, Redfern C, Tamura K, Wise-Draper TM, Saito K, Sugihara M, Singh J, Jikoh T, Gallant G, Li BT. Targeting HER2 with Trastuzumab Deruxtecan: A Dose-Expansion, Phase I Study in Multiple Advanced Solid Tumors. Cancer Discov. 2020 May;10(5):688-701. doi: 10.1158/2159-8290.CD-19-1014. Epub 2020 Mar 25. Erratum in: Cancer Discov. 2020 Jul;10(7):1078. PMID: 32213540

134. Smit EF, Nakagawa K, Nagasaka M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients with HER2-mutated metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC): Interim results of DESTINY-Lung01. J Clin Oncol. 2020;38S:ASCO #9504

135. Heymach J, Negrao M, Robichaux J, et al. A phase II trial of poziotinib in EGFR and HER2 exon 20 mutant non-small cell lung cancer (NSCLC). J Thoracic Oncol. 2018;13(suppl 10; abstr OA02.06). doi: 10.1016/j.jtho.2018.08.243

136. Zhou C, Li X, Wang Q, et al. Pyrotinib in HER2-Mutant Advanced Lung Adenocarcinoma After Platinum-Based Chemotherapy: A Multicenter, Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. J Clin Oncol.

2020;38(24):2753]

137. Neal J, Doebele R, Riely G, et AL. Safety, PK, and preliminary antitumor activity of the oral EGFR/HER2 exon 20 inhibitor TAK-788 in NSCLC. J Thorac Oncol. 2018;13S:WCLC #P1.13

138. Li BT, Skoulidis F, Falchook G, et al. CodeBreaK 100: Registrational Phase 2 Trial of Sotorasib in KRAS p.G12C Mutated Non-small Cell Lung Cancer. Presented at: International Association for the Study of Lung Cancer 2020 World Conference on Lung Cancer; January 28-31, 2021; virtual. Abstract PS01.07

139. Jänne PA, van den Heuvel MM, Barlesi F, et al. Selumetinib Plus Docetaxel Compared With Docetaxel Alone and Progression-Free Survival in Patients With KRAS-Mutant Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: The SELECT-1 Randomized Clinical Trial. JAMA. 2017 May 9;317(18):1844-1853. doi: 10.1001/jama.2017.3438. PMID: 28492898; PMCID: PMC5815037.

140. Mok, T.S., et al., Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. N Engl J Med, 2017. 376(7): p. 629-640.

141. Gainor, J.F., et al., EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. Clin Cancer Res, 2016. 22(18): p. 4585-93

142. Ou, S.H., et al., Clinical benefit of continuing ALK inhibition with crizotinib beyond initial disease progression in patients with advanced ALK-positive NSCLC. Ann Oncol, 2014. 25(2): p. 415-22.

143. Shaw, A.T. and J.A. Engelman, Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med, 2014. 370(26): p. 2537-9.

144. Kim, D.W., et al., Activity and safety of ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-1): updated results from the multicentre, open-label, phase 1 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(4): p. 452-63

145. Shaw, A.T., et al., Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol, 2016. 17(2): p. 234-242.

146. Gadgeel, S.M., et al., Pooled Analysis of CNS Response to Alectinib in Two Studies of Pretreated Patients With ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol, 2016. 34(34): p. 4079-4085

147. Huber RM, Hansen KH, Paz-Ares Rodríguez L, et al. Brigatinib in Crizotinib-Refractory ALK+ NSCLC: 2-Year Follow-up on Systemic and Intracranial Outcomes in the Phase 2 ALTA Trial. J Thorac Oncol. 2020;15(3):404. Epub 2019 Nov 19.

148. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al: Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: Results from a global phase 2 study. Lancet Oncol 19:1654-1667, 2018.

149. Wolf J et al. Final efficacy and safety data, and exploratory molecular profiling from the phase III ALUR study of alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated ALK-positive non-small-cell lung

cancer. esmoop.2021.100333. Epub 2022 Jan 15

150. Felip E, Altorki N, Zhou C, Csőszi T, Vynnychenko I, Goloborodko O, Luft A, Akopov A, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Voong D, Wu F, Yi J, Deng Y, McCleland M, Bennett E, Gitlitz B, Wakelee H; IMpower010 Investigators. Adjuvant atezolizumab after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (IMpower010): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021 Oct 9;398(10308):1344-1357. doi: 10.1016/S0140-6736(21)02098-5. Epub 2021 Sep 20. Erratum in: Lancet. 2021 Sep 23;:
151. Makharadze T, Gogishvili M, Melkadze T, et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy in non-small cell lung cancer with PD-L1 ≥1%: EMPOWER-Lung 3 results. Annals of Oncology (2023) 34 (suppl_2): S755-S851. 10.1016/S0923-7534(23)01943-9.
152. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, et al. Ann Oncol. 2022 Aug;33(8):750-768. doi: 10.1016/j.annonc.2022.05.520. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809752.
153. NCCN guidelines Version 1.2024 σελίδες 102,194
154. Passaro et al., Ann Oncol, 2022, PMID 35176458
155. Planchard et al. N Engl J Med, 2023, PMID37937763
156. Cho et al., Ann Oncol Supplement, 2023. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.10.062
157. Zhou et al., N Eng J Med, 2023, PMID: 37870976
158. Yun et al. Clin Cancer Res, 2020, PMID32269053
159. Riely et al. Future Oncol, 2022, PMID 34918546
160. Zhou et al. New Engl J Med, 2023, PMID 37870973
161. Leigh et al., JTO Supplement, 2023, https://doi.org/10.1016/j.jtho.2023.09.105
162. Janne et al., N Engl J Med, 2022, PMID: 35658005
163. Passaro et al. Ann Oncol, 2024, PMID: 37879444
164. Gogishvili M, Melkadze T, Makharadze T. et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy alone in non-small cell lung cancer: a randomized, controlled, double-blind phase 3 trial. Nature Medicine volume 28, pages2374–2380 (2022)
165. Melissa L. Johnson et al., Durvalumab With or Without Tremelimumab in Combination With Chemotherapy as First-Line Therapy for Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer: The Phase III POSEIDON Study. JCO 41 (2023), 1213-1227
166. Baramidze et al., Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy in non-small cell lung cancer with PD-L1 ≥1%: EMPOWER-Lung 3 results, ESMO 2023,J.annoc,2023.09.2525.
167. https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/variation/tagrisso

168. Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS, et al; ALINA Investigators. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2024;390(14):1265-1276. doi:10.1056/NEJMoa2310532 [PubMed 38598794]

169. Forde PM, et al. J Clin Oncol 43, 2025 (suppl 17; abstr LBA8000)

170. Majem M, et al. LBA3 Perioperative pembrolizumab (pembro) plus neoadjuvant chemotherapy (chemo) in early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC): A 4-year update of KEYNOTE-671, ESMO Immuno-Oncology and Technology, Volume 24, Supplement 101027, December 2024

171. Heymach JV, et al. Perioperative Durvalumab for Resectable NSCLC: Updated Outcomes from the Phase 3 AEGEAN Trial. Presented at: 2024 World Conference on Lung Cancer; September 7-10, 2024; San Diego, CA. Abstract OA13.03.

172. Cascone T, Provencio M, et al. Perioperative nivolumab (NIVO) vs placebo (PBO) in patients (pts) with resectable NSCLC: Updated survival and biomarker analyses from CheckMate 77T. J Clin Oncol. 2025;43(suppl 17):LBA8010

173. Liu S, Wan S, Feng J, Pang Y, Wang H, Zeng H, Xu X. Meta-analysis of the efficacy of postoperative adjuvant chemotherapy for stage IB non-small cell lung cancer. Medicine (Baltimore). 2024 Jan 5;103(1):e36839.

174. Herbst et al. J Clin Oncol 41, 1830-1840(2023) Volume 41, Number 10

175. Felip E, Altorki N, Zhou C, Vallières E, Csoszi T, Vynnychenko IO, Goloborodko O, Rittmeyer A, Reck M, Martinez-Marti A, Kenmotsu H, Chen YM, Chella A, Sugawara S, Fu C, Ballinger M, Deng Y, Srivastava MK, Bennett E, Gitlitz BJ, Wakelee HA; IMpower010 Study Investigators. Five-Year Survival Outcomes With Atezolizumab After Chemotherapy in Resected Stage IB-IIIA Non-Small Cell Lung Cancer (IMpower010): An Open-Label, Randomized, Phase III Trial. J Clin Oncol. 2025 Jul 20;43(21):2343-2349

176. Oselin et al, J Clin Oncol 41, 8520(2023) Volume 41, Number 16_suppl

177. Dziadziuszko R, et al. 1787MO Updated results from the phase III ALINA study of adjuvant alectinib vs chemotherapy (chemo) in patients (pts) with early-stage ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) Annals of Oncology, 36, S971-S972

178. Usami N, et al; Central Japan Lung Study Group. Phase II study of carboplatin and gemcitabine as adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small cell lung cancer: a report from the Central Japan Lung Study Group, CJLSG 0503 trial. Int J Clin Oncol. 2010 Dec;15(6):583-7.

179. Zhang L, et al. Pemetrexed plus carboplatin as adjuvant chemotherapy in patients with curative resected non-squamous non-small cell lung cancer. Thorac Cancer. 2014 Jan;5(1):50-6.

180. Shun Lu, M.D et al. Osimertinib after Chemoradiotherapy in Stage III EGFR-Mutated NSCLC. N Engl J Med 2024;391:585-597

181. David Planchard, M.D., Ph.D., Pasi A. Jänne, M.D., Ph.D., Ying Cheng, M.D. et al. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med 2023;389:1935-1948. DOI: 10.1056/NEJMoa2306434

182. Yang JC et al., Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. N Engl J Med. 2025 Sep 7. doi: 10.1056/NEJMoa2503001

183. Leighl NB et al., Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. J Clin Oncol.2024 Oct 20;42(30):3593-3605. doi: 10.1200/JCO.24.01001

184. Solomon et al, Lorlatinib Versus Crizotinib in Patients With Advanced ALKPositive Non-Small Cell Lung Cancer: 5-Year Outcomes From the Phase III CROWN Study. J Clin Oncol. 2024 Oct 10;42(29):3400-3409

185. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al. Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAFV600-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. J Clin Oncol.2023;41(21):3700-3711.

186. Kilickap S, Baramidze A, Sezer A ...Cemiplimab Monotherapy for First-Line Treatment of Patients with Advanced NSCLC With PD-L1 Expression of 50% or Higher: Five-Year Outcomes of EMPOWER-Lung 1 Journal of Thoracic Oncology, 2025; 20, 941-954

187. Baramidze et al. Cemiplimab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced NSCLC: 5-year results from phase3 EMPOWER-Lung 3 Part 2 Trial. Presented at the 2025 World Congress on Lung Cancer (WCLC), 6-9 SEP 2025. wclc.iaslc.org).

188. Hendriks LEL, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for systemic treatment: from the ESMO non-oncogene-addicted metastatic NSCLC Living Guideline. Ann Oncol. 2025 Oct;36(10):1223-1227.

189. Lu S, Dong X, et al. AENEAS: A Randomized Phase III Trial of Aumolertinib Versus Gefitinib as First-Line Therapy for Locally Advanced or MetastaticNon-Small-Cell Lung Cancer With EGFR Exon 19 Deletion or L858R Mutations. J Clin Oncol. 2022 Sep 20;40(27):3162-3171.

190. https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-oncogene-addicted-metastatic-non-small-cell-lung-cancer

6. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ

C45, C45.0, C45.1, C45.2, C45.7, C45.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα (ΚΜΥ) είναι ένας σπάνιος όγκος με πτωχή πρόγνωση. Η συχνότητά του αναμένεται να αυξηθεί έως 20 φορές σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Η έκθεση στον αμίαντο αποτελεί αποδεδειγμένο αιτιολογικό παράγοντα με την πλειονότητα των πασχόντων να αναφέρουν προηγούμενη έκθεση [1]. Η πρόγνωση των ασθενών με ΚΜΥ εξαρτάται από το στάδιο, τον δείκτη γενικής κατάστασης, την ηλικία και τον ιστολογικό τύπο του όγκου [2]. Όσον αφορά τον ιστολογικό τύπο κατατάσσονται σε επιθηλιοειδή, διφασικά και σαρκωματοειδή.

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΗ ΝΟΣΟ

- Η θεραπεία ασθενών με ΚΜΥ με νόσο στο ένα ημιθωράκιο (st I-IIIa), επιθηλιοειδούς ιστολογίας που είναι σε θέση να χειρουργηθούν, θα πρέπει να γίνεται στα πλαίσια μίας πολυεπιστημονικής προσέγγισης (multimodality treatment). Ο στόχος είναι για τους ασθενείς που δεν υπάρχει ιατρική αντένδειξη, να υποβάλλονται σε θεραπεία, η οποία θα βασίζεται σε πολυεπίπεδη προσέγγιση (συστηματική θεραπεία +/- ακτινοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της χειρουργικής εξαίρεσης) με τελικό στόχο την μακροσκοπική πλήρη εκτομή (macroscopic complete resection [MCR]). Υπολογίζεται ότι περίπου 20% των ασθενών με κακόηθες μεσοθηλίωμα είναι δυνητικά υποψήφιοι για MCR [3].
- Οι συχνότερες χειρουργικές επεμβάσεις είναι η εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή (EPP) και η υπεζωκοτεκτομή/αποφλοίωση (P/D). Η επιλογή της χειρουργικής επέμβασης εξαρτάται από την ικανότητα και κρίση της χειρουργικής ομάδας με τελικό στόχο την μακροσκοπική πλήρη εκτομή (MCR). Δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες να συγκρίνουν απευθείας τις δύο μεθόδους, αλλά αναδρομικές αναλύσεις υποδηλώνουν ότι οι επιβιώσεις είναι εφάμιλλες.
- Λαμβάνοντας υπόψιν ότι οι πλατινούχοι συνδυασμοί με pemetrexed έχουν οδηγήσει σε βελτιωμένη επιβίωση σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, έχουν ενσωματωθεί στη χειρουργική θεραπεία +/- ακτινοθεραπεία πριν ή μετά το χειρουργείο. Σε μία μελέτη φάσης ΙΙ όπου συγκρίθηκε η διετής επιβίωση σε ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία πριν ή μετά το χειρουργείο δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά [4].
- Μετά από την εξαίρεση της μακροσκοπικά ορατής νόσου μπορεί να ακολουθήσει συμπληρωματική ακτινοθεραπεία με τεχνική 3D-CRT ή IMRT για βελτίωση του τοπικοπεριοχικού ελέγχου της νόσου, ιδίως όταν έχει προηγηθεί εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή και ο ασθενής είναι σε καλή γενική κατάσταση [5].

Β. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΗ ΝΟΣΟ

ΜΗ ΕΠΙΘΗΛΙΟΕΙΔΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

- Έγκριση ως θεραπεία 1ης γραμμής έχει λάβει ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας **nivolumab/ipilimumab**, καθώς σε μία μελέτη φάσης III (CHECKMATE 743), στην 1η γραμμή θεραπείας η χορήγηση nivolumab (3 mg/kgr κάθε 2 εβδομάδες) σε συνδυασμό με ipilimumab (1 mg/kgr κάθε 6 εβδομάδες) για μέχρι 2 έτη θεραπείας ανέδειξε μέση επιβίωση 18 μηνών με διετείς και τριετείς επιβιώσεις στο 41% και 23% των ασθενών αντίστοιχα [6].
- Έγκριση ως θεραπεία 1ης γραμμής σε μη εξαιρέσιμο, μη επιθηλιοειδές κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα έχει λάβει επίσης ο συνδυασμός **pembrolizumab με πεμετρεξίδη και πλατίνα**. Στη μελέτη KEYNOTE-483, η χορήγηση pembrolizumab 200 mg σε συνδυασμό με πεμετρεξίδη 500 mg/m^2 και σισπλατίνη 75 mg/m^2 ή καρβοπλατίνη AUC 5-6 mg/ml/min για έως 6 κύκλους ακολουθούμενη από pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, επέδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση στη διάμεση συνολική επιβίωση (12 έναντι 8 μηνών) και την διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (7 έναντι 4.5 μηνών) [7].
- Σε ασθενείς που δεν είναι δυνατή η χορήγηση ανοσοθεραπείας ο συνδυασμός χημειοθεραπείας με **cisplatin** (75 mg/m^2) σε συνδυασμό **με pemetrexed** (500 mg/m^2) για 6 κύκλους θεραπείας, με συγχορήγηση **φυλλικού οξέος και βιταμίνης Β12**, αποτελεί θεραπευτική επιλογή καθώς σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης EMPHACIS, ασθενείς με ανεγχείρητο μεσοθηλίωμα είχαν όφελος στην επιβίωση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με cisplatin (mOS 12 μήνες vs 9 μηνών). Μετά το πέρας των 6 κύκλων θεραπείας, οι ασθενείς δύνανται να λάβουν θεραπεία συντήρησης με pemetrexed. [8]

ΕΠΙΘΗΛΙΟΕΙΔΗΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΥΠΟΣ

- Οι ασθενείς με επιθηλιοειδές ανεγχείρητο μεσοθηλίωμα μπορούν να λάβουν ως πρώτη γραμμή θεραπείας είτε ανοσοθεραπεία (**nivolumab/ipilimumab**) είτε χημειοθεραπεία (**cisplatin/pemetrexed**), σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης CHECKMATE 743. Η μέση ολική επιβίωση στο σκέλος της ανοσοθεραπείας ήταν 18.7 μήνες έναντι 16.5 μηνών στο σκέλος της χημειοθεραπείας, διαφορά μη στατιστικά σημαντική (HR=0.86), με παρεμφερή ποσοστά τοξικότητας grade 3-4 (30% στο σκέλος της ανοσοθεραπείας έναντι 32% στο σκέλος της κλασικής χημειοθεραπείας).

ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ ΚΑΙ ΑΝΤΙΑΓΓΕΙΟΓΕΝΕΣΗ

- Η προσθήκη του **bevacizumab** (15 mg/kg) στον συνδυασμό **pemetrexed** (500 mg/m^2) **και cisplatin** (75 mg/m^2) βελτίωσε τόσο την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου όσο και τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με το συνδυασμό pemetrexed/cisplatin χωρίς bevacizumab, σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ όπου εντάχθηκαν 448 ασθενείς. Η διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν 9.6 έναντι 7.5 μηνών (HR 0.61) υπέρ του bevacizumab και η συνολική επιβίωση ήταν 18.9 έναντι 16.1 μηνών

(HR 0.76). [9]. Χρειάζεται προσεκτική επιλογή των ασθενών, οι οποίοι δεν θα πρέπει να έχουν αντενδείξεις όπως μη επαρκώς ελεγχόμενη αρτηριακή πίεση ή ιστορικό εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης. Σημειώνεται ότι ο συνδυασμός δεν έχει εγκριθεί από τον FDA ή τον EMA.

ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ

- Ο συνδυασμός **pemetrexed, cisplatin και pembrolizumab** αποτελεί μία εναλλακτική στρατηγική στις προαναφερθείσες επιλογές για τους ασθενείς με επιθηλιοειδή ιστολογικό υπότυπο, καθώς έδειξε ένα μικρό πλεονέκτημα στην επιβίωση σε σχέση με τον κλασσικό συνδυασμό χημειοθεραπείας, με υψηλότερο όμως βαθμό τοξικοτήτων. Η μέση επιβίωση ήταν 17.3 μήνες στο σκέλος της χημειοανοσοθεραπείας έναντι 16.1 μηνών στο σκέλος του cisplatin/pemetrexed. Το PFS ήταν παρεμφερές (7.13 μήνες στο σκέλος της χημειοανοσοθεραπείας έναντι 7.16 μηνών στο σκέλος της κλασσικής χημειοθεραπείας). Σημειώνεται ότι δεν έχει γίνει απευθείας σύγκριση με τον συνδυασμό ipilimumab/nivolumab, ενώ η τριπλέτα δεν έχει ένδειξη σε επιθηλιοειδή υπότυπο από τον EMA αλλά μόνο από τον FDA [7].
- Ο συνδυασμός **carboplatin/pemetrexed** έχει δοκιμασθεί στην προσπάθεια αντικατάστασης του cisplatin, ώστε να μειωθεί η τοξικότητα. [10-11]. Αυτή η προσέγγιση αποτελεί εναλλακτική λύση σε ασθενείς οι οποίοι δεν μπορούν να ανεχθούν το cisplatin, όπως με γνωστά ακουστικά ελλείμματα ή νεφρική ανεπάρκεια.
  - Σε μία μελέτη με 1704 άτομα όπου έγινε τυχαιοποίηση σε δύο ομάδες με ανεγχείρητο μεσοθηλίωμα, 843 ασθενείς έλαβαν cisplatin/pemetrexed έναντι 861 οι οποίοι έλαβαν carboplatin/pemetrexed. Το σκέλος των ασθενών που έλαβαν cisplatin/pemetrexed είχε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 26.3% έναντι 21.7% για το σκέλος του carboplatin/pemetrexed. Η μονοετής επιβίωση ήταν παρεμφερής (63.1% vs 64%), το δε διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου παρόμοιο (7 έναντι 6.9 μηνών). Οι ασθενείς στο σκέλος του carboplatin/pemetrexed είχαν υψηλότερα ποσοστά αιματολογικής τοξικότητας (36.1% vs 23.9%) [12].
  - Σε μία μη τυχαιοποιημένη μελέτη με 102 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν carboplatin/pemetrexed, από ανάλυση υποομάδων διαπιστώθηκε ότι το ανωτέρω σχήμα είχε την ίδια δραστικότητα και ανοχή στους άνω των 70 ετών ασθενείς σε σύγκριση με τους νεότερους [13].
- Ο FDA ενέκρινε πρόσφατα και ένα σύστημα εφαρμογής εναλλασσόμενων ηλεκτρικών πεδίων με χαμηλή ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία (**TTF: Tumor Treating Fields**) ως πρώτη γραμμή θεραπείας **σε συνδυασμό με πλατίνα/pemetrexed**, με βάση τα θετικά αποτελέσματα μελέτης φάσης ΙΙ η οποία έδειξε έλεγχο της νόσου στο 97% των ασθενών που έλαβαν αυτή τη συνδυαστική θεραπεία. Ωστόσο, δεν χρησιμοποιείται ευρέως λόγω των περιορισμένων ακόμα δεδομένων και της τοξικότητας που έχει [14].
- Η **γεμσιταβίνη** έχει χορηγηθεί **με πλατινούχους συνδυασμούς** στην 1η γραμμή θεραπείας, όπως το cisplatin [15,16],

2Η ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Η επιλογή αλλαγής θεραπείας βασίζεται σε απεικονιστικά ευρήματα τα οποία τεκμηριώνουν πρόοδο νόσου (νέες βλάβες ή επιδείνωση προϋπάρχοντων) ή/και σε επιδείνωση της κλινικής εικόνας με συμπτωματολογία όπως άλγος, δύσπνοια ή απώλεια βάρους.
- ***Ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει ως 1ης γραμμής θεραπεία ανοσοθεραπεία***, θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία 2ης γραμμής βασισμένη στην χημειοθεραπεία, με τον συνδυασμό **cisplatin/pemetrexed** να αποτελεί την κύρια επιλογή, αν είναι εφικτό. Ο συνδυασμός **carboplatin/pemetrexed** αποτελεί εναλλακτική επιλογή.
- Για τους ασθενείς, οι οποίοι έχουν υποτροπιάσει μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το διάστημα από την τελευταία χορήγηση αναλόγου πλατίνας. ***Εάν το διάστημα από την τελευταία χορήγηση πλατίνας είναι μεγαλύτερο των 6 μηνών,*** είναι δυνατή η **επαναχορήγηση πλατίνας** (rechallenge/ επαναπρόκληση) προτού δοκιμασθεί κάποιος άλλος συνδυασμός. Σε περίπτωση που ***ο ασθενής λάμβανε θεραπεία συντήρησης με pemetrexed*** είναι δυνατή η χορήγηση του συνδυασμού **cisplatin/gemcitabine**.
- ***Εάν οι ασθενείς έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου σε διάστημα μικρότερο των 6 μηνών από την χορήγηση πλατίνας***, μπορούν να λάβουν είτε ανοσοθεραπεία με τον συνδυασμό **nivolumab/ipilimumab** είτε **nivolumab** ή **pembrolizumab** ως μονοθεραπεία.
  - Σε μία μελέτη φάσης II ο συνδυασμός nivolumab/ipilimumab στην 2η γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνα μεσοθηλίωμα έδειξε αντικειμενική ανταπόκριση 24% και έλεγχο νόσου στο 52% των ασθενών αντίστοιχα [17].
  - Σε μία μελέτη φάσης III 144 ασθενείς με προχωρημένο προθεραπευμένο μεσοθηλίωμα, το pembrolizumab ανέδειξε βελτιωμένη αντικειμενική ανταπόκριση σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με γεμσιταμπίνη ή βινορελμπίνη (22% vs 6%) -χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά στο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS 2.5 vs 3.4 μηνών)- καθώς και ολική επιβίωση (OS 10.7 vs 11.7 μηνών) αντίστοιχα [18].
  - Σε μία διπλή τυφλή μελέτη 332 ασθενείς με πλατινοάντοχο μεσοθηλίωμα τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μονοθεραπεία με nivolumab είτε στο σκέλος του placebo. Τα αποτελέσματα έδειξαν όφελος στο σκέλος του nivolumab τόσο στο PFS (3 vs 1.8 μηνών) όσο και στο OS (10.2 vs 6.9 μηνών) [19].
- Μια εναλλακτική επιλογή στη 2η γραμμή θεραπείας αποτελεί η χορήγηση παραγόντων χημειοθεραπείας. Ο συνδυασμός **γεμσιταβίνης με βινορελμπίνη** έχει δείξει δραστικότητα σε ασθενείς που έχουν λάβει μία γραμμή θεραπείας ή περισσότερες [20]. Πιο συγκεκριμένα παρατηρήθηκε έλεγχος νόσου στο 82% των ασθενών, μέσο PFS 6 μηνών και ολική επιβίωση 11.2 μηνών.
- Μέτρια ανταπόκριση διαπιστώθηκε από τη χορήγηση **λιποσωμιακής δοξορουβικίνης** [21].
- Σε ασθενείς που για οποιοδήποτε λόγο δεν έχει δοθεί **pemetrexed**, η χορήγηση του ως δεύτερη γραμμή θεραπείας αποτελεί μία δόκιμη επιλογή. Σε μελέτη με 243 προθεραπευμένους ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν είτε να λάβουν pemetrexed είτε βέλτιστη υποστηρικτική αγωγή (BSC), στο σκέλος του

pemetrexed το PFS ήταν 3.6 vs 1.5 μηνών, χωρίς όμως διαφορά στην ολική επιβίωση (8.4 vs 9.7 μηνών) [22].

- Στη μικρή μελέτη φάσης II RAMES, η προσθήκη του αντιαγγειογενετικού παράγοντα **ramucirumab** στη **γεμσιταβίνη** ανέδειξε σημαντικό όφελος στην ολική επιβίωση ως 2η γραμμή θεραπείας (13.8 vs 7.5 μηνών, HR=0.71). Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, τονίζεται όμως ότι χρειάζονται μεγαλύτερες επιβεβαιωτικές μελέτες. [23]

Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

- **Nivolumab** 3 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες **+ Ipilimumab** 1 mg/kg IV κάθε 6 εβδομάδες.
- **Pembrolizumab** 200 mg IV **+ Pemetrexed** 500 mg/m^2 IV **+ Cisplatin** 75 mg/m^2 IV **ή Carboplatin** AUC 5-6 mg/ml/min IV, day 1, σε κύκλους 21 ημερών, για έως 6 κύκλους, ακολουθούμενη από συντήρηση με Pembrolizumab 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά) [24].
- **Cisplatin** 75 mg/m^2 IV **+ Pemetrexed** 500 mg/m^2 IV, day 1, σε κύκλους 21 ημερών για 6 κύκλους, ακολουθούμενη ή όχι από συντήρηση με Pemetrexed κάθε 21 ημέρες.
- **Carboplatin** AUC 5 IV**+ Pemetrexed** 500 mg/m^2 IV, day 1, σε κύκλους 21 ημερών για 6κύκλους, ακολουθούμενη ή όχι από συντήρηση με Pemetrexed κάθε 21 ημέρες.
- **Cisplatin** 75 mg/m^2 IV **+ Pemetrexed** 500 mg/m^2 IV, day 1 **+ Bevacizumab** 15 mg/kg IV, σε κύκλους 21 ημερών για 6 κύκλους, ακολουθούμενη ή όχι από συντήρηση με Pemetrexed/Bevacizumab κάθε 21 ημέρες.
- **Cisplatin** 80-100 mg/m^2 IV, day 1 **+ Gemcitabine** 1000-1250 mg/m^2 IV, day 1, 8, 15 σε κύκλους των 21 ή 28 ημερών.
- **Pemetrexed** 500 mg/m^2 IV, day 1, σε κύκλους 21 ημερών.
- **Pembrolizumab** 200 mg IV, σε κύκλους 21 ημερών. Υποδόρια χορήγηση Pembrolizumab 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες.
- **Nivolumab** 240 mg IV σε κύκλους 14 ημερών. Υποδόρια χορήγηση Nivolumab, 600 mg SC κάθε 2 εβδομάδες.
- **Vinorelbine** 25 mg/m^2 IV **+ Gemcitabine** 1000 mg/m^2, IV, day 1, 8 σε κύκλους 21 ημερών.
- **Gemcitabine** 1000 mg/m^2, IV, day 1, 8 **+ Ramucirumab** 10 mg/kg, IV, day 1 σε κύκλους 21 ημερών.

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. Br J Cancer 1999;86:1970–1971.
2. Curran D, Sahmoud T, Therasse P et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. J Clin Oncol. 1998;16:145.
3. Kindler HL, Ismaila N, Armato SG 3rd, Bueno R, Hesdorffer M, Jahan T, Jones CM, Miettinen M, Pass H, Rimner A, Rusch V, Sterman D, Thomas A, Hassan R. Treatment of Malignant Pleural Mesothelioma: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol. 2018 May 1;36(13):1343-1373. doi: 10.1200/JCO.2017.76.6394. Epub 2018 Jan 18. PMID: 29346042; PMCID: PMC8058628.
4. Surgical results of EORTC 1205, a Randomized Phase II Study of Surgery For Mesothelioma Preceded or Followed by Chemotherapy. World Conference of Lung Cancer 2023
5. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;122:788-95.
6. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, Talbot T, Monnet I, Hiret S, Baas P, Nowak AK, Fujimoto N, Tsao AS, Mansfield AS, Popat S, Zhang X, Hu N, Balli D, Spires T, Zalcman G. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol. 2022 May;33(5):488-499. doi: 10.1016/j.annonc.2022.01.074. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35124183.
7. Chu Q, Perrone F, Greillier L, Tu W, Piccirillo MC, Grosso F, Lo Russo G, Florescu M, Mencoboni M, Morabito A, Cecere FL, Ceresoli GL, Dawe DE, Zucali PA, Pagano M, Goffin JR, Sanchez ML, Gridelli C, Zalcman G, Quantin X, Westeel V, Gargiulo P, Delfanti S, Tu D, Lee CW, Leighl N, Sederias J, Brown-Walker P, Luo Y, Lantuejoul S, Tsao MS, Scherpereel A, Bradbury P, Laurie SA, Seymour L. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2023 Dec 16;402(10419):2295-2306. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01613-6. Epub 2023 Nov 3. PMID: 37931632.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2003;21(14):2636.
9. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, Greillier L, Audigier-Valette C, Moro-Sibilot D, Molinier O, Corre R, Monnet I, Gounant V, Rivière F, Janicot H, Gervais R, Locher C, Milleron B, Tran Q, Lebitasy MP, Morin F, Creveuil C, Parienti JJ, Scherpereel A; French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2016;387(10026):1405-1414

10. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2006;24:1443.

11. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, Serra M, Muzio A, Carbone R, Buosi R, Galbusera V, Piccolini E, Giaretto L, Rebella L, Mencoboni M. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). Ann Oncol. 2008 Feb;19(2):370-3. doi: 10.1093/annonc/ mdm501. Epub 2007 Dec 20. PMID: 18156144.

12. Santoro A, O'Brien ME, Stahel RA, Nackaerts K, Baas P, Karthaus M, Eberhardt W, Paz-Ares L, Sundstrom S, Liu Y, Ripoche V, Blatter J, Visseren-Grul CM, Manegold C. Pemetrexed plus cisplatin or pemetrexed plus carboplatin for chemonaïve patients with malignant pleural mesothelioma: results of the International Expanded Access Program. J Thorac Oncol. 2008 Jul;3(7):756-63. doi: 10.1097/JTO.0b013e31817c73d6. PMID: 18594322.

13. Ceresoli GL, Castagneto B, Zucali PA, Favaretto A, Mencoboni M, Grossi F, Cortinovis D, Del Conte G, Ceribelli A, Bearz A, Salamina S, De Vincenzo F, Cappuzzo F, Marangolo M, Torri V, Santoro A. Pemetrexed plus carboplatin in elderly patients with malignant pleural mesothelioma: combined analysis of two phase II trials. Br J Cancer. 2008 Jul 8;99(1):51-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6604442. Epub 2008 Jun 10. PMID: 18542071; PMCID: PMC2453025.

14. Ceresoli GL, Aerts JG, Dziadziuszko R, Ramlau R, Cedres S, van Meerbeeck JP, Mencoboni M, Planchard D, Chella A, Crinò L, Krzakowski M, Rüssel J, Maconi A, Gianoncelli L, Grosso F. Tumour Treating Fields in Combination With Pemetrexed and Cisplatin or Carboplatin as First-Line Treatment for Unresectable Malignant Pleural Mesothelioma (STELLAR): A Multicentre, Single-Arm Phase 2 Trial. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):1702-1709.

15. Nowak AK, Byrne MJ, Williamson R, Ryan G, Segal A, Fielding D, Mitchell P, Musk AW, Robinson BW. A multicentre phase II study of cisplatin and gemcitabine for malignant mesothelioma. Br J Cancer. 2002 Aug 27;87(5):491-6. doi: 10.1038/sj.bjc.6600505. PMID: 12189542; PMCID: PMC2376155.

16. Castagneto B, Zai S, Dongiovanni D, Muzio A, Bretti S, Numico G, Botta M, Sinaccio G. Cisplatin and gemcitabine in malignant pleural mesothelioma: a phase II study. Am J Clin Oncol. 2005 Jun;28(3):223-6. doi: 10.1097/01.coc.0000144852.75613.56. Erratum in: Am J Clin Oncol. 2005 Oct;28(5):444. Sinaccio, G [added]. PMID: 15923792.

17. Scherpereel A, Mazieres J, Greillier L, Lantuejoul S, Dô P, Bylicki O, Monnet I, Corre R, Audigier-Valette C, Locatelli-Sanchez M, Molinier O, Guisier F, Urban T, Ligeza-Poisson C, Planchard D, Amour E, Morin F, Moro-Sibilot D, Zalcman G; French Cooperative Thoracic Intergroup. Nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in patients with relapsed malignant pleural mesothelioma (IFCT-1501 MAPS2): a μulticentre, open-label, randomised, non-comparative, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):239-253. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30765-4. Epub 2019 Jan 16. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 Mar;20(3):e132. PMID: 30660609.

18. Popat S, Curioni-Fontecedro A, Dafni U, Shah R, O'Brien M, Pope A, Fisher P, Spicer J, Roy A, Gilligan D, Gautschi O, Nadal E, Janthur WD, López Castro R, García Campelo R, Rusakiewicz S, Letovanec I, Polydoropoulou V, Roschitzki-Voser H, Ruepp B, Gasca-Ruchti A, Peters S, Stahel RA. A multicentre randomised phase III trial comparing pembrolizumab versus single-agent chemotherapy for advanced pre-treated malignant pleural mesothelioma: the European Thoracic Oncology Platform (ETOP 9-15) PROMISE-meso trial. Ann Oncol. 2020 Dec;31(12):1734-1745. doi: 10.1016/j.annonc.2020.09.009. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32976938.

19. Fennell DA, Ewings S, Ottensmeier C, Califano R, Hanna GG, Hill K, Danson S, Steele N, Nye M, Johnson L, Lord J, Middleton C, Szlosarek P, Chan S, Gaba A, Darlison L, Wells-Jordan P, Richards C, Poile C, Lester JF, Griffiths G; CONFIRM trial investigators. Nivolumab versus placebo in patients with relapsed malignant mesothelioma (CONFIRM): a multicentre, double-blind, 168andomized, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Nov;22(11):1530-1540

20. Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. Int J Clin Oncol. 2013 Oct 26.

21. Skubitz KM. Phase II trial of pegylated-liposomal doxorubicin (Doxil) in mesothelioma. Cancer Invest. 2002;20(5-6):693-9. doi: 10.1081/cnv-120003538. PMID: 12197225.

22. Jassem J, Ramlau R, Santoro A, Schuette W, Chemaissani A, Hong S, Blatter J, Adachi S, Hanauske A, Manegold C. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol. 2008 Apr 1;26(10):1698-704. doi: 10.1200/JCO.2006.09.9887. PMID: 18375898.

23. Pinto C, Zucali PA, Pagano M, Grosso F, Pasello G, Garassino MC, Tiseo M, Soto Parra H, Grossi F, Cappuzzo F, de Marinis F, Pedrazzoli P, Bonomi M, Gianoncelli L, Perrino M, Santoro A, Zanelli F, Bonelli C, Maconi A, Frega S, Gervasi E, Boni L, Ceresoli GL. Gemcitabine with or without ramucirumab as second-line treatment for malignant pleural mesothelioma (RAMES): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):1438-1447. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00404-6. Epub 2021 Sep 6. PMID: 34499874.

24. Felip E, Rojas CI, Schenker M et al. Subcutaneous versus intravenous pembrolizumab, in combination with chemotherapy, for treatment of metastatic non-small-cell lung cancer: the phase III 3475A-D77 trial. Ann Oncol 2025 Jul;36(7):775-785. doi: 10.1016/j.annonc.2025.03.012.Epub 2025 Mar 27.

7. ΘΥΜΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ

C37

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλάσματα του θύμου αδένα στους ενήλικες περιλαμβάνουν τα θυμώματα και τα καρκινώματα του θύμου. Τα θυμώματα αντιστοιχούν στο 20% των νεοπλασμάτων του μεσοθωρακίου. Οι ασθενείς είναι συνήθως ηλικίας 40-60 ετών με παρόμοια επίπτωση σε άνδρες και γυναίκες. Δεν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου. Τα καρκινώματα του θύμου καταλαμβάνουν ποσοστό < 1% των κακοηθειών του θύμου [1].

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να οδηγούν σε σαφείς οδηγίες διαχείρισης των ασθενών με θύμωμα ή καρκίνωμα του θύμου. Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η **πλήρης χειρουργική εξαίρεση** αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ***μη μεταστατικό θύμωμα και καρκίνωμα του θύμου*** ακόμη και σε περιπτώσεις τοπικής επέκτασης του όγκου [2].
- Η έκταση της **χειρουργικής εξαίρεσης** των θυμωμάτων και των καρκινωμάτων καθορίζεται από την έκταση του όγκου [3]. Επιβάλλεται πλήρης παθολογοανατομικός έλεγχος για την τελική σταδιοποίηση, ώστε να ληφθεί θεραπευτική απόφαση για την αναγκαιότητα ή μη μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας ή χημειοθεραπείας.
- Η **μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία** δεν βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με όγκο σταδίου Ι και ΙΙ και πλήρη εξαίρεση σε ασθενείς με θύμωμα. Σε αυτούς τους ασθενείς η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία συστήνεται επί παρουσίας χαρακτηριστικών υψηλού κινδύνου για υποτροπή, όπως το μέγεθος του όγκου και τα διηθημένα χειρουργικά όρια. Σε όλους τους ασθενείς με θύμωμα και νόσο σταδίου ΙΙΙ καθώς και σε επιλεγμένους ασθενείς με νόσο σταδίου IV (παρουσία ολιγομεταστατικής νόσου) συστήνεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία [4,5,6].
- Σε ασθενείς με ***διάγνωση θυμικού καρκινώματος***, εκτός από εκείνους με νόσο σταδίου Ι χωρίς διήθηση της κάψας, συνιστάται **συμπληρωματική ακτινοθεραπεία** ανεξαρτήτως σταδίου και παραγόντων κινδύνου. [7,8].
- ***Τοπικά προχωρημένοι ανεγχείρητοι όγκοι*** είναι δυνατόν να καταστούν εξαιρέσιμοι με τη χορήγηση **νεοεπικουρικής** θεραπείας. Εάν η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, συστήνεται χειρουργική εξαίρεση και ακολούθως μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Το χρονικό διάστημα αυτής και το σχήμα της νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Ως γενική αρχή χρησιμοποιούνται χημειοθεραπευτικά σχήματα τα οποία έχουν δείξει ανταπόκριση στην μεταστατική νόσο, όπως το **CAP** (cyclophosphamide, doxorubicin, cisplatin) και το **PE** (cisplatin, etoposide) [9,10]. Η **ακτινοθεραπεία** μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αποτελούν εναλλακτικές επιλογές σε περιπτώσεις που η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι τεχνικά εφικτή ή

αντενδείκνυται [11]. Τα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης με χορήγηση νεοεπικουρικής χημειοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας κυμαίνονται μεταξύ 70-100%. Το δε ποσοστό των όγκων οι οποίοι καθίστανται εξαιρέσιμοι μετά από εισαγωγική θεραπεία είναι από 36% μέχρι 69%, σύμφωνα με αποτελέσματα κλινικών μελετών [11-13].

- Στις περιπτώσεις που ***δεν υπάρχει περιθώριο οι όγκοι να καταστούν τεχνικά εξαιρέσιμοι***, όπως σε ασθενείς με εκτεταμένες υπεζωκοτικές και/ή περικαρδιακές μεταστάσεις, διήθηση μεγάλου αγγείου, καρδιάς ή τραχείας ή σε περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν μπορούν να χειρουργηθούν λόγω συννοσηροτήτων ή ηλικίας, οι θεραπευτικές επιλογές μπορεί να είναι είτε **χημειοθεραπεία είτε χημειοακτινοθεραπεία**. Σημειώνεται ότι οι θεραπείες θα πρέπει να εξατομικεύονται σε κάθε ασθενή ανάλογα με την έκταση της νόσου, τη γενική κατάσταση , καθώς και με βάση τα συμπτώματά του.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Η **χειρουργική εξαίρεση** μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επιβίωση σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένες υποτροπές με ή χωρίς μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (ειδικά σε «drop» υπεζωκοτική μετάσταση) [11].
- Η **συνδυασμένη χημειοθεραπεία** αποτελεί τη θεραπεία εκλογής ***σε ασθενείς με μεταστατικό θύμωμα ή θυμικό καρκίνωμα***, όμως τα σχήματα που χρησιμοποιούνται δεν έχουν συγκριθεί μεταξύ τους [14-19].
- Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες που έχουν χρησιμοποιηθεί στη ***δεύτερη γραμμή*** είναι οι **etoposide, ifosfamide, pemetrexed, paclitaxel, 5-FU/capecitabine και gemcitabine**.
- Άλλα φάρμακα με δραστικότητα στο προχωρημένο θυμικό καρκίνωμα είναι το **sunitinib**, το **octreotide** και οι **αναστολείς mTOR** [20-22].
- Η ανοσοθεραπεία με **pembrolizumab** αποτελεί επιλογή σε ασθενείς με θυμικό καρκίνωμα και πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με πλατίνα οι οποίοι δεν έχουν ιστορικό αυτοάνοσης νόσου. Από δεδομένα μη τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών φάσης ΙΙ, το pembrolizumab έχει δείξει δραστικότητα σε αυτούς τους ασθενείς, ωστόσο η χορήγησή του συνοδεύτηκε από ιδιαίτερα υψηλά ποσοστά εμφάνισης σοβαρού βαθμού αυτοάνοσων παρενεργειών και χρειάζεται στενή παρακολούθηση κατά τη χορήγηση του. Δεν συστήνεται η χορήγηση pembrolizumab σε ασθενείς με θύμωμα, λόγω των ιδιαιτέρα υψηλών ποσοστών παρενεργειών grade 3-5, οι οποίες σχετίζονται με την ανοσοθεραπεία [23-25].
- Επίσης, δεδομένα από μελέτη φάσης ΙΙ αναφέρουν θετικά αποτελέσματα για τον αναστολέα τυροσινικής κινάσης **lenvatinib**. Σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό θυμικό καρκίνωμα που παρουσίαζαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με πλατίνα, η χορήγηση lenvatinib είχε ως αποτέλεσμα αντικειμενική ανταπόκριση στο 38% των περιπτώσεων [26].Το φάρμακο σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης πήρε έγκριση στην Ιαπωνία σε ασθενείς με μη χειρουργικά εξαιρέσιμο θυμικό καρκίνωμα.

- Πρόσφατα δεδομένα από μελέτη φάσης ΙΙ είναι ενθαρρυντικά και για τον αναστολέα CDK4/6 **palbociclib**. Η χορήγησή του ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με προχωρημένο ή μεταστατικό θύμωμα ή θυμικό καρκίνωμα που παρουσίαζαν πρόοδο νόσου μετά από θεραπεία με πλατίνα έδειξε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης 12.5%, με διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση 11 μήνες και διάμεση συνολική επιβίωση 26.4 μήνες [27].

Σημείωση. *Ασθενείς με* ***οστικές μεταστάσεις*** *μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικ****ά/3-4 εβδομάδες, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

<u>Θεραπεία πρώτης γραμμής</u>

- **CAP**
  cisplatin 50 mg/m^2 + doxorubicin 50 mg/m^2 + cyclophosphamide 500 mg/m^2 ημέρα 1,
  σε κύκλους 21 ημερών

- **CAP + πρεδνιζόνη**
  cisplatin 30 mg/m^2 ημέρες 1-3 + doxorubicin 20 mg/m^2 day 1-3 + cyclophosphamide 500 mg/m^2 day 1 + prednisone 100 mg/ημέρα, ημέρες 1-5,
  σε κύκλους 21 ημερών

- **EP**
  cisplatin 60 mg/m^2 ημέρα 1 + etoposide 120 mg/m^2 ημέρες 1-3,
  σε κύκλους 21 ημερών

- **ADOC**
  ημέρα 1 cisplatin 50 mg/m^2 + doxorubicin 40 mg/m^2
  ημέρα 3 vincristine 0.6 mg/m^2
  ημέρα 4 cyclophosphamide 700 mg/m^2
  Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες για 5 κύκλους

- **VIP**
  cisplatin 20 mg/m^2 ημέρες 1-4 + ifosfamide 1200 mg/m^2 ημέρες 1-4 + etoposide 75 mg/m^2 ημέρες 1-4,
  σε κύκλους 21 ημερών

- **Carboplatin** 6 AUC + **paclitaxel** 225 mg/m^2 day 1,
  σε κύκλους 21 ημερών

Θεραπεία δεύτερης γραμμής

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε τρείς εβδομάδες, μόνο σε θυμικό καρκίνωμα, έως την πρόοδο της νόσου, την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας ή το μέγιστο για 2 χρόνια
- **Etoposide**: ημέρες 1-3 etoposide 120 mg/m^2 IV κάθε 3 εβδομάδες έως 8 κύκλους
- **Ifosfamide**: ημέρες 1-5 ifosfamide 1.5 g/m^2 IV κάθε 3 εβδομάδες, έως 9 κύκλους
- **Pemetrexed**: ημέρα 1 pemetrexed 500 mg/m^2 IV κάθε 3 εβδομάδες έως 6 κύκλους
- **Octreotide** (συμπεριλαμβανομένης της **LAR**) **± prednisone**: Octreotide 0.5 mg Υ.Δ TID ± Prednisone 0.6 mg/kg/day έως 1 χρόνο
- **5-FU + leucovorin**: ημέρες 1–5 5-FU 300–370 mg/m^2 IV + leucovorin 200 mg/m^2 κάθε 28 ημέρες
- **Gemcitabine:** ημέρες 1, 8, 15 gemcitabine 1000 mg/m^2 IV κάθε 28 ημέρες
- **Paclitaxel**: ημέρες 1, 8, 15, 22, 29 και 36 paclitaxel 80 mg/m^2 IV κάθε 8 εβδομάδες
- **Sunitinib**: (***μόνο σε θυμικά καρκινώματα***) 50 mg PO άπαξ ημερησίως για 4 εβδομάδες, διακοπή 2 εβδομάδων, επανάληψη κάθε 6 βδομάδες
- **Everolimus**: 10 mg PO άπαξ ημερησίως, συνεχώς
- **Lenvatinib**: 24 mg PO άπαξ ημερησίως, συνεχώς (ως αγωγή εκτός εγκεκριμένων ενδείξεων - εγκεκριμένη αγωγή μόνο στην Ιαπωνία)

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pathology & genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization Classification of tumours, Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds), IARC Press, Lyon, France 2004.
2. Ströbel P, Bauer A, Puppe B et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. J Clin Oncol. 2004;22:1501.
3. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. Ann Thorac Surg. 2008;86:673.
4. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. Cancer. 2009;115:5413.
5. Pollack A, Komaki R, Cox JD et al. Thymoma: treatment and prognosis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1992;23:1037.
6. Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. J Thorac Oncol. 2009;4:911-9.
7. Ahmad U, Yao X, Detterbeck F, et al. Thymic carcinoma outcomes and prognosis: results of an international analysis. J Thorac Cardiovasc Surg 2015; 149:95.
8. Jackson MW, Palma DA, Camidge DR, et al. The Impact of Postoperative Radiotherapy for Thymoma and Thymic Carcinoma. J Thorac Oncol 2017; 12:734.
9. Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC, et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol 1994;12:1164-1168.
10. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A, et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 1996;14:814-820.
11. Kim ES, Putnam JB, Komaki R et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. Lung Cancer. 2004;44:369.
12. Huang J, Rizk NP, Travis WD, Seshan VE, Bains MS, Dycoco J, Downey RJ, Flores RM, Park BJ, Rusch VW. Feasibility of multimodality therapy including extended resections in stage IVA thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Dec;134(6):1477-83; discussion 1483-4. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.07.049. Epub 2007 Oct 26. PMID: 18023668.
13. Korst RJ, Bezjak A, Blackmon S, Choi N, Fidias P, Liu G, Marx A, Wright C, Mock S, Rutledge JR, Keshavjee S. Neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced thymic tumors: a phase II, multi-institutional

clinical trial. J Thorac Cardiovasc Surg. 2014 Jan;147(1):36-44, 46.e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.08.061. Epub 2013 Oct 15. PMID: 24139613.

14. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. J Clin Oncol. 1997;15(9):3093.

15. Lucchi M, Davini F, Ricciardi R et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009;137(5):1185.

16. Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. J Clin Oncol. 1994;12:1164.

17. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 1996;14:814.

18. Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. Cancer. 2001;91:2010.

19. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. J Clin Oncol. 2011;29:2060.

20. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. A phase II trial of sunitinib in patients with thymic epithelial tumors (abstract). American Society of Clinical Oncology 2014.

21. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. J Clin Oncol. 2004;22:293.

22. Payne SJ, Krell J, Wilson P et al. The efficacy of tacrolimus and sirolimus in heavily pre-treated unresectable thymic malignancies. Lung Cancer. 2013;80:228.

23. Giaccone G, Kim C, Thompson J, McGuire C et al. Pembrolizumab in Patients With Thymic Carcinoma: A Single-Arm, Single-Centre, Phase 2 Study. Lancet Oncol. 2018 Mar;19(3):347-355.

24. Cho J, Kim HS, Ku BM et al. Pembrolizumab for Patients With Refractory or Relapsed Thymic Epithelial Tumor: An Open-Label Phase II Trial. J Clin Oncol. 2019 Aug 20;37(24):2162-2170.

25. Remon J, Villacampa G, Facchinetti F, Di Maio M, Marcuse F, Tiseo M, Hochstenbag M, Hendriks LEL, Besse B. Immune checkpoint blockers in patients with unresectable or metastatic thymic epithelial tumours: A meta-analysis. Eur J Cancer. 2023 Feb;180:117-124. doi: 10.1016/j.ejca.2022.12.005. Epub 2022 Dec 12. PMID: 36592506.

26. Lenvatinib in patients with advanced or metastaLong-term follow-up and exploratory analysis of lenvatinib in patients with metastatic or recurrent thymic carcinoma: Results from the multicenter, phase 2 REMORA trial. Lung Cancer 2024. doi.org/10.1016/j.lungcan.2024.107557

27. Ahn MJ, Jung HA, Kim M, et al. A phase II study of palbociclib for recurrent or refractory advanced thymic epithelial tumor (KCSG LU17-21). J Thorac Oncol. 2023 Feb;18(2):223-231. doi: 10.1016/j.jtho.2022.10.008.Epub 2022 Oct 25.

8. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Α. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ & ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ

C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του οισοφάγου παρουσιάζει σχετικά χαμηλή συχνότητα στις αναπτυγμένες χώρες, με ετήσια επίπτωση 4-6/100.000 κατοίκους. Οι συχνότερες μορφές είναι τα πλακώδη καρκινώματα και τα αδενοκαρκινώματα. Ενώ με βάση την ιστολογική ταξινόμηση θα πρέπει να θεωρούνται ως διαφορετικοί τύποι καρκίνου, ωστόσο στις περισσότερες μελέτες αναλύονται ως ένα νεόπλασμα. Τα τελευταία χρόνια λόγω της μεγάλης αύξησης της παχυσαρκίας, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης αλλά και της αλόγιστης χρήσης νιτρικών λιπασμάτων τις προηγούμενες δεκαετίες, παρουσιάζει σημαντική αύξηση το αδενοκαρκίνωμα της κατώτερης μοίρας του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ), ενώ ελαττώνεται σχετικά το πλακώδες καρκίνωμα. Είναι ιδιαίτερα θανατηφόρος νόσος με πενταετή επιβίωση 20%, όμως παρουσιάζει βελτίωση συγκριτικά με το 1970, που δεν ξεπερνούσε το 5%. Η χειρουργική αφαίρεση είναι εφικτή στο 30-40% των ασθενών, αλλά μόνο μια μικρή μειοψηφία αυτών θα ιαθεί.

Α*1*. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΤΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ‘Η ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ‘Η ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Εισαγωγική ή οριστική χημειοακτινοθεραπεία

Σχήμα 1.

5-FU-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m^2 σε 24ώρη IV έγχυση, ημέρες 1-5

2 κύκλοι (1η και 5η εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Σχήμα 2.

Oxaliplatin-5-FU + Ακτινοθεραπεία

Oxaliplatin 85mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 1600mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών, κάθε 14 ημέρες (3 κύκλοι) μαζί με ακτινοθεραπεία 45 Gy ακολουθούμενο από 3 κύκλους χωρίς ακτινοθεραπεία.

Σχήμα 3.

Paclitaxel-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV (1 κύκλος) + Paclitaxel 60 mg/m^2 σε IV έγχυση, ημέρες 1, 8,15,22 μαζί με ακτινοθεραπεία 45 Gy

Σχήμα 4.

Carboplatin + paclitaxel + Ακτινοθεραπεία

Carboplatin AUC2, ημέρα 1, IV + Paclitaxel 50 mg/m^2 σε IV έγχυση, 5 κύκλοι, ημέρες 1, 8,15,22,28 μαζί με ακτινοθεραπεία 41,4 Gy

Σχήμα 5.

Cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 40 mg/m2, ημέρα 1, IV, ημέρες 1,8,15, 22, 29 + Ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Εισαγωγική χημειοθεραπεία:

Σχήμα 1.

5-FU-cisplatin

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m^2 σε 24ώρη IV έγχυση, ημέρες 1-5,

2 κύκλοι.

A2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10

C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΕΞΑΙΡΕΘΕΙΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΤΗΣ ΤΡΑΧΗΛΙΚΗΣ ‘Η ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σχήμα 1.

5-FU-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m^2, μέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m^2, μέρες 1-5, IV

Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι, μαζί με ακτινοθεραπεία 50,4 Gy τις πρώτες 5 εβδομάδες

Σχήμα 2.

Paclitaxel-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Paclitaxel 60 mg/m^2 σε IV έγχυση, ημέρες 1, 8,15,22

+ G-CSF

2 κύκλοι (1η και 5η εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45 Gy

Σχήμα 3.

Cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 40 mg/m2, ημέρα 1, IV, ημέρες 1,8,15, 22, 29 + Ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Α3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10

C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ 'Η ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ 'Η ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU

200 mg/m^2 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

FOLFOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 14 ημέρες

Σχήμα 5.

CAPOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.

FLOT

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρα 1, IV, Docetaxel 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV, ακολουθούμενη από: 5-FU 2600 mg/m^2, σε IV έγχυση >24 ωρών
Κάθε 14 ημέρες

Σχήμα 7.

Nivolumab 240 mg IV κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) για τις πρώτες 16 εβδομάδες και στη συνέχεια 480 mg IV κάθε 4 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) για ένα έτος σε ασθενείς με υπολειπόμενη νόσο μετά από ταυτόχρονη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία
Nivolumab, υποδόρια χορήγηση: Φάση μονοθεραπείας με Nivolumab είναι 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Σχήμα 8.

Περιεγχειρητική Χημειοθεραπεία και ανοσοθεραπεία για αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής.

Σύμφωνα με τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης φάσεως III MATTERHORN ο συνδυασμός περιεγχειρητικής ανοσοθεραπείας με **Durvalumab και χημειοθεραπείας με το συνδυασμό FLOT** έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στη διάρκεια ελεύθερης νόσου (EFS) για ασθενείς με χειρουργήσιμο αδενοκαρκίνωμα στομάχου και γαστροσοφγικής συμβολής
4 κύκλοι FLOT κάθε 2 εβδομάδες + Durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες προεγχειρητικά ακολουθούμενα από 4 κύκλους FLOT κάθε 2 εβδομάδες + Durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά και στη συνέχεια 10 κύκλοι Durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες (έγκριση από τον FDA).

Α4. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10

C15, C15.0, C15.1, C15.2, C15.3, C15.4, C15.5, C15.8, C15.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ ΤΗΣ ΘΩΡΑΚΙΚΗΣ Ή ΚΟΙΛΙΑΚΗΣ ΜΟΙΡΑΣ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΠΛΑΚΩΔΟΥΣ Ή ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΣΧΗΜΑΤΑ 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 200 mg/m^2 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 625 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

DCF

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 2, IV+ Docetaxel 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 750 mg/m^2, ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV + G-CSF

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 5.

Cisplatin/5-FU

Cisplatin 100 mg/m^2, ημέρα 2, IV + 5-FU 1000 mg/m^2, ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.

Cisplatin/Paclitaxel

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Paclitaxel 175 mg/m^2 ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 7.

CAPOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 8.

FOLFOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 9. ***Για ασθενείς με καρκίνωμα οισοφάγου*** *(αδενοκαρκίνωμα και πλακώδες)* ***με έκφραση PD-L1 CPS ≥10***

Pembrolizumab + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) **και φθοριοπυριμιδίνη** (5-FU ή capecitabine)

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Η δοσολογία της ανοσοθεραπείας ακολουθεί τα παραπάνω σχήματα ανάλογα με το συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 10. ***Για ασθενείς με HER-2 αρνητικό αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής με έκφραση PD-L1 CPS ≥1***

Pembrolizumab + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) **και φθοριοπυριμιδίνη** (5-FU ή capecitabine)

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Η δοσολογία της ανοσοθεραπείας ακολουθεί τα παραπάνω σχήματα ανάλογα με το συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 11. ***Για ασθενείς με HER-2 αρνητικό αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής με έκφραση PD-L1 CPS ≥5***

Nivolumab + χημειοθεραπεία συνδυασμού με βάση **φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα**

(Στη μελέτη CM649 μελετήθηκε το Nivolumab σε συνδυασμό με τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες FOLFOX και CapeOx).

Nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες (έγχυση IV 30 λεπτών) + FOLFOX ή 360 mg IV κάθε 3 εβδομάδες (έγχυση IV 30 λεπτών) + CapeOx

Υποδόρια χορήγηση Nivolumab: 600 mg κάθε 2 εβδομάδες που χορηγούνται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη και την πλατίνα.

Σχήμα 12. ***Για ασθενείς με πλακώδη καρκινώματα με έκφραση PD-L1 TPS≥1%***

Συνδυασμός Nivolumab 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 360 mg κάθε 3 εβδομάδες **και ipilimumab** 1 mg/kg κάθε 6 εβδομάδες

Η θεραπεία χορηγείται για 24 μήνες ή έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Σχήμα 13. ***Για ασθενείς με πλακώδη καρκινώματα με έκφραση PD-L1 TPS≥1%***

Nivolumab 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) σε συνδυασμό με θεραπεία βασισμένη στην πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) και φθοριοπυριμιδίνη (5-FU ή capecitabine) (σε κύκλο 28 ημερών).

Η θεραπεία χορηγείται για 24 μήνες ή έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Υποδόρια χορήγηση Nivolumab 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες χορηγούμενο σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα (σε κύκλο 28 ημερών). Η θεραπεία με Nivolumab συνιστάται να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου

Σχήμα 14.

Toripalimab + σισπλατίνη και πακλιταξέλη

Toripalimab 240 mg κάθε 3 εβδομάδες (Q3W) ως IV έγχυση διάρκειας 60 λεπτών για την πρώτη έγχυση.

Εάν δεν παρουσιαστούν σημαντικές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, η χορήγηση των επακόλουθων εγχύσεων μπορεί να διαρκέσει 30 λεπτά.

Οι θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται έως ότου προκύψει εξέλιξη της νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για μέγιστη διάρκεια 24 μηνών.

Το toripalimab, σε συνδυασμό με σισπλατίνη και πακλιταξέλη, ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με **ανεγχείρητο προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες**

καρκίνωμα του οισοφάγου. Για το toripalimab, βάση της άδειας κυκλοφορίας του, δεν προαπαιτείται έλεγχος επιπέδων PD-1 για την χορήγηση του.

Σχήμα 15. ***Για ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2***

CF + Trastuzumab

Cisplatin 80 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m^2, ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση, IV + Trastuzumab 6 mg/kg (αρχική έγχυση 8 mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 16. ***Για ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2***

CX + Trastuzumab

Cisplatin 80 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2, πρωί-βράδυ, PO, για 14 ημέρες + Trastuzumab 6 mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 17. ***Για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2 και με έκφραση PD-L1 CPS ≥1***

Trastuzumab + pembrolizumab + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) και φθοριοπυριμιδίνη (5-FU ή capecitabine)

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Η δοσολογία της ανοσοθεραπείας ακολουθεί τα παραπάνω σχήματα ανάλογα με το συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 18. ***Για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής χωρίς υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2 και υπερέκφραση (75%) του βιοδείκτη Claudin 18.2****[1]

Zolbetuximab + χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα**[2,3]**

Δόση εφόδου: Στον Κύκλο 1, Ημέρα 1α, 800 mg/m^2 ενδοφλέβια

Δόσεις συντήρησης:

Ξεκινώντας 3 εβδομάδες μετά την εφάπαξ δόση εφόδου, 600 mg/m^2 ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες + χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα*[2]

ή

Ξεκινώντας 2 εβδομάδες μετά την εφάπαξ δόση εφόδου, 400 mg/m^2 ενδοφλέβια κάθε 2 εβδομάδες + χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα*[3]

*[1]: Οι επιλέξιμοι ασθενείς για να πληρούν τις προϋποθέσεις χορήγησης θα πρέπει να είναι θετικοί ως προς τον βιοδείκτη CLDN18.2 που ορίζεται ως την παρουσία μέτριας έως ισχυρής ανοσοϊστοχημικής χρώσης της μεμβρανικής πρωτεΐνης CLDN18 στο ≥75% των καρκινικών κυττάρων, που αξιολογείται με IVD σήμανσης CE με τον αντίστοιχο επιδιωκόμενο σκοπό. Εάν δεν είναι διαθέσιμο το IVD σήμανσης CE, θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικό εγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ.

*[2]: Στη μελέτη SPOTLIGHT χρησιμοποιήθηκε το σχήμα mFOLFOX6 ενδοφλέβια: Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 46-48 ωρών (ημέρες 1,15,29)

*[3]: Στη μελέτη GLOW χρησιμοποιήθηκε το σχήμα CAPOX: 1000 mg/m^2 capecitabine 2 φορές την ημέρα, ημέρες 1–14 κάθε κύκλου + 130 mg/m^2 oxaliplatin ενδοφλέβια την 1η ημέρα κάθε κύκλου

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΣΧΗΜΑΤΑ 2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1.

Docetaxel

60-75 mg/m2, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες.

Σχήμα 2.

Paclitaxel

80-90 mg/m^2 iv έγχυση 1 ώρας κάθε εβδομάδα

Σχήμα 3.

Irinotecan

240-300 mg/m2, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m^2+ Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρα 1, 120 min, IV έγχυση

ακολουθούμενη από: + 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 5.

FOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

Ramucirumab 8 mg/kg IV ημέρες 1 και 15, **με paclitaxel** 80 mg/m^2 IV στις ημέρες 1, 8, and 15 σε κύκλο 28 ημερών.

Σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη.

Σχήμα 7.

Ramucirumab 8 mg/kg IV ημέρα 1 κάθε 2 εβδομάδες.

Ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη και ο συνδυασμός με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένος.

Σχήμα 8.

Nivolumab, 240 mg IV ανά 2 εβδομάδες, έγχυση 30 λεπτών ή 480 mg IV ανά 4 εβδομάδες, έγχυση 30 λεπτών, μετά από θεραπεία βασισμένη στην πλατίνα και φλουοροπυριμιδίνη.

Υποδόρια χορήγηση Nivolumab: η συνιστώμενη δόση είναι είτε 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Το nivolumab ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ανεγχείρητο προχωρημένο, υποτροπιάζον ή μεταστατικό ***πλακώδες οισοφαγικό καρκίνωμα***, μετά από προηγούμενη συνδυαστική χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη και την πλατίνα. Η έγκριση βασίζεται στην τυχαιοποιημένη, ανοιχτή μελέτη φάσης III ATTRACTION-3, που έδειξε στατιστικά σημαντική και κλινικά ουσιαστική βελίτωση της συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία (δοσεταξέλη ή πακλιταξέλη).

Σχήμα 9.

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες

ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες

Για ασθενείς με ***πλακώδη καρκινώματα με θετική έκφραση PD-L1 (CPS≥10)*** (έγκριση από τον FDA) **ή** με *καρκινώματα που χαρακτηρίζονται από* ***μικροδορυφορική αστάθεια (MSI-H)/ διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair, MMR)*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA)* ***ή από υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb)*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA),* όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay (ή από άλλες έγκυρες πλατφόρμες) και δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 10. ***Για όγκους με σύντηξη γονιδίων NTRK*** *(tumor agnostic έγκριση)*

- **Larotrectinib** 100 mg, PO, δις ημερησίως, την ημέρα
- **Entrectinib** 600 mg, PO, μία φορά την ημέρα
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Σχήμα 11. ***Για ασθενείς με HER2-θετικό***

τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής ή στομάχου, μετά από προηγούμενη αντι-HER2 θεραπεία

Trastuzumab deruxtecan 6.4 mg/kg, ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 12. ***Για ασθενείς με BRAF V600E μεταλλάξεις*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Dabrafenib + Trametinib

Dabrafenib 150 mg PO δις ημερησίως

Trametinib 2 mg PO μία φορά ημερησίως

Σχήμα 13. ***Για ασθενείς με συντήξεις του RET*** *(tumor agnostic έγκριση)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. (EMA Conditional Marketing Authorization)

Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO δις ημερησίως

Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg PO δις ημερησίως

Σχήμα 14. ***Για ασθενείς με dMMR/MSI-H όγκους*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές

Dostarlimab -gxly 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ, ΣΧΗΜΑΤΑ 3ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1.

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες **ή**

Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες

Για ασθενείς:

- με **πλακώδη καρκινώματα με θετική έκφραση PD-L1 (CPS≥10)** (έγκριση FDA) **Ή**
- με καρκινώματα που χαρακτηρίζονται από **μικροδορυφορική αστάθεια (MSI – H)/ διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair, MMR) (tumor agnostic έγκριση από τον FDA) ή από υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb),** (tumor agnostic έγκριση από τον FDA) όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay (ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες) και δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 2.

Trifluridine and tipiracil, 35 mg/m^2 PO (μέγιστη δόση 80 mg ανά δόση), δις ημερησίως, ημέρες 1-5 και 8-12

Κάθε 28 ημέρες

Για ασθενείς ***με αδενοκαρκίνωμα γαστροοισοφαγικής συμβολής***

Σημείωση. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelstein, DJ, Rice, TW, Rybicki, LA, et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. J Clin Oncol 2000; 18:2032.
2. Ajani, JA, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007; 25:3205.
3. Assersohn L, Brown G, Cunningham D Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. Ann Oncol. 2004 Jan;15(1):64-9.
4. Bedard, EL, Inculet, RI, Malthaner, RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. Cancer 2001; 91:2423.
5. Bedenne, L, Michel, P, Bouche, O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007; 25:1160.
6. Bidoli, P, Bajetta, E, Stani, SC, et al. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. Cancer 2002; 94:352
7. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E et al Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023 ;24
8. Bleiberg, H, Conroy, T, Paillot, B, et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer 1997; 33:1216.
9. Bosset, JF, Gignoux, M, Triboulet, JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. N Engl J Med 1997; 337:161.
10. Burmeister, BH, Smithers, BM, Gebski, V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol 2005; 6:659.
11. Cooper, JS, Guo, MD, Herskovic, A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 1999; 281:1623.
12. Cunningham D., S. Rao, N. Starling, T. et al. NCRI Upper GI Study Group Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial : Journal of Clinical Oncology.

13. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355:11.

14. Cunningham, D, Starling, N, Rao, S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med 2008; 358:36.

15. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. New England Journal of Medicine 2012;366:2074-84.

16. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. The Lancet Oncology 2014;15:305-14.

17. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet (London, England) 2019;393:1948-57.

18. Das, A, Singh, V, Fleischer, DE, Sharma, VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. Am J Gastroenterol 2008; 103:1340.

19. Fiorica, F, Di Bona, D, Schepis, F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. Gut 2004; 53:925.

20. Gebski, V, Burmeister, B, Smithers, BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. Lancet Oncol 2007; 8:226.

21. Herskovic, A, Martz, K, al-Sarraf, M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 1992; 326:1593.

22. Ilson, D, Graham, C, Steinbrenner, L, et al. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan and cisplatin in advanced esophageal and GE junction cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 21:277a.

23. Ilson, DH, Ajani, J, Bhalla, K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 1998; 16:1826

24. Iop A, Fongione S, Buffoli A, et al. Radiochemotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the cervical esophagus (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:330a.

25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 ;382

26. Jatoi, A, Murphy, BR, Foster, NR, et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. Ann Oncol 2006; 17:29.

27. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2010. CA Cancer J Clin 2010; 54:8.

28. Kang, YK, Kang, WK, Shin, DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009

29. Kato et al., Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2019, vol 20:11; 1506-1517.

30. Kleinberg, L, Gibson, MK, Forastiere, AA. Chemoradiotherapy for localized esophageal cancer: regimen selection and molecular mechanisms of radiosensitization. Nat Clin Pract Oncol 2007; 4:282.

31. Lorenzen, S, Duyster, J, Lersch, C, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. Br J Cancer 2005; 92:212

32. Malthaner, R, Fenlon, D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev 2001; 1:CD001556.

33. Minsky, BD, Pajak, TF, Ginsberg, RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. J Clin Oncol 2002; 20:1167

34. Muro, K, Hamaguchi, T, Ohtsu, A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol 2004; 15:955.

35. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines version 1.2010 available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/esophageal.pdf

36. Petrasch, S, Welt, A, Reinacher, A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. Br J Cancer 1998; 78:511.

37. Rice, TW, Adelstein, DJ, Chidel, MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1590.

38. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. Ann Oncol. 2004 Aug;15(8):1204-9.

39. Stahl, M, Stuschke, M, Lehmann, N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 2005; 23:2310

40. Stahl, M, Wilke, H, Walz, MK, et al. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:250a.

41. Stuschke, M, Stahl, M, Wilke, H, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus.. Oncology 1999; 57:99.

42. Tachibana, M, Yoshimura, H, Kinugasa, S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. Eur J Surg Oncol 2003; 29:580

43. Tepper, J, Krasna, MJ, Niedzwiecki, D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. J Clin Oncol 2008; 26:1086.

44. Tepper, JE, Krasna, M, Niedzwiecki, D, et al. Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781 (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:181s.

45. UpToDate 2025, Wolters Kluwer

46. Urba, SG, Orringer, MB, Turrisi, A, et al. Randomized Trial of Preoperative Chemoradiation Versus Surgery Alone in Patients With Locoregional Esophageal Carcinoma. J Clin Oncol 2001; 19:305.

47. Urba SG, Orringer MB, Ianettonni M Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. Cancer. 2003 Nov 15;98(10):2177-83.

48. Urschel, JD, Vasan, H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. Am J Surg 2003; 185:538.

49. Van Cutsem, E, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006; 24:4991.

50. Walsh, TN, Noonan, N, Hollywood, D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. N Engl J Med 1996; 335:462.

51. Warner, E, Jensen, JL, Cripps, C, et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. Acta Oncol 1999; 38:255

52. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung,et al Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).

53. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet (London, England) 2014;383:31-9.

54. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. The Lancet Oncology 2014;15:1224-35.

55. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science (New York, NY) 2017;357:409-13.

56. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. The New England journal of medicine 2018;378:731-9.

57. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2018;19:1437-48.

58. Updated Efficacy And Safety Data Of Entrectinib In Patients With Locally Advanced/Metastatic Ntrk Fusion-Positive (Fp) Solid Tumours. Esmo 2023, 666p, Shun Lu Et Al

59. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 May 29. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Online ahead of print.

60. Daiichi Sankyo press release. Published May 11, 2020. Accessed at https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007129.html

61. Daiichi Sankyo press release. Published May 22, 2020. Accessed at https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007134.html.

61 Shah MA, Kojima T, Hochhauser D et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab for Heavily Pretreated Patients With Advanced, Metastatic Adenocarcinoma or Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus: The Phase 2 KEYNOTE-180 Study. JAMA Oncol. 2019 Apr 1;5(4):546-550 Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382(7): 610-6

62 Kojima T, Shah MA, Muro K et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148.

63 Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771

64 Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM et. Al Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.

65 Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-1365

66 Shitara K, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locallyadvanced unresectable or metastatic gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trialLancet. 2023;401(10389):1655-1668

67 Shah MA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trialNat Med. 2023;29(8):2133-2141.

68 Wang ZX, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. Cancer Cell. 2022, 40(3)-277–288.e3.

69 https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-september-2025

70 Yelena Y Janjigian , Salah-Eddin Al-Batran , Zev A Wainberg , et.al., Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer, N Engl J Med . 2025 Jul 17;393(3):217-230. doi: 10.1056/NEJMoa2503701. Epub 2025 Jun 1.

Β. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, 16.8, C16.9

Ο καρκίνος του στομάχου είναι μια νεοπλασία με σημαντική ελάττωση της επίπτωσής της τα τελευταία 50 χρόνια στον αναπτυγμένο κόσμο, όπου σήμερα προσεγγίζει τους 10/100.000 κατοίκους ετησίως. Αυτό οφείλεται στη σημαντική βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και της διατροφής. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει σημαντικές γεωγραφικές διαφορές, με οκταπλάσια συχνότητα στην Ιαπωνία από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Παρόλα αυτά η πενταετής επιβίωση από τη νόσο έχει βελτιωθεί τα τελευταία 30 χρόνια, από το 15% στο 32%, κύριως λόγω της διάγνωσης του γαστρικού καρκίνου σε προχωρημένο συνήθως στάδιο και της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών. Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει όφελος από την περιεγχειρητική ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή το συνδυασμό τους. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει την αξία της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας (INT 0116) και της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας (MRC-MAGIC trial). Στην προχωρημένη-μεταστατική νόσο παρ΄όλο που την τελευταία 5ετία υπάρχει βελτίωση της επιβίωσης με τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία αλλά και με την προσθήκη θεραπειών μοριακής στόχευσης (Trastuzumab) εντούτοις παραμένει θανατηφόρος νόσος.

Β1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C16, C16.0, C16.1, C16.2, C16.3, C16.4, C16.5, C16.6, 16.8, C16.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΕΞΑΙΡΕΣΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ)

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ, ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ‘Η ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU

200 mg/m^2 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 625 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

FLOT

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200mg/m^2, ημέρα 1, IV, Docetaxel 50mg/m^2, ημέρα 1, IV, ακολουθούμενη από: 5-FU 2600mg/m^2, σε IV έγχυση >24 ωρών

Κάθε 14 ημέρες

Σχήμα 5.

CAPOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.

FOLFOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 14 ημέρες

Σχήμα 7.

Cisplatin/5-FU

Cisplatin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 2000 mg/m^2, ημέρες 1-2, 48ωρη έγχυση IV

Κάθε 14 ημέρες

Σχήμα 8.

Nivolumab 240 mg IV κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg IV κάθε 4 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) για τις πρώτες 16 εβδομάδες και στη συνέχεια 480 mg IV κάθε 4 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) για ένα έτος

Για ασθενείς με καρκίνο γαστροοισοφαγικής συμβολής και υπολειπόμενη νόσο μετά από ταυτόχρονη προεγχειρητική ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία

Υποδορια χορήγηση Nivolumab:

Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος Nivolumab είναι 600 mg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες .Η θεραπεία με Nivolumab συνιστάται

να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Σχήμα 9.

Περιεγχειρητική Χημειοθεραπεία και Ανοσοθεραπεία για αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Σύμφωνα με τα πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης φάσεως III MATTERHORN ο συνδυασμός περιεγχειρητικής ανοσοθεραπείας με **Durvalumab και χημειοθεραπείας με το συνδυασμό FLOT** έδειξε στατιστικά σημαντικό όφελος στη διάρκεια ελεύθερης νόσου (EFS) για ασθενείς με χειρουργήσιμο αδενοκαρκίνωμα στομάχου και γαστροσοφαγικής συμβολής

4 κύκλοι FLOT κάθε 2 εβδομάδες + Durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες προεγχειρητικά ακολουθούμενα από 4 κύκλους FLOT κάθε 2 εβδομάδες + Durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες μετεγχειρητικά και στη συνέχεια 10 κύκλοι Durvalumab 1500 mg κάθε 4 εβδομάδες (έγκριση από τον FDA).

<u>Χημειοακτινοθεραπεία (μετεγχειρητικά)</u>

Σχήμα 1.

Ακτινοθεραπεία 45 Gy (1,8Gy/ημέρα) μαζί με: **5-FU** 400 mg/m^2, IV bolus + **Leucovorin** 20mg/m^2, IV bolus τις 4 πρώτες και 3 τελευταίες ημέρες της ακτινοθεραπείας

(ή εναλλακτικά **5-FU** 200 mg/m^2 ημερησίως σε συνεχόμενη IV έγχυση κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας)

Β*2*. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C16.0 ΩΣ C16.6, C16.8, C16.9

<u>ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:</u>

ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΟΣ ‘Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ, ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ)

<u>ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:</u>

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ ‘Η ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ (ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ) ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΣΧΗΜΑΤΑ <u>1ης ΓΡΑΜΜΗΣ</u>

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 200 mg/m^2 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Cisplatin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.
EOX
Epirubicin 50 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.
DCF
Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 2, IV+ Docetaxel 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 750 mg/m^2, ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV + G-CSF
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 5.
Τροποποιημένο DCF1
Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Docetaxel 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 300 mg/m^2/d, ημέρες 1-14 σε συνεχόμενη έγχυση IV
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.
Τροποποιημένο DCF2
Cisplatin 40 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Docetaxel 40 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρες 1, σε δίωρη IV έγχυση + 5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1, bolus IV και ακολούθως + 5-FU 2.000 mg/m^2, σε 48 έγχυση IV
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.
5-FU/cisplatin
Cisplatin 100 mg/m^2, ημέρα 2, IV + 5-FU 1000 mg/m^2, ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 8.
CX
Cisplatin 80 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2, δις ημερησίως, PO, για 14 ημέρες
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 9.

Paclitaxel/Cisplatin

Paclitaxel 175 mg/m^2 ημέρα 1, IV + Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 10.

CAPOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 11.

FOLFOX6

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 12.

CS1

Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Teysuno 25 mg/m2 (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) δύο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ, για 21 συνεχόμενες μέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες ανάπαυσης

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 13. *Σε **ασθενείς με HER-2 αρνητικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου με έκφραση PD-L1 CPS ≥1***

Pembrolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) και φθοριοπυριμιδίνη (5-FU ή capecitabine)

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών

Η δοσολογία της ανοσοθεραπείας ακολουθεί τα παραπάνω σχήματα ανάλογα με το συνδυασμό χημειοθεραπευτικών παραγόντων

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 14. *Σε **ασθενείς HER-2 αρνητικό αδενοκαρκίνωμα στομάχου με έκφραση PD-L1 CPS≥5***

Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) και φθοριοπυριμιδίνη (5-FU ή capecitabine):

Nivolumab 360 mg κάθε 3 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) ή κάθε 240 mg κάθε 2 εβδομάδες (έγχυση 30 λεπτών) (χημειοθεραπεία σε κύκλο 28 ημερών).
Η θεραπεία χορηγείται για 24 μήνες ή έως την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας.
Υποδόρια χορήγηση Nivolumab: 600 mg κάθε 2 εβδομάδες που χορηγούνται σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία με βάση τη φθοριοπυριμιδίνη και την πλατίνα.

Σχήμα 15. *Σε **ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2***
CF + Trastuzumab
Cisplatin 80 mg/m^2, ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m^2, ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση, IV + Trastuzumab 6 mg/kg (αρχική έγχυση 8 mg/kg)
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 16. *Σε **ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2***
CX + Trastuzumab
Cisplatin 80 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2, δις ημερησίως, PO, για 14 ημέρες + Trastuzumab 6 mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 17. *Σε **ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2 και με έκφραση PD-L1 CPS ≥1***
Trastuzumab + pembrolizumab + χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (cisplatin ή oxaliplatin) και φθοριοπυριμιδίνη (5-FU ή capecitabine)
Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών
Ή Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες, έγχυση 30 λεπτών
Η δοσολογία της ανοσοθεραπείας ακολουθεί τα παραπάνω σχήματα ανάλογα με το συνδυασμό των χημειοθεραπευτικών παραγόντων
Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 18. *Σε **ασθενείς χωρίς υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2 και υπερέκφραση (75%) του βιοδείκτη Claudin 18.2*1***
Zolbetuximab + χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα***2,3**
Δόση εφόδου: Στον Κύκλο 1, Ημέρα 1α, 800 mg/m2 ενδοφλέβια
Δόσεις συντήρησης:
Ξεκινώντας 3 εβδομάδες μετά την εφάπαξ δόση εφόδου, 600 mg/m2 ενδοφλέβια κάθε 3 εβδομάδες + χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα***2**

ή

Ξεκινώντας 2 εβδομάδες μετά την εφάπαξ δόση εφόδου, 400 mg/m2 ενδοφλέβια κάθε 2 εβδομάδες + χημειοθεραπευτικό σχήμα που περιέχει φθοριοπυριμιδίνη και πλατίνα***3**

***1:** Οι επιλέξιμοι ασθενείς για να πληρούν τις προϋποθέσεις χορήγησης θα πρέπει να είναι θετικοί ως προς τον βιοδείκτη CLDN18.2 που ορίζεται ως την παρουσία μέτριας έως ισχυρής ανοσοϊστοχημικής χρώσης της μεμβρανικής πρωτεΐνης CLDN18 στο ≥75% των καρκινικών κυττάρων, που αξιολογείται με IVD σήμανσης CE με τον αντίστοιχο επιδιωκόμενο σκοπό. Εάν δεν είναι διαθέσιμο το IVD σήμανσης CE, θα πρέπει να χρησιμοποιείται εναλλακτικό εγκεκριμένο διαγνωστικό τεστ.

***2:** Στη μελέτη SPOTLIGHT χρησιμοποιήθηκε το σχήμα mFOLFOX6 ενδοφλέβια: Oxaliplatin 85mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m^2, ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400mg/m^2, σε IV έγχυση 46-48 ωρών (ημέρες 1,15,29)

***3:** Στη μελέτη GLOW χρησιμοποιήθηκε το σχήμα CAPOX: 1000 mg/m2 capecitabine 2 φορές την ημέρα, ημέρες 1–14 κάθε κύκλου + 130 mg/m2 oxaliplatin ενδοφλέβια την 1η ημέρα κάθε κύκλου

Σημείωση 1. *Σύμφωνα με τη μελέτη ToGA, ασθενείς που υπερεκφράζουν HER2 ωφελούνται από την προσθήκη trastuzumab σε συνδυασμό με σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνη και στη δόση που χορηγείται στον καρκίνο του μαστού (6 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες).*

Σημείωση 2. *Χημειοθεραπεία συνιστάται μόνο για ασθενείς με ECOG performance status ≤2. Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με performance status 3-4 χρησιμοποιούνται σχήματα μόνο με 5-FU (όπως το De Gramont) ή υποστηρικτική μόνο αγωγή.*

Σημείωση 3. *Παλαιότερα σχήματα που περιλαμβάνουν φάρμακα όπως ετοποσίδη, μιτομυκίνη και μεθοτρεξάτη (FAM, FAMTX, EAP κ.λ.π.) έχουν χρησιμοποιηθεί τις προηγούμενες δεκαετίες αλλά σήμερα δε συνιστάται η χρήση τους, τόσο γιατί έχουν αποδειχθεί λιγότερο δραστικά από το ECF όσο και λόγω δυσμενέστερου προφίλ τοξικότητας και δυσχέρειας στη χορήγηση.*

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ Η ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ (ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ) ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΣΧΗΜΑΤΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1.

Docetaxel

60-75 mg/m2, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες.

Σχήμα 2.

Paclitaxel

80-90 mg/m^2 iv έγχυση 1 ώρας κάθε εβδομάδα

Σχήμα 3.

Irinotecan

240-300 mg/m2, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m^2+ Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρα 1, 120 min, IV έγχυση

ακολουθούμενη από: + 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2, σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 5.

De Gramont

Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1, 2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1, 2, bolus IV, και ακολούθως: 5-FU 600 mg/m^2, ημέρες 1, 2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

Ramucirumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη

8 mg/kg IV ημέρες 1 και 15, **με paclitaxel** 80 mg/m^2 intravenously στις ημέρες 1, 8, and 15 σε κύκλο 28 ημερών,

για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη.

Σχήμα 7.

Ramucirumab

8 mg/kg IV ημέρα 1 κάθε 2 εβδομάδες.

Ως ***μονοθεραπεία*** για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη και ο συνδυασμός με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένος.

Σχήμα 8. ***Για ασθενείς*** *με καρκίνο στομάχου που χαρακτηρίζεται* ***από μικροδορυφορική αστάθεια (MSI – H)/ διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair, MMR)***

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες **ή**

Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες
Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 9. ***Για ασθενείς*** *με καρκίνο στομάχου που χαρακτηρίζεται* ***από υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb)*** *(*(*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)
(***TMB***: όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay, ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες, και εάν οι ασθενείς δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές)
Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες **ή**
Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες
Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 10. ***Για ασθενείς με καρκινώματα με σύντηξη γονιδίων NTRK*** (*tumor agnostic έγκριση)*

- **Larotrectinib** PO, 100 mg, δις ημερησίως, την ημέρα
- **Entrectinib** PO, 600 mg, μία φορά την ημέρα
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Σχήμα 11. ***Για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό HER2-θετικό***
αδενοκαρκίνωμα στομάχου, μετά από προηγούμενη αντι-HER2 θεραπεία
Trastuzumab deruxtecan 6.4 mg/kg, ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 12. ***Για ασθενείς με BRAF V600E μεταλλάξεις*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)
μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.
Dabrafenib + Trametinib
Dabrafenib 150 mg PO δις ημερησίως
Trametinib 2 mg PO μία φορά ημερησίως

Σχήμα 13. ***Για ασθενείς με συντήξεις του RET*** (*tumor agnostic έγκριση)*
μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. (EMA Conditional Marketing Authorization)
Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO δις ημερησίως
Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg PO δις ημερησίως

Σχήμα 14. ***Για ασθενείς με dMMR/MSI-H*** *όγκους* (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές.

Dostarlimab-gxly 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟ Η ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟ (ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ) ΚΑΡΚΙΝΟ ΣΤΟΜΑΧΟΥ, ΣΧΗΜΑΤΑ 3ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1. ***Για ασθενείς*** *με καρκίνο στομάχου που χαρακτηρίζεται* ***από μικροδορυφορική αστάθεια (MSI – H)/ διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair, MMR)***

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες **ή**

Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 2. ***Για ασθενείς*** *με καρκίνο στομάχου που χαρακτηρίζεται* ***από υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb)*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)

(***TMB***: όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay, ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες, και εάν οι ασθενείς δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές)

Pembrolizumab 200 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες **ή**

Pembrolizumab 400 mg, ημέρα 1, IV, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 3.

Trifluridine and tipiracil, 35 mg/m^2 PO (μέγιστη δόση 80 mg ανά δόση), δις ημερησίως, ημέρες 1-5 και 8-12

Κάθε 28 ημέρες

Σημείωση. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
2. Ajani, JA, Baker, J, Pisters, PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroensophageal junction carcinoma: results of a phase II study. Cancer 2002; 94:641.
3. Ajani, JA, Mansfield, PF, Janjan, N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemotherapy in patients with potentially respectable gastric carcinoma. J Clin Oncol 2004; 22:2774.
4. Ajani, JA, Van Cutsem, E, Moiseyenko, V, et al. Docetaxel, cisplatin, 5 fluorouracil compare to cisplatin and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent gastric carcinoma: interim analysis of a randomized phase III trial (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:249a.
5. Ajani, JA, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. J Clin Oncol 2007; 25:3205.
6. Al-Batran, S, Hartmann, J, Probst, S, et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:182s. Al-Batran, SE, Atnaca, A, Hegewisch-Becker, S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. J Clin Oncol 2004; 22:658.
7. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E et al Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2023 ;24
8. Allum, W, Cunningham, D, Weeden, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:249a.
9. Bouche, O, Raoul, JL, Bonnetain, F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. J Clin Oncol 2004; 22:4319.
10. Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca, R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 65-leukovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of DigestiveTract Cancer (GISCAD). Br J Cancer 2004; 90:1521.

11. Cascinu, S, Labianca, R, Barone, C, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. J Natl Cancer Inst 2007; 99:601.

12. Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca, R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). Br J Cancer 2004; 90:1521.

13. Coburn, NG, Govindarajan, A, Law, CH, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. Ann Surg Oncol 2008; 15:500.

14. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;

15. Cunningham D., S. Rao, N. Starling, T. et al. NCRI Upper GI Study Group Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial : Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4017

16. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:308s.

17. Dank, M, Zaluski, J, Barone, C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008; 19:1450.

18. di Bartolomeo, M, Bajetta, E, de Braund, F, et al. Phase II study of the etoposide, leucovorin and fluorouracil combination for patients with advanced gastric cancer unsuitable for agressive chemotherapy. Oncology 1995; 52:41.

19. Earle, CC, Maroun, JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. Eur J Cancer 1999; 35:1059.

20. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet (London, England) 2019;393:1948-57.

21. Findlay, M, Cunningham, D, Norman, A, et al. A phase II study in advanced gastroesophagal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). Ann Oncol 1994; 5:609.

22. Glehen, O, Mohamed, F, Gilly, FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. Lancet Oncol 2004; 5:219.(June 20 Supplement), 2006: LBA4017

23. Hsu, CH, Yek, KH, Chen, LT, et al. Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leukovorin in the treatment of advanced gastric cancers. An effective and low-toxic regimen for patients with poor general condition. Oncology 1997; 54:275.

24. Kang, YK, Kang, WK, Shin, DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009

25. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, et al Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 ;382

26. Kornek, GV, Raderer, M, Schull, B, et al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2002; 86:1858.

27. Louvet C, André T, Tigaud JM, et al Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol. 2002 Dec 1;20(23):4543-8.

28. Macdonald, JS, Smalley, SR, Benedetti, J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345:725.

29. Mari, E, Floriani, I, Tinazzi, A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per to Studio dei lo Studio Carcinomi dell' Apparato Digerente). Ann Oncol 2000; 11: 837.

30. Moiseyenko, V, Ajani, J, Tjulandin, SA, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin © and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) (abstract). J Clin Oncol 2005; 22:3080s

31. Panzini, I, Gianni, L, Fattori, PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori 2002; 88:21

32. Persiani, R, D'Ugo, D, Rausei, S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. J Surg Oncol 2005; 89:227.

33. Pyrhonen S, Kuitunen, T, Nyandoto, P, Kouri, M. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxoroubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. Br J Cancer 1995; 71:587.

34. Sasako, M, Sano, T, Yamamoto, S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. N Engl J Med 2008; 359:453.

35. Sun, P, Xiang, JB, Chen, ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. Br J Surg 2009; 96:26.

36. Tsavaris, N, Tentas, K, Kosmidis, P, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. Chemotherapy 1996; 42:220.

37. Van De, Velde, CJ, Peeters, KC. The gastric cancer treatment controversy. J Clin Oncol 2003; 21:2234.

38. Van Cutsem, E, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006; 24:4991.

39. Vanhoefer, U, Rougier, P, Wilke, H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol 2000; 18:2648.

40. Webb, A, Cunningham, D, Scarffe, JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. J Clin Oncol 1997; 15:261.

41. Wagner, AD, Grothe, W, Haerting, J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. J Clin Oncol 2006; 24:2903.

42. Wils, J, Klein, H, Wagener, D, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group. J Clin Oncol 1991; 9:827.

43. Wagner, AD, Grothe, W, Behl, S, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; :CD004064.

44. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp

45. Roth AD, Fazio N, Stupp R,et al Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. J Clin Oncol. 2007 Aug 1;25(22):3217-23.

46. Shah MA, et al. ASCO 2010. Abstract 4014.

47. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. Ann Oncol. 2004 Aug;15(8):1204-9.

48. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008 Mar 20;26(9):1435-42.

49. Dank M, Zaluski J, Barone C et al Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction.Ann Oncol. 2008 Aug;19(8):1450-7. Epub 2008 Jun 16.

50. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, et al Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. Br J Cancer. 2005 Jun 20;92(12):2122-8.

51. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung,et al Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).

52. Ajani J.A. Phase II Multi- Institutional Randomized trial of Docetaxel plus Cisplatin with or without Fluorouracil in Patients with untreated, advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma, JCO Vol. 23, No 24, Aug 20 2005, pp5660-5667

53. Van Cutsem E., et al., Phase III study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil As First-line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group, JCO, Vol. 24, No 31, November 1 2006, pp. 4991 - 4997

54. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial.Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators.Lancet. 2012 Jan 28;379(9813):315-21. Epub 2012 Jan 7.

55. Sanford M. S-1 (Teysuno®): a review of its use in advanced gastric cancer in non-Asian populations. Drugs. 2013 Jun;73(8):845-55. doi:10.1007/s40265-013-0062-y. Review. PubMed PMID: 23719766.

56. Kimura M, Usami E, Kanematsu T, Iwai M, Yoshimura T, Mori H, Sugiyama T,Teramachi H. Safety and continuity of second- and third-line therapy withpaclitaxel or irinotecan for advanced and recurrent gastric cancer. Mol ClinOncol. 2014 May;2(3):466-472. Epub 2014 Feb 14. PubMed PMID: 24772319; PubMedCentral PMCID: PMC3999116.

57. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, et al. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOGGI-0801/BIRIP trial). Eur J Cancer. 2014 May;50(8):1437-45. doi:10.1016/j.ejca.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24560487.

58. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma(COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Oncol.2014 Jan;15(1):78-86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7. Epub 2013 Dec 10.PubMed PMID: 24332238.

59. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advancedgastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of priorcombination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. JClin Oncol. 2013 Dec 10;31(35):4438-44. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805. PubMed PMID: 24190112.

60. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, , et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. PubMed PMID: 24094768.

61. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. PubMed PMID: 25240821.

62. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science (New York, NY) 2017;357:409-13.

63. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. The New England journal of medicine 2018;378:731-9.

64. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet Oncology 2018;19:1437-48.

65. Updated Efficacy And Safety Data Of Entrectinib In Patients With Locally Advanced/Metastatic Ntrk Fusion-Positive (Fp) Solid Tumours. Esmo 2023, 666p, Shun Lu Et Al

66. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S, Sugimoto N, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. N Engl J Med. 2020 May 29. doi: 10.1056/NEJMoa2004413. Online ahead of print.

67. Daiichi Sankyo press release. Published May 11, 2020. Accessed at https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007129.html

68. Daiichi Sankyo press release. Published May 22, 2020. Accessed at https://www.daiichisankyo.com/media_investors/media_relations/press_releases/detail/007134.html.

69. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, Sun W, Jalal SI, Shah MA, Metges JP, Garrido M, Golan T, Mandala M, Wainberg ZA, Catenacci DV, Ohtsu A, Shitara K, Geva R, Bleeker J, Ko AH, Ku G, Philip P, Enzinger PC, Bang YJ, Levitan D, Wang J, Rosales M, Dalal RP, Yoon HH.JAMA Oncol. 2018 May 10;4(5):e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013. Epub 2018 May 10.PMID: 29543932

70. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med. 2020; 382(7): 610-621

71. Janjigian YY, Kawazoe A, Yañez P et al. The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer. Nature. 2021 Dec;600(7890):727-730.

72. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM et. Al Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.

73. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-136

74. UpToDate 2025, Wolters Kluwer

75. Shitara K, et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locallyadvanced unresectable or metastatic gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trialLancet. 2023;401(10389):1655-1668

76. Shah MA, et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trialNat Med. 2023;29(8):2133-2141.

77. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-september-2025

78. Yelena Y Janjigian , Salah-Eddin Al-Batran , Zev A Wainberg , et.al., Perioperative Durvalumab in Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer N Engl J Med . 2025 Jul 17;393(3):217-230. doi: 10.1056/NEJMoa2503701. Epub 2025 Jun 1.

Γ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.4, C25.7, C25.8, C25.9

Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα, αν και η ετήσια επίπτωση του είναι μόνο 15/100.000 κατοίκους. Η θεραπεία του είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς ≤30 % των περιπτώσεων είναι δυνητικά εγχειρήσιμο κατά τη διάγνωση και η εξέλιξη της νόσου είναι πολύ γρήγορη. Το ποσοστό των ασθενών με μεταστατική νόσο στη διάγνωση αγγίζει το 40 %. Παρά τις προόδους στη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος η πενταετής επιβίωση έχει ελάχιστα βελτιωθεί από 2% στο 6% τα τελευταία 30 χρόνια.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χημειοθεραπεία

Σχήμα 1.

Gemcitabine: 1000 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15 , IV

Κάθε 28 μέρες, 6 κύκλοι

Σχήμα 2.

Capecitabine συν gemcitabine

Capecitabine 830 mg/m^2 δύο φορές ημερησίως D1-D21

Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV ημέρες 1, 8, 15 , IV

Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

Σχήμα 3.

Modified FORFIRINOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV D1

Leucovorin 400 mg/m^2 IV D1

Irinotecan 150 mg/m^2 IV D1

Fluorouracil 2,400 mg/m^2 IV σε 46 ώρες έγχυση D1-D2

Κάθε 14 ημέρες για 12 κύκλους

Χημειοακτινοθεραπεία

Gemcitabine 1000 mg/m^2, κάθε εβδομάδα, για 3 εβδομάδες, ακολούθως:

Ακτινοθεραπεία +

συνεχής χορήγηση **5-FU** (225 mg/m^2 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση Χ 5ημέρες/εβδομάδα) ή **φθοριοπυριμιδίνη** από του στόματος.

Εν συνεχεία 1 μήνα μετά την ολοκλήρωση της Ακτινοθεραπείας:

Gemcitabine (1000 mg/m^2, μέρες 1, 8, 15)

Κάθε 28 μέρες, για 3 κύκλους.

Σημείωση. *Το ίδιο σχήμα μπορεί να δοθεί και ως:*

- Προεγχειρητική χημειοθεραπεία **Ή**
- Χημειοακτινοθεραπεία σε οριακά εξαιρέσιμους ή αρχικά ανεγχείρητους τοπικά προχωρημένους όγκους.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Σχήμα 1.

FOLFIRINOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV D1

Leucovorin 400 mg/m^2 IV D1

Irinotecan 180 mg/m^2 IV D1

Fluorouracilc 400 mg/m^2 IV D1 IV bolus

Fluorouracil 2,400 mg/m^2 IV σε 46 ώρες έγχυση D1-D2

Κάθε 14 ημέρες

Μπορεί να ακολουθήσει συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία εάν το σχήμα χρησιμοποιηθεί για οριακά εξαιρέσιμη νόσο ως εισαγωγική χημειοθεραπεία

Σχήμα 2.

Modified FOLFIRINOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2 IV D1

Leucovorin 400 mg/m^2 IV D1

Irinotecan 150 mg/m^2 IV D1

Fluorouracil 2,400 mg/m^2 IV σε 46 ώρες έγχυση D1-D2

Κάθε 14 ημέρες

Μπορεί να ακολουθήσει συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία εάν το σχήμα χρησιμοποιηθεί για οριακά εξαιρέσιμη νόσο ως εισαγωγική χημειοθεραπεία

Σχήμα 3.

Gemcitabine plus nab-paclitaxel

Gemcitabine: 1000 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15 , IV

Nab-paclitaxel 125 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15 , IV

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 4.

NALIRIFOX

Λιποσωμιακή Ιρινοτεκάνη 50 mg/m2

Οξαλιπλατίνη 60 mg/ m2

Leucovorin 400 mg/m2

5-FU 2.400 mg/m2

χορηγούμενα διαδοχικά σαν συνεχόμενη ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 46 ωρών, κάθε 2 εβδομάδες.

Το σχήμα αυτό εξετάσθηκε στη μελέτη Napoli 3 και έδειξε στατιστικά σημαντικά και κλινικά οφέλη στην ολική επιβίωση και στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου.

Σχήμα 5.

Gemcitabine 1000 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, IV, αφού προηγηθεί «φόρτιση» με 7 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα διακοπή

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 6.

Daraxonrasib 300 mg, PO, μία φορά ημερησίως *(έγκριση από τον FDA)*.

Για ασθενείς που έχουν λάβει τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας για μεταστατική νόσο, ή δεν είναι κατάλληλοι, κατά την κρίση του θεράποντος ογκολόγου, για πολυπαραγοντική συστηματική θεραπεία

Σχήμα 7.

GemCis

Gemcitabine 1000 mg/m^2, IV + Cisplatin 50 mg/m^2, ημέρες 1, 15, IV

Κάθε 28 ημέρες

Το σχήμα αυτό με βάση ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα μέχρι τώρα μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με BRCA ½ ή PALB2 μεταλλάξεις

Σχήμα 8.

GEMOX

Gemcitabine 1000 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 9.

GemCap

Gemcitabine 1000 mg/m^2, ημέρα 1, 8 IV + Capecitabine 625 mg/m^2, πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 10.

Gemcitabine 1000 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, IV, αφού προηγηθεί «φόρτιση» με 7 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα διακοπή **+ Erlotinib** 100 mg ημερησίως συνεχώς, PO

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 11.

Λιποσωμιακή Ιρινοτεκάνη

Λιποσωμιακή Ιρινοτεκάνη 70 mg/m^2 IV σε διάστημα 90 λεπτών, ακολουθούμενα από **Leucovorin** 400 mg/m^2 IV σε διάστημα 30 λεπτών, ακολουθούμενα από **5-FU** 2.400 mg/m^2 IV σε διάστημα 46 ωρών.

Κάθε 2 εβδομάδες

Ενδείκνυται για την θεραπεία μεταστατικού αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος, σε συνδυασμό με 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) και λευκοβορίνη (LV), σε ενήλικες ασθενείς που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη μετά από θεραπεία με βάση τη γεμσιταβίνη

Σχήμα 12.

Σχήμα OFF:

Leucovorin (200 mg/m^2) followed by 5-FU (2,000 mg/m2 in 24 hour continuous infusion on days 1, 8, 15, and 22 and oxaliplatin (85 mg/m^2 on days 8 and 22). Επόμενος κύκλος ημέρα 43.

Σημείωση. *Επιλεγμένοι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος που αντιμετωπίστηκαν με σχήματα με βάση την γεμσιταβίνη στην πρώτη γραμμή μπορεί να λάβουν θεραπεία δεύτερης γραμμής με φθοριοπυριμιδίνη και οξαλιπλατίνα ή ιρινοτεκάνη (FOLFOX, FOLFIRI, OFF)*

Σχήμα 13. ***Για ασθενείς με όγκους με MMR deficiency (dMMR)/ microsatellite instability (MSI-H)*** (tumor agnostic *έγκριση από τον FDA)*

Pembrolizumab 200 mg IV, ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες **ή**

Pembrolizumab 400 mg IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 14. ***Για ασθενείς με όγκους με MMR deficiency (dMMR)/ microsatellite instability (MSI-H)*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*

Για ασθενείς με dMMR/MSI-H όγκους μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές.

Dostarlimab-gxly 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες

Σχήμα 15. ***Για ασθενείς με όγκους με υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden)*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*.

Pembrolizumab 200 mg IV, ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες **ή**

Pembrolizumab 400 mg IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Για ασθενείς με υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb), όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay (ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες) και δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 16. ***Για ασθενείς με όγκους με NTRK fusion*** (tumor agnostic *έγκριση)*

- **Larotrectinib** 100 mg, PO, 2 φορές την ημέρα
- **Entrectinib** 600 mg, PO, μία φορά την ημέρα
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Σχήμα 17. ***Για ασθενείς με όγκους με BRAF V600E μεταλλάξεις*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Dabrafenib + Trametinib

Dabrafenib 150 mg, PO δις ημερησίως

Trametinib 2 mg, PO μία φορά ημερησίως

Σχήμα 18. ***Για ασθενείς με όγκους με συντήξεις του RET*** *(tumor agnostic έγκριση)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. (EMA Conditional Marketing Authorization)

Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg, PO δις ημερησίως

Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg, PO δις ημερησίως

Σχήμα 19. **Για ασθενείς με γαμετικές (germline) BRCA 1/2 μεταλλάξεις**

μετά τη χορήγηση 16 εβδομάδων πρώτης γραμμής χημειοθεραπείας με βάση την πλατίνα χωρίς επιδείνωση της νόσου

Olaparib 300 mg PO δις ημερησίως ως θεραπεία συντήρησης

Σημείωση. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

- **Οξαλιπλατίνη**: Δεν έχει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με καρκίνωμα του παγκρέατος. Παρ' όλα αυτά μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών (14,15,36) έδειξε υπεροχή του σχήματος σε σχέση με τους πλατινούχους συνδυασμούς. Το φάρμακο έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (17). Πρέπει να χορηγείται χωρίς ειδική αιτιολόγηση στο πλαίσιο του σχήματος **FOLFIRINOX ή GemOx**.
- **Ιρινοτεκάνη**: Δεν έχει ένδειξη στον καρκίνο του παγκρέατος. Όμως η χορήγηση FOLFIRINOX οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης κατά 4.5 μήνες σε ασθενείς με μεταστατική νόσο (37). Πρέπει να χορηγείται χωρίς αιτιολογημένη πρόταση του θεράποντος ιατρού στο πλαίσιο του σχήματος **FOLFIRINOX**.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. J Clin Oncol 2002; 20: 3270-3275.
2. Cascinu, S, Berardi, R, Labianca, R, et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. Lancet Oncol 2008; 9:39.
3. T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou, Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. J Clin Oncol 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)
4. Corsini, MM, Miller, RC, Haddock, MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). J Clin Oncol 2008; 26:3511.
5. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma: A multicenter Belgian Phase II study. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 62:1351-1356.
6. Fine RL, Fogelman DR, Sherman W, et al. The GTX regimen: a biochemically synergistic combination for advanced pancreatic cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:281a.
7. Heinemann V, Quietzsch D, Geiseler F, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:250a
8. Heinemann, V, Boeck, S, Hinke, A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer 2008; 8:82.
9. Herman, JM, Swartz, MJ, Hsu, CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. J Clin Oncol 2008; 26:3503.
10. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine versus G alone in locall advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) (abstract). J Clin Oncol 2005; 23: 310s.
11. Hochster, HS, Haller, DG, de Gramont, A, et al. Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. Cancer 2006; 107:676.
12. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54:8-29.

13. Kulke, MH, Blaszkowsky, LS, Ryan, DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007; 25:4787.

14. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. J Clin Oncol 2005; 23:3509-3516.

15. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GEMOX (gemcitabine +oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup phase III (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:315s.

16. Moore, MJ, Goldstein, D, Hamm, J, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25:1960.

17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf

18. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. Lancet 2001; 358:1576-1585.

19. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess, H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med 2004; 350:1200-1210.

20. Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomised, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs ovservation in patients with resected pancreatic cancer (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:1092s.

21. Oettle H, Arning M, Langrehr J, et al. A randomized study of gemcitabine versus observation as adjuvant treatment for pancreatic cancer- results of an interim safety analysis (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:46.

22. Oettle, H, Post, S, Neuhaus, P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. JAMA 2007; 297:267.

23. Philip, PA, Benedetti, J, Fenoglio-Preiser, C, et al. Phase III study of gemcitabine plus cetumimab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study (abstract). J Clin Oncol 2007; 25:199s.

24. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. J Clin Oncol 1998; 16: 3843-3850.

25. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. J Clin Oncol 2002; 20: 2537-2544.

26. Poplin, E, Levy, DE, Berlin, J, ete al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:933s.

27. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. Ann Surg Oncol. 2011;18:1319-26.

28. Rocha Lima CM, Rotche R, Jeffery M, et al. A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine and irinotecan to gemcitabine alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:251a

29. Sultana, A, Smith, CT, Cunningham, D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. J Clin Oncol 2007; 25:2607.

30. UpToDate 2025,Wolters Kluwer

31. van Laetham JL, Polus M, Marechal R, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabinerefractory advanced pancreatic cancer: a phase II study (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:343s.

32. Vervenne, W, Bennouna, Jm Humblet, Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab to erlotinib and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer (abstract). J Clin Oncol 2008; 26:214s.

33. Wolff RA, Evans DB, Crane CH, et al. Initial results of preoperative gemcitabine-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21:130a

34. Xie de, R, Liang, HL, Wang, Y, Guo, SS. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. Chin J Dig Dis 2006; 7:49.

35. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2006 Jul 19;3:CD002093. Review.

36. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. BMC Cancer. 2008 Mar 28;8:82

37. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2011;364:1817-25.

38. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al: 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium.

39. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al.: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. [Abstract] J Clin Oncol 26 (Suppl 15): A-4508, 2008.

40. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine, Von Hoff DD, et al. N Engl J Med 2013; 369:1691-1703

41. Neoptolemos J, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicenter, open-label, randomsed, phase 3 trial. Lancet. 2017;389:1011-1024.

42. Conroy T, Hammel P, Hebbar M,et al; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI–PRODIGE Group. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 20;379(25):2395-2406.

43. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al ;Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2018 Jul 1;4(7):963-969.

44. Le DT, Uram JN, Wang H et al ; PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.

45. FDA. Available at : https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/125514s040lbl.pdf

46. Golan T, Hammel P, Reni M et al; Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med. 2019 Jul 25;381(4):317-327.

47. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Feb 24. pii: S1470-2045(19)30856-3. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3

48. Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele R.C.et al; Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion positive tumors :Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 AND ALKA-372-001. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_9): ix22-ix29. 10.1093/annonc/mdz420

49. Rolfo, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605.

50. Doebele, et al. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6

51. Desai, et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 107-107.

52. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM et. al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.

53. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-136

54. Wainberg Z., Melisi D., Macarulla T., et al., NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial, Lancet 2023; 402: 1272–81

55. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf

56. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf

57. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213246s008lbl.pdf

58. FDA. Available at:https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761174s002lbl.pdf

59. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-september-2025

60. O'Reilly EM, Wainberg ZA, Hendifar AE, Borad MJ, Pietrantonio F, Pant S, Hammel P, Cremolini C, Manji GA, Oberstein PE, Garrido-Laguna I, Springfeld C, Azad NS, Ueno M, Chui SY, Zhang Y, Patel H, Lee Y, Salman Z, Wolpin BM; RASolute 302 Trial Investigators. Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med. 2026 Jul 23;395(4):325-337. doi: 10.1056/NEJMoa2605555.

Δ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ

C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

Τα αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 95% των νεοπλασμάτων της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων οδών (χολαγγειοκαρκίνωμα). Είναι εξαιρετικά επιθετικά νεοπλάσματα με πτωχή πρόγνωση. Η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση αλλά, < 50% των ασθενών έχουν δυνητικώς χειρουργήσιμη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών υποτροπιάζει μετά από θεραπευτική εκτομή. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής με τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας μετά από θεραπευτική εκτομή.

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Με βάση τα δεδομένα κλινικών μελετών και μετα-αναλύσεων, οι ασθενείς με όγκους του χοληφόρου δέντρου οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε χειρουργική εκτομή μπορούν να λάβουν **επικουρική** χημειοθεραπεία βασισμένη σε φθοριοπυριμιδίνη (capecitabine) ή τη γεμσιταβίνη ή συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία σταθμίζοντας τον κίνδυνο υποτροπής και εξατομικεύοντας την κάθε περίπτωση (high-risk: θετικοί περιοχικοί λεμφαδένες, R1 εκτομή).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η χορήγηση χημειοθεραπείας σε γενικευμένη νόσο έχει γενικά φτωχά αποτελέσματα και έχει κυρίως ως στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Παρατίθενται πιο κάτω σχήματα χημειοθεραπείας τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε περιπτώσεις μεταστατικής νόσου. Δεδομένης όμως της επιθετικής φύσης της νόσου και της αποτελεσματικότητας των διαθέσιμων κυτταροτοξικών θεραπειών είναι σκόπιμη η ένταξη των ασθενών σε **κλινικές μελέτες** καθώς και η **μοριακή ανάλυση** του όγκου τους. Τα κακοήθη νεοπλάσματα των χοληφόρων βρίθουν μοριακών μεταλλάξεων για κάποιες από τις οποίες υπάρχουν δυνητικές στοχευτικές θεραπείες (FGFR2, IDH1,2, NTRK κ.α)

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C22.1, C23, C24, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ, ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΗΠΑΤΙΚΩΝ ‘Η ΕΞΩΗΠΑΤΙΚΩΝ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ, ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΕΩΣ, ΠΕΡΙΛΗΚΥΘΙΚΑ ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Σχήμα 1.

GemCis + Durvalumab

Durvalumab 1.500 mg σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (Gem/Cis) κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) έως 8 κύκλους, ακολουθούμενη από Durvalumab 1.500 mg κάθε 4 εβδομάδες ως μονοθεραπεία
Σύμφωνα με τα δεδομένα της μελέτης TOPAZ-1, ο συνδυασμός Durvalumab+Gem/Cis προσέφερε όφελος στην επιβίωση σε ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό καρκίνο των χοληφόρων.

Σχήμα 2.
GemCis + Pembrolizumab
Pembrolizumab IV 200 mg ανά 3 εβδομάδες ή 400 mg ανά 6 εβδομάδες σε συνδυασμό με γεμσιταβίνη και σισπλατίνη.
Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 3.
GemCis
Gemcitabine 1000 mg/m^2, ημέρα 1, 8 IV + Cisplatin 25mg/m^2, ημέρες 1, 8, IV
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.
Gemcitabine
Gemcitabine 1000mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, IV.
Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 5.
GEMOX
Gemcitabine 1000mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85-100mg/m^2, ημέρα 1, IV
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.
GemCap
Gemcitabine 1000mg/m^2, ημέρα 1, 8 IV + Capecitabine 625mg/m^2, δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 7. ***Για ασθενείς με όγκους με MMR deficiency/MSI-H***
Pembrolizumab 200 mg IV, ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες **ή**
Pembrolizumab 400 mg IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 8. ***Για ασθενείς με όγκους με MMR deficiency/MSI-H*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)
Dostarlimab-gxly 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες.
Για ασθενείς με dMMR/MSI-H όγκους μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές

Σχήμα 9. ***Για ασθενείς με όγκους με υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden)*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)
Pembrolizumab 200 mg IV, ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες **ή**
Pembrolizumab 400 mg IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες
Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).
Για ασθενείς με υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb), όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay (ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες) και δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές.

Σχήμα 10. ***Για ασθενείς με όγκους με NTRK fusion*** *(tumor agnostic έγκριση)*

- **Larotrectinib** 100 mg PO, 2 φορές την ημέρα
- **Entrectinib** 600 mg PO, μία φορά την ημέρα
- **Repotrectinib** 160 mg po ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Σχήμα 11. ***Για ασθενείς με όγκους με FGFR2 fusion***
Pemigatinib 13.5 mg άπαξ ημερησίως για 14 ημέρες, με επακόλουθο χρονικό διάστημα 7 ημερών εκτός θεραπείας
Η μονοθεραπεία με Pemigatinib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με τοπικά προχωρημένο ήμεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα με **σύντηξη ή αναδιάταξη του υποδοχέα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGFR2)** που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας.

Σχήμα 12. ***Για ασθενείς με όγκους με FGFR2 fusion***
Futibatinib 20 mg PO μία φορά ημερησίως
Η μονοθεραπεία με Futibatinib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων με τοπικά προχωρημένο ήμεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα **με σύντηξη ή αναδιάταξη του υποδοχέα του ινοβλαστικού αυξητικού παράγοντα 2 (FGFR2)** που έχει εξελιχθεί μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας.

Σχήμα 13. ***Για ασθενείς με όγκους με IDH-1 μεταλλάξεις***

Ivosidenib 500 mg (2 x 250 mg δισκία) λαμβανόμενα PO άπαξ ημερησίως.

Η μονοθεραπεία με Ivosidenib ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό χολαγγειοκαρκίνωμα **με μετάλλαξη IDH1 R132**, οι οποίοι υποβλήθηκαν προηγουμένως σε θεραπεία με τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας.

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την πρόοδο της νόσου ή έως ότου η θεραπεία δεν είναι πλέον ανεκτή από τον ασθενή.

Σχήμα 14. ***Για ασθενείς με BRAF V600E μεταλλάξεις*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Dabrafenib + Trametinib

Dabrafenib 150 mg PO δις ημερησίως

Trametinib 2 mg PO μία φορά ημερησίως

Σχήμα 15. ***Για ασθενείς με όγκους με συντήξεις του RET*** (*tumor agnostic έγκριση)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. (EMA Conditional Marketing Authorization)

Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO δις ημερησίως

Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg PO δις ημερησίως

Σχήμα 16. ***Για ασθενείς με όγκους με υπερέκφραση του HER2***

Tucatinib 300 mg PO, 2 φορές την ημέρα **και Trastuzumab** 6 mg/kg Q3W (loading dose 8 mg/kg) (*εκτός ένδειξης, εγκεκριμένο από τον FDA για ασθενείς με HER2 θετικό μεταστατικό καρκίνο παχέως εντέρου και ορθού*).

Σχήμα 17. ***Για ασθενείς με ανεγχείρητο τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό HER2-θετικό (IHC3+)***

καρκίνο της χοληφόρου οδού (BTC) που έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία με τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή συστηματικής θεραπείας.

Zanidatamab 20 mg/kg IV κάθε 2 εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας

Σχήμα 18. ***Για ασθενεις με HER-2 θετικότητα στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)*** *(tumor agnostic ένδειξη)*

Trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg IV κάθε 21 ημέρες

Σημείωση 1*. Ο συνδυασμός Gemcitabine/Cisplatin έχει δώσει πλεονέκτημα επιβίωσης σε τυχαιοποιημένη μελέτη και θα πρέπει να θεωρείται ως η «καθιερωμένη θεραπεία» σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και καλή γενική κατάσταση. Έστω και αν δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη χορήγηση του συνδυασμού (3,4), θα πρέπει τα φάρμακα να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.*

Σημείωση 2. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreaticbiliary tract adenocarcinomas. Am J Clin Oncol 2000;23:425.
2. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. Clin Cancer Res 2001;7:3375.
3. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resectionprolong survival? J Am Coll Surg 1998;187:88.
4. Chen JS, Lin YC, Jan YY, et al. Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil andleucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas. Anticancer Drugs 2001;12:339.
5. Mani S, Sciortino D, Samuels B, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients withadvanced biliary carcinoma. Invest New Drugs 1999;17:97.
6. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly highdose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. Ann Oncol2004;15:478.
7. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapyin advanced biliary cancer. Ann Oncol 2003;14:1115.
8. Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliarytract adenocarcinoma. Cancer 2006;106:361.
9. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. Cancer Chemother Pharmacol 2007;60:321.
10. Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. Am J Clin Oncol 1999;22:78.
11. Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectableor metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. Eur J Cancer 2001;37:1833.
12. Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, et al. A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma. Ann Oncol 2001;12:501.
13. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. Hepatogastroenterology 2001;48:783.
14. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofolinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. J Clin Oncol 2001;19:4089.

15. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. Invest New Drugs 2002;20:351.

16. Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients withadvanced biliary tree carcinoma. Am J Clin Oncol 2004;27:565.

17. Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advancedbiliary tract cancer. Ann Oncol 2001;12:183.

18. Lee GW, Kang JH, Kim HG, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-linetreatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. Am J Clin Oncol 2006;29:127.

19. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-linechemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. Ann Oncol 2005;16:279.

20. Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer.Cancer 2006;106:1339.

21. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliarycancer: a phase II trial. J Clin Oncol 2005;23:2332.

22. Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatmentin patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. Cancer 2005;104:2753.

23. Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K, et al. Oxaliplatin as first-line treatment in inoperable biliary tractcarcinoma: a multicenter phase II study. Oncology 2006;70:280.

24. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advancedbiliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. Ann Oncol 2004;15:1339.

25. Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. Br J Cancer 2006;95:848.

26. Dowlati A, Posey J, Ramanathan RK, et al. Multicenter phase II and pharmacokinetic study of rebeccamycin analogue (RA) in advanced biliary cancers. Proc Am Soc Clin Oncol 22. 2003.

27. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N EnglJ Med. 2010 Apr 8;362(14):1273-81.

28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/btc.pdf

29. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2011;22 Suppl 6:vi40-4.

30. Le DT, Uram JN, Wang H et al ; PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.

31. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Feb 24. pii: S1470-2045(19)30856-3. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3

32. Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele R.C.et al; Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion positive tumors :Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 AND ALKA-372-001. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_9): ix22-ix29. 10.1093/annonc/mdz420

33. Up To Date 2025, Wolters Kluwer

34. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH et. al. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. Lancet Oncol. 2019;20(5):663. Epub 2019 Mar 25.

35. Rolfo, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605.

36. Doebele, et al. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6

37. Desai, et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 107-107.

38. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM et. al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10.

39. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-136

40. Abou-Alfa Ghassan K, Sahai V, Hollebecque A. et. al., Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study

41. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, doubleblind, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2020;21:796-807.

42. Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, et al. Final overall survival efficacy results of ivosidenib for patients with advanced cholangiocarcinoma with IDH1 mutation: The phase 3 randomized clinical ClarIDHy trial. JAMA Oncol 2021:7:1669-167741.

43. Do-Youn O., Aiwu R.H., Shukui Qin O.D. et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. NEJM Evid. 2022; 1(8).

44. Kelley R, Ueno M., Yoo C., et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trialLancet 2023; 401: 1853–65

45. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/202806s022lbl.pdf

46. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/204114s024lbl.pdf

47. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213246s008lbl.pdf

48. EMA. Available at: https://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/2023/20230704159464/anx_159464_el.p

49. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761174s002lbl.pdf

50. Goyal L., Meric-Bernstam F., Hollebecque A., et al., Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma., N Engl J Med 2023; 388:228-239

51. Nakamura Y, et al., J Clin Oncol. 2023 Dec 20;41(36):5569-5578. Tucatinib and Trastuzumab for Previously Treated Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Biliary Tract Cancer (SGNTUC-019): A Phase II Basket Study

Ε. ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

C22, C22.0, C22.7, C22.9

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί μία από τις συχνότερες νεοπλασίες παγκοσμίως με ιδιαίτερα μεγάλη επίπτωση στην Ασία και την υποσαχάρια Αφρική. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι η λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας τύπου Β και C, καθώς επίσης και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ ή η έκθεση σε τοξίνες (αφλατοξίνη Β1). Η πρόγνωση είναι πτωχή και το θεραπευτικό πλάνο καθορίζεται με βάση την έκταση της νόσου, τη λειτουργικότητα του υπολειπόμενου υγιούς ηπατικού παρεγχύματος, τον τρόπο ανάπτυξης του νεοπλάσματος, τη συνοσηρότητα και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι ριζικοί θεραπευτικοί χειρισμοί (ηπατεκτομή με αφαίρεση του όγκου ή μεταμόσχευση) είναι εφικτοί στη μειοψηφία των ασθενών. Η νόσος συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο και η μέση επιβίωση των ασθενών μετά τη διάγνωση κυμαίνεται μεταξύ 6 και 20 μηνών .

Οι θεραπευτικοί χειρισμοί που μπορούν να εφαρμοστούν σε ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνο εξαρτώνται από την έκταση της νόσου και από την υποκείμενη ηπατική πάθηση. Για τους ασθενείς με κίρρωση η ταξινόμηση κατά Child-Turcotte-Pugh μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την διαστρωμάτωση της υποκείμενης ηπατικής βλάβης. Μεταξύ των διαθέσιμων θεραπευτικών παρεμβάσεων περιλαμβάνονται το χειρουργείο, ο χημειοεμβολισμός που έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα σε αντίθεση με άλλες πρακτικές, η ενδοογκική έγχυση αλκοόλης που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές μόνο για τοπικό έλεγχο της νόσου κ.α. Στο σκέλος της συστηματικής θεραπείας η χορήγηση του Sorafenib σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση (0-2 κατά ECOG) και Child-Pugh σκορ Α έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με γενικευμένη νόσο. Πρόσφατα ο κατάλογος των διαθέσιμων συστηματικών θεραπειών έχει επεκταθεί με περισσότερες επιλογές για τους ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα με την εισαγωγή νεότερων στοχευτικών παραγόντων και με τη χρήση της ανοσοθεραπείας.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C22, C22.0, C22.7, C22.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΄Η ΗΠΑΤΩΜΑ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1.

Sorafenib

Sorafenib 400 mg πρωί και 400 mg βράδυ, PO, ημερησίως

Σχήμα 2.

Lenvatinib

- <60 kg: 8 mg, PO ημερησίως
- ≥60 kg: 12 mg, PO ημερησίως

Σχήμα 3.

Atezolizumab και bevacizumab

Atezolizumab 840 mg IV κάθε 2 εβδομάδες ή 1.200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή 1.680 mg κάθε 4 εβδομάδες και Bevacizumab 15 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ) κάθε 3 εβδομάδες.

Το Atezolizumab θα πρέπει να χορηγείται πριν από το bevacizumab όταν πρόκειται να χορηγηθεί την ίδια ημέρα.

Ο συνδυασμός με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης IMbrave 150 προσέφερε όφελος στην επιβίωση των ασθενών και στο PFS.

Σχήμα 4.

Tremelimumab και durvalumab

Το Durvalumab σε συνδυασμό με Tremelimumab ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ), συμφωνα με τα δεδομενα της μελετης HIMALAYA.

Durvalumab 1.500 mg IV χορηγούμενο σε συνδυασμό με Tremelimumab 300 mg IV ως μια εφάπαξ δόση στον Κύκλο 1/Ημέρα 1, ακολουθούμενη από Durvalumab ως μονοθεραπεία κάθε 4 εβδομάδες

Σχήμα 5.

Durvalumab

Το Durvalumab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με προχωρημένο ή ανεγχείρητο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ).

Μονοθεραπεία Durvalumab 1.500 mg IV, κάθε 4 εβδομάδες

Σχήμα 6.

Nivolumab και Ipilimumab

Το Nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ενήλικων ασθενών με μη χειρουργήσιμο ή προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, σύμφωνα με τη μελέτη CM 9DW.

Nivolumab 1 mg/kg (χορήγηση IV 30 λεπτών) σε συνδυασμό με ipilimumab 3 mg/kg (χορήγηση IV 30 λεπτών) κάθε 3 εβδομάδες για έως και 4 δόσεις και στη συνέχεια μονοθεραπεία με nivolumab 240 mg (χορήγηση IV 30 λεπτών) κάθε 2 εβδομάδες ή 480 mg (χορήγηση IV 30 λεπτών) κάθε 4 εβδομάδες.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Σχήμα 1.

Regorafenib

160 mg PO D1-D21

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 2.

Cabozantinib

60 mg PO

Συνεχής χορήγηση

Σχήμα 3.

Ramucirimab

8 mg/kg IV σε ασθενείς ***με aFP≥400 ng/ml***

Κάθε 14ημέρες

Σχήμα 4.

Συνδυασμός Nivolumab 1 mg/kg IV **και ipilimumab** 3 mg/kg IV, κάθε 3 εβδομάδες για 4 δόσεις και ακολούθως χορήγηση Nivolumab 240 mg IV κάθε 2 εβδομάδες

Το nivolumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ipilimumab ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα οι οποίοι έλαβαν sorafenib σε προηγούμενη γραμμή θεραπείας. Η ένδειξη έχει εγκριθεί από τον FDA ως επιταχυνόμενη έγκριση με βάση το συνολικό ποσοστό και τη διάρκεια της ανταπόκρισης.

Σχήμα 5. ***Για ασθενείς με dMMR/MSI-H όγκους*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*).

Pembrolizumab 200 mg IV ημέρα 1, κάθε 21ημέρες ή

Pembrolizumab 400 mg IV ημέρα 1, Κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

Σχήμα 6. ***Για ασθενείς με dMMR/MSI-H όγκους*** (*tumor agnostic έγκριση από τον FDA*)

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές.

Dostarlimab-gxly 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg κάθε 6 εβδομάδες

Σχήμα 7. ***Για ασθενείς με όγκους με NTRK fusion*** *(tumor agnostic έγκριση)*

- **Larotrectinib** 100 mg PO 2 φορές την ημέρα
- **Entrectinib** 600 mg PO μία φορά την ημέρα

- **Repotrectinib** 160 mg po ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Σχήμα 8. ***Για ασθενείς με όγκους με συντήξεις του RET*** *(tumor agnostic έγκριση)*
μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές. (EMA Conditional Marketing Authorization)
Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO δις ημερησίως
Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg PO δις ημερησίως

Σχήμα 9. ***Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb)*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA*).
Pembrolizumab 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 42 ημέρες.
Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Σχήμα 10***. Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)*** *(tumor agnostic έγκριση)*
Trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 11. ***Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*
Dabrafenib 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

<u>Χημειοθεραπεία</u>
Σχήμα 1.
Δοξορουβικίνη
Doxorubicin 60 mg/m^2, ημέρα 1, IV Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.
GEMOX
Gemcitabine 1000 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.
FOLFOX
Oxaliplatin 85 mg/m^2 D1
Leucovorin 400 mg/m^2 D1
5-FU 400 mg IV bolus D1
5-FU 2400 mg/m2 σε συνεχή έγχυση 48 ώρες

*Η χημειοθεραπεία έχει μικρή δραστικότητα και πρέπει να χρησιμοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς για ανακούφιση των συμπτωμάτων.

Σημείωση. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις πρέπει να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
2. Martin RC, Jarnagin WR. Randomized clinical trials in hepatocellular carcinoma and biliary cancer. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:193, x.
3. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Oncol 1997;8:117.
4. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible meta-analysis? Aliment Pharmacol Ther 1998;12:111.
5. Lee YT. Systemic and regional treatment of primary carcinoma of the liver. Cancer Treat Rev 1977;4:195.
6. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. Cancer 2007;109:1384.
7. Lai CL, Wu PC, Lok AS, et al. Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Br J Cancer 1989;60:928.
8. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31:54–58.
9. Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Hepatology 1993;17:389.
10. Falkson G, Lipsitz S, Borden E, et al. Hepatocellular carcinoma. An ECOG randomized phase II study of beta-interferon and menogaril. Am J Clin Oncol 1995;18:287.
11. Farinati F, De MN, Fornasiero A, et al. Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 1992;37:659.
12. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1994;20:702.
13. Liu CL, Fan ST, Ng IO, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol 2000;95:218.
14. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). Lancet 1998;352:17.
15. 197. Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2004;91:1354.

16. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. Cancer 2005;103:749.

17. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2005;103:119.

18. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. J Clin Oncol 2005;23:6657.

19. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:4293.

20. Murata K, Shiraki K, Kawakita T, et al. Low-dose chemotherapy of cisplatin and 5-fluorouracil or doxorubicin via implanted fusion port for unresectable hepatocellular carcinoma. Anticancer Res 2003;23:1719.

21. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. Cancer 2002;95:588.

22. Carr BI, Zajko A, Bron K, et al. Phase II study of Spherex (degradable starch microspheres) injected into the hepatic artery in conjunction with doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma: interim analysis. Semin Oncol 1997;24:S6.

23. Furuse J, Ishii H, Satake M, et al. Pilot study of transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres in patients with hepatocellular carcinoma. Am J Clin Oncol 2003;26:159.

24. Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. Hepatogastroenterology 2002;49:79.

25. Stuart K, Stokes K, Jenkins R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin/ethiodized oil/gelatin powder chemoembolization. Cancer 1993;72:3202.

26. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164.

27. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734.

28. Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). Psychooncology 2004;13:73.

29. Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2003;97:1042.

30. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. Cardiovasc Intervent Radiol 2007;30:6.

31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf

32. UpToDate 2025, Wolters Kluwer

33. Kudo M, Finn RS, Qin S et al; Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Lancet. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.

34. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A et al ; RESORCE Investigators. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):56-66. Epub 2016 Dec 6

35. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL et al ; Cabozantinib in patients with advanced and progressing hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2018 Jul 5;379(1):54-63

36. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ ae al , ; REACH-2 study investigators. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019 Feb;20(2):282-296.

37. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T et al; Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502.

38. Zhu AX, Finn RS, Edeline J et al; KEYNOTE-224 investigators. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018 Jul;19(7):940-952

39. Qin S., Bai Y., Lim HY., Randomized, multicentre, open label study of oxaliplatin plus 5FU/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma form Asia, J. Clin. Oncol.2013;31:3501-3508

40. Fin S, Qin S, Ikeda M, et al. IMbrave150: Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382:1894-905

41. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Feb 24. pii: S1470-2045(19)30856-3. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3

42. Rolfo C, Dziadziuszko R, Doebele R.C.et al; Updated efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion positive tumors :Integrated analysis of STARTRK-2, STARTRK-1 AND ALKA-372-001. Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_9): ix22-ix29. 10.1093/annonc/mdz420

43. Rolfo, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605.

44. Doebele, et al. Lancet Oncol. 2020;21(2):271-282. doi:10.1016/S1470-2045(19)30691-6

45. Desai, et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 107-107.

46. Abou-Alfa, G.K., et al., Phase 3 randomized, open-label, multicenter study of tremelimumab (T) and durvalumab (D) as first-line therapy in patients (pts) with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): HIMALAYA. 2022. 40(4_suppl): p. 379-379

47. Shukui Qin, Minshan Chen, Ann-Lii Cheng, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet 2023 doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01796-8

48. Finn R., Qin S., Ikeda M., et al., Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma, N Engl J Med 2020; 382:1894-1905

49. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/213246s008lbl.pdf

50. FDA. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/761174s002lbl.pdf

51. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-september-2025

ΣΤ. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΓΑΣΤΡΟΕΝΤΕΡΟΠΑΓΚΡΕΑΤΙΚΑ, ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΘΥΜΟΥ ΑΔΕΝΑ

(GASTROENTEROPANCREATIC, LUNG AND THYMIC NEUROENDOCRINE TUMOURS)

ΣΤΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΣΥΝΗΘΩΣ ΣΗΜΕΙΩΝΕΤΑΙ ΤΟ ICD10 ΤΟΥ ΑΡΧΙΚΟΥ ΟΡΓΑΝΟΥ, π.χ. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ C25, ΠΝΕΥΜΟΝΑ C34, κοκ.

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αντιπροσωπεύουν μία ιστολογικά και βιολογικά ετερογενή ομάδα ασυνηθών νεοπλασιών που μπορούν να αναπτυχθούν από τα εξωκρινή νευροενδοκρινή κύτταρα στον πεπτικό σωλήνα, το βρογχικό βλεννογόνο, ή τα ενδοκρινή κύτταρα στα νησίδια του παγκρέατος (Rindi 2020). Τα τελευταία χρόνια έχουν αναπτυχθεί νέες μοριακές, απεικονιστικές και θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν αλλάξει ριζικά τη στρατηγική αντιμετώπισης τους (Bodei 2020, Herrera-Martínez 2019). Μπορούν να εκκρίνουν μια πλειάδα από πεπτίδια ή βιολογικώς ενεργές αμίνες και προκαλούν λειτουργικά σύνδρομα όπως τα ινσουλινώνατα, γαστρινώματα, γλουκαγονώματα, VIPώματα και το καρκινοειδές σύνδρομο. Το τελευταίο συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση αν δεν αναγνωριστεί και αντιμετωπιστεί έγκαιρα (Halperin 2017). Λόγω της σπανιότητας τους, οι όγκοι αυτοί αποτελούν αντικείμενο μελέτης και αντιμετώπισης σε κέντρα αναφοράς με εξειδικευμένες διεπιστημονικές ομάδες και πάντα σύμφωνα με τις συστάσεις των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών.

Σύμφωνα με τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της ESMO και της ENETs, πρωταρχικός στόχος εκτός από την εκτίμηση του ιστολογικού υπότυπου (βαθμός διαφοροποίησης και Ki-67 δείκτη) είναι η αναγνώριση του υποκείμενου λειτουργικού συνδρόμου (καρκινοειδες, VIPoma, Zollinger Ellison κλπ) και η αντιμετώπιση του (Pavel 2020, Pavel 2016). Όσον αφορά τα νευροενδοκρινή νεοπλάσματα του πνεύμονα και του θύμου αδένα ο παγκόσμιος οργανισμός υγείας από το 2015 τα κατατάσσει σε 4 μεγάλες κατηγορίες: τα τυπικά καρκινοειδή, τα άτυπα καρκινοειδή, και τα από μικρά ή από μεγάλα κύτταρα νευροενδοκρινή καρκινώματα (Baudin 2021). Τα πνευμονικά και τα θυμικά καρκινοειδή μπορεί να παρουσιάζονται με λειτουργικό σύνδρομο όπως το καρκινοειδές σύνδρομο και το σύνδρομο Cushing. Τα πνευμονικά και θυμικά καρκινοειδή πρέπει να υποβάλλονται σε πλήρη χειρουργική εκτομή του όγκου με λεμφαδενεκτομή. Στα τυπικά και άτυπα καρκινοειδή με R0 εκτομή ακολουθείται παρακολούθηση. Σε R1 εκτομή μπορεί να γίνει ακτινοθεραπεία, και φαρμακευτική θεραπεία (Baudin 2021).

Η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο (Frilling 2018). Η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, η καταστροφή τους με τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων και ο εμβολισμός αποτελούν κοινή πρακτική, όταν μπορεί να εφαρμοστεί, και θεωρείται ότι αυξάνει την επιβίωση των ασθενών (Cloyd 2020).

Η συστηματική θεραπεία των NET καθοδηγείται από το βαθμό διαφοροποίησης των νεοπλασματικών κυττάρων, ο οποίος έχει και ισχυρή προγνωστική αξία και τα συμπτώματα του ασθενούς που σχετίζονται είτε με την έκκριση ορμονών ή με το συνολικό φορτίο της νόσου. Σε ασθενείς με λειτουργικούς NET, η

χορήγηση ανάλογων σωματοστατίνης αποτελεί ενδεδειγμένη λύση για την αποτελεσματική ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου. Τόσο το Octreotide LAR (Μελέτη Promid) όσο και το Lanreotide Autogel (μελέτη CLARINET) έλαβαν επίσημα ένδειξη ως η θεραπεία επιλογής για λειτουργικό σύνδρομο αλλά και ως αντινεοπλασματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των γαστροεντεροπαγκρεατικών νευροενδοκρινών όγκων (GEP-NETs) και του τυπικού ή άτυπου καρκινοειδούς του πνεύμονα που εκφράζει υποδοχείς σωματοστατίνης (Rinke 2009, Caplin 2014). Σε ασθενείς με καρκινοειδές σύνδρομο ανθεκτικό στη διπλάσια δόση των ανάλογων σωματοστατίνης μπορεί να χορηγηθεί η τελοτριστάτη (Pavel 2018).

Η χρήση νεότερων παραγόντων μοριακής στόχευσης έχει δώσει εξαιρετικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα η αναστολή της mTOR με τον παράγοντα Everolimus στα NET του πεπτικού σωλήνα, του πνεύμονα και αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας αλλά και η χορήγηση του Sunitinib (αναστολέα πολλαπλών υποδοχέων με δράση τυροσινικής κινάσης) σε παγκρεατικά NET έχουν δώσει θετικά αποτελέσματα (Yao 2016, Raymond 2011).

Πρόσφατα ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης Cabozantinib εγκρίθηκε από τον EMA για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εγχειρίσιμους ή μεταστατικούς, καλά διαφοροποιημένους εξωπαγκρεατικούς (epNET) και παγκρεατικούς (pNET) νευροενδοκρινείς όγκους, που έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου μετά από τουλάχιστον μία προηγούμενη συστηματική θεραπεία, εξαιρουμένων των αναλόγων σωματοστατίνης. Η έγκριση βασίστηκε στη μελέτη.CABINET, μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη (2: 1), διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III στην οποία οι ασθενείς που έλαβαν cabozantinib εμφάνισαν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο χρόνο επιβίωσης χωρίς εξέλιξη νόσου (PFS) σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν placebo. (Chan J.A 2024)

Η χημειοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλής ή μέτριας διαφοροποίησης μεταστατικά NET και συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμούς πλατινούχου άλατος και ετοποσίδης ή καπεσιταβίνης και τεμοζολομίδης αντίστοιχα (Tsoli 2019). Ασθενείς που παρουσιάζουν νεοπλάσματα με νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά (μικροκυτταρικό νεόπλασμα ουροδόχου κύστεως, προστάτη, ωοθηκών ή άλλης εντόπισης) αντιμετωπίζονται πρακτικά με τον ίδιο τρόπο, όπως τα μικροκυτταρικά νεοπλάσματα του πνεύμονα ή τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του πεπτικού. Εξαίρεση αποτελεί το Avelumab ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel (MCC). Βάσει της μελέτης EMR100070-003 σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό MCC, ως πρώτης γραμμής θεραπεία καθώς και σε ασθενείς των οποίων η νόσος είχε εξελιχθεί ενώ λάμβαναν ή αφού είχαν λάβει χημειοθεραπεία χορηγούμενη για απομακρυσμένη μεταστατική νόσο (Kaufmann 2019).

Τέλος, η χορήγηση ραδιοσημασμένων (συνήθως με ^{90}Y-Dotatoc ή ^{177}Lu-Dotate) αναλόγων σωματοστατίνης μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να αναστείλει την εξέλιξη της νόσου, ιδίως στους ασθενείς με νευροενδοκρινείς όγκους του μέσου εντέρου που εμφανίζουν ταχεία πρόσληψη της σωματοστατίνης (Strosberg 2017).

Η αναζήτηση του συνδρόμου κληρονομικότητας και κυρίως του MEN1 πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό, αλλά και προσωπικό ιστορικό πολλαπλών ενδοκρινικών νεοπλασιών.

ΣΤ1. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΟΥΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

1ης γραμμής

- **Ανάλογα σωματοστατίνης** (Οκτρεοτίδη ή Λανρεοτίδη) ή/και ογκομειωτικο χειρουργείο

2ης γραμμής

- **Διπλασιασμός** των ανάλογων σωματοστατίνης **ή συνδυασμός με τελοτριστάτη** (TELECAST study) **ή συνδυασμός με ιντερφερόνη-α** (5 x 10^6 U sc).

3ης γραμμής

- **PRRT ή τοπική θεραπεία** *ηπατικών μεταστάσεων* **ή Cabozantinib** 60 mg PO ημερησίως
- Στη περίπτωση των *πνευμονικών ή θυμικών νεοπλασιών* μπορεί να χορηγηθεί και **συστηματική θεραπεία** (χημειοθεραπεία ή everolimus ή Cabozantinib 60 mg PO ημερησίως εκτός ένδειξης).

ΣΤ2. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΛΕΠΤΟΥ ΕΝΤΕΡΟΥ

C17.0, C17.1, C17.2, C17.3, C17.8, C17.9

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

1ης γραμμής

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg ή **Λανρεοτίδη Autogel** 60-120 mg sc για περιπτώσεις G1, G2

2ης γραμμής

Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) σε όγκους με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης

3ης γραμμής

Cabozantinib 60 mg PO ημερησίως

ή

Everolimus 10 mg PO ημερησίως, σε προχωρημένους ανεγχείρητους ή μεταστατικούς, καλά ή μέτρια διαφοροποιημένους (G1, G2)

4ης γραμμής

Χημειοθεραπεία με **FOLFOX ή CAPTEM**: κυρίως σε όγκους με Ki 67>15%

ΣΤ3. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.3, C25.4, C25.7, C25.8, C25.9

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Ανάλογα σωματοστατίνης για περιπτώσεις *G1, G2, καλής και μέτριας διαφοροποίησης εφόσον εκφράζουν υποδοχείς σωματοστατίνης*

Ή Χημειοθεραπεία

- **Streptozocin** 500 mg/m^2 IV/d + 5-FU 400 mg/m^2 IV /d για 5 ημέρες κάθε 6 εβδομάδες ή
- **Capecitabine** (750 mg/m^2 δύο φορές την ημέρα, ημέρες 1-14) **και temozolomide** (200 mg/m^2 μία φορά την ημέρα, ημέρες 10-14) κάθε 28 days
- **FOLFOX**

Ή Στοχευτική θεραπεία

- **Cabozantinib** 60 mg PO ημερησίως
- **Everolimus** 10 mg PO ημερησίως
- **Sunitinib** 37.5 mg PO ημερησίως

Ή Ραδιοπεπτίδια

PRRT σε όγκους με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης

ΣΤ4. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΠΝΕΥΜΟΝΑ ΚΑΙ ΘΥΜΟΥ (ΤΥΠΙΚΟ ΚΑΙ ΑΤΥΠΟ ΚΑΡΚΙΝΟΕΙΔΕΣ)

C34, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9, C37

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

- **Everolimus** 10 mg PO ημερησίως
- **Ανάλογα σωματοστατίνης και PRRT** σε όγκους με θετικούς υποδοχείς σωματοστατίνης
- **Cabozantinib** 60 mg PO ημερησίως ανεξαρτήτως έκφρασης υποδοχέων σωματοστατίνης

ΣΤ5. ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΥΨΗΛΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ, ΘΥΜΟΥ ΚΑΙ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΟΙ

C34, C34.0, C34.1, C34.2, C34.3, C34.8, C34.9, C37

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

- **Cisplatin/Carboplatin-Etoposide**, σύμφωνα με το πρωτόκολλο του μικροκυτταρικού καρκίνου πνεύμονα
- **Avelumab** στο *μεταστατικό καρκίνωμα κυττάρων Merkel* (MCC).

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**

- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: toward universal nomenclature. Endocr Relat Cancer. 2020;27(6):R211-R218. doi:10.1530/ERC-20-0036
2. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Ann Oncol. 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208
3. Pavel et al. (2016) ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. Neuroendocrinology 103:172–185
4. Bodei L, Schöder H, Baum RP, et al. Molecular profiling of neuroendocrine tumours to predict response and toxicity to peptide receptor radionuclide therapy. Lancet Oncol. 2020;21(9):e431-e443. doi:10.1016/S1470-2045(20)30323-5.
5. Herrera-Martínez AD, Hofland J, Hofland LJ, et al. Targeted Systemic Treatment of Neuroendocrine Tumors: Current Options and Future Perspectives. Drugs. 2019;79(1):21-42. doi:10.1007/s40265-018-1033-0
6. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. Lancet Oncol. 2017;18(4):525-534. doi:10.1016/S1470-2045(17)30110-9
7. Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol. 2021; S0923-7534(21)00011-9. doi: 10.1016/j.annonc.2021.01.003.
8. Frilling A, Clift AK. Surgical Approaches to the Management of Neuroendocrine Liver Metastases. Endocrinol Metab Clin North Am. 2018;47(3):627-643. doi:10.1016/j.ecl.2018.04.001
9. Cloyd JM, Ejaz A, Konda B, Makary MS, Pawlik TM. Neuroendocrine liver metastases: a contemporary review of treatment strategies. Hepatobiliary Surg Nutr. 2020;9(4):440-451. doi:10.21037/hbsn.2020.04.02
10. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: a report from the PROMID Study Group. J Clin Oncol. 2009;27(28):4656-4663. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510
11. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2014;371(3):224-233. doi:10.1056/NEJMoa1316158

12. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2016;387(10022):968-977. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X

13. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors [published correction appears in N Engl J Med. 2011 Mar 17;364(11):1082]. N Engl J Med. 2011;364(6):501-513. doi:10.1056/NEJMoa1003825

14. Tsoli M, Chatzellis E, Koumarianou A, Kolomodi D, Kaltsas G. Current best practice in the management of neuroendocrine tumors. Ther Adv Endocrinol Metab. 2018;10:2042018818804698. Published 2018 Oct 31. doi:10.1177/2042018818804698

15. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2017;376(2):125-135. doi:10.1056/NEJMoa1607427

16. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. Endocr Relat Cancer. 2018;25(3):309-322. doi:10.1530/ERC-17-0455

17. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O et al Updated Efficacy of Avelumab in Patients With Previously Treated Metastatic Merkel Cell Carcinoma After ?1 Year of Follow-Up: JAVELIN Merkel 200, a Phase 2 Clinical Trial. J Immunother Cancer. 2018 Jan 19;6(1):7

18. Chan JA, Geyer S, Zemla T, Knopp MV, Behr S, Pulsipher S, Ou FS, Dueck AC, Acoba J, Shergill A, Wolin EM, Halfdanarson TR, Konda B, Trikalinos NA, Tawfik B, Raj N, Shaheen S, Vijayvergia N, Dasari A, Strosberg JR, Kohn EC, Kulke MH, O'Reilly EM, Meyerhardt JA. Phase 3 Trial of Cabozantinib to Treat Advanced Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2025 Feb 13;392(7):653-665. doi: 10.1056/NEJMoa2403991. Epub 2024 Sep 16. PMID: 39282913; PMCID: PMC11821447.

Ζ. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΟΡΘΟΥ

C18, C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος παχέος εντέρου συνεχίζει να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας και θεωρείται σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Στη μεταστατική νόσο, πέραν της από πολλών ετών χρήσης της 5-φλουορουρακίλης και της λευκοβορίνης, η εισαγωγή των κυτταροτοξικών φαρμάκων (irinotecan και oxaliplatin) οδήγησε σε σημαντική βελτίωση στη διάμεση επιβίωση. Η θεραπεία μοριακής στόχευσης με TKIs αλλά και με μονοκλωνικά αντισώματα ή με ανασυνδυασμένη πρωτεΐνη σύντηξης έναντι του αυξητικού παράγοντα των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων (VEGF; Bevacizumab, aflibercept) και έναντι του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFR; Cetuximab, panitumumab) σε συνδυασμό με ΧΜΘ, βελτίωσε περαιτέρω τη διάμεση επιβίωση πέραν των δύο ετών, ενώ οδήγησε και σε αύξηση του ποσοστού των ασθενών που ενδέχεται να μπορούν να υποβληθούν σε χειρουργική εξαίρεση μεταστατικών εστιών. Το τελευταίο χρονικό διάστημα, η ανοσοθεραπεία αποτελεί μια ακόμα θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς εκείνους των οποίων οι όγκοι παρουσιάζουν μικροδορυφορική αστάθεια (microsatellite instability, MSI) ή διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (mismatch repair,) ή υψηλό TMB (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb), όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay (ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες) και δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές (έγκριση από τον FDA), ενώ και οι στοχευμένες θεραπείες έναντι NTRK fusions, BRAF μεταλλάξεων (αλλά και αλλοιώσεων του HER2, αν και χωρίς έγκριση ακόμα) έχουν έρθει να προσφέρουν λύσεις στην μεταστατική νόσο. Πρόσφατες ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις εμπεριέχουν και την έννοια της προεγχειρητικής ανοσοθεραπείας, τόσο στον καρκίνο του παχέος εντέρου, όσο και στου ορθού, όπως θα περιγραφεί αναλυτικότερα παρακάτω.

Ζ1. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10: C18, C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΠΡΩΙΜΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ Ή ΟΡΘΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ Ή ΙΙΙ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Συστήνεται μετεγχειρητική ή συμπληρωματική θεραπεία μετά από εξαίρεση αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου σταδίου ΙΙ υψηλού κινδύνου (απόφραξη, διάτρηση, όγκος Τ4, grade 3, εκτομή ≤ 12 λεμφαδένων, διήθηση αγγείων, λεμφαγγείων ή νεύρων ή υψηλού κινδύνου κατά ONCOTYPE DX COLON) και σταδίου ΙΙΙ. Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο ορθού, οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε προεγχειρητική χήμειο-άκτινο-θεραπεία και χειρουργική εξαίρεση του όγκου κατά ΤΜΕ δεν έχει αποδειχθεί

ακόμα ότι προσδίδει όφελος στην ολική επιβίωση. Εντούτοις, ενίοτε χρησιμοποιείται, με βάση την χρήση της στον πρώιμο καρκίνο παχέος εντέρου και με τα αντίστοιχα χημειοθεραπευτικά σχήματα.

<u>Λεπτομερείς ενδείξεις επικουρικής χημειοθεραπείας στον καρκίνο παχέος εντέρου</u>

1. Στο στάδιο Ι προτείνεται παρακολούθηση.
2. Στο στάδιο ΙΙ επικουρική χημειοθεραπεία με φλουοροπυριμιδίνη με ή χωρίς oxaliplatin (FOLXOX/XELOX ή capecitabine ή De Gramont) για 6 μήνες μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (απόφραξη, διάτρηση, όγκος T4, grade 3, ≤ 12 λεμφαδένων, διήθηση αγγείων, λεμφαγγείων ή νεύρων ή υψηλού κινδύνου κατά ONCOTYPE DX COLON). Η δοκιμασία μικροδορυφορικής αστάθειας (microsatellite instability, MSI) (είτε με ανοσοιστοχημεία, είτε με PCR) είναι χρήσιμη σε ασθενείς σταδίου ΙΙ καθώς ο φαινότυπος MSI/dMMR συνδέεται με σύσταση για αποφυγή χορήγησης συμπληρωματικής χημειοθεραπείας. Για ηλικιωμένους ασθενείς>70 ετών το όφελος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενο.
3. Στο στάδιο ΙΙΙ προτείνεται επικουρική χημειοθεραπεία σε όλους τους ασθενείς, αν δεν υπάρχει αντένδειξη, με σχήματα που συμπεριλαμβάνουν φλουοροπυριμιδίνη και Oxaliplatin (XELOX ή FOLFOX) για 6 μήνες. Μετά από την ανακοίνωση της μελέτης IDEA στο ASCO 2017, αλλά και τις σχετικές δημοσιεύσεις της μελέτης και των επι μέρους ερευνητικών ομάδων, σε ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου ΙΙΙ, T1-3N1 μπορεί να χορηγηθεί συμπληρωματική θεραπεία για 3 έναντι 6 μήνες, και στην περίπτωση αυτή το σχήμα που προτείνεται να χρησιμοποιείται είναι το XELOX.
4. Πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης φάσεως ΙΙΙ ATOMIC έδειξαν ότι η προσθήκη atezolizumab στο σχήμα mFOLFOX6 ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργηθέντα σταδίου ΙΙΙ καρκίνο του παχεός εντέρου με διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (dMMR) προσέφερε στατιστικά σημαντικό όφελος στο DFS των ασθενών. Συγεκεκριμένα 712 ασθενείς (anyT, $N_{1,2}$, M0) dMMR τυχαιοποιήθηκαν 1:1 να λάβουν είτε mFOLFOX6 για 12 κύκλους είτε το συνδυασμό mFOLFOX6 και 840 mg atezolizumab(κάθε 2 εβδομάδες) για 12 κύκλους ακολουθούμενα από μονοθεραπεία με atezolizumab για 13 κύκλους. Το τριετές DFS ήταν 86,4% στο σκέλος του συνδυασμού ένατι 76,6% στο σκέλος της χημειοθεραπείας μόνο (HR, 0.50; 95% CI, 0.35 to 0.72).

Σχήμα 1.

XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2 , ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, ημέρες 1-14, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

FOLFOX4

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV+ Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2 , ημέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 600 mg/m^2, ημέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.

Τροποποιημένο FOLFOX6

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5 FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 4.

FLOX

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, 15, 29, IV + Leucovorin 500 mg/m^2, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση, + 5-FU 500 mg/m^2, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus

Κάθε 8 εβδομάδες

Σχήμα 5.

Mayo Clinic Regimen

5-FU bolus 425 mg/m^2, ημέρες 1-5 + Leucovorin 20 mg/m^2, ημέρες 1-5

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 6.

Roswell Park

Leucovorin 500 mg/m^2, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 (1^η ημέρα εβδομάδας 1 - 6), σε 2ωρη IV έγχυση, + 5-FU 500 mg/m^2 ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 (1^η ημέρα εβδομάδας 1 - 6), IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin (1 ώρα μετά την έναρξη του Leucovorin)

Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

Σχήμα 7.

De Gramont

Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1,2 bolus, και ακολούθως:

5-FU 600 mg/m^2 , ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 μέρες

Σχήμα 8.

Capecitabine 1000-1250 mg/m^2 δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 μέρες

Σχήμα 9.

Για ασθενείς **με διαταραχή ανοσοϊστοχημικής έκφρασης πρωτεϊνών επιδιόρθωσης του DNA (dMMR),** ως επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με χειρουργηθέντα σταδίου ΙΙΙ καρκίνο του παχέος εντέρου (εκτός ένδειξης)

mFOLFOX6 + atezolizumab 840 mg κάθε 2 εβδομάδες για 12 κύκλους 2 εβδομάδων και εν συνεχεία atezolizumab 840 mg για 13 επιπλέον κύκλους 2 εβδομάδων.

Προεγχειρητική ανοσοθεραπεία στον καρκίνο παχέος εντέρου

Σύμφωνα με την πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης NICHE–2, η προεγχειρητική χορήγηση **Nivolumab** 3 mg/kg **σε συνδυασμό με Ipilimumab** 1mg/kg ακολουθούμενη από 1 χορήγηση μόνο **Nivolumab** 3 mg/kg, 2 εβδομάδες μετά, σε ασθενείς **με μικροδορυφορικά ασταθείς όγκους cT3 ή-και N (+)** οδήγησε σε πρωτοφανείς παθολογοανατομικές ανταποκρίσεις (99% παθολογοανατομικές ανταποκρίσεις, 67% πλήρεις παθολογοανατομικές ανταποκρίσεις) βάζοντας για πρώτη φορά την έννοια της προεγχειρητικής θεραπευτικής προσέγγισης των χειρουργικά εξαιρέσιμων αυτών όγκων .

Z2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10: C20

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΘΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙ Ή ΙΙΙ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Τις τελευταίες δεκαετίες οι εξελίξεις στους τομείς της χειρουργικής, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας έχουν επιφέρει σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Παλαιότερα τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν ιδιαίτερα υψηλά και κυμαίνονταν από 10% περίπου σε στάδια T1-2N0, 15-35% σε στάδιο T3N0 και 45-60% σε στάδια T3-4N1-2. Με την εφαρμογή της ολικής μεσο-ορθικής εκτομής τα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε εξειδικευμένα κέντρα έχουν μειωθεί κάτω από 10%. Εντούτοις, η χειρουργική και ογκολογική διαχείριση αυτών των ασθενών ποικίλλει αναλόγως το στάδιο και τη θέση του όγκου στο ορθό. Για τους ασθενείς με μικρούς καρκίνους του ορθού που είναι περιορισμένοι στον εντερικό τοίχωμα (T1 ή T2) και θέση που επιτρέπει τη διατήρηση του σφικτήρα, η τοπική θεραπεία με την τεχνική της εκτομής του μεσοορθού μπορεί να προσφέρει ικανοποιητικότατα ποσοστά ελέγχου και επιβίωσης, συντηρώντας τη λειτουργία του σφικτήρα. Για τους ασθενείς με μεγαλύτερους όγκους (T3, T4) ή όγκους που εντοπίζονται εγγύς του πρωκτικού δακτυλίου, η προεγχειρητική (εισαγωγική-neoadjuvant) ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για να οδηγήσει σε σμίκρυνση του πρωτοπαθούς όγκου σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί η φυσιολογική λειτουργία του σφικτήρα, με την ολική νεοεπικουρική θεραπεία (χημειοθεραπεία και χημειοακτινοθεραπεία) να υποστηρίζεται από δεδομένα πρόσφατων μελετών. Παρ' όλα αυτά, απομακρυσμένες μεταστάσεις εξακολουθούν να παραμένουν η κυριότερη αιτία θανάτου και περισσότερο αποτελεσματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις πρέπει να ανευρεθούν.

Προεγχειρητική χημειοακτινοθεραπεία αδενοκαρκινώματος ορθού σταδίου ΙΙ ή ΙΙΙ

- Χορήγηση **ακτινοθεραπείας** 25 Gy (5 κλάσματα σε 5 μέρες, 5 x 5) (βραχύ σχήμα)

Ή

- Χορήγηση **ακτινοθεραπείας** 50.4 - 54 Gy (28-30 κλάσματα) για 5-6 εβδομάδες (μακρύ σχήμα) **σε συνδυασμό με**:

Σχήμα 1.
Ταυτόχρονη συνεχή έγχυση **5-FU** 225 mg/m^2 ημερησίως για όλη την διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Σχήμα 2.
Χορήγηση **5-FU** 325 mg/m^2 IV bolus τις ημέρες 1-4 και 31-33 ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία.

Σχήμα 3.
Χορήγηση **5-FU** σε 24ώρη IV έγχυση 750-1000 mg/m^2, για 5 ημέρες την 1η και την 5η εβδομάδα της ακτινοθεραπείας.

Σχήμα 4.
Χορήγηση **Capecitabine** σε δόση 825 mg/m^2 δις ημερησίως PO καθημερινά 5 ημέρες την εβδομάδα, σε όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

<u>Ολική προεγχειρητική (Total neoadjuvant) θεραπεία (χημειοθεραπεία και χημειοακτινοθεραπεία)</u>
Σύμφωνα με τις πρόσφατες δημασιεύσεις των μελετών RAPIDO και PRODIGE 23 και σε intermediate risk και high risk νόσο μπορεί να χρησιμοποιηθεί και η ολική νεοεπικουρική προσέγγιση πριν από το χειρουργείο, είτε με **ακτινοθεραπεία** βραχύ σχήμα και ακολούθως 18 εβδομάδες χημειοθεραπείας (**FOLFOX ή CAPOX**), είτε με την χορήγηση **mFOLFIRINOX** 6 Cy (3 mo) **και ακολούθως χημειοακτινοθεραπείας** (μακρύ σχήμα με **capecitabine**).

<u>Προεγχειρητική ανοσοθεραπεία στον καρκίνο ορθού</u>
Σύμφωνα με πρόσφατη δημασίευση σε 14 ασθενείς με καρκίνο ορθού **και μικροδορυφορική αστάθεια**, η 6μηνη προεγχειρητική χορήγηση του anti–PD-1 παράγοντα **dostarlimab-gxly** οδήγησε σε πλήρεις κλινικές ανταποκρίσεις στο 100% των ασθενών, αποφεύγοντας χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χειρουργείο και βάζοντας για πρώτη φορά την έννοια αυτής της προεγχειρητικής θεραπευτικής προσέγγισης των χειρουργικά εξαιρέσιμων αυτών όγκων .

Ζ3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10: C18, C18.0, C18.1, C18.2, C18.3, C18.4, C18.5, C18.6, C18.7, C18.8, C18.9, C19, C20

<u>ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:</u>

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ Ή ΟΡΘΟΥ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Χημειοθεραπεία και στοχεύουσες θεραπείες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου ή ορθού.

Σε μειονότητα ασθενών η χημειοθεραπεία και στοχευτικές θεραπείες δύνανται να οδηγήσουν σε κυτταρομείωση και θεραπευτική μεταστασεκτομή (πλήρης εκτομή μεταστάσεων σε ήπαρ ή/και πνεύμονες). Όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης ή 2ης γραμμής μπορούν να συνδυαστούν με στοχευτικές θεραπείες (βλέπε παρακάτω).

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χημειοθεραπεία 1ης γραμμής

Σχήμα 1.

Roswell Park

Leucovorin 500 mg/m^2, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 (1η ημέρα εβδομάδας 1 - 6), σε 2ωρη IV έγχυση, + 5-FU 500 mg/m^2 ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 (1η ημέρα εβδομάδας 1 - 6), IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin (1 ώρα μετά την έναρξη του Leucovorin)

Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

Σχήμα 2.

De Gramont

Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1,2 bolus και ακολούθως:

5-FU 600 mg/m^2 , ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.

Capecitabine 1000-1250 mg/m^2 δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

AIO

Leucovorin 200 mg/m^2 ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 2600 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 7 εβδομάδες

Σχήμα 5.

FOLFOX4

Oxaliplatin 85 mg/m^2, μέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m^2, μέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2 , μέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 600 mg/m^2, μέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

FOLFOX6

Oxaliplatin 100 mg/m^2, μέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, μέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, μέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400-3000 mg/m^2 σε έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.

Τροποποιημένο FOLFOX6

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 8.

FOLFOX7

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 9.

Τροποποιημένο FOLFOX7

Oxaliplatin 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 3000 mg/m^2 σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 10.

Τροποποιημένο FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 11.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1, 2, bolus IV και ακολούθως 5-FU 600 mg/m^2 (ημέρα 1,2) σε έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 12.

FOLFOXIRI

Irinotecan 150-165 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 2400-3200 mg/m^2 σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 13.

FOLFIRINOX ACCORD

Irinotecan 150 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin
200 mg/m^2, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2 , ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 14.

XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, ημέρες 1-14, PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 15.

XELIRI

Irinotecan 210 mg/m^2, IV + Capecitabine 850 mg/m^2 δις ημερησίως, ημέρες 1-14, PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 16.

IROX

Oxaliplatin 85 mg/m^2, IV + Irinotecan 200 mg/m^2, IV
Κάθε 21 ημέρες

<u>Χημειοθεραπεία 2ης και 3ης γραμμής</u>

Σχήμα 1.

Roswell Park

Leucovorin 500 mg/m^2, ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 (1η ημέρα εβδομάδας 1 - 6), σε 2ωρη IV έγχυση, + 5-FU 500

mg/m^2 ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 (1^η ημέρα εβδομάδας 1 - 6), IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin (1 ώρα μετά την έναρξη του Leucovorin)
Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

Σχήμα 2.
De Gramont
Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1,2 bolus και ακολούθως:
5-FU 600 mg/m^2 , ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.
Capecitabine 1000-1250 mg/m^2 δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.
AIO
Leucovorin 200 mg/m^2 ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 2600 mg/m^2, ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 7 εβδομάδες

Σχήμα 5.
FOLFOX4
Oxaliplatin 85 mg/m^2, μέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m^2, μέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2 , μέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 600 mg/m^2, μέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.
FOLFOX6
Oxaliplatin 100 mg/m^2, μέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, μέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, μέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400-3000 mg/m^2 σε έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.
Τροποποιημένο FOLFOX-6
Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5 FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 8.

FOLFOX7

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε IV έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 9.

Τροποποιημένο FOLFOX7

Oxaliplatin 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 3000 mg/m^2 σε IV έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 10.

Τροποποιημένο FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m^2, ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε IV έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 11.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m^2, ημέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m^2, ημέρες 1, 2, bolus IV και ακολούθως 5-FU 600 mg/m^2 (ημέρα 1,2) σε έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 12.

XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, ημέρες 1-14, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 13.

XELIRI

Irinotecan 210 mg/m^2, IV + Capecitabine 850 mg/m^2 δις ημερησίως, ημέρες 1-14, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 14.

IROX

Oxaliplatin 85 mg/m^2, IV + Irinotecan 200 mg/m^2, IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 15.

Irinotecan

Irinotecan 300-350 mg/m^2 IV, Ημέρα 1

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 16.

UFT

UFT 100 mg/m^2, για 28 μέρες, πρωί-μεσημέρι-βράδυ + Leucovorin 30 mg/m^2, για 28 ημέρες πρωί-μεσημέρι-βράδυ, PO

Κάθε 35 ημέρες

Σχήμα 17.

CM

Capecitabine 2000 mg/m^2, po, ημέρες 1-14 κάθε 3 εβδομάδες

μαζί με Mitomycin-C 7 mg/m^2, IV, κάθε 6 εβδομάδες (κάθε 2ο κύκλο δηλαδή)

Σχήμα 18.

Trifluridine/tipiracil 35 mg/m^2/dose, po, ημέρες 1-5 και ημέρες 8-12 σε **συνδυασμό με Bevacizumab** 5 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες.

Ενδείκνειται η χορήγησή του σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βάση τα: 5-FU, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF και anti-EGFR (εφόσον το τελευταίο ενδείκνειται).

Σχήμα 19.

Trifluridine/tipiracil 35 mg/m^2/dose, PO, ημέρες 1-5 και ημέρες 8-12, κάθε 28 ημέρες.

Ενδείκνειται η χορήγησή του σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με βάση τα: 5-FU, oxaliplatin, irinotecan, anti-VEGF και anti-EGFR (εφόσον το τελευταίο ενδείκνειται).

ΣΤΟΧΕΥΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι στοχευτικές θεραπείες χορηγούνται σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης και 2ης γραμμής ή σε ό,τι αφορά στα anti-EGFR αντισώματα και ως μονοθεραπεία στην 3η γραμμή.

1. Bevacizumab 5 ή 10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες είτε 7,5 ή 15 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί **σε συνδυασμό με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης και 2ης γραμμής**. Επίσης μετά την χορήγηση της στην 1η γραμμή μπορεί να συνεχιστεί η χορήγηση της και στην 2η γραμμή χημειοθεραπείας, στα πλαίσια της θεραπείας συντήρησης, έως προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

2. **Aflibercept** 4 mg/kg IV έγχυση κάθε 2 εβδομάδες

σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI σε ενήλικες με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο με βάση την οξαλιπλατίνη. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε ενώ ελάμβαναν επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνα σε χρονικό διάστημα μικρότερο των έξι μηνών από το πέρας επικουρικής χημειοθεραπείας.

3. Cetuximab

Σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο ογκογονίδιο RAS στον όγκο:

250 mg/m^2 IV εβδομαδιαίως (πρώτη εβδομάδα δόση φόρτισης με 400 mg/m2) **ή**

500 mg/m^2 IV ανά 2 εβδομάδες

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί **σε συνδυασμό με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης γραμμής και στην 2 γραμμή σε συνδυασμό με FOLFIRI**. Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση της σε συνδυασμό με bolus 5-FU ή φθοριοπυριμιδίνες από του στόματος.

Ενδείκνυται επίσης ως μονοθεραπεία στην 3η-4η γραμμή.

Ενδείκνυται επίσης και σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη μετά από απότυχία στην ιρινοτεκάνη.

4. Panitumumab

Σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο ογκογονίδιο RAS στον όγκο:

6 mg/kg IV ανά 2 εβδομάδες ή 9 mg/Kg IV ανά 3 εβδομάδες (αν και εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα είναι το κάθε 2 εβδομάδες)

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί **σε συνδυασμό με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης γραμμής και στην 2 γραμμή σε συνδυασμό με FOLFIRI**. Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση της σε συνδυασμό με bolus 5-FU ή φθοριοπυριμιδίνες από του στόματος.

Ενδείκνυται επίσης ως μονοθεραπεία στην 3^η – 4^η γραμμή.

5. Encorafenib + Cetuximab

Ο συνδυασμός Encorafenib, Cetuximab **και mFOLFOX6** έχει εγκριθεί για τη θεραπεία ασθενών με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου που φέρουν τη **μετάλλαξη BRAF V600E**, *ως πρώτης γραμμής θεραπεία*, μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή μη ανεκτής τοξικότητας.

Encorafenib 300 mg PO κάθε μέρα

Cetuximab 500 mg/m^2 IV κάθε 2 εβδομάδες

mFOLFOX6 κάθε 2 εβδομάδες

6. Fruquintinib

5 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες.

Κάθε 28 ημέρες

Η συνιστώμενη δόση φρουκουιντινίμπης είναι 5 mg μία φορά ημερησίως κάθε μέρα για 21 συνεχόμενες ημέρες, ακολουθούμενη από μια περίοδο παύσης 7 ημερών για να ολοκληρωθεί ένας πλήρης κύκλος 28 ημερών.

Το Fruquintinib ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία του μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου (mCRC) σε ενήλικες ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε διαθέσιμες τυπικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένης της χημειοθεραπείας με βάση την φθοριοπυριμιδίνη, την οξαλιπλατίνη και την ιρινοτεκάνη, παράγοντες anti-VEGF και παράγοντες anti-EGFR, και οι οποίοι έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου ή είχαν δυσανεξία σε θεραπεία είτε με τριφλουριδίνη/τιπιρασίλη είτε με ρεγοραφενίμπη

7. Regorafenib

160 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες.

Κάθε 28 ημέρες

Ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με βάση τα: 5-FU, αντι-VEGF και αντι- EGFR ή δεν θεωρούνται υποψήφιοι να λάβουν τις εν λόγω θεραπείες.

8. Ramucirumab

8 mg/kg, IV, ημέρα 1 πριν τη χορήγηση του σχήματος FOLFIRI

Κάθε 15 ημέρες

Εγκεκριμένη ένδειξη: Σε συνδυασμό με το σχήμα FOLFIRI ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, οι οποίοι εμφανίζουν πρόοδο νόσου κατά τη διάρκεια ή μετά από προηγούμενη θεραπεία με bevacizumab, oxaliplatin, 5-FU.

Σημείωση: *Απόλυτη προυπόθεση για τη χορήγηση anti-EGFR αντισωμάτων είναι οι όγκοι των ασθενών να είναι KRAS, NRAS και BRAF WT.*

9. ***Για ασθενείς με όγκους με την μετάλλαξη BRAF V600E*** οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία

Encorafenib 300 mg PO κάθε μέρα σε συνδυασμό **με Cetuximab** 250 mg/m^2 IV εβδομαδιαίως (πρώτη εβδομάδα δόση φόρτισης με 400 mg/m^2)

10. ***Για ασθενείς με όγκους με NTRK fusion*** (tumor agnostic έγκριση)

- **Larotrectinib** 100 mg PO, 2 φορές την ημέρα
- **Entrectinib** 600 mg PO, μία φορά την ημέρα
- **Repotrectinib** 160 mg PO, μία φορά την ημέρα για 14 ημέρες και μετά 160 mg δις ημερησίως

11. ***Για ασθενείς με όγκους με υπερέκφραση του HER2***

- **Tucatinib** 300 mg PO, 2 φορές την ημέρα **και Trastuzumab** 6 mg/kg Q3W IV (loading dose 8 mg/kg IV C1D1) (έγκριση από τον FDA).
- **Trastuzumab** 6 mg/kg IV Q3W (loading dose 8 mg/kg C1D1) (έγκριση από τον FDA).
- **Trastuzumab-Deruxtecan** 5.4 mg/kg IV κάθε 3 εβδομάδες *(tumor agnostic έγκριση)*

Ένδειξη σε ασθενείς που είναι RAS Wild Type (WT) και έχουν κάνει πρόοδο νόσου σε θεραπεία με βάση την φθοριοπυριμιδίνη, οξαλιπλατίνη και ιρινοτεκάνη.

12. ***Για ασθενείς με όγκους με BRAF V600E μεταλλάξεις*** *(tumor agnostic έγκριση από τον FDA)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Dabrafenib + Trametinib

Dabrafenib 150 mg PO δις ημερησίως

Trametinib 2 mg PO μία φορά ημερησίως

13. ***Για ασθενείς με όγκους με συντήξεις του RET*** *(tumor agnostic έγκριση)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές (EMA Conditional Marketing Authorization).

Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO δις ημερησίως

Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg PO δις ημερησίως

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

*Θεραπεία **1ης γραμμής***

1. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης KEYNOTE-177, η χορήγηση **Pembrolizumab** ως θεραπεία 1ης γραμμής σε ασθενείς που έχουν όγκους με ***MSI-H (Microsatellite Instability – High) / MMR-D (Mismatch repair-Deficient)***, έχει δείξει όφελος στο PFS και στο DOR έναντι της χημειοθεραπείας (mFOLFOX/FOLFIRI ± Bevacizumab/Cetuximab):

   Pembrolizumab 200 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες

   Ή Pembrolizumab 400 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

   Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

2. Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης CM8HW, το **nivolumab σε συνδυασμό με ipilimumab** ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με ορθοκολικό καρκίνο με ***ανεπαρκή επιδιόρθωση αναντιστοιχιών ή υψηλού βαθμού μικροδορυφορική αστάθεια*** στα ακόλουθα πλαίσια: - θεραπεία πρώτης γραμμής του μη χειρουργήσιμου ή μεταστατικού ορθοκολικού καρκίνου

   Η συνιστώμενη δόση για θεραπεία πρώτης γραμμής του CRC με dMMR ή MSI-H είναι Nivolumab 240 mg σε συνδυασμό με ipilimumab 1 mg/kg που χορηγούνται ενδοφλεβίως κάθε 3 εβδομάδες για μέγιστο 4 δόσεων, ακολουθούμενα από μονοθεραπεία με Nivolumab που χορηγείται ενδοφλεβίως στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή στη δόση των 480 mg κάθε 4 εβδομάδες

   Για τη φάση μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του Nivolumab θα πρέπει να χορηγείται 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του συνδυασμού Nivolumab και ipilimumab.

   Υποδόρια χορήγηση - Φάση μονοθεραπείας Nivolumab: 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες

   Εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες στο σχήμα 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες, η πρώτη δόση 1200 mg πρέπει να χορηγηθεί δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 600 mg. Αντιθέτως, εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες στο σχήμα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες, η πρώτη δόση 600 mg πρέπει να χορηγηθεί τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 1200 mg.

   Η θεραπεία με Nivolumab συνιστάται να χορηγείται έως την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή για διάστημα έως 24 μηνών σε ασθενείς χωρίς εξέλιξη της νόσου.

<u>Θεραπείες ***2ης ή μεταγενέστερης γραμμής***</u>

Οι ανοσοθεραπείες με τα anti-PD1 αντισώματα **Pembrolizumab** και **Nivolumab** έχουν λάβει έγκριση για χορήγηση από την 2η γραμμή και πάνω στους ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου που έχουν κάνει πρόοδο νόσου μετά από λήψη 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin και που έχουν ***όγκους με υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (Microsatellite Instability – High, MSI-H) λόγω της ανεπάρκειας του συστήματος επιδιόρθωσης λαθών κατά την αντιγραφή του DNA, MMR-D (Mismatch repair-Deficient)***.
Οι θεραπείες αυτές έχουν συνδεθεί με αυξημένες και παρατεταμένες ανταποκρίσεις, αυξημένο διάστημα χωρίς πρόοδο νόσου και αυξημένη ολική επιβίωση.

1. **Pembrolizumab** 200 mg, IV ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες

   Ή Pembrolizumab 400 mg IV ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

   Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

2. **Nivolumab** 240 mg total dose, IV, ημέρα 1, κάθε 15 ημέρες

3. Το **Pembrolizumab** έχει επίσης λάβει *έγκριση από τον FDA (tumor agnostic)* για χορήγηση σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι χαρακτηρίζονται από ***υψηλό TMB*** (Tumor Mutational Burden, όριο TMB ≥10 mut/Mb), όπως αυτό προσδιορίζεται από την NGS platform FoundationOne CDx assay (ή και από άλλες έγκυρες πλατφόρμες) και δεν έχουν άλλες θεραπευτικές επιλογές.
   Pembrolizumab 200 mg, IV ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες
   Ή Pembrolizumab 400 mg IV ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες
   Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

4. Το **Dostarlimab-gxly** έχει λάβει *έγκριση από τον FDA (tumor agnostic)* για ασθενείς με ***dMMR/MSI-H*** όγκους μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές
   Dostarlimab-gxly 500 mg IV κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες

5. Ο συνδυασμός **nivolumab/ipilimumab** έχει εγκριθεί για ασθενείς με μεταστατικό ***dMMR/MSI-H*** καρκίνο παχέος εντέρου, που έχουν κάνει πρόοδο νόσου μετά από τις καθιερωμένες χημειοθεραπείες.
   Ipilimumab 1 mg/kg IV κάθε 21 μέρες και nivolumab 3 mg/kg IV κάθε 21 μέρες για 4 χορηγήσεις και μετά nivolumab 240 mg IV κάθε 2 εβδομάδες, συνεχώς.
   Υποδόρια χορήγηση- Φάση μονοθεραπείας με Nivolumab: είτε 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες. Για τη φάση μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του υποδόριου Nivolumab θα πρέπει να χορηγείται 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του ενδοφλέβιου συνδυασμού Nivolumab και ipilimumab

Σημείωση

Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allegram CJ, Jessup, JM, Somerfield, MR, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal cancer to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy.
2. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:1626–1634.
3. Andre, T, Boni, C, Mounedji-Boudiaf, L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J Med 2004; 350: 2343.
4. André T, Boni C, Navarro M, Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol. 2009;27:3109-16
5. Arkenau, HT Schmoll, H, Kubicka, S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis (abstract). J Clin Oncol 2005; 23 (16s): 247s
6. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA4008)
7. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. Br J Cancer. 2007;96(3):439-44.
8. Bennouna J, Perrier H, Paillot B, et al. A phase II study of oral uracil/ftorafur (UFT) plus leucovorin combined with oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer'. Br J Cancer. 2006;94(1):69-73.
9. Benson AB, 3rd, Schrag, D, Somerfield, MR, et al. ASCO Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. J Clin Oncol 2004; 22: 3408.
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de BF, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P (2008) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 27(5): 663–671
11. Bosset, JF, Calais, G, Mineur, L, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. J Clin Oncol 2005; 23:5620.
12. Bosset, JF, Collette, L, Calais, G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. N Engl J Med 2006; 355:1114.

13. Bountouroglou N, Ziras N, Sarris G, et al. The RACOX phase I study: radiation (RA), capecitabine © and oxaliplatin (OX) as adjuvant treatment of stage II and III rectal cancer. J BUON 2004;9(4):383-90.

14. Cassidy, J, Clark, S, Diaz-Rubio, E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2006.

15. Cassidy, J, Scheithauere, W, McKendrick, J, et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leuocovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): Efficacy results of a phase III trial(abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:247s (abstract 3509).

16. Cassidy, J, Tabernero, J, Twelves, C, et al. XELOX (Capecitabine plus Oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectaql cancer. J Clin Oncol 2004; 22:2084

17. Cassidy, J, Twelves, C, Van Cutsem, E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. Ann Oncol 2002; 13:566.

18. Ceelen, WP, Van Nieuwenhove, Y, Fierens, K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2009; :CD006041.

19. Chung, KY, Shia, J, Kemeny, NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. J Clin Oncol 2005; 23:1803

20. Colucci, G, Gebbia, V, Paoletti, G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. J Clin Oncol 2005; 23:4866.

21. Colucci, G, Maiello, E, Gebbia, V, et al. Preliminary results of a randomized multicenter trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM) comparing FOLFIRI vs FOLFOX in advanced colorectal cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:255a.

22. Craven, I, Crellin, A, Cooper, R, et al. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. Br J Cancer 2007; 97:1333.

23. Cunningham, D, Humblet, Y, Siena, S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:337.

24. de Gramont, A, Figer, A, Seymour, M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without Oxaliplatin as first- line treatment in advanced colorectal cancer. J Clin Oncol 2000; 18:2938.

25. Di Nicolantonio, F, Martini, M, Molinari, F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:5705.

26. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert JL (2009) Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. JClin Oncol 2010 vol. 28;31 4697-4705

27. Dunst, J, Reese, T, Hoff, P, et al. Capecitabine combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 21: 277a.

28. Figueredo, A, Charrette, ML, Maroun, J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. J Clin Oncol 2004; 22:3395.

29. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. J Clin Oncol 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4007)

30. Gerard, J, Bonnetain, F, Conroy, T, et al. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) + 5 FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:247s.

31. Giantonio, BJ, Catalano, PJ, Meropol, NJ, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:1s.

32. Gill, S, Loprinzi, CL, Sargent, DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? J Clin Oncol 2004; 22:1797.

33. Goldberg, RM, Sargent, DJ, Morton, RF, et al. A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2004; 22:23.

34. Gray, RG, Barnwell, J, Hills, R, et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy vs observation including 3238 colorectal cancer patients (abstracts). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 246a.

35. Grothey, A, Sargent, D, Goldberg, RM, Schmoll, HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. J Clin Oncol 2004; 22:1209.

36. Grothey, A, Sugrue, MM, Purdie, DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). J Clin Oncol 2008; 26:5326.

37. Guillem, JG, Diaz-Gonzalez, JA, Minsky, BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. J Clin Oncol 2008; 26:368. 168

38. Hecht, JR, Mitchell, E, Chidiac, T, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2009; 27:672.

39. Hennig, IM, Naik, JD, Brown, S, et al. Severe sequence-specific toxicity when capecitabine is given after Fluorouracil and leucovorin. J Clin Oncol 2008; 26:3411.

40. Hochster, HS, Hart, LL, Ramanathan, RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. J Clin Oncol 2008; 26:3523.

41. Hochster, HS, Welles, L, Hart, L, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 2 Studies (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:254a

42. Hurwitz, H, Fehrenbacher, L, Novotny, W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335.

43. Jin J, Li YX, Wang JW, et al. Phase I study of oxaliplatin in combination with capecitabine and radiotherapy as postoperative treatment for stage II and III rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;72(3):671- 7.

44. Karapetis, CS, Khambata-Ford, S, Jonker, DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. N Engl J Med 2008; 359:1757.

45. Kim, J, Kim, J, Cho, M, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 54:403

46. Kim, JC, Kim, TW, Kim, JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 63: 346

47. C. Kohne, L. Mineur, R. Greil, H. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr. No 414.

48. Koopman, M, Antonini, NF, Douma, J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. Lancet 2007; 370:135.

49. Kuebler, JP, Wieand, HS, O'Connell, MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. J Clin Oncol 2007; 25:2198.

50. Lee, JH, Lee, JH, Ahn, JH, et al. Randomised trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. J Clin Oncol 2002; 20:1751.

51. Lenz, HJ, Van Cutsem, E, Khambata-Ford, S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. J Clin Oncol 2006; 24:4914.

52. Martenson, JA Jr, Willet CG, Sargent, DJ, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. J Clin Oncol 2004; 22:3277.

53. Merkel, S, Wein, A, Gunther, K, Papadopoulos, T. High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. Cancer 2001; 92:1435.

54. Minsky, BD. Adjuvant management of rectal cancer: the more we learn, the less we know. J Clin Oncol 2007; 25:4339.

55. Nagtegaal, ID, Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. J Clin Oncol 2008; 26:303.

56. National comprehensive Cancer network (NCCN) version 3.2010 guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf

57. Patt, YZ, Leibmann, J, Diamandidis, D, et al. Capecitabine plus irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Final safety findings from a phase III trial (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23:271a.

58. Peeters M, Price T-J, Cervantes A et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2010,28; 31: 4706-4713

59. Quah, HM, Chou, JF, Gonen, M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. Dis Colon Rectum 2008; 51:503.

60. Rödel C, Arnold D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2008;70(4):1081-6.

61. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. J Clin Oncol 2007;25(1):110-7.

62. Saltz, LB, Clarke, S, Diaz-Rubio, E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. J Clin Oncol 2008; 26:2013.

63. Saltz, LB, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. N Engl J Med 2000; 343:905.

64. Saltz, LB, Lenz, HJ, Kindler, HL, et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. J Clin Oncol 2007; 25:4557.

65. Saltz, LB, Niedzwicki, D, Hoillis, D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin versus fluorouracil/leuocovorin alone in stage III colon cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004 ; 23 :246a

66. Sastre, J, Massuti, B, Tabernero, JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer 9abstract). J Clin Oncol 2005; 23 (16s): 252s.

67. Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351:1731.

68. Sauer, R, et al. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ARO/AIO-94) (abstract). Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 57:S124.

69. Schalhorn, A, Ludwig, F, Quietzsch, D, et al. Phase III Trial of Irinotecan Plus Oxalipatin (IROX) Versus Irinotecan Plus 5-FU/Folinic Acid (FOLFIRI) as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (CRC): The FIRE-Trial (abstract). J Clin Oncol 2005; 23 (16s): 250s

70. Smalley, SR, Benedetti, J, Williamson, S, et al. Intergroup 0144-phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU+leuocovorin+ levamisole before and after XRT+bolus 5-FU+LV (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:251a.

71. Smith, RE, Colangelo, L, Wieand, HS, et al. Randomised trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10 year results of NSABP protocol C-01. J Natl Cancer Inst 2004; 96:1128.

72. Sobrero, AF, Maurel, J, Fehrenbacher, L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26:2311.

73. Souglakos, J, Androulakis, N, Syrigos, K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). Br J Cancer 2006; 94:798.

74. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, Silver J, Ogino S, Hooshmand S, Kwak E, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. Br J Cancer. 2009;101:465–472.

75. Souglakos, J, Mavroudis, D, Kakolyris, S, et al. Triplet Combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: A multicenter phase II trial. J Clin Oncol 2002; 20: 2651.

76. Tebbutt NC, Wilson K, Gebski VJ Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX StudyJ Clin Oncol. 20101;28:3191-8.

77. Tol, J, Koopman, M, Cats, A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009; 360:563.

78. Tournigand, C. Andre, T, Achille, E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomised GERCOR Study. J Clin Oncol 2004; 22: 229.

79. Twelves, C, Wong, A, Nowacki, MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. N Engl J Med 2005; 352:2696.

80. UpToDate 2025

81. Van Cutsem, E, Peeters, M, Siena, S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25:1658.

82. Van Cutsem, E, Twelves, C, Cassidy, J Allman, D. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin In Patients With Metatstatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. J Clin Oncol 2001; 19:4097.

83. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2009;360:1408-17.

84. Venook, A, Niedzwicki, D, Hollis, d, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preiminary results (abstract). J Clin Oncol 2006; 24:148s

85. Wolmark, N, Rockett, H, Fisher, B, et al. The benefit of Leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol c-03. J Clin Oncol 1993; 11:1879.

86. Wolmark, N, Wieand, S, Kuebler, JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV and oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-07 (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:1092s.

87. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. CA Cancer J Clin 2007;57(3):168-85.

88. Ychou, M, Raoul, JL, Douillard, JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 +CPT-11 versus LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802 trial) (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:246s.

89. Van Cutsem E., Tabernero J., et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an Oxaliplatin-based regimen. J Clin Oncology October 1, 2012, Vol. 30, No 28, pp 3499-3506.

90. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y,Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, GoldbergRM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PubMed PMID: 23177514.

91. Tabernero J et al, Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or aftter first- line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE), a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study, Lancet Oncol, May 2015, vol 16 499-508

92. Diaz L, Le D, Yoshino T, et al. KEYNOTE-177: first-line, open-label, randomized, phase 3 study of pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high metastatic colorectal carcinoma. J Clin Oncol. 2016;34 (suppl; abstr TPS3639).

93. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results, Michael Overman et al, Abstract 3501, ASCO-GI 2017

94. Carvalho C, Glynne-Jones R. Challenges behind proving efficacy of adjuvant chemotherapy after preoperative chemoradiation for rectal cancer. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):e354-e363. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30346-7

95. Shi Q, et al. Prospective Pooled Analysis of Six Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Oxaliplatin-based therapy (3 vs. 6 months) for Patients with Stage III Colon Cancer: The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy Collaboration. ASCO 2017. Abstract LBA1.

96. The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX

(FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer: Trial Design and Current Status. André T, Iveson T, Labianca R, Meyerhardt JA, Souglakos I, Yoshino T, Paul J, Sobrero A, Taieb J, Shields AF, Ohtsu A, Grothey A, Sargent DJ; for the IDEA Steering Committee. Curr Colorectal Cancer Rep. 2013;9:261-269. Review.

97. Mayer RJ, et al RECOURSE Study Group. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. N Engl J Med. 2015 May 14;372(20):1909-19. doi: 10.1056/NEJMoa1414325

98. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075.

99. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Feb 24. pii: S1470-2045(19)30856-3. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3

100. Shun Lu et al. Updated Efficacy And Safety Data Of Entrectinib In Patients With Locally Advanced/Metastatic Ntrk Fusion-Positive (Fp) Solid Tumours, ESMO 2023, Abstract: 666P

101. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchschacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):e70. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30029-2. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):e341. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30345-4. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e372. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30382-X. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):e428. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00538-6. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.

102. Rolfo, et al. J Clin Oncol 38: 2020 (suppl; abstr 3605). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605.

103. Desai, et al. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 107-107.

104. Andre T, Shiu K, Kim TW, et al. Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 3 KEYNOTE-177 Study. American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; 2020; Virtual Meeting.

105. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P,

Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.

106. Pratyaksha Wirapati, Valentina Pomella, Ben Vandenbosch, Zacharenia Saridaki, Xavier J.A. Sagaert, Sabine Tejpar et.al., VELOUR trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity, Annals of Oncology, VOLUME 28, SUPPLEMENT 3, III151-III152, JUNE 01, 2017

107. Josep Tabernero, Caroline Paccard, Marielle Chiron, Emmanuelle Dochy, Eric Van Cutsem, Placental growth factor and the angiogenic environment based on analysis of baseline plasma biomarkers from the VELOUR trial, JCO 25_2017_suppl 4S_abstr 592_ASCO GI 2017

108. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledeine JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):510. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30638-1. PMID: 28734759; PMCID: PMC6207072.

109. Overman, M.J.; Lonardi, S.; Wong, K.Y.M.; Lenz, H.-J.; Gelsomino, F.; Aglietta, M.; Morse, M.A.; McDermott, R.S.; Hill, A.; Sawyer, M.B.; et al. Nivolumab (NIVO) + Low-Dose Ipilimumab (IPI) in Previously Treated Patients (Pts) with Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient (MSI-H/DMMR) Metastatic Colorectal Cancer (MCRC): Long-Term Follow-Up. J. Clin. Oncol. 2019, 37, 635.

110. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020 Oct;21(10):1353-136

111. Chalabi M, Verschoor Y, Van den Berg J, et al: ESMO Congress 2022. Abstract LBA7. Presented September 11, 2022.

112. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, El Dika IH, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, Stadler Z, Yaeger R, Smith JJ, Rousseau B, Argiles G, Patel M, Desai A, Saltz LB, Widmar M, Iyer K, Zhang J, Gianino N, Crane C, Romesser PB, Pappou EP, Paty P, Garcia-Aguilar J, Gonen M, Gollub M, Weiser MR, Schalper KA, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. N Engl J Med. 2022 Jun 23;386(25):2363-2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35660797; PMCID: PMC9492301.

113. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, Lopez-Yurda M, Grootscholten C, Beets GL, Snaebjornsson P, Maas M, Mertz M, Veninga V, Bounova G, Broeks A, Beets-Tan RG, de Wijkerslooth TR, van Lent AU, Marsman HA, Nuijten E, Kok NF, Kuiper M, Verbeek WH, Kok M, Van Leerdam ME, Schumacher TN, Voest EE, Haanen JB. Neoadjuvant immunotherapy leads to

pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat Med. 2020 Apr;26(4):566-576. doi: 10.1038/s41591-020-0805-8. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32251400.

114. Conroy T, Bosset JF et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 May;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6. Epub 2021 Apr 13.

115. Bahadoer RR, Dijkstra EA et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6. Epub 2020 Dec 7.

116. Thierry André, M.D., Elena Elez, M.D., Ph.D., Eric Van Cutsem, M.D., Ph.D., Lars Henrik Jensen, M.D., Ph.D., Jaafar Bennouna, M.D., Ph.D., Guillermo Mendez, M.D., Michael Schenker, M.D., Ph.D., +20 , for the CheckMate 8HW Investigators*Author Info & Affiliations Published November 27, 2024 N Engl J Med 2024;391:2014-2026 DOI: 10.1056/NEJMoa2402141 VOL. 391 NO. 21

117. Elez E, Yoshino T, Shen L, Lonardi S, Van Cutsem E, Eng C, Kim TW, Wasan HS, Desai J, Ciardiello F, Yaeger R, Maughan TS, Morris VK, Wu C, Usari T, Laliberte R, Dychter SS, Zhang X, Tabernero J, Kopetz S; BREAKWATER Trial Investigators. Encorafenib, Cetuximab, and mFOLFOX6 in BRAF-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2025 Jun 26;392(24):2425-2437. doi: 10.1056/NEJMoa2501912. Epub 2025 May 30. PMID: 40444708; PMCID: PMC12197837.

118. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-september-2025

119. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. Lancet. 2023 Jul 1;402(10395):41-53. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00772-9. Epub 2023 Jun 15. PMID: 37331369.

120. Sinicrope FA, Ou F-S, Arnold D, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). J Clin Oncol. 2025 ; 43 (suppl 17) : LBA1. doi:10.1200/JCO.2025.43.17_suppl.LBA1

Η. ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

C21, C21.0, C21.1, C21.2, C21.8

Τα καρκινώματα που αναπτύσσονται στην πρωκτική περιοχή είναι κατά 80% πλακώδους ιστολογίας. Η επιμόλυνση από τον HPV θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας ενώ υπάρχει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι μικρές βλάβες εξαιρούνται χειρουργικά ενώ μεγαλύτερες μπορεί να ιαθούν πλήρως με συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Από τη δεκαετία του 1970, η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία θεωρείται ως η βέλτιστη επιλογή, καθώς οδηγεί σε πλήρη ύφεση ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών και διασώζει το σφικτήρα. Αυξανόμενες δόσεις ακτινοθεραπείας και περισσότερο εντατικοποιημένα σχήματα βρίσκονται υπό δοκιμή. Σε περίπτωση αποτυχίας παθολογο-ανατομικής πλήρους υφέσεως ή τοπικής υποτροπής επιχειρείται χειρουργείο διάσωσης (κοιλιοπερινεϊκή εκτομή).

Στις σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης μεταστατικής νόσου οι ασθενείς θεραπεύονται με σχήματα με βάση το 5- FU, συνήθως παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στο μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.

Τα αδενοκαρκινώματα του πρωκτού αντιμετωπίζονται όπως τα αντίστοιχα του ορθού.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10: C21.0, C21.1, C21.2, C21.8

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΟΥ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΡΩΚΤΙΚΟΥ ΣΩΛΗΝΑ.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΟΡΙΣΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΊΑ

Σχήμα 1.

5-FU + Mitomycin-C

5-FU 750-1000 mg/m^2, IV 24ωρη έγχυση, ημέρες 1- 4 κάθε 4 εβδομάδες + Mitomycin-C 10-15 mg/m^2, IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία 45-50.4Gy

Σχήμα 2.

5-FU + Mitomycin C

5-FU 200 mg/m^2, IV συνεχής έγχυση, Ημέρες 1-28 + Mitomycin-C 10 mg/m^2, IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία

Σχήμα 3.

FUP

5-FU 750-1000 mg/m^2, IV συνεχώς ημέρες 1- 5 + Cisplatin 60-100 mg/m^2, IV, ημέρα 2 Κάθε 4 εβδομάδες + Ακτινοθεραπεία

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ / ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.

Σχήμα 1.

Carboplatin+ Paclitaxel+Retifanlimab

Carboplatin AUC 5 d1 IV + Paclitaxel 80 mg/m^2 d1-d8-d15 IV +Retifanlimab 500 mg d1 IV κάθε 28 μέρες για 6 κύκλους και στη συνέχεια μονοθεραπεία με Retifanlimab 500 mg κάθε 28 μέρες μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας έως τη συμπλήρωση ενός έτους (συνολικά 13 κύκλοι Retifanlimab)

Σχήμα 2.

Carboplatin AUC 5 d1 IV **+ Paclitaxel** 80 mg/m^2 d1-d8-d15 IV

κάθε 28 μέρες

Σχήμα 3.

Carboplatin AUC 5 IV + **Paclitaxel** 175 mg/m^2 IV

κάθε 21 μέρες

Σχήμα 4.

Cisplatin 60 mg/m^2 d1 IV + **5-FU** 1000 mg/m^2 d1-d4 IV

σε κύκλους των 21 ημερών.

Σχήμα 5.

Docetaxel 40 mg/m^2 d1 IV + **Cisplatin** 40 mg/m^2 d1 IV + **5-FU** 1200 mg/m^2/day d1-d2 IV

σε κύκλους των 14 ημερών

Σχήμα 6.

Τροποποιημένο FOLFOX6

Oxaliplatin 85 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m^2, ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m^2, ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m^2 σε έγχυση 46 ωρών

κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.

CAPEOX

Oxaliplatin 130 mg/m^2 , ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m^2 δις ημερησίως, ημέρες 1-14 , PO ,

κάθε 21 ημέρες

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Παρά τα περιορισμένα δεδομένα στην διεθνή βιβλιογραφία σχετικά με την χρήση ανοσοθεραπείας στον πλακώδη καρκίνο του πρωκτού, εντούτοις, ο συσχετισμός του με τον HPV και τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που έχουν προκύψει από την χρήση ανοσοθεραπευτικών παραγόντων σε HPV related καρκίνους όπως οι καρκίνοι κεφαλής – τραχήλου, δικαιολογούν την σκέψη για χορήγησή τους και σε αυτή τη νόσο, από την 2η γραμμή και πάνω. Η υπερέκφραση του PD-L1 δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την επιλογή των ασθενών που θα λάβουν τις θεραπείες αυτές.

- **Pembrolizumab**
  200 mg, IV, ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες
  Ή Pembrolizumab 400 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες
  Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

- **Nivolumab**
  240 mg, ημέρα 1, IV
  Κάθε 15 ημέρες
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες

Σημείωση

*Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με **διφωσφονικά**/ 3-4 εβδομάδες ή, **denosumab**/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

ΛΟΙΠΕΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berry JM, Palefsky JM. A review of human papillomavirus vaccines: from basic science to clinical trials. Front Bioscience 2003;8:S333.
2. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, et al. A trial of SGN-00101(HspE7) to treat high grade and intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals, AIDS 2006;20:1151.
3. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. Br J Cancer 2007;96:1320.
4. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, et al. Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. Cancer 1999;85:1686.
5. Martenson JA, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. Cancer 1993;71:1736.
6. Otim-Oyet D, Ford H, Fisher C, et al. Radical radiotherapy for carcinoma of the anal canal. Clin Oncol 1990;2:84.
7. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, et al. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. Cancer 1983;51:1830.
8. Hu K, Minsky BD, Cohen AM, et al. 30 Gy may be an adequate dose in patients with anal cancer treatment with excisional biopsy followed by combined-modality therapy. J Surg Oncol 1999;70:71.
9. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. Dis Colon Rectum 1974;17:354.
10. UKCCCR Anal Canal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. Lancet 1996;348:1049.
11. Flam M, John M, Pajak TF, et al. The role of mitomycin C in combination with 5-fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized Intergroup study. J Clin Oncol 1996;14:2527.
12. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Intergroup RTOG 9811 Phase III Comparison of chemoradiation with 5FU and Mitomycin vs. 5Fu and cisplatin for anal canal carcinoma: impact on disease-free, overall and colostomy-free survival. Proc Am Soc Ther Rad Oncol, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006;(Suppl):S24.
13. Flam M. Author update. In: Mayer RJ, ed. Highlights of clinical gastrointestinal cancer research. Classic Papers and Current Comments 1999;3:539.
14. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose acceleration in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 9208. Cancer J Sci Am 1996;2:205.

15. John M, Pajak T, Krieg R, et al. Dose escalation without split-course chemoradiation for anal cancer: results of a Phase II RTOG study [abstract]. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;39(Suppl 2):203.

16. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H, et al. Initial results of a phase II trial of radiation therapy, 5-fluorouracil and cisplatin for patients with anal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1996;35:745.

17. Brunet R, Becouarn Y, Pigneux J, et al. Cisplatin et fluorouracile en chimiothérapie neoadjuvante des carcinomas épidermoides du canal anal. Lyon Chirurgical 1990;87:77.

18. Peiffert D, Giovanni M, Ducreux M, et al. High dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5fluorouracil and cisplatinum in patients with locally advanced squamous cell anal canal cancer: final results of a Phase II study. Ann Oncol 2001;12:397.

19. Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. Cancer 2003;97:1195.

20. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017; 18:446.

21. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. Ann Oncol 2017; 28:1036.

22. Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, et al. Pembrolizumab for advanced anal squamous cell carcinoma (ASCC): Results from the multicohort, phase II KEYNOTE-158 study (abstract). J Clin Oncol 2020; 38:(suppl 4;abstr 1). Abstract available online at: https://meetinglibrary.asco.org/record/181897/abstract (Accessed on February 14, 2020).

23. UpToDate 2025

24. https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medicinal-products-human-use-chmp-15-18-september-2025

25. NCCN guidelines v1.2026, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/anal.pdf

26. Rao S, Samalin-Scalzi E, Evesque L et al. Retifanlimab with carboplatin and paclitaxel for locally recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (POD1UM-303/InterAACT-2): a global, phase 3 randomised controlled trial The Lancet, 405, 2144-2152

9. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

C61

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη είναι ένας από τους συχνότερους καρκίνους στους άνδρες παγκοσμίως, με περίπου 1.600.000 περιστατικά και 366.000 θανάτους ετησίως. Ο προληπτικός έλεγχος με τη μέτρηση του PSA που ξεκίνησε τα τελευταία 30 χρόνια οδήγησε στην πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου και στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της. Ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος πιθανότατα είχε ως αποτέλεσμα και την υπερδιάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αφού παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης του ενώ μόνο το 10-15% αποβιώνει από αίτια που σχετίζονται με τη νόσο.

Σημείωση: *Τα εφαρμοζόμενα θεραπευτικά σχήματα περιγράφονται αναλυτικά στο τέλος του κεφαλαίου.*

ΚΛΙΝΙΚΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

- **Τοπική ριζική θεραπεία**: μπορεί να περιλαμβάνει ριζική προστατεκτομή ή ακτινοθεραπεία.
- **Ανδρογονικός αποκλεισμός** με LHRH ανάλογα: ενδείκνυται σε μη-ευνοϊκής πρόγνωσης ενδιάμεσου κινδύνου ασθενείς (4-6 μήνες) καθώς και σε υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου υποτροπής (18-36 μήνες), και στις δύο περιπτώσεις σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.

Σημείωση 1*. Η εισαγωγική ορμονική θεραπεία (προ ριζικής προστατεκτομής) αντενδείκνυται εκτός κλινικής μελέτης.*

Σημείωση 2*. Ο ανδρογονικός αποκλεισμός με ανάλογα LHRH δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία σε κλινικά εντοπισμένο καρκίνο προστάτη.*

Α. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΡΙΖΙΚΗ ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΟΡΙΣΜΟΣ. Η παρακολούθηση του PSA στον ορό μετά από ριζική θεραπεία για τον καρκίνο του προστάτη σε εντοπισμένο στάδιο οδηγεί συχνά στον εντοπισμό ασθενών με αύξηση μόνο του PSA (βιοχημική υποτροπή). Τέτοιες υποτροπές γενικά διαπιστώνονται πριν από την εμφάνιση συμπτωμάτων είτε τοπικής υποτροπής είτε απομακρυσμένων μεταστάσεων. Ο ορισμός της βιοχημικής υποτροπής εξαρτάται από την αρχική θεραπεία. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Αμερικανικής Ουρολογικής Εταιρείας (AUA), ως βιοχημική υποτροπή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ριζική προστατεκτομή ορίζεται το PSA ορού ≥0,2 ng/mL, το οποίο επιβεβαιώνεται και σε δεύτερη μέτρηση. Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ριζική ακτινοθεραπεία ή βραχυθεραπεία, ο τυπικός ορισμός της βιοχημικής υποτροπής είναι η αύξηση του PSA κατά

2 ng/ml ή περισσότερο πάνω από το ναδίρ, ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής λαμβάνει ή όχι θεραπεία στέρησης ανδρογόνων.

- Τοπική θεραπεία διάσωσης: μπορεί να περιλαμβάνει ακτινοθεραπεία μετά από αποτυχία ριζικής προστατεκτομής ή χειρουργείο ή κρυοθεραπεία μετά από αποτυχία ακτινοβολίας.
- Ανδρογονικός αποκλεισμός με LHRH ανάλογα.
- Ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (nmHSPC) με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου.

Σημείωση 1. *Η πρόγνωση των ασθενών με βιοχημική υποτροπή εξατομικεύεται καλύτερα βάσει της απόλυτης τιμής του PSA ορού, της ταχύτητας αύξησης του PSA ορού, του αρχικού κλινικού σταδίου της νόσου, του αρχικού βαθμού διαφοροποίησης της νόσου και του αρχικού PSA ορού στον χρόνο αρχικής ριζικής θεραπείας.*

Σημείωση 2. *Ο χρόνος έναρξης του ανδρογονικού αποκλεισμού εξατομικεύεται ανάλογα με την ταχύτητα ανόδου PSA, πιθανές επιπλοκές της θεραπείας, συννοσηρότητες και την σχετική αγωνία του ασθενούς ως προς την παρακολούθηση της νόσου του. Ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο διπλασιασμού του PSA και μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης μπορούν να τεθούν σε πρόγραμμα παρακολούθησης. Ασθενείς με βραχύ χρόνο διπλασιασμού του PSA και μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης θα πρέπει να ενθαρρύνονται υπέρ της έγκαιρης έναρξης ανδρογονικού αποκλεισμού. Οι ασθενείς που επιλέγουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να επιλέξουν διακοπτόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό. Μία μελέτη φάσεως III έδειξε ότι ο διακοπτόμενος δεν ήταν κατώτερος από τον συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό. Μία αύξηση κατά 7% στην θνητότητα από καρκίνο του προστάτη στο σκέλος του διακοπτόμενου ανδρογονικού αποκλεισμού αντιρροπίσθηκε από περισσότερους θανάτους μη σχετιζόμενους με καρκίνο προστάτη στο σκέλος του συνεχούς ανδρογονικού αποκλεισμού. Στην υποκατηγορία των ασθενών με Gleason score 8-10 (σε μη προγραμματισμένη σύγκριση) υπήρχε όφελος επιβίωσης στην ομάδα του συνεχούς ανδρογονικού αποκλεισμού (διάμεση επιβίωση 8 έτη έναντι 6,8 ετών).*

Σημείωση 3. *Η μελέτη φάσης III EMBARK έδειξε ότι η θεραπεία με ενζαλουταμίδη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού για τη θεραπεία του μη μεταστατικού, ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη (nmHSPC) με βιοχημική υποτροπή υψηλού κινδύνου (χρόνος διπλασιασμού του PSA ≤ 9 μήνες) σε ενήλικες άνδρες οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι για ακτινοθεραπεία είχε στατιστικά σημαντικό όφελος επιβίωσης ελεύθερης μεταστάσεων. Οι ασθενείς έπρεπε επίσης να έχουν τιμές PSA ≥ 1 ng/ml εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ριζική προστατεκτομή (με ή χωρίς ακτινοθεραπεία) ως θεραπεία πρώτης γραμμής ή τιμές PSA τουλάχιστον 2 ng/ml πάνω από το ναδίρ εφόσον είχαν υποβληθεί προηγουμένως μόνο σε ακτινοθεραπεία. Η θεραπεία μπορεί να ανασταλεί εφόσον δεν είναι δυνατή η ανίχνευση του PSA (< 0,2 ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίσει ξανά όταν το PSA έχει αυξηθεί σε ≥ 2,0 ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως ριζική προστατεκτομή ή σε ≥ 5,0 ng/ml για ασθενείς που είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε ακτινοθεραπεία πρώτης γραμμής. Εάν το PSA είναι ανιχνεύσιμο (≥ 0,2 ng/ml) μετά από 36 εβδομάδες θεραπείας, η θεραπεία συνεχίζεται.*

Β. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

- **Ανδρογονικός αποκλεισμός με LHRH ανάλογα ή ανταγωνιστές**
- **Ανδρογονικός αποκλεισμός + Αμπιρατερόνη / πρεδνιζόνη για 2 έτη**

Σημείωση 1. *Η διάρκεια χορήγησης ανδρογονικού αποκλεισμού εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της νόσου. Αυξάνει την επιβίωση προ-, κατά την διάρκεια–, και μετά από ακτινοθεραπεία για τοπικά εκτεταμένη νόσο σε επιλεγμένους ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία.*

Σημείωση 2. *Βάσει της μελέτης STAMPEDE φάσης ΙΙΙ οι μη μεταστατικοί ασθενείς πολύ υψηλού κινδύνου (N1 νόσος ή τουλάχιστον 2 παράγοντες κινδύνου από τους ακόλουθους: T3-T4, PSA >40 ng/ml, Gleason score 8-10), οι οποίοι λαμβάνουν ακτινοθεραπεία, συστήνεται (NCCN, ESMO) να λάβουν ανδρογονικό αποκλεισμό για 24-36 μήνες και επιπρόσθετα αμπιρατερόνη με πρεδνιζόνη ημερησίως λόγω οφέλους στο διάστημα ελεύθερο μεταστατικής νόσου και στη συνολική επιβίωση.*

Γ. ΜΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

ΟΡΙΣΜΟΣ. Ο καρκίνος του προστάτη χαρακτηρίζεται ως ευνουχοάντοχος, μόνο όταν υπάρχει βιοχημική ένδειξη πως είχε επιτευχθεί ο ανδρογονικός αποκλεισμός (επίπεδα τεστοστερόνης ορού < 50 ng/dl) και υπάρχει απεικονιστική ή / και βιοχημική επιδείνωση νόσου (οριζόμενη ως αύξηση του PSA σε τρεις διαδοχικές μετρήσεις που απέχουν τουλάχιστον μία εβδομάδα μεταξύ τους). Η συμπτωματική μόνο επιδείνωση δεν αρκεί για την διάγνωση του ευνουχοάντοχου καρκίνου προστάτη.

Η μη-μεταστατική ευνουχοάντοχη νόσος καθορίζεται με βάση συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους (αξονικές τομογραφίες και σπινθηρογράφημα οστών). Όλοι οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν επίπεδα τεστοστερόνης ορού εντός ορίων ευνουχισμού.

1. Αν ο χρόνος διπλασιασμού του PSA ορού είναι < από 10 μήνες πρέπει να προστεθεί στον ανδρογονικό αποκλεισμό ένας νεότερος αναστολέας του ανδρογονικού υποδοχέα

- **Απαλουταμίδη**
- **Ενζαλουταμίδη**
- **Νταρολουταμίδη**

Και οι τρεις αναστολείς έχουν αποδείξει όφελος τόσο στο χρόνο ως την εμφάνιση μεταστατικής νόσου, όσο και στη συνολική επιβίωση των ασθενών.

2. Αν ο χρόνος διπλασιασμού του PSA ορού είναι > από 10 μήνες συνιστάται **η συνέχιση του ανδρογονικού αποκλεισμού**.

Σημείωση. *Με τη αυξανόμενη χρήση νεότερων απεικονιστικών μεθόδων όπως το PSMA-PET, μπορεί να αποκαλυφθεί η παρουσία μεταστατικής νόσου που δεν ήταν ορατή με τις συμβατικές απεικονιστικές μεθόδους.*

Δ. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός αποτελεί τη βάση της θεραπείας για ασθενείς με μεταστατική νόσο.

Ο ανδρογονικός αποκλεισμός μπορεί να προσφερθεί στους ασθενείς αυτούς με τις κάτωθι επιλογές:

- **Ορχιεκτομή**, ή
- **LHRH ανάλογα με ή χωρίς αντιανδρογόνο** τουλάχιστον για 7 ημέρες για την αποφυγή απότομης επιδείνωσης (flare), ή
- **LHRH ανταγωνιστές: degarelix, relugolix**

Δ1. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΟΡΜΟΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Σε ασθενείς με μεταστατικό ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη, η προτεινόμενη αρχική αντιμετώπιση περιλαμβάνει το **συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό σε συνδυασμό** με:

1. **Νεότερες Ορμονικές Θεραπείες**

- **Αμπιρατερόνη** σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη για ασθενείς με υψηλού κινδύνου νόσο, δηλαδή ασθενείς που έχουν τουλάχιστον 2 από τα 3 ακόλουθα χαρακτηριστικά: Gleason score ≧8, παρουσία σπλαχνικής νόσου, περισσότερες από 3 οστικές μεταστάσεις.
- **Απαλουταμίδη** για ασθενείς με υψηλό ή χαμηλό φορτίο νόσου
- **Ενζαλουταμίδη** τόσο για ασθενείς με υψηλό ή χαμηλό φορτίο νόσου
- **Νταρολουταμίδη** για ασθενείς με υψηλό ή χαμηλό φορτίο νόσου.

2. **Νεότερες Ορμονικές Θεραπείες μαζί με χημειοθεραπεία**

Συγκεκριμένα μπορούν να χρησιμοποιηθούν οι συνδυασμοί:

- Χημειοθεραπεία με **δοσεταξέλη** για 6 κύκλους **με ταυτόχρονη χορήγηση οξικής αμπιρατερόνης και πρεδνιζόνης**.
- Χημειοθεραπεία με **δοσεταξέλη** για 6 κύκλους **με ταυτόχρονη χορήγηση νταρολουταμίδης**.

3. **Ακτινοβολία της πρωτοπαθούς εστίας**

σε ασθενείς με χαμηλό φορτίου νόσου (ως χαμηλού φορτίου νόσου χαρακτηρίζονται οι ασθενείς που έχουν λιγότερες από 4 οστικές μεταστάσεις και απουσία σπλαχνικών μεταστάσεων).

Σημείωση 1. *Ο συνδυασμός ADT + δοσεταξέλη + αμπιρατερόνη στη φάσης ΙΙΙ μελέτη PEACE-1, έδειξε όφελος συνολικής επιβίωσης στους ασθενείς με νόσο υψηλού φορτίου. Συνιστάται ιδιαίτερα σε ασθενείς με de novo μεταστατική νόσο με πολλαπλές οστικές (>3) ή σπλαχνικές μεταστάσεις (ESMO 2023).*

Σημείωση 2*. Ο συνδυασμός ADT + δοσεταξέλη + νταρολουταμίδη στη φάσης ΙΙΙ μελέτη ARASENS έδειξε όφελος συνολικής επιβίωσης και συνιστάται για ασθενείς είτε με de novo είτε με μετάχρονη νόσο (ESMO 2023).*

Σημείωση 3. *Μετά την ανακοίνωση των αποτελεσμάτων των μελετών PEACE-1 και ARASENS, η χορήγηση δοσεταξέλης με ADT αποδεικνύεται υποδεέστερη θεραπευτική επιλογή έναντι του τριπλού συνδυασμού (ADT+ Δοσεταξέλη+ Νεότερα ορμονικά φάρμακα) και δεν θεωρείται πρώτης επιλογής θεραπεία για όσους ασθενείς κρίνονται από τον θεράποντα κατάλληλοι να λάβουν χημειοθεραπεία. Η χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη χωρίς μεταστάσεις, ενώ το όφελός της σε ασθενείς με χαμηλού φορτίου μεταστατική νόσο αφορά κυρίως ασθενείς με de novo νόσο.*

Σημείωση 4. *Για ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για συνδυαστική θεραπεία με δοσεταξέλη, αμπιρατερόνη, απαλουταμίδη ή ενζαλουταμίδη προτείνεται η μονοθεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό.*

Σημείωση 5. *Μονοθεραπεία με αντιανδρογόνο δεν ενδείκνυται.*

Σημείωση 6. *Ο διακοπτόμενος ανδρογονικός αποκλεισμός για τους ασθενείς με μεταστατική ορμονοευαίσθητη νόσο δεν έχει επιτύχει μη κατωτερότητα σε σχέση με το συνεχή αποκλεισμό σε μελέτη φάσης ΙΙΙ. Ωστόσο σε επιλεγμένους ασθενείς που ο ανδρογονικός αποκλεισμός χορηγείται ως μονοθεραπεία και παρουσιάζουν επιπλοκές από αυτόν, μπορεί να εφαρμοσθεί η διακοπτόμενη χρήση εφόσον πληρούνται τα κριτήρια της μελέτης και οι ασθενείς έχουν τακτική κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση.*

Σημείωση 7. *Επιβάλλεται ο έλεγχος και αντιμετώπιση σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς που λαμβάνουν ανδρογονικό αποκλεισμό λόγω και του αυξημένου κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου και αυξημένης καρδιαγγειακής τοξικότητας.*

Δ2. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν επίπεδα ευνουχισμού τεστοστερόνης ορού (με ανδρογονικό αποκλεισμό) και να δέχονται την βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία. Οι κύριοι άξονες της θεραπείας είναι:

α. Νεότεροι αναστολείς της σηματοδοτικής οδού του ανδρογονικού υποδοχέα

1. **Abiraterone acetate**, σε συνδυασμό με **πρεδνιζόνη**
2. **Enzalutamide**

Σημείωση. *Η θεραπεία με αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη αφορά ασυμπτωπατικούς ή ήπια συμπτωματικούς ασθενείς με μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη έπειτα από αποτυχία της θεραπείας στέρησης ανδρογόνων και στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται ακόμη ή για ασθενείς με*

μεταστατικό ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο του προστάτη των οποίων η νόσος έχει εξελιχθεί κατά την διάρκεια ή μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη.

β. Χημειοθεραπεία μεταστατικού ευνουχοάντοχου καρκίνου προστάτη

1. **Docetaxel (+ Prednisolone)** κάθε 21 μέρες (1ης γραμμής). Για ασθενείς που δεν έλαβαν προηγουμένως δοσεταξέλη στο ορμονοευαίσθητο μεταστατικό στάδιο ή που εμφάνισαν πρόοδο της νόσου μεταγενέστερα μετά από δοσεταξέλη.
2. **Cabazitaxel, (+ Prednisone ή Prednisolone)** κάθε 21 ημέρες (2ης γραμμής, μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιείχε docetaxel),

Σημείωση 1*. Η θεραπεία με καμπαζιταξέλη ενδείκνυται για ασθενείς που έχουν εμφανίσει υποτροπή μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη. Κλινικής μελέτη φάσης ΙΙΙ μη κατωτερότητας (PROSELICA), που συνέκρινε δυο διαφορετικά δοσολογικά σχήματα της καμπαζιταξέλης (20mg/m2 και 25mg/m2) κατέδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στην συνολική επιβίωση, όμως η δόση των 25mg/m2 υπερέχει αναφορικά με το χρόνο ως την υποτροπή της νόσου και τις βιοχημικές ανταποκρίσεις αλλά σχετίζεται και με υψηλότερο ποσοστό βαθμού 3 και 4 ανεπιθύμητων ενεργειών.*

Σημείωση 2*. Η ιδανική αλληλουχία των θεραπειών για ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη δεν είναι γνωστή. Στοιχεία διαφόρων μελετών καταδεικνύουν ότι πιθανώς υπάρχει διασταυρούμενη αντίσταση μεταξύ αμπιρατερόνης και ενζαλουταμίδης. Σε ασθενείς που έχουν λάβει ήδη δοσεταξέλη και έναν από τους δύο νεότερους αναστολείς της σηματοδοτικής οδού του ανδρογονικού υποδοχέα για διάστημα ως 12 μήνες (οξική αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη), η μελέτη CARD έδειξε ότι η καμπαζιταξέλη βελτίωσε στατιστικώς σημαντικά τα κλινικά αποτελέσματα (ανταπόκριση της νόσου, διάστημα ως την υποτροπή της νόσου και συνολική επιβίωση) σε σχέση με τον άλλο νεότερο ορμονικό παράγοντα*

.

γ. Νεότερες στοχεύουσες θεραπείες

- Μονοθεραπεία με **PARP αναστολέα, Olaparib**, για ασθενείς με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1/2 (γαμετικές ή σωματικές) που έχουν υποτροπιάσει μετά από προηγούμενες θεραπείες, μεταξύ των οποίων και οι νεότεροι ορμονικοί παράγοντες.
- **Abiraterone acetate + πρεδνιζόνη σε συνδυασμό με Olaparib** σε ασθενείς στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά.
- **Enzalutamide σε συνδυασμό με Talazoparib** σε ασθενείς στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά.
- **Abiraterone Acetate + πρεδνιζόνη σε συνδυασμό με Niraparib** σε ασθενείς στους οποίους η χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται κλινικά και φέρουν μεταλλάξεις BRCA 1/2 (γαμετικές και/ή σωματικές).
- **177Lu-vipivotide tetraxetan** με ή χωρίς νεότερη ορμονική θεραπεία (οξική αμπιρατερόνη ή ενζαλουταμίδη) για ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη με θετική απεικόνιση

για PSMA (Prostate Specific Membrane Antigen) σε PSMA PET/CT που έχουν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία με ταξάνες και νεότερη ορμονική θεραπεία

- Νεότερες στοχεύουσες θεραπείες σχετιζόμενες με tumor agnostic βιοδείκτες παρατίθενται στο τέλος του κεφαλαίου.

Σημείωση 1. *Οι ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη θα πρέπει να ελέγχονται για παρουσία μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1/2, του ομόλογου ανασυνδυασμού επιδιόρθωσης του DNA (HRR), αλλά και για παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας.*

Σημείωση 2*. Η ένδειξη των συνδυασμών abiraterone/prednisone + olaparib και enzalutamide + talazoparib στην Ευρώπη είναι ανεξαρτήτως παρουσίας BRCA1/2 ή HRR γενετικών μεταλλάξεων και δεν απαιτείται έλεγχος του όγκου για μεταλλάξεις για την επιλογή ασθενών. Ωστόσο και στις δύο αντίστοιχες μελέτες φάσης III (PROPEL και TALAPRO-2 αντίστοιχα, το μεγαλύτερο όφελος κατά φθίνουσα σειρά παρατηρήθηκε σε ασθενείς με μεταλλάξεις BRCA1/2, δευτερευόντως σε άλλες HRR μεταλλάξεις και πολύ λιγότερο σε ασθενείς με απουσία ή με άγνωστο status μεταλλάξεων.*

Σημείωση 3*. Η στόχευση της γλυκοπρωτεΐνης PSMA με τη χρήση του ραδιοφαρμάκου 177Lu-vipivotide tetraxetan, έχει αποδείξει όφελος συνολικής επιβίωσης και όφελος στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη νόσου σε προθεραπευμένους ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης VISION.*

Σημείωση 4*. Οι ορμονικοί χειρισμοί 2ης γραμμής όπως: αλλαγή-απόσυρση αντιανδρογόνων, κετοκοναζόλη, κορτικοστεροειδή, οιστρογόνα, δεν έχουν αποδείξει όφελος στην επιβίωση των ασθενών. Τέτοιοι χειρισμοί μπορεί να χρησιμοποιηθούν σε ασθενείς με μεταστατική ευνουχοάντοχη νόσο πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας υπό την προϋπόθεση ότι είναι ασυμπτωματικοί ή έχουν λίγα συμπτώματα από την μεταστατική τους νόσο και δεν δύνανται να λάβουν άλλον νεότερο ορμονικό παράγοντα που αποδεδειγμένα αυξάνει τη συνολική επιβίωση.*

Σημείωση 5. *Οι LHRH αγωνιστές ή ανταγωνιστές θα πρέπει να συνεχίζονται μαζί με τη χημειοθεραπεία (τα επίπεδα τεστοστερόνης να είναι <50 ng/dl).*

Σημείωση 6. *Η υποψία ύπαρξης μικροκυτταρικού καρκίνου προστάτη τίθεται σε ασθενείς με υψηλό αρχικό Gleason score (9-10), χαμηλό PSA ορού για το φορτίο νόσου και συνήθως απουσία ή βραχεία απάντηση στην αρχική ορμονική θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται επανάληψη βιοψίας προσβάσιμης εστίας για ιστολογική ταυτοποίηση. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπισθούν με χημειοθεραπευτικά σχήματα όπως σισπλατίνη/ετοποσίδη, καρβοπλατίνη/ετοποσίδη ή σχήματα βασισμένα σε δοσεταξέλη, καμπαζιταξέλη ή ένταξη σε κλινική μελέτη. Οι ασθενείς με όγκους με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση διαφέρουν από τους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο προστάτη. Νευροενδοκρινή διαφοροποίηση είναι πολύ πιο συχνή και προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία που να υπαγορεύουν αλλαγή θεραπευτικής αντιμετώπισης.*

Σημείωση 7. *Και στις δύο μελέτες (αμπιρατερόνης και ενζαλουταμίδης) σε ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη προ χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη εισήχθησαν ασθενείς είτε χωρίς είτε με*

λίγα συμπτώματα από την μεταστατική τους νόσο. Σε ασθενείς με σημαντικά συμπτώματα (π.χ. έντονα οστικά άλγη) δεν υπάρχει προς το παρόν σύγκριση για την παρηγορική τους δράση σε σχέση με χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη. Η οξική αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη είναι εγκεκριμένες για χορήγηση σε ασθενείς με μεταστατικό ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη χωρίς ή με λίγα συμπτώματα προ χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη (κατηγορία Ι).

Σημείωση 8. *Παλαιότερες θεραπευτικές επιλογές χωρίς αποδεδειγμένο όφελος στην επιβίωση των ασθενών που όμως έχουν έγκριση στον μεταστατικό καρκίνο του προστάτη είναι οι εξής:*

- *Docetaxel + Estramustine*
- *Dexamethasone*
- *Vinorelbine + Prednisolone*

δ. Οστική στόχευση μεταστατικού ευνουχοάντοχου καρκίνου προστάτη

- Το **Radium-223** (εκπομπός α-ακτινοβολίας) είναι εγκεκριμένο για συστηματική θεραπεία ενηλίκων με ανθεκτικό στον ευνουχισμό καρκίνο προστάτη, συμπτωματικές οστικές μεταστάσεις και χωρίς σπλαχνικές μεταστάσεις και συμβάλει στη βελτίωση των συμπτωμάτων και της συνολικής επιβίωσης. Ενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν υποτροπιάσει μετά από θεραπεία με δοσεταξέλη και νεότερο ορμονικό παράγοντα ή που δεν δύνανται να λάβουν αυτές τις θεραπείες. Η συγχορήγηση με χημειοθεραπεία αντενδείκνυται. Νεότερα δεδομένα φάσης 3 του συνδυασμού Radium-223 + ενζαλουταμίδη, μαζί με διφωσφονικά ή denosumab για την πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων υποστηρίζουν όφελος στο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και στη συνολική επιβίωση (PEACE-3).
- Συστηματική ραδιοϊσοτοπική θεραπεία **είτε με 89Sr είτε με 153Sm** μπορεί να έχει ***παρηγορητική*** δράση σε ορισμένους συμπτωματικούς ασθενείς με εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις που δεν απαντούν ή δεν είναι υποψήφιοι για χημειοθεραπεία ή εξωτερική ακτινοθεραπεία και δεν απαντούν σε συστηματική αναλγητική αγωγή, αλλά συνδυάζονται με βραχεία ανταπόκριση και μεγαλύτερη μυελοτοξικότητα (β-emitters) σε σχέση με το Radium-223.

Ε. ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΟΣΤΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Ε1. ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Χρειάζεται έλεγχος και θεραπεία οστεοπόρωσης σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες:

- **Συμπλήρωμα ασβεστίου** (1200 mg/ημέρα) και **βιταμίνη D3** (800-1000 IU/ημέρα) για όλους τους άνδρες > 50 ετών.
- **Denosumab , ή**
- **Zolendronic acid ή**
- **Alendronate**

ως πρόσθετη θεραπεία για άνδρες με > 3% 10-ετή κίνδυνο για κάταγμα ισχίου ή για άνδρες με >20% κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα, σύμφωνα με τον αλγόριθμο FRAX® της Π.Ο.Υ.

- Έλεγχος οστικής μάζας πρέπει να γίνεται προ έναρξης ανδρογονικού αποκλεισμού σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κατάγματος και να παρακολουθείται η οστική μάζα μαζί και με μέτρηση βιταμίνης D ορού ανά έτος κατά τη διάρκεια της αντι-ανδρογονικής θεραπείας.

Ε2. ΣΕ ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΟΣΤΙΚΩΝ ΜΕΤΑΣΤΑΣΕΩΝ

Σε ασθενείς με ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη οστικές μεταστάσεις συστήνεται ένα από τα ακόλουθα για πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση νωτιαίου μυελού, ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης ή ακτινοθεραπείας) (κατηγορία 1) με συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, αν και η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες δεν είναι γνωστή:

- **Ζολεδρονικό οξύ** με παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας, ή
- **Denosumab**

ΔΟΣΟΛΟΓΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

LHRH ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΕΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΙ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Δραστική Ουσία	Μορφή Χορήγησης	Δόση	Συχνότητα
Leuprorelin acetate	Ενδομυϊκή (Depot)	7.5 mg	Κάθε 1 μήνα
		22.5 mg	Κάθε 3 μήνες
		30 mg	Κάθε 4 μήνες
		45 mg	Κάθε 6 μήνες
Goserelin acetate	Υποδόριο εμφύτευμα	3.6 mg	Κάθε 28 ημέρες
		10.8 mg	Κάθε 3 μήνες
Triptorelin pamoate	Ενδομυϊκή ένεση	3.75 mg	Κάθε μήνα
		11.25 mg	Κάθε 3 μήνες
		22.5 mg	Κάθε 6 μήνες
Leuprorelin gel	Υποδόριο (Depot)	7.5 mg, 22.5 mg, 30 mg, 45 mg	1, 3, 4, 6 μήνες αντίστοιχα

LHRH Ανταγωνιστές (GnRH Antagonists) για Καρκίνο του Προστάτη

Δραστική Ουσία	Μορφή Χορήγησης	Δόση Έναρξης	Δόση Συντήρησης	Συχνότητα Χορήγησης
Degarelix	Υποδόρια ένεση	240 mg (2 x 120 mg)	80 mg	Κάθε 28 ημέρες

Δραστική Ουσία	Μορφή Χορήγησης	Δόση Έναρξης	Δόση Συντήρησης	Συχνότητα Χορήγησης
Relugolix	Από στόματος (δισκίο)	360 mg (δόση φόρτισης)	120 mg/ημέρα	Καθημερινά από το στόμα

ARPIs – Αναστολείς Ανδρογονικού Υποδοχέα (Androgen Receptor Pathway Inhibitors)

Δραστική Ουσία	Δόση	Συχνότητα Χορήγησης	Μορφή	Συνδυάζεται με ADT
Enzalutamide	160 mg ημερησίως	1 φορά/ημέρα	Από του στόματος	Ναι
Apalutamide	240 mg ημερησίως	1 φορά/ημέρα	Από του στόματος	Ναι
Darolutamide	600 mg δύο φορές/ημέρα	2 φορές/ημέρα (με φαγητό)	Από του στόματος	Ναι
Abiraterone acetate	1000 mg ημερησίως	1 φορά/ημέρα (νηστικός)	Από του στόματος	Ναι (με πρεδνιζόνη 5 mg BID)

Άλλες Θεραπείες για Μεταστατικό Καρκίνο του Προστάτη – Μονοθεραπείες και Συνδυασμοί

Φάρμακο ή Συνδυασμός	Δόση	Συχνότητα	Οδός Χορήγησης
Docetaxel	75 mg/m^2	Κάθε 3 εβδομάδες (q3w)	IV
Cabazitaxel	20–25 mg/m^2	Κάθε 3 εβδομάδες	IV
Olaparib	300 mg x2	Καθημερινά (BID)	PO
Niraparib + Abiraterone	Niraparib 200 mg + Abiraterone 1000 mg + πρεδνιζόνη	Niraparib 1x + abiraterone 1x ημερησίως	PO
Talazoparib + Enzalutamide	Talazoparib 0.5 mg + Enzalutamide 160 mg	Ημερησίως	PO
Pluvicto (^{177}Lu-PSMA-617)	7.4 GBq (200 mCi)	Κάθε 6 εβδομάδες × 6	IV radionuclide
Radium-223 dichloride	55 kBq/kg ανά δόση	Κάθε 4 εβδομάδες × 6 δόσεις	
Strontium-89 chloride	148 MBq (4 mCi)	Εφάπαξ	
Samarium-153 lexidronam	37 MBq/kg (~1 mCi/kg)	Εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενα	
Estramustine phosphate	280 mg 3 φορές/ημέρα (συνήθως 280–560 mg BID–TID)	Καθημερινά	Από του στόματος

Φάρμακο ή Συνδυασμός	Δόση	Συχνότητα	Οδός Χορήγησης
Dexamethasone	0.5–8 mg/ημέρα	Ημερησίως ή PRN	PO ή IV
Vinorelbine	25–30 mg/m²	1x/εβδομάδα ή q3w	IV

Αντιοστεολυτικά / Οστεοενισχυτικά για Καρκίνο Προστάτη

Φάρμακο	Κατηγορία	Δόση	Συχνότητα	Οδός Χορήγησης	Ενδείξεις / Σχόλια
Zoledronic acid	Διφωσφονικό	4 mg	Κάθε 4 εβδομάδες	Ενδοφλέβια (IV)	*Για πρόληψη skeletal-related events (SREs) σε mCRPC με οστικές μεταστάσεις*
Zoledronic acid	Διφωσφονικό	5mg	1 φορά / έτος	Ενδοφλέβια (IV)	*Για οστεοπόρωση σε άνδρες υπό ADT ή μετά από κάταγμα ισχίου*
Denosumab	Αντίσωμα κατά RANKL	120 mg	Κάθε 4 εβδομάδες	Υποδόρια (SC)	*Εγκεκριμένο για SREs σε mCRPC. Δεν απαιτεί νεφρική προσαρμογή.*
Denosumab	Αντίσωμα κατά RANKL	60 mg	Κάθε 6 μήνες	Υποδόρια (SC)	*Για οστεοπόρωση σε άνδρες υπό ADT (ADT-induced bone loss)*
Alendronate	Διφωσφονικό (PO)	70 mg	1 φορά/εβδομάδα	Από του στόματος	*Για ADT-επαγόμενη οστεοπόρωση. Όχι για οστικές μεταστάσεις.*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45.
2. Kratzer TB, et al. Prostate cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Nov-Dec;75(6):485-497.
3. Filho AM, et al. The GLOBOCAN 2022 cancer estimates: Data sources, methods, and a snapshot of the cancer burden worldwide. Int J Cancer. 2025 Apr 1;156(7):1336-1346.
4. Fizazi K, Gillessen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol. 2023 Jun;34(6):557-563.
5. Spratt DE, et al. Prostate Cancer, Version 3.2026, NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2025 Nov;23(11):469-493. doi: 10.6004/jnccn.2025.0052.
6. Cornford P, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer-2024 Update. Part I: Screening, Diagnosis, and Local Treatment with Curative Intent. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):148-163.
7. Tilki D, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG Guidelines on Prostate Cancer. Part II-2024 Update: Treatment of Relapsing and Metastatic Prostate Cancer. Eur Urol. 2024 Aug;86(2):164-182.
8. Abratt RP, et al. Randomized phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. Ann Oncol 2004; 15: 1613
9. Machiels JP, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone refractory prostate cancer. J Clin Oncol 2008;26(32):5261-8.
10. Petrylak DP, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. N Engl J Med 2004;351(15):1513-20.
11. Saad F, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Natl Cancer Inst 2004;96(11):879-82.
12. Small EJ, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with Ketoconazole in Androgen-Independent Prostate Cancer Patients: A Phase III Trial (CALGB 9583). J Clin Oncol 2004; 22: 1025.
13. Smith MR, et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. N. Engl. J. Med. 2009; 361: 745-55
14. de Bono J, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castrationresistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, for the TROPIC Investigators, Lancet 2010; 376: 1147–54
15. de Bono JS, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. N Engl J Med. 2011 May 26;364(21):1995-2005.

16. Fizazi K. et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. Epub 2011 Feb 25.

17. Scher HI, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy". N. Engl. J. Med. 367 (13): 1187–97.

18. Sweeney C, et al: Chemohormonal Therapy in Metastatic HormoneSensitive Prostate Cancer. NEJM 2015;373:737-746.

19. Gravis G, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in noncastrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU15): a randomized, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2013; 14:149-58.

20. Beer TM, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. N Engl J Med 2014;371:424-433.

21. Ryan CJ, et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without Previous chemotherapy. NEnglJMed 2013:368:138-148. 28.

22. Smith MR, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. N Engl J Med 2018; 378:1408-1418

23. Chi K, et al., Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381:13-24

24. de Bono J, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med. 2020 May 28;382(22):2091-2102. doi: 10.1056/NEJMoa1911440. Epub 2020 Apr 28.

25. de Wit R, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 381:2506-2512

26. Hussain M, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2018; 378:2465-2474

27. Fizazi K, et al. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2019; 380:1235-1246

28. Boeve LMS, et al. Effect on survival of androgen deprivation therapy alone compared to androgen deprivation therapy combined with concurrent radiation therapy to the prostate in patients with primary bone metastatic prostate cancer in a prospective randomised clinical trial: data from the HORRAD trial. Eur Urol. 2019;75:410e418.

29. Parker CC, et al. Radiotherapy to the primary tumour for newly diagnosed, metastatic prostate cancer (STAMPEDE): a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2018;392:2353e2366.

30. Hussain M, et al. Intermittent versus Continuous Androgen Deprivation in Prostate Cancer. N Engl J Med 2013; 368:1314-132

31. Smith M, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone Sensitive Prostate Cancer. N Engl J Med 2022; 386:1132-1142

32. Fizazi K, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2 × 2 factorial design. Lancet 2002; 399:1695-1707

33. Sartor O, et al. Lutetium-177–PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. N Engl J Med 2021; 385:1091-1103

34. Eisenberger M, et al. Phase III Study Comparing a Reduced Dose of Cabazitaxel (20 mg/m2) and the Currently Approved Dose (25 mg/m2) in Postdocetaxel Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer-PROSELICA. J Clin Oncol 2017 Oct 1;35(28):3198-3206

35. Saad F, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2023 Oct;24(10):1094-1108.

36. Agarwal N, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jul 22;402(10398):291-303.

37. Saad F, et al. Darolutamide in Combination With Androgen-Deprivation Therapy in Patients With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer From the Phase III ARANOTE Trial. J Clin Oncol. 2024 Dec 20;42(36):4271-4281.

38. Agarwal N, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023 Jul 22;402(10398):291-303.

39. Agarwal N, et al, Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. Lancet. 2025 Aug 2;406(10502):447-460

40. Attard G, et al. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med. 2025 Oct 7. doi: 10.1038/s41591-025-03961-8.

41. Chi KN, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate plus Prednisone in Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final Overall Survival Analysis for the Phase 3 MAGNITUDE Trial. Eur Urol Oncol. 2025 Aug;8(4):986-998.

10. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ

C62 C62.0 C62.1 C62.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του όρχεως αποτελεί τον συχνότερο συμπαγή όγκο σε άντρες ηλικίας 20- 35 ετών. Είναι από τα πλέον ιάσιμα νεοπλάσματα, με ποσοστά ίασης πάνω από 90%. Λόγω της εξαιρετικά ευνοϊκής πρόγνωσης αποτελεί μοντέλο σχεδιασμού στρατηγικών σε πληθυσμούς που ιώνται από κακοήθη νεοπλάσματα. Η ευνοϊκή αυτή πρόγνωση εξασφαλίζεται μόνο με την αυστηρή εφαρμογή των διεθνών οδηγιών, οι οποίες οδηγούν στο επιθυμητό ογκολογικό αποτέλεσμα με την ταυτόχρονη αποφυγή απώτερης τοξικότητας. Πρέπει να γίνεται προσπάθεια όλοι οι ασθενείς με καρκίνο όρχεως να αντιμετωπίζονται σε κέντρα με μεγάλη σχετική εμπειρία.

Η **διάγνωση** απαιτεί την ιστολογική επιβεβαίωση και κατάταξη του όγκου. Μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις σημαντικής δυσλειτουργίας ζωτικών οργάνων λόγω του μεταστατικού φορτίου η απειλητικών για τη ζωή επιπλοκών της νεοπλασματικής νόσου και συμβατής αύξησης των αντίστοιχων νεοπλασματικών δεικτών και ακτινολογικής εικόνας, μπορεί να γίνει έναρξη χημειοθεραπείας προ της ορχεκτομής. Στο παρόν κεφάλαιο θα αναφερθούν τα θεραπευτικά πρωτόκολλα που αφορούν όγκους από γεννητικά κύτταρα, δηλαδή αμιγές σεμίνωμα και μη σεμινωματώδεις όγκους, οι οποίοι είναι μακράν οι δύο συχνότεροι τύποι.

Η **σταδιοποίηση** της νόσου γίνεται με απεικονιστικό έλεγχο και προσδιορισμό αFP, β-hCG και LDH. Η απεικόνιση περιλαμβάνει αξονική τομογραφία θώρακος και άνω και κάτω κοιλίας. Μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου συνιστάται σε ασθενείς σε ασθενείς με νευρολογικά συμπτώματα καθώς και σε ασυμπτωματικούς ασθενείς πτωχής πρόγνωσης, οι οποίοι παρουσιάζουν υπερβολικά αυξημένες τιμές β-hCG (> 500.000) η/και πολλαπλές πνευμονικές μεταστάσεις. Τα απαραίτητα συστήματα σταδιοποίησης είναι το UICC και IGCCCG. Παρατίθενται στον πίνακα 1, το πρώτο σε μια συνοπτική μορφή, η οποία εφαρμόζεται στις σύγχρονες κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ το δεύτερο μπορεί να βρεθεί στον σύνδεσμο (https://www.eortc.org/IGCCCG-Update).

Οι **καρκινικοί δείκτες** στον ορό αFP, β-hCG και LDH μετρούνται κατά την πρωταρχική διάγνωση (πριν την ορχεκτομή) όπως επίσης επί προεγχειρητικών υψηλών τιμών, την πρώτη μετεγχειρητική ημέρα και μετά κάθε επτά ημέρες. Με βάση τον χρόνο ημίσειας ζωής, ανά εβδομάδα η αFP θα πρέπει τουλάχιστον να υποδιπλασιάζεται και η β-hCG να υποδεκαπλασιάζεται. Οι τιμές παρακολουθούνται χωρίς άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις μέχρι να φτάσουν σε φυσιολογικές τιμές, να αυξηθούν η να φθάσουν plateau παθολογικής τιμής. στις δύο τελευταίες περιπτώσεις, η **μετεγχειρητική** τιμή των καρκινικών δεικτών στον ορό (και όχι το ύψος των προεγχειρητικά μετρηθέντων καρκινικών δεικτών στον ορό) χρησιμοποιείται για την σταδιοποίηση κατά IGCCCG στους μεταστατικούς όγκους.

Σημείωση 1*: Αυξημένη τιμή αFP είναι ασύμβατη με διάγνωση αμιγούς σεμινώματος.*

Σημείωση 2*: Εμμένοντες η αυξανόμενοι καρκινικοί δείκτες μετά την ορχεκτομή υποδηλώνουν μεταστατική νόσο ακόμη και επί απουσίας απεικονιστικών ευρημάτων.*

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Σημείωση: *Τα εφαρμοζόμενα θεραπευτικά σχήματα περιγράφονται αναλυτικά στο τέλος του κεφαλαίου.*

Α. ΣΤΑΔΙΟ Ι

Α1. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΞΑΙΡΕΣΗ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ

Ορχεκτομή μέσω βουβωνικής αποκάλυψης του όρχεως είναι κατά κανόνα το πρώτο βήμα της θεραπείας και επί μεταστατικών σταδίων.

Βιοψία του ετερόπλευρου όρχεως για τον αποκλεισμό μιας νεοπλασίας βλαστικών κυττάρων in situ (απαντάται σε περίπου 9% των περιπτώσεων) οφείλει να διενεργείται σε ασθενείς, που παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης όγκου όρχεως και στο ετερόπλευρο όρχι. Ο ορισμός αυτής της ομάδας ασθενών δεν είναι ενιαίος στις παγκόσμιες κατευθυντήριες οδηγίες. Ως παράγοντες κινδύνου αναφέρονται ηλικία μικρότερη των 30 ετών, μέγεθος του ετερόπλευρου όρχεως μικρότερο των 12 ml, ιστορικό κρυψορχίας όπως επίσης και διαταραχές σπερμιογένεσης.

Διατήρηση γονιμότητας: Ήδη πριν την αρχική ορχεκτομή, αλλά το αργότερο πριν την έναρξη της χημειοθεραπείας οφείλουν να ληφθούν υπόψη οι συστάσεις για τη διασφάλιση της γονιμότητας. Στους ασθενείς με καρκίνο όρχεως οφείλει να δίνεται η δυνατότητα κρυοσυντήρησης σπέρματος πριν από την πρωταρχική θεραπεία (βουβωνική αποκάλυψη και ορχεκτομή). Σε ασθενείς με καρκίνο όρχεως και αζωοσπερμία ή απουσία ικανότητας πρόδρομης εκσπερμάτισης δύναται να λαμβάνονται σπερματοζωάρια με τη μέθοδο TESE (TEsticular Sperm Extraction), σε ιδανική περίπτωση σε συνδυασμό με την ορχεκτομή, και να κρυοσυντηρούνται.

Α2. ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ (ADJUVANT)

ΑΜΙΓΕΣ ΣΕΜΙΝΩΜΑ

Σε ασθενείς με μέγιστη διάμετρο όγκου≥ 4cm η/και διήθησης του rete testis προτείνεται η χορήγηση 1 κύκλου **carboplatin** AUC7. Σε αυτούς τους ασθενείς η παρακολούθηση παραμένει αποδεκτή εναλλακτική επιλογή. Στους ασθενείς χωρίς τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου συνιστάται μόνο η ενεργή παρακολούθηση.

ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

Σε ασθενείς με διήθηση αγγείων-λεμφαγγείων στην ιστολογική εξέταση προτείνεται η χορήγηση 1 κύκλου **BEP**. Η παρακολούθηση παραμένει αποδεκτή εναλλακτική επιλογή.

Στους ασθενείς χωρίς τον παραπάνω παράγοντα κινδύνου συνιστάται μόνο η ενεργή παρακολούθηση. Σε περιπτώσεις που δεν μπορεί να εξασφαλιστεί η συμμόρφωση με το πρόγραμμα παρακολούθησης, μπορεί να χορηγηθεί 1 κύκλος **BEP**.

Β. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ (ΣΤΑΔΙΟΥ Ι ΜΕ ΕΜΜΕΝΟΝΤΕΣ ΔΕΙΚΤΕΣ, ΙΙ ΚΑΙ ΙΙΙ)

Η αντιμετώπιση εξαρτάται από τον τύπο του καρκίνου και την στρωματοποίηση κινδύνου με βάση την κατάταξη IGCCCG (Πίνακας 2)

ΑΜΙΓΕΣ ΣΕΜΙΝΩΜΑ

- Καλής πρόγνωσης

3 κύκλοι **BEP** ή
εναλλακτικά 4 κύκλοι **EP**
για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν μπλεομυκίνη. Σε ασθενείς με στάδιο ΙΙΑ μπορεί να προταθεί και η ακτινοβολία παραορτικών και ομόπλευρων λαγονίων λεμφαδένων.

Σημείωση: *Προβληματισμός για χορήγηση μπλεομυκίνης υπάρχει σε: βαρείς καπνιστές (περιλαμβανομένων και των πρώην), ασθενείς με εμφύσημα, ασθενείς με μειωμένη διαχυτική ικανότητα.*

- Ενδιάμεσης πρόγνωσης

3 κύκλοι **BEP** ή
εναλλακτικά 4 κύκλοι **EP**
για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν μπλεομυκίνη.

- Χειρισμός μετά το πέρας της χημειοθεραπείας

Σε ασθενείς με υπολειπόμενη μάζα < 3 cm: παρακολούθηση. Σε ασθενείς με υπολειπόμενη μάζα > 3 cm: διενέργεια PET-CT μετά από 6 εβδομάδες από τη τελευταία θεραπεία. Εάν το PET-CT είναι αρνητικό ο ασθενής τίθεται σε παρακολούθηση. Σε περίπτωση που το αποτέλεσμα είναι αμφίσημο συστήνεται επανάληψη της εξέτασης μετά από 2 μήνες. Σε περίπτωση που είναι θετικό προχωρούμε σε χειρουργική εξαίρεση. Στη περίπτωση που γίνεται πλήρη εξαίρεση (R0) αλλά υπάρχουν βιώσιμα κύτταρα σεμινώματος θα χορηγούνται 2 κύκλοι **χημειοθεραπείας**.
Αν ο ασθενής έχει λάβει ήδη 4 κύκλους **BEP** προτιμάται η χορήγηση **TIP** ή **VIP.**

ΜΗ ΣΕΜΙΝΩΜΑΤΩΔΕΙΣ ΟΓΚΟΙ

- Καλής πρόγνωσης

Ασθενείς κλινικού σταδίου ΙΙΑ με αρνητικούς δείκτες μπορούν να παρακολουθηθούν με αξονική τομογραφία ανά 6 εβδομάδες ή να υποβληθούν σε βιοψία διογκωμένου λεμφαδένα ή οπισθοπεριτοναϊκό λεμφαδενικό καθαρισμό. Σε περίπτωση αύξησης των διαστάσεων ή απόδειξης νόσου, αντιμετωπίζονται όπως οι ασθενείς σταδίων ΙΙΒ-ΙΙΙ.

Η θεραπεία αυτών των ασθενών συνίσταται σε 3 κύκλους **BEP** ή εναλλακτικά 4 κύκλους **EP** για ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν μπλεομυκίνη.

Σημείωση*: Κατά την διάρκεια χορήγησης χημειοθεραπείας για μεταστατική νόσο παρακολουθούνται οι καρκινικοί δείκτες κάθε εβδομάδα στον πρώτο κύκλο (για τον αποκλεισμό παροδικής αύξησης κατά την διάρκεια του πρώτου κύκλου) και στο εξής ανά κύκλο. Σε περίπτωση αύξησης των δεικτών, πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία και να χορηγείται θεραπεία διάσωσης.*

- Ενδιάμεσης και κακής πρόγνωσης

4 κύκλοι **BEP.**

Σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν μπλεομυκίνη χορηγούνται 4 κύκλοι **VIP.**

- Χειρισμός μετά το πέρας της χημειοθεραπείας

Εφ' όσον οι δείκτες βρίσκονται εντός φυσιολογικών ορίων η σε plateau χαμηλών τιμών, υπολειπόμενη νόσος < 1 cm παρακολουθείται. Σε περίπτωση διαμέτρου ≥ 1cm, ο ασθενής πρέπει να εκτιμηθεί από πολυεπιστημονική ομάδα σε κέντρο αναφοράς για την δυνατότητα εξαίρεσης της υπολειπομένης «νόσου». Σε περίπτωση οπισθοπεριτοναϊκής νόσου προτείνεται ο ανοιχτός nerve-sparing οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός. Σε περίπτωση λαγόνιων λεμφαδένων προτείνεται η εξαίρεσή τους. Σε περίπτωση σπλαχνικών μεταστάσεων προτείνεται η εξαίρεσή τους, εφ' όσον είναι εφικτή. Εφ' όσον η εξαιρεθείσα βλάβη περιέχει μόνο νέκρωση, τεράτωμα η βιώσιμη νόσος που καταλαμβάνει < 10% του παθολογοανατομικού παρασκευάσματος, συστήνεται παρακολούθηση. Στην περίπτωση που στην βλάβη που εξαιρέθηκε υπάρχει βιώσιμη νόσος ≥ 10% , η εάν δεν επιτεύχθηκε πλήρης εξαίρεση της υπολειπόμενης νόσου, χορηγούνται 2 κύκλοι συμπληρωματικής χημειοθεραπείας με VIP. Στην τελευταία περίπτωση και εάν η αρχική βλάβη ήταν τεράτωμα που έχει υποστεί σωματική εξαλλαγή, χορηγείται χημειοθεραπεία βάσει του ιστολογικού τύπου της εξαλλαγής. Σε περίπτωση πλήρους εξαίρεσης όλων των εστιών υπολειπόμενης «νόσου» μπορεί να συσταθεί και παρακολούθηση. Σε περίπτωση πολλαπλών υπολειπόμενων πνευμονικών όζων και στους δύο πνεύμονες, συστήνεται η εξαίρεση μίας ή περισσότερων εστιών και ιστολογική ταυτοποίηση αυτών. Σε περίπτωση νέκρωσης, ο ασθενής τίθεται σε ενεργό παρακολούθηση. Αν η νόσος είναι τεράτωμα αφαιρείται και από τους δύο πνεύμονες. Σε περίπτωση βιώσιμης νόσου χορηγούνται 2 κύκλοι **VIP**.

Γ. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

Ασθενείς σε υποτροπή υπό η μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής για μεταστατική νόσο οφείλουν να ταξινομούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με το International Prognostic Factors Study Group (IGCCCG2) (Πίνακας 3).

Οι ασθενείς πολύ χαμηλού και χαμηλού κινδύνου λαμβάνουν θεραπεία με 4 κύκλους **TIP ή VeIP**.

Οι ασθενείς ενδιάμεσου υψηλού και πολύ υψηλού κινδύνου ή αυτοί που υποτροπίασαν μετά από θεραπεία διάσωσης λαμβάνουν 2-3 κύκλους **μεγαθεραπείας** με την υποστήριξη **αυτόλογης μεταμόσχευσης πρόγονων αιμοποιητικών κυττάρων** σε εξιδεικευμένο κέντρο.

Η χειρουργική εξαίρεση της υπολειπόμενης νόσου αποτελεί μέρος της θεραπείας διάσωσης και πρέπει να επιχειρείται εφ' όσον μπορεί να είναι «ριζική». Στην θεραπεία διάσωσης δεν ισχύουν κατ' ανάγκη οι περιορισμοί της χειρουργικής εξαίρεσης μετά από αρχική χημειοθεραπεία. Έτσι μπορεί να εφαρμοσθεί και όταν η νόσος δεν ανταποκρίνεται στη χημειοθεραπεία, όταν παρατηρείται αύξηση των δεικτών μετά από αρχική ανταπόκριση ή όταν έχουν εξαντληθεί οι θεραπευτικές επιλογές.

Δ. ΟΨΙΜΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Ορίζεται ως υποτροπή που εμφανίζεται μετά από παρέλευση τουλάχιστον 2 ετών μετά την 1η γραμμή θεραπείας. Το διάστημα εμφάνισης είναι μεγάλο 2-40 έτη με την πλειοψηφία τω περιπτώσεων να είναι στα 7-10 έτη. Η υποτροπή στο 60% των περιπτώσεων περιέχει το στοιχείο του τερατώματος και σε ποσοστό 23% θα έχουμε κακοήθη εξαλλαγή σε σάρκωμα ή αδενοκαρκίνωμα. Συνήθη σημεία εμφάνισης είναι το οπισθοπεριτόναιο και το μεσοθωράκιο.

- Θεραπεία: 3-4 κύκλους **TIP** ακολουθούμενη από χειρουργική εξαίρεση ορατής υπολειπόμενης νόσου σε εξιδεικευμένο κέντρο. Η μεγαθεραπεία δεν έχει θέση εδώ.

ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση καρκίνου όρχεως, UICC (τροποποιημένο)

Στάδιο	Φορτίο νόσου
I	Χωρίς λεμφαδενικές η απομακρυσμένες μεταστάσεις
II	Νόσος μόνο στους παραορτικούς η λαγόνιους λεμφαδένες
IIA	< 2cm
IIB	2cm-5cm
IIC	>5cm
III	Νόσος σε υπερδιαφραγματικούς λεμφαδένες η/και απομακρυσμένες μεταστάσεις

Πίνακας 2. Στρωματοποίηση κινδύνου με βάση την κατάταξη IGCCCG

Good prognosis	
Non-Seminoma	Seminoma
Testis/retroperitoneal primary **and** No non-pulmonary visceral metastases **and all of** AFP < 1000 ng/ml	Any primary site **and** No non-pulmonary visceral metastases **and** Normal AFP, any HCG, any LDH

HCG < 5000 iu/l (1000 ng/ml) LDH < 1.5 x upper normal limit (ULN)	
Intermediate prognosis	
Non-Seminoma	Seminoma
Testis/retroperitoneal primary **and** No non-pulmonary visceral metastases **and any of** AFP ≥ 1000 ng/ml and < 10000 ng/ml HCG ≥ 5000 iu/l and < 50000 iu/l LDH ≥ 1.5 x ULN and < 10 x ULN and	Any primary site **and** **Non-pulmonary visceral metastases** **and** Normal AFP, any HCG, any LDH
Poor prognosis	
Non-Seminoma	Seminoma
Mediastinal primary **or** **Non-pulmonary visceral metastases** **or any of** AFP ≥ 10000 ng/ml HCG ≥ 50000 iu/l LDH ≥ 10 x ULN	**No patients classified as poor prognosis**

Πίνακας 3. Ταξινόμηση κινδύνου σε πρόοδο η υποτροπή μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής, 'IGCCCG2' classification (International Prognostic Factors Study Group 2010)

Variable		**Points**		
Histology		Seminoma = **1**, Non seminoma = **0**		
Primary site		Gonadal = **0**, retroperitoneal = **1**, Mediastinum = **3**		
Response first line		CR/PRM- = **0,** PRM+ = **1**, PD = **2**		
Progression free interval		> 3 months = **0**, < 3 months = **1**		
AFP at Salvage		normal = **0**, <1000 = **1**, > 1000 = **2**		
HCG at Salvage		<1000 = **0**, >1000 = **1**		
Visceral metastases at Salvage		No NPVM = 0, Liver, bone, brain = **1**		
Patient score				
Non-Seminoma	**points**	**% patients**	**Predicted 2yr PFS**	**Predicted 3yr OS**
Low	0	15	54.3	73
Intermediate	1 or 2	50	44	57
High	3 or 4	27	27	34
Very High	5 or more	8	15	20
Seminoma				
Very Low	-1	41	75	77
Low	0	51	49	62.5
Intermediate	1 or 2	7	46	42.7

AFP, alpha fetoprotein; CR, complete remission; HCG, human chorionic gonadotrophin; NPVM, non-pulmonary visceral metastasis; PD, progressive disease; PRM-, partial remission, negative markers; PRM+ , partial remission, positive markers.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Adjuvant σεμίνωμα σταδίου I

Carboplatin AUC7 x 1 κύκλο

Adjuvant μη σεμινωματώδεις όγκοι σταδίου I

BEP x 1 κύκλο

5ήμερο: Cisplatin 20 mg/m^2 /day 1-5 & Etoposide 100 mg/m^2/day 1-5 & Bleomycin 30,000 iu d 1,8,15 q21d

3ήμερο: Cisplatin 50 mg/m^2 /day 1,2 & Etoposide 166 mg/m^2/day 1-3 & Bleomycin 30,000 iu d 1,8,15 q21d

Μεταστατική νόσος καλής πρόγνωσης

BEP (5ήμερο η 3ήμερο) x 3 κύκλους

EP x 4 κύκλους

Cisplatin 20 mg/m^2 /day 1-5 & Etoposide 100 mg/m^2/day 1-5 q21d

Μεταστατική νόσος ενδιαμέσου και κακής πρόγνωσης

BEP (5θήμερο) x 4 κύκλους

Θεραπεία σε αντένδειξη μπλεομυκίνης

VIP x 4 κύκλους

Etoposide 75 mg/m^2/d 1-5 & Ifosfamide 1.2 g/m^2 /d 1-5 & Cisplatin 20 mg/m^2 /d1-5 q21d

Θεραπεία σε αντένδειξη μπλεομυκίνης η συμπληρωματικής μετά από χειρουργική εξαίρεση υπολειπομένων μαζών μετά από BEP

VIP x 2 κύκλους

Θεραπεία διάσωσης

TIP24h

Paclitaxel 250 mg/ m^2 σε 24ωρη έγχυση d1 & Ifosfamide 1500 mg/ m^2 /day d2-5 & Cisplatin 25 mg/ m^2/day d2-5 q21d

TIP3h

Paclitaxel 175 mg/ m^2 σε 3ωρη έγχυση D1 & ifosfamide 1 g/ m^2 d1-5 & cisplatin 20 mg/m2 d1–5

VeIP

Vinblastine 0.11 mg/kg /day d1+2 & Ifosfamide 1200 mg/m^2 /day d1-5 & Cisplatin 20 mg/ m^2/day d1-5 q21d

Σημείωση 1: Σε όλα τα παραπάνω σχήματα πλην της καρμποπλατίνης συνιστάται η προφύλαξη με G-CSF

Μεγαθεραπεία (HDCT)

- **Σχήμα INDIANA UNIVERSITY**

Stem cell mobilizing: **VeIP** x 1,
followed by: **HD CE** (Carboplatin 2100 mg/m^2 over 3 days & Etoposide 2250 mg/m^2 over 3 days) x 2

- **Σχήμα MSKCC**
  Stem cell mobilizing: **TI** (Paclitaxel 200 mg/m^2 σε 24ωρη έγχυση, d1 & Ifosfamide 2000 mg/m^2, d2-4), x 2 (14 days apart),
  followed by: **HD CE** (Carboplatin AUC24 over 3 days & Etoposide 1200 mg/m^2 over 3 days) x 3

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, et al. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45. doi: 10.3322/caac.21871.
2. Litchfield K, et al. The genomic landscape of testicular germ cell tumours: from susceptibility to treatment. Nat Rev Urol 2016; 13:409.
3. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. J Clin Oncol 1997; 15:594.
4. Saxman SB, et al. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable- prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. J Clin Oncol 1998; 16:702.
5. Fein DE, Paulus JK, Mathew P. Reassessment of 4-Cycle Etoposide and Cisplatin as the Standard of Care for Good-Risk Metastatic Germ Cell Tumors. JAMA Oncol 2018; 4:1661.
6. Nichols CR, et al. Randomized comparison of cisplatin and etoposide and either bleomycin or ifosfamide in treatment of advanced disseminated germ cell tumors: an Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol 1998; 16:1287.
7. Albers P, et al. Risk factors for relapse in clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: results of the German Testicular Cancer Study Group Trial. J Clin Oncol 2003; 21:1505.
8. Masterson TA, et al. The Evolution and Technique of Nerve Sparing Retroperitoneal Lymphadenectomy. Urol Clin North Am 2015; 42:311.
9. Mead GM, et al. Randomized trials in 2466 patients with stage I seminoma: patterns of relapse and follow-up. J Natl Cancer Inst 2011; 103:241.
10. Oliver RT, et al. Randomized trial of carboplatin versus radiotherapy for stage I seminoma: mature results on relapse and contralateral testis cancer rates in MRC TE19/EORTC 30982 study (ISRCTN27163214). J Clin Oncol 2011; 29:957.
11. De Santis M, et al. 2-18fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography is a reliable predictor for viable tumor in postchemotherapy seminoma: an update of the prospective multicentric SEMPET trial. J Clin Oncol 2004; 22:1034.
12. Cullen M, et al. The 111 Study: A Single-arm, Phase 3 Trial Evaluating One Cycle of Bleomycin, Etoposide, and Cisplatin as Adjuvant Chemotherapy in High-risk, Stage 1 Nonseminomatous or Combined Germ Cell Tumours of the Testis. Eur Urol 2020; 77:344.

13. Ehrlich Y, et al. Long-term follow-up of Cisplatin combination chemotherapy in patients with disseminated nonseminomatous germ cell tumors: is a postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection needed after complete remission? J Clin Oncol 2010; 28:531.

14. Chung PW, Bedard P. Stage II seminomas and nonseminomas. Hematol Oncol Clin North Am 2011; 237 25:529.

15. Saxman SB, et al. LH. Long-term follow-up of a phase III study of three versus four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin in favorable- prognosis germ-cell tumors: the Indian University experience. J Clin Oncol 1998; 16:702.

16. Daugaard G, et al. A randomized phase III study comparing standard dose BEP with sequential high-dose cisplatin, etoposide, and ifosfamide (VIP) plus stem-cell support in males with poor- prognosis germ-cell cancer. An intergroup study of EORTC, GTCSG, and Grupo Germinal (EORTC 30974). Ann Oncol 2011; 22:1054.

17. Fizazi K, et al. Personalised chemotherapy based on tumour marker decline in poor prognosis germ-cell tumours (GETUG 13): a phase 3, multicentre, randomised trial. Lancet Oncol 2014; 15:1442.

18. Cathomas R, et al. Questioning the Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for Residual Lesions After Chemotherapy for Metastatic Seminoma: Results of an International Global Germ Cell Cancer Group Registry. J Clin Oncol 2018; :JCO1800210.

19. Bosl GJ, Motzer RJ. Weighing risks and benefits of postchemotherapy retroperitoneal lymph node dissection: not so easy. J Clin Oncol 2010; 28:519.

20. Paffenholz P, et al.. Diagnosis and management of the growing teratoma syndrome: A single-center experience and review of the literature. Urol Oncol 2018; 36:529.e23.

21. Hartmann JT, et al. Comparison of histological results from the resection of residual masses at different sites after chemotherapy for metastatic non-seminomatous germ cell tumours. Eur J Cancer 1997; 33:843.

22. Kondagunta GV, et al. Combination of paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin is an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors. J Clin Oncol 2005; 23:6549.

23. Loehrer PJ Sr, et al. Vinblastine plus ifosfamide plus cisplatin as initial salvage therapy in recurrent germ cell tumor. J Clin Oncol 1998; 16:2500.

24. Gilligan TD, et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline on uses of serum tumor markers in adult males with germ cell tumors. J Clin Oncol 2010; 28:3388

25. De Giorgi U, et al. Second-line high-dose chemotherapy in patients with mediastinal and retroperitoneal primary non-seminomatous germ cell tumors: the EBMT experience. Ann Oncol 2005; 16:146.

26. Adra N, et al. High-Dose Chemotherapy and Autologous Peripheral-Blood StemCell Transplantation for Relapsed Metastatic Germ Cell Tumors: The Indiana University Experience.JClinOncol 2017; 35:10

27. International Prognostic Factors Study Group, Lorch A, et al. Prognostic factors in patients with metastatic germ cell tumors who experienced treatment failure with cisplatin-based first-line chemotherapy. J Clin Oncol 2010; 28:4906.

28. Nicolai N, et al. Long-term results of a combination of paclitaxel, cisplatin and gemcitabine for salvage therapy in male germ-cell tumours. BJU Int 2009; 104:340.

29. Einhorn LH, et al. Phase II study of paclitaxel plus gemcitabine salvage chemotherapy for germ cell tumors after progression following high-dose chemotherapy with tandem transplant. J Clin Oncol 2007; 25:513

30. Kollmannsberger C, et al. Combination chemotherapy withgemcitabine plus oxaliplatin in patients with intensively pretreated or refractory germ cell cancer: a study of the German Testicular Cancer Study Group. J Clin Oncol 2004; 22:108.

31. Lorch A, et al. Sequential versus single high-dose chemotherapy in patients with relapsed or refractory germ cell tumors: long-term results of a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2012; 30:800.

32. Feldman DR, et al. Brain Metastases in Patients With Germ Cell Tumors: Prognostic Factors and Treatment Options--An Analysis From the Global Germ Cell Cancer Group. J Clin Oncol 2016; 34:345.

33. Bedano PM, et al. Phase II study of cisplatin plus epirubicin salvage chemotherapy in refractory germ cell tumors. J Clin Oncol 2006; 24:5403.

34. Hanna NH, Einhorn LH. Testicular cancer--discoveries and updates. N Engl J Med. 2014 Nov 20;371(21):2005

35. O'Shaughnessy MJ, et al. Late Relapse of Testicular Germ Cell Tumors. Urol Clin North Am. 2015 Aug;42(3):359-68

36. Oldenburg J, et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; EURACAN. Testicular seminoma and non-seminoma: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Apr;33(4):362-375.

37. Beyer J, et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Survival and New Prognosticators in Metastatic Seminoma: Results From the IGCCCG-Update Consortium. J Clin Oncol. 2021 May 10;39(14):1553-1562.

38. Gillessen S, et al. International Germ Cell Cancer Classification Update Consortium. Predicting Outcomes in Men With Metastatic Nonseminomatous Germ Cell Tumors (NSGCT): Results From the IGCCCG Update Consortium. J Clin Oncol. 2021 May 10;39(14):1563-1574.

39. Mead GM, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. Br J Cancer 2005; 93: 178 – 184

40. Gilligan T, et al. NCCN Guidelines® Insights: Testicular Cancer, Version 2.2025. J Natl Compr Canc Netw. 2025 Apr;23(4):e250018.

41. nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf

11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

C64

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κακοήθεις όγκοι του νεφρού, αποτελούν το 3,8% περίπου των νεοπλασιών των ενηλίκων. Υπάρχει παγκόσμια αύξηση της συχνότητας, που φτάνει το 2% ετησίως. Η εμφάνιση στους άνδρες είναι διπλάσια από αυτή στις γυναίκες, ενώ η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 64 έτη. Παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού, είναι: το κάπνισμα, η παχυσαρκία, η αστική ζωή, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου νεφρού, γενετικά σύνδρομα (νόσος Von Hippel-Lindau, σύνδρομο Birt-Hogg-Dubé, HLRCC). Περίπου 90% των όγκων νεφρού είναι νεφροκυτταρικά καρκινώματα (80% των οποίων είναι διαυγοκυτταρικά νεοπλάσματα ενώ άλλοι λιγότερο συχνοί ιστολογικοί τύποι, περιλαμβάνουν τα θηλώδη, τα χρωμόφοβα, τους όγκους εκ διαμετάθεσης και τους όγκους Bellini - αθροιστικών σωληναρίων) και σπανιότερα όγκοι από μεταβατικό επιθήλιο (εξορμούν από την νεφρική πύελο) ή ακόμα σπανιότερα νεφροβλαστώματα (ή όγκοι του Wilms), λεμφώματα, σαρκώματα, ρενινώματα, αιμαγγειοπερικυττώματα κ.ά.

Α. ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

1. Η κύρια θεραπεία είναι η **χειρουργική (νεφρεκτομή)**. Σε όγκους Τ1 και Τ2 προτιμάται η ελάχιστη παρεμβατική προσέγγιση. Παρόλα αυτά, σε τοπικά προχωρημένη νόσο (cT3, cT4) η ανοιχτή νεφρεκτομή παραμένει η μέθοδος επιλογής, αν και κατά περίπτωση αξιολογείται η χρήση λαπαροσκοπικής ή ρομποτικής προσέγγισης.

2. Μερική νεφρεκτομή συστήνεται σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως:

- **a.** Σε όγκους <4 cm
- **b.** Σε απουσία του άλλου νεφρού, νεφρική ανεπάρκεια, αμφοτερόπλευρες νεφρικές μάζες, οικογενή καρκίνο νεφρού.

3. *Συμπληρωματική χημειοθεραπεία δε συστήνεται,* λόγω αρνητικών αποτελεσμάτων σε μελέτες τυχαίας κατανομής ασθενών.

4. Επικουρική ανοσοθεραπεία με Pembrolizumab, μπορεί, να εφαρμοστεί σε ασθενείς ενδιάμεσου-υψηλού και υψηλού ρίσκου επανεμφάνισης (όπως αυτό ορίζεται στα κριτήρια της μελέτης KN-564), μετά και τα ανανεωμένα δεδομένα της μελέτης σχετικά με το όφελος στη ολική επιβίωση (Πίνακας 1).

Σχετικά με τους M1 NED ασθενείς, η KN-564 έδειξε όφελος σε DFS & συνολική επιβίωση. Παρόλα αυτά πρέπει να λάβουμε υπόψη μας τον μικρό αριθμό ασθενών αυτής της κατηγορίας. Πρόκειται για ιδιαίτερα εξατομικευμένη απόφαση. Από την άλλη πλευρά, η συστηματική θεραπεία με PD-1 βασιζόμενο μηχανισμό δράσης θεωρείται η απαιτητή θεραπευτική προσέγγιση για τον πληθυσμό εκείνο που υποτροπιάζει εντός έτους από την νεφρεκτομή.

Η αγωγή θα πρέπει να ξεκινήσει εντός 12 εβδομάδων από τη νεφρεκτομή και εφαρμόζεται για χρονικό διάστημα ενός έτους.

Πίνακας 3: Κριτήρια κατηγοριοποίησης κινδύνου πρώιμης νόσου

Ενδιάμεσου - υψηλού κινδύνου	pT2N0M0, grade 4 **'Η** σαρκωματοειδή χαρακτηριστικά pT3N0M0 any grade
Υψηλού κινδύνου	pT4N0M0 any grade any pT, N+ve, M0

Δεν υπάρχουν δεδομένα επικουρικής χορήγησης σε άλλους ιστολογικούς τύπους.

Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Δυο τυχαιοποιημένες μελέτες, η SURTIME & η CARMENA προσπάθησαν να διερευνήσου τον ρόλο της κυτταρομείωσης ή/και τη σειρά της χειρουργικής θεραπείας, κατά την περίοδο των αντι-VEGFR θεραπειών. Και ενώ η SURTIME δεν είχε στατιστική ισχύ στα αποτελέσματα, η CARMENA απέδειξε πως η κυτταρομειωτική νεφρεκτομή, δε θα πρέπει να αποτελεί standard of care επιλογή σε ασθενείς με ασυμπτωματική νόσο από την πρωτοπαθή εστία και ανάγκη για συστηματική θεραπεία.

Παρ' όλα αυτά, η παρουσία μεταστατικής νόσου δεν θεωρείται αντένδειξη νεφρεκτομής. **Κυτταρομειωτική νεφρεκτομή** (επί παρουσίας σύγχρονης μεταστατικής νόσου) εν γένει ενδείκνυται πριν την έναρξη συστηματικής θεραπείας, σε ασθενείς με εξαιρετική γενική κατάσταση υγείας (ECOG PS<2), καλό προγνωστικό δείκτη νόσου, καθώς και μόνο πνευμονική μεταστατική νόσο (απουσία εγκεφαλικών και ηπατικών μεταστάσεων).

Η **μεταστασεκτομή** προτείνεται, συνήθως, με την προϋπόθεση ύπαρξης μονήρους εξαιρέσιμης μετάστασης (ιδιαίτερα επί πνευμονικής, οστικής ή εγκεφαλικής μετάστασης) και / ή εμφάνισης της μετάστασης σε χρόνο > 1 έτος από τη νεφρεκτομή.

Σημείωση: *Τα δοσολογικά σχήματα και οι τρόποι χορήγησης της συστηματικής θεραπείας για τη μεταστατική νόσο περιγράφονται αναλυτικά στην παράγραφο* ***Γ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ – ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ****.*

Β1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Για την επιλογή 1ης γραμμής θεραπείας, θα πρέπει να γίνει κατάταξη του νεοπλάσματος σε μια από τις παρακάτω τρεις (3) κατηγορίες με βάση τα IMDC κριτήρια

Πίνακας 4: International Metastatic RCC Database Consortium (Κριτήρια Heng)

Απουσία αυτών των κριτηρίων, συσχετίζεται με **καλή πρόγνωση** Παρουσία ενός ή δυο κριτηρίων, συσχετίζεται με **ενδιάμεση πρόγνωση** Παρουσία τριών ή παραπάνω κριτηρίων, συσχετίζεται με **πτωχή πρόγνωση**
Επίπεδα αιμοσφαιρίνης < από το κατώτερο φυσιολογικό όριο
Διορθωμένα επίπεδα ασβεστίου ορού > ανώτερο φυσιολογικό όριο
Διάστημα μεταξύ διάγνωσης καρκίνου νεφρού και έναρξης συστηματικής θεραπείας, μικρότερο του ενός έτους.
Βαθμολογία στην κλίμακα Karnofsky (-PS) ≤ 80 %
Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων > από το ανώτερο φυσιολογικό όριο Αιμοπετάλια > από το ανώτερο φυσιολογικό όριο

Θεραπευτικές επιλογές στην 1η γραμμή

- **Nivolumab + Ipilimumab** (κατηγορία 1A & 1C βάσει ESMO guidelines). Η ένδειξη 1A αφορά τους ασθενείς ενδιάμεσης και πτωχής πρόγνωσης ενώ η ένδειξη 1C τους ασθενείς καλής πρόγνωσης. Σχετικά με την ανανεωμένη ένδειξη για τους ασθενείς καλής πρόγνωσης:
  * Πρόσφατα δημοσιευμένα αποτελέσματα OS για αυτή την κατηγορία ασθενών
  ** ORR & PFS ήταν υπέρ του control arm αλλά τα ποσοστά πλήρους απεικονιστικής ανταπόκρισης & διάρκειας ανταπόκρισης ήταν σαφώς υπέρ του συνδυασμού
- **Cabozantinib + Nivolumab** (κατηγόρια 1A βάσει ESMO guidelines) για όλες τις κατηγορίες ασθενών
- **Lenvatinib + Pembrolizumab** (κατηγορία 1A βάσει ESMO guidelines) για όλες τις κατηγορίες ασθενών
- **Axitinib + Pembrolizumab** (κατηγόρια 1A βάσει ESMO guidelines) για όλες τις κατηγορίες ασθενών
- **Sunitinib ή Pazopanib** (κατηγορία 1C βάσει ESMO guidelines) ή **Tivozanib** (κατηγορία 2B βάσει ESMO guidelines) για ασθενείς καλής πρόγνωσης
- **Cabozantinib** (κατηγορία 2A) για ασθενείς ενδιάμεσης και πτωχής πρόγνωσης
- **Εντατική παρακολούθηση** για ασθενείς καλής πρόγνωσης με μικρό φορτίο νόσου και με εξατομικευμένα κριτήρια (κατηγορία 3C)
- **Υποστηρικτική αγωγή**

Σημείωση 1. *δεν υπάρχει προτιμώμενη θεραπεία μεταξύ των combos στην 1η γραμμή*

Σημείωση 2. *Μόνο θεραπείες με δεδομένα επιβίωσης μπορούν να αποτελούν σύσταση στην 1η γραμμή. Ο συνδυασμός avelumab - axitinib, αν και έχει έγκριση από τον EMA, δεν έχει δεδομένα επιβίωσης στατιστικά*

σημαντικά κάτι που επιβεβαιώθηκε και από την δημοσίευση της τελικής ανάλυσης της μελέτης JAVELIN RENAL 101. Για τον λόγο αυτό δεν συστήνεται σαν επιλογή 1ης γραμμής θεραπείας.

***Σημείωση 3**. Ο συνδυασμός **AXITINIB + TORIPALIMAB** (κατηγορία 1C βάσει ESMO guidelines) δεν έχει έγκριση ΕΜΑ μέχρι την συγγραφή του παρόντος*

***Σημείωση 4.** Η επιλογή των sunitinib, pazopanib, tivozanib & Cabozantinib σαν θεραπείες 1ης γραμμής, αφορά ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν ανοσοθεραπεία, ή αυτή δεν είναι διαθέσιμη. Σε κάθε άλλη περίπτωση θα πρέπει να επιλέγεται κάποιος από τους παραπάνω συνδυασμούς. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να υπογραμμιστεί το γεγονός πως στους ασθενείς καλής πρόγνωσης δεν υπάρχουν δεδομένα υπεροχής συνολικής επιβίωσης των συνδυασμών vs. sunitinib/pazopanib. Για τον λόγο αυτό μπορούν να χρησιμοποιηθούν σαν θεραπεία πρώτης γραμμής ανεξάρτητα από την διαθεσιμότητα της ανοσοθεραπείας.*

***Σημείωση 5.** Έχει εγκριθεί η υποδορίως χορηγούμενη μορφή (subcutaneous) του pembrolizumab σε δόση 395mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά), ως εναλλακτική επιλογή χορήγησης του pembrolizumab, για ενήλικους ασθενείς σε όλες τις ενδείξεις.*

***Σημείωση 6.** η συμμετοχή σε κλινική μελέτη θεωρείται πάντα αποδεκτή θεραπευτική επιλογή.*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Μετά τη ριζική αλλαγή στις θεραπευτικές επιλογές της 1ης γραμμής, με την έλευση της ανοσοθεραπείας και των συνδυασμών της (I/O+I/O, I/O+TKI) η επιλογή της θεραπείας στη 2η γραμμή, αποτελεί μια δύσκολη εξίσωση.

Υπάρχουν πλέον αρκετά προοπτικά δεδομένα από μελέτες με διάφορους παράγοντες στο setting της 2ης γραμμής. Θα πρέπει όμως να λάβουμε υπόψη μας την σημαντική ετερογένεια των πληθυσμών των μελετών και την επιλογή που έχει γίνει στην 1η γραμμή όταν θα πρέπει να επιλέξουμε κάποια θεραπεία.

Θεραπευτικές επιλογές 2ης γραμμής

Είναι προφανές πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιαδήποτε anti-VEGFR θεραπεία δεν έχει χρησιμοποιηθεί προηγουμένως. Από εκεί και πέρα υπάρχουν διάφορες επιλογές με διαφορετικούς βαθμούς σύστασης ανάλογα με τα δεδομένα που υποστηρίζουν την εκάστοτε επιλεχθείσα θεραπεία.

- **Cabozantinib** (IIB)
- **Axitinib, Lenvatinib + Everolimus, Pazopanib, Sunitinib, Tivozanib, Belzutifan** (όλα κατηγορίας IIIB)

Είναι προφανές πως η βέλτιστη επιλογή 2ης γραμμής θεραπείας είναι μια εντελώς εξατομικευμένη διαδικασία, που αφορά τον κάθε ασθενή ξεχωριστά και λαμβάνει τα διαθέσιμα δεδομένα των κλινικών μελετών (προοπτικών & αναδρομικών) αλλά και την γενική κατάσταση και την συννοσηρότητα του ασθενούς.

Σημείωση. *Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσεως ΙΙ έδειξε ότι σε ασθενείς με μεταστατικό ccRCC με υποτροοπη σε προηγούμενη θεραπεία με PD-1 ICIs, ο συνδυασμός* ***lenvatinib + everolimus*** *υπερείχε στατιστικά του cabozantinib (Median PFS 15.7 μήνες με lenvatinib + everolimus και 10.2 μήνες με cabozantinib [hazard ratio 0.51, 95% CI 0.29-0.89, P = 0.02].*

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 3ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Σε αυτό το στάδιο της νόσου δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα. Το πιο σημαντικό είναι η γενική κατάσταση και συννοσηρότητα του ασθενούς με κριτήριο το αν μπορεί να πάρει συστηματική θεραπεία. Υπάρχουν αποσπασματικά προοπτικά δεδομένα για αυτό τον πληθυσμό από την μελέτη RECCORD-1 και βέβαια πολύ πιο ισχυρά δεδομένα για το BELZUTIFAN από την LITESPARK-005.

Θεραπευτικές επιλογές 3ης γραμμής

- **Belzutifan** (κατηγορία ΙΒ)

  Το Belzutifan είναι ένας από του στόματος αναστολέα του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα HIF-2α με EMA έγκριση ως μονοθεραπεία σε υποτροπή της νόσου μετά από έπειτα από δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας που περιλάμβαναν έναν PD-(L)1 αναστολέα και τουλάχιστον δύο VEGF στοχευμένες θεραπείες (μελέτη LITESPARK-005). Παρόλα αυτά πρέπει να σημειωθεί πως ένα μεγάλο κομμάτι του πληθυσμού έλαβε πρακτικά το Belzutifan σαν θεραπεία 3ης & 4ης γραμμής με ότι συνεπάγεται αυτό για την θέση του στον θεραπευτικό αλγόριθμο σαν επιλογή 2ης, 3ης ή περαιτέρω γραμμής
- **Everolimus** (κατηγορία ΙΙC)
- **Οποιοδήποτε ΤΚΙ δεν έχει χρησιμοποιηθεί** σε προηγούμενες γραμμές θεραπείας (κατηγορία ΙΙΙΒ)

Β2. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΜΗ ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΟΣ

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στα μη διαυγοκυτταρικά νεφρικά καρκινώματα, εξακολουθούμε να μην έχουμε υψηλής ποιότητας δεδομένα από κλινικές μελέτες, κυρίως λόγω της σπανιότητας των εν λόγω νεοπλασμάτων αλλά και της ομαδοποίησης αυτών.

ΘΗΛΩΔΗ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ

- **Cabozantinib** (κατηγορία ΙΙΒ)
- **Sunitinib** (κατηγορία ΙΙΒ)
- **Pembrolizumab**(κατηγορία ΙΙΙΒ)
- **Cabozantinib + Nivolumab** (κατηγορία ΙΙΙΒ)
- **Lenvatinib + Pembrolizumab** (κατηγορία ΙΙΙΒ)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 2ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επόμενη γραμμή θεραπείας παρά μόνο από αναδρομικά δεδομένα ή υποαναλύσεις και χωρίς αποδεδειγμένο όφελος στην επιβίωση. Μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε κάποιο παράγοντα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί (κατηγορία IVC)

- **Cabozantinib** (κατηγορία IVC)
- **Sunitinib** (κατηγορία IVC)
- **Everolimus** (κατηγορία IVC)
- **Pembrolizumab** (κατηγορία IVC)
- **Bevacizumab + Erlotinib** σε περίπτωση συνδρόμου HLRCC

Σημείωση. *Ένα σημαντικό ποσοστό των θηλωδών καρκινωμάτων είναι MET-driven. Σε αυτή την κατηγορία υπάρχουν δεδομένα από φάσης 2 μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα του* ***savolitinib*** *(MET αναστολέας). Πρόκειται για μια θεραπευτική επιλογή biomarker directed. Θα πρέπει να τονιστεί το γεγονός πως η φάσης 3 μελέτη (SAVOIR) διεκόπη πρόωρα (για διάφορους λόγους) και ήταν αρνητική. Υπάρχουν δεδομένα από μελέτες φάσης I-II σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία αλλά περιμένουμε περαιτέρω αποτελέσματα.*

ΧΡΩΜΟΦΟΒΑ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ

Πρόκειται για νεόπλασμα με ιδιαίτερα χαμηλούς αριθμούς ασθενών στις τυχαιοποιημένες μελέτες. Οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές είναι οι εξής:

- **Sunitinib** (κατηγορία IIC)
- **Cabozantinib + Nivolumab** (κατηγορία IIIB)
- **Lenvatinib + Pembrolizumab** (κατηγορία IIB)

Σημείωση 1. *και οι δυο συνδυαστικές θεραπείες περιλάμβαναν ασθενείς με χρωμόφοβο καρκίνωμα. Η KEYNOTE B-61 είναι από τις μελέτες με τον μεγαλύτερο αριθμό χρωμόφοβων καρκινωμάτων.*

Σημείωση 2. *Υπάρχουν και οι ακόλουθες επιλογές οι οποίες όμως δεν έχουν FDA ή EMA έγκριση:* ***EVEROLIMUS*** *(κατηγορία IIC) &* ***LENVATINIB + EVEROLIMUS*** *(κατηγορία IIC)*

Σημείωση 3. *σχετικά με την* ***2η γραμμή θεραπείας*** *δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες με την επικρατούσα τακτική να είναι η* ***χρήση παραγόντων 1ης γραμμής, που δεν χρησιμοποιήθηκαν σε αυτήν*** *(κατηγορία IVC): cabozantinib, sunitinib, everolimus, pembrolizumab. Αποδεκτή επιλογή σε αυτή τη γραμμή είναι και το best supportive care (κατηγορία IVC)*

Β3. ΑΛΛΟΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ - ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Ασθενείς με όγκους των **αθροιστικών σωληναρίων ή μυελώδη καρκίνο** νεφρού μπορεί να ανταποκριθούν σε χημειοθεραπεία με συνδυασμούς αλάτων πλατίνας, ταξανών, γεμσιταμπίνης ή cabozantinib. Τα δεδομένα από sunitinib & pazopanib είναι αρκετά αδύναμα. Σε αυτούς τους ασθενείς η συμμετοχή τους σε μια κλινική μελέτη είναι μια πολύ σημαντική θεραπευτική επιλογή.

- **Χημειοθεραπεία με πλατινούχους συνδυασμούς** (κατηγορία IIIC)
- **Cabozantinib** (κατηγορία IIIC)
- **Sunitinib** Ή **Pazopanib** (κατηγορία VC)

Για ασθενείς με **Von Hippel-Lindau** σχετιζόμενο εντοπισμένο καρκίνωμα των νεφρών, αλλά και για τις άλλες εκδηλώσεις του συνδρόμου, όταν δεν μπορεί να εφαρμοσθεί χειρουργική θεραπεία, ενδείκνυται η χρήση του **Belzutifan**, ενός από του στόματος αναστολέα του επαγόμενου από την υποξία μεταγραφικού παράγοντα HIF-2α, σε αρχική δοσολογία 120 mg άπαξ ημερησίως, ανεξαρτήτως γεύματος (3x40 mg).

Β4. ΟΣΤΙΚΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις και κάθαρση κρεατινίνης > 30 mL/min, συστήνεται η χορήγηση **ζολενδρονικού οξέος** (4 mg/3-4 εβδομάδες) ή **denosumab** (αναστολέα του RANK ligand) (120 mg sq / 4 εβδομάδες).

Γ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ – ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Οι θεραπείες που έλαβαν ένδειξη στη θεραπεία τόσο της 1ης, όσο και της 2ης γραμμής του αδενοκαρκινώματος του νεφρού, εγκρίθηκαν στις παρακάτω δόσεις:

- **Sunitinib** 50 mg/ημέρα, ρο, επί 4 εβδομάδες και ακολούθως 2 εβδομάδες διακοπή
- **Pazopanib** 800 mg, ημερησίως, συνεχώς, PO
- **Sorafenib** 400 mg, 2 φορές ημερησίως, συνεχώς, PO
- **Everolimus** 10 mg/ημέρα, PO
- **Lenvatinib** 18 mg + Everolimus 5 mg ημερησίως, per os.
- **Axitinib** 5 mg, 2 φορές ημερησίως PO (με τιτλοποίηση προς τα άνω της δόσης επί απουσίας σημαντικής υπέρτασης)
- **Nivolumab** 240 mg IV κάθε 2 εβδομάδες σε διάστημα 30 λεπτών ή 480 mg κάθε 4 εβδομάδες σε διάστημα 60 λεπτών. Υποδόρια χορήγηση nivolumab 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες
- Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος **Nivolumab** είναι 3 mg/kg **σε συνδυασμό με ipilimumab** 1 mg/kg που χορηγούνται ενδοφλεβίως σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για τις πρώτες 4 δόσεις. Στη συνέχεια ακολουθεί μία δεύτερη φάση κατά την οποία χορηγείται μονοθεραπεία με nivolumab ενδοφλεβίως στη δόση των 240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή στη δόση των 480 mg κάθε 4

εβδομάδες

* Υποδόρια χορήγηση - Φάση μονοθεραπείας με Nivolumab: Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος Nivolumab είναι είτε 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες. Για τη φάση της μονοθεραπείας, η πρώτη δόση του Nivolumab θα πρέπει να χορηγείται: 3 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του ενδοφλέβιου συνδυασμού Nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 600 mg κάθε 2 εβδομάδες, ή 6 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση του ενδοφλέβιου συνδυασμού Nivolumab με ipilimumab εάν χρησιμοποιείται η δόση των 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

- **Nivolumab** 240 mg IV Q2W + **cabozantinib** 40 mg/ημέρα PO QD. Η χορήγηση του nivolumab, συνεχίζεται μέχρι μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω κλινικού οφέλους ή έως 2 έτη. Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος Nivolumab είναι είτε 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες σε συνδυασμό με 40 mg cabozantinib χορηγούμενα από στόματος κάθε ημέρα
- **Cabozantinib** 60 mg/ημέρα - PO
- **Pembrolizumab** 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, IV **και Axitinib** 5 mg από του στόματος, λαμβανόμενα δύο φορές ημερησίως (με μεσοδιάστημα 12 ωρών). *Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).*
- **Pembrolizumab** 200 mg κάθε 3 εβδομάδες, ή 400 mg κάθε 6 εβδομάδες, IV **και Lenvatinib** 20 mg άπαξ ημερησίως από του στόματος. *Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).*
- **Belzutifan** 120 mg άπαξ ημερησίως ανεξαρτήτως φαγητού (3x 40 mg tablets)

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bukavina L, Bensalah K, Bray F, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma: 2022 update. Eur Urol. 2022;82(5):529-542.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025; 75(1): 10-45. doi:10.3322/caac.21871
3. Moch H, Amin MB, Berney DM, et al. The 2022 World Health Organization classification of tumours of the urinary system and male genital organs-part A: renal, penile, and testicular tumours. Eur Urol.2022;82(5):458-468.
4. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. Lancet Oncol. 2015;16(3):293-300.
5. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. Lancet.2016;387(10032):2008-2016
6. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. N Engl J Med. 2016;375(23): 2246-2254
7. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Overall survival with adjuvant pembrolizumab in renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2024;390(15):1359-1371.
8. Pal SK, Uzzo R, Karam JA, et al. Adjuvant atezolizumab versus placebo for patients with renal cell carcinoma at increased risk of recurrence following resection (IMmotion010): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022;400(10358):1103-1116
9. Motzer RJ, Russo P, Grünwald V, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab versus placebo for localised renal cell carcinoma after nephrectomy (CheckMate 914): a double-blind, randomised, phase 3 trial. Lancet. 2023;401(10379):821-832.
10. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, et al. Belzutifan for renal cell carcinoma in von hippel-lindau disease. N Engl J Med. 2021;385(22):2036-2046
11. Srinivasan R, Iliopoulos O, Rathmell WK, et al. LBA69 Belzutifan, a HIF-2a Inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) disease-associated neoplasms: 36 months of follow-up of the phase II LITESPARK-004 study.Ann Oncol. 2022;33(suppl 7):S1433-S1434
12. Motzer R, Alekseev B, Rha SY, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(14):1289-1300.
13. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2021;384(9):829-841.

14. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020;21(12):1563-1573.

15. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. ESMO Open. 2020;5(6):e001079.

16. Yan XQ, Ye MJ, Zou Q, et al. Toripalimab plus axitinib versus sunitinib as first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: RENOTORCH, a randomized, open-label, phase III study. Ann Oncol. 2024;35(2):190-199

17. T. K. Choueiri et al., Avelumab D axitinib versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: final analysis of the phase III JAVELIN Renal 101 trial, Annals of Oncology, 2025, 36(4), 387-392

18. Motzer RJ, McDermott DF, Escudier B, et al. Conditional survival and long-term efficacy with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. Cancer . 2022;128(11):2085-2097.

19. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2018;378(14):1277-1290.

20. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2013;369(8):722-731.

21. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. J Clin Oncol. 2013;31(30):3791-3799.

22. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-124.

23. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): progression-free survival by independent review and overall survival update. Eur J Cancer . 2018;94:115-125.

24. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and safety of nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment of patients with advanced sarcomatoid renal cell carcinoma. Clin CancerRes. 2021;27(1):78-86.

25. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. J Clin Oncol. 2019;37(suppl 15):4500.

26. Motzer RJ, Choueiri TK, Powles T, et al. Nivolumab þ cabozantinib (NIVOþ CABO) versus sunitinib (SUN) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): outcomes by sarcomatoid histology and updated trial results with extended follow-up of CheckMate 9ER. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 6):308.

27. Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab in renal-cell carcinoma. N Engl J Med. 2023;388(19):1767-1778.

28. Brown JE, Royle KL, Gregory W, et al. Temporary treatment cessation versus continuation of first-line tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma (STAR): an open-label, non-inferiority, randomised, controlled, phase 2/3 trial. Lancet Oncol. 2023;24(3):213-227.

29. Grande E, Alonso-Gordoa T, Reig O, et al. Results from the INMUNOSUN-SOGUG trial: a prospective phase II study of sunitinib as a second-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint-based combination therapy. ESMO Open. 2022;7(2):100463.

30. Ornstein MC, Pal SK, Wood LS, et al. Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019;20(10):1386-1394.

31. Powles TB, Oudard S, Grunwald V, et al. 718P A phase II study of patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving pazopanib after previous checkpoint inhibitor treatment. AnnOncol. 2020;31(suppl 4):S564

32. Albiges L, Powles T, Sharma A, et al. CaboPoint: interim results from a phase 2 study of cabozantinib after checkpoint inhibitor (CPI) therapy in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). J Clin Oncol.2023;41(suppl 6):606.

33. Iacovelli R, Ciccarese C, Facchini G, et al. Cabozantinib after a previous immune checkpoint inhibitor in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective multi-institutional analysis. Target Oncol. 2020;15(4):495-501.

34. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ, et al. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. Lancet Oncol. 2020;21(1):95-104.

35. Wiele AJ, Bathala TK, Hahn AW, et al. Lenvatinib with or without everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma after immune checkpoint inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies. Oncologist. 2021;26(6):476-482.

36. Lee CH, Shah AY, Rasco D, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naive or previously treated metastatic renal cell carcinoma (Study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study.Lancet Oncol. 2021;22(7):946-958.

37. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, et al. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor

treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023;402(10397):185-195.

38. Tannir NM, Agarwal N, Porta C, et al. Efficacy and safety of telaglenastat plus cabozantinib vs placebo plus cabozantinib in patients with advanced renal cell carcinoma: the CANTATA randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2022;8(10):1411-1418.

39. Albiges L, Rini BI, Peltola K, et al. LBA88 Belzutifan versus everolimus in participants (pts) with previously treated advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): randomized open-label phase III LITESPARK-005 study. Ann Oncol. 2023;34(suppl 2):S1329-S1330.

40. Pal SK, Tangen C, Thompson IM Jr, et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial. Lancet. 2021;397(10275):695-703.

41. Armstrong AJ, Halabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. Lancet Oncol. 2016;17(3):378-388.

42. Tannir NM, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. Eur Urol. 2016;69(5): 866-874.

43. McDermott DF, Lee JL, Ziobro M, et al. Open-label, single-arm, phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. J Clin Oncol.2021;39(9):1029-1039.

44. Choueiri TK, Heng DYC, Lee JL, et al. Efficacy of savolitinib vs sunitinib in patients with MET-driven papillary renal cell carcinoma: the SAVOIR phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol. 2020;6(8):1247-1255.

45. Albiges L, Gurney H, Atduev V, et al. Pembrolizumab plus lenvatinib as first-line therapy for advanced non-clear-cell renal cell carcinoma (KEYNOTE-B61): a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2023;24(8):881-891.

46. Lee CH, Voss MH, Carlo MI, et al. Phase II trial of cabozantinib plus nivolumab in patients with non-clear-cell renal cell carcinoma and genomic correlates. J Clin Oncol. 2022;40(21):2333-2341.

47. Grünwald V, Powles T, Eto M, et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. Front Oncol. 2023;13:1223282.

48. Davis CF, Ricketts CJ, Wang M, et al. The somatic genomic landscape of chromophobe renal cell carcinoma. Cancer Cell. 2014;26(3):319-330.

49. Procopio G, Sepe P, Claps M, et al. Cabozantinib as first-line treatment in patients with metastatic collecting duct renal cell carcinoma: results of the BONSAI trial for the Italian Network for Research in Urologic-Oncology (Meet-URO 2 study). JAMA Oncol. 2022;8(6):910-913.

50. Guillaume Z, Colomba E, Thouvenin J, et al. Metastatic renal medullary and collecting duct carcinoma in the era of antiangiogenic and immune checkpoint inhibitors: a multicentric retrospective study. Cancers (Basel). 2022;14(7):1678.

51. Srinivasan R, Gurram S, Al Harthy M, et al. Results from a phase II study of bevacizumab and erlotinib in subjects with advanced hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC) or sporadic papillary renal cell cancer. J Clin Oncol. 2020;38(suppl 15):5004.

52. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al. Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. Lancet. 2005;366(9486):643-648.

53. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(9):1125-1132.

54. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, phase III, double-blind, placebo-controlled trial. Cancer. 2004;100(12):2613-2621.

55. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. J Clin Oncol. 2021;39(suppl 15):4500.

56. Powles T, Choueiri TK, Burotto M, et al. Final overall survival analysis and organ-specific target lesion assessments with two-year follow-up in CheckMate 9ER: nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for patients with advanced renal cell carcinoma. J Clin Oncol.2022;40(suppl 6):350.

57. Choueiri TK, Eto M, Motzer R, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2023; 24(3):228-238.

58. Hahn AW, Chahoud J, Skelton WP, Yuan Y, Zurita-Saavedra AJ, Kovitz C, Alhalabi O, Campbell MT, Jonasch E, Lin JK, Desai M, Santos MJMN, Hwang H, Corn PG, Msaouel P, Tannir NM. A multicenter randomized phase II trial of lenvatinib plus everolimus versus cabozantinib in patients with metastatic clear-cell RCC that progressed on PD-1 immune checkpoint inhibition (LenCabo). Ann Oncol. 2026 Feb;37(2):241-249.

12. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

C67, C67.0, C67.1, C67.2, C67.3, C67.4, C67.5, C67.6, C67.7, C67.8, C67.9, C65, C66

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι μια σχετικά συχνή νεοπλασία με ετήσια επίπτωση 30/100.000 κατοίκους. Οι άντρες παρουσιάζουν τριπλάσια συχνότητα από τις γυναίκες. Κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και η επαγγελματική έκθεση σε συγκεκριμένες χημικές ουσίες. Το 80% των ασθενών είναι άνω των 60 ετών και το 20% θα καταλήξει από τη νόσο. Κυρίαρχο ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου έχει η χειρουργική θεραπεία, αλλά σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου είναι απαραίτητες η συστηματική θεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

Περισσότεροι από 90% των ουροθηλιακών καρκίνων εντοπίζονται στην ουροδόχο κύστη, 8% ξεκινούν από την νεφρική πύελο και το υπόλοιπο 2% ξεκινούν από τον ουρητήρα ή την ουρήθρα. Η πλειονότητα των ουροθηλιακών καρκίνων αντιπροσωπεύουν νεοπλάσματα εκ μεταβατικού επιθηλίου ενώ 1,4% είναι αδενοκαρκινώματα και 1% μικροκυτταρικά καρκινώματα. Μεικτά νεοπλάσματα (εκ μεταβατικού επιθηλίου και αδενοκαρκινώματα, πλακώδη καρκινώματα, με ή χωρίς μικροθηλώδη ή σαρκοματοειδή υπότυπο) είναι συχνά και αντιμετωπίζονται ως ουροθηλιακά καρκινώματα.

Η χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται για ουροθηλιακά καρκινώματα δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για όγκους αμιγώς μη-ουροθηλιακής ιστολογίας (π.χ. αμιγή αδενοκαρκινώματα ή εκ πλακώδους επιθηλίου).

Η ενδεικνυόμενη θεραπεία μυοδιηθητικής μη-μεταστατικής νόσου ουροδόχου κύστεως είναι χειρουργική – ριζική κυστεκτομή (κυστεοπροστατεκτομή στους άνδρες και κυστεκτομή και συχνά και υστερεκτομή στις γυναίκες) με ταυτόχρονη πυελική λεμφαδενεκτομή +/- χαμηλή παρα-αορτική/παρα-κηλική λεμφαδενεκτομή, που εξασφαλίζουν εκτός της καλύτερης χειρουργικής σταδιοποίησης και καλύτερη συνολική επιβίωση και λιγότερες πυελικές υποτροπές. Συστήνεται ισχυρά η χορήγηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση την σισπλατίνη σε συνδυασμό με ανοσοθεραπεία (durvalumab) σε ασθενείς που δύνανται να λάβουν τέτοια χημειοθεραπεία.

Υπάρχουν στοιχεία για στρατηγικές διατήρησης ουροδόχου κύστεως σε επιλεγμένους ασθενείς και σε έμπειρα κέντρα με την χρήση πλήρους διουρηθρικής εκτομής ακολουθούμενης από ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία.

Ασθενείς με σημαντική συννοσηρότητα ή κακή γενική κατάσταση αντιμετωπίζονται είτε μόνο με διουρηθρική εκτομή είτε με ακτινοθεραπεία (μόνη της ή με χημειοθεραπεία).

Τα τελευταία χρόνια χορηγείται ανοσοθεραπεία στον ουροθηλιακό καρκίνο, στην μεταστατική νόσο, στην πρώτη γραμμή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (nivolumab + gemcitabine/ cisplatin ή gemcitabine/carboplatin) ή με συζεύγματα αντισώματος φαρμάκου έναντι της NECTIN-4 (pembrolizumab + enfortumab vedotin), ή ως θεραπεία διατήρησης (avelumab) μετά από ανταπόκριση σε πλατινούχο

χημειοθεραπεία, ή σε ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χημειοθεραπεία με έκφραση PD-L1 ≥ 10% (pembrolizumab, atezolizumab), ή στη δεύτερη γραμμή μετά από χημειοθεραπεία αν δεν έχουν λάβει προηγουμένως ανοσοθεραπεία (pembrolizumab, nivolumab, atezolizumab) καθώς και σαν περιεγχειρητική (durvalumab) ή επικουρική θεραπεία (nivolumab, σε ασθενείς με έκφραση PD-L1 ≥1%) σε μη-μεταστατική μυοδιηθητική νόσο.

Α. ΜΗ ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Η αρχική αντιμετώπιση της μη-μυοδιηθητικής νόσου είναι τοπική, ανάλογα με την κατάταξη των ασθενών σε ομάδες κινδύνου. Συστηματική χημειοθεραπεία δεν χορηγείται σε σωστά σταδιοποιημένους Ta και T1 όγκους (όπου - αναλόγως του σταδίου και της διαφοροποίησης του όγκου - η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ενδοκυστικά.

Το 2020 έλαβε *έγκριση από τον FDA* η χορήγηση ανοσοθεραπείας με Pembrolizumab σε ασθενείς με υψηλού ρίσκου υποτροπή in situ μη-μυοδιηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστης μετά από αποτυχία ενδοκυστικής χορήγησης Bacillus Calmette-Guerin (BCG) σε ασθενείς που δεν δύνανται ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε κυστεκτομή.

Παράλληλα, τον 9/2025 έλαβε *έγκριση από τον FDA* η χορήγηση του TAR-200 σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου, μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης με *in situ* στοιχείο, μετά από αποτυχία ενδοκυστικής χορήγησης Bacillus Calmette-Guerin (BCG), που δεν δύνανται ή δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε κυστεκτομή. Το TAR-200 είναι ένα σύστημα ενδοκυστικής απελευθέρωσης γεμσιταβίνης και η αποτελεσματικότητά του αξιολογήθηκε, για τον συγκεκριμένο πληθυσμό, στην κοόρτη 2 της μελέτης SunRISe-1, με πρωτεύον τελ ικό σημείο την πλήρη ανταπόκριση (CR).

Η χορήγηση **Pembrolizumab ή TAR-200** *σε υποτροπή in situ μη-μυοδιηθητικού καρκίνου ουροδόχου κύστεως* πρέπει να γίνεται σε επιλεγμένους ασθενείς και μετά από ειδική αιτιολόγηση χορήγησης τους. Επί του παρόντος δεν έχουν έγκριση από τον EMA.

Το **nogapendekin alfa inbakicept σε συνδυασμό με τον Βάκιλο Calmette-Guérin (BCG)** ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη μυοδιηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης που δεν ανταποκρίνεται σε θεραπεία με BCG (NMIBC) με καρκίνωμα in situ (CIS) με ή χωρίς θηλώδεις όγκους.

Θεραπεία επαγωγής:

- **nogapendekin alfa inbakicept** 400 μg, ενδοκυστικά με BCG (συνολικός όγκος 50 ml), 1 φορά/ εβδομάδα, x 6 εβδομάδες.

Ένας δεύτερος κύκλος επαγωγής (εκ νέου επαγωγή) μπορεί να χορηγηθεί στην περίπτωση υπολειπόμενου CIS +/- υψηλού βαθμού κακοήθειας Ta κατά την πρώτη αξιολόγηση μετά την επαγωγή (την εβδομάδα 12)

Θεραπεία συντήρησης:

Για ασθενείς με απουσία νόσου ή με Ta χαμηλού βαθμού κακοήθειας, συνιστάται συνέχιση της θεραπείας με **nogapendekin alfa inbakicept** σε δόση των 400 μg, χορηγούμενη ενδοκυστικά με BCG μία φορά την εβδομάδα για 3 διαδοχικές εβδομάδες τους μήνες 4, 7, 10, 13 και 19 (για ένα σύνολο 15 δόσεων).

Β. ΜΥΟΔΙΗΘΗΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Β1. ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΚΥΣΤΗΣ

Οι προϋποθέσεις για προσπάθεια διατήρησης ουροδόχου κύστεως περιλαμβάνουν:

- Ασθενείς με όγκους T2, T3a (μονήρεις T2 ή αρχόμενοι T3 όγκοι, < 6 εκ, χωρίς σχετιζόμενη υδρονέφρωση ή συνύπαρξη εκτεταμένου CIS και με καλή νεφρική λειτουργία που επιτρέπει χορήγηση Cisplatin)
- Πλήρης TURBT.

Σχήματα χημειοευαισθητοποίησης με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία

- **5-FU** 500 mg/m^2 IV (ημέρες 1-5 και 16-20) + **mitomycin C** 12 mg/m^2 IV (ημέρα 1),
  με **ταυτόχρονη RT**

- **Cisplatin** 20 mg/m^2 IV (ημέρες 1-5 ,22-26)
  συγχρόνως με ακτινοθεραπεία.
  Εναλλακτικά Cisplatin 40 mg/m^2 ανά εβδομάδα συγχρόνως με ακτινοθεραπεία. Επανέλεγχος με κυστεοσκόπηση μετά από 2-3 μήνες, λήψη βιοψιών, κυτταρολογικές.

- **Cisplatin** 100 mg/m^2 IV (ημέρες 1,22)
  συγχρόνως με ακτινοθεραπεία 1.8 Gy/ημέρα, μέχρις ολικής δόσης 40 Gy.
  Έλεγχος με κυστεοσκόπηση και επί πλήρους ύφεσης: συνέχιση του πρωτοκόλλου με άλλα 25 Gy (σύνολο 65 Gy) μαζί με ένα κύκλο **Cisplatin** 100 mg/m^2.

- **Gemcitabine** 27-40 mg/m^2 δύο φορές την εβδομάδα.

Σημείωση 1. *Σε μη πλήρη ύφεση: κυστεκτομή διάσωσης.*

Σημείωση 2. *Τα πρωτόκολλα διατήρησης αποτελούν εναλλακτική σε ασθενείς με αυξημένο χειρουργικό κίνδυνο ή που αρνούνται κυστεκτομή.* ***Χρειάζεται προηγούμενη συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς.***

Β2. ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ – ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η περιεγχειρητική συστηματική θεραπεία εφαρμόζεται σε μυοδιηθητική νόσο χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις. Μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά (νεοεπικουρικά) και μετεγχειρητικά (επικουρικά).

Ι. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

1. Περιεγχειρητική χημειο-ανοσοθεραπεία

- **Durvalumab + Cisplatin + Gemcitabine**

Durvalumab 1500 mg IV κάθε 21 ημέρες μαζί με:
Cisplatin 70 mg/m^2 IV (ημέρα 1) + Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV (ημέρες 1 και 8), ή
Cisplatin 35 mg/m^2 IV (ημέρες 1 και 8) + Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV (ημέρες και 8).
Κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους.
Ακολουθεί **κυστεκτομή** και επικουρική ανοσοθεραπεία με **durvalumab** 1500 mg IV κάθε 28 ημέρες για 8 κύκλους (φάσης III μελέτη NIAGARA).

2. Νεοεπικουρική χημειοθεραπεία

- **Cisplatin + Gemcitabine**

Cisplatin 70 mg/m^2 IV (ημέρα 1) +
Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV (ημέρες 1 και 8),
ή
Cisplatin 35 mg/m^2 IV (ημέρες 1 και 8) +
Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV (ημέρες 1 και 8).

- **Dose-dense MVAC**

Methotrexate 30 mg/m^2 IV (ημέρα 1) +
Vinblastine 3 mg/m^2 IV (ημέρα 1) +
Doxorubicin 30 mg/m^2 IV (ημέρα 1) +
Cisplatin 70 mg/m^2 IV (ημέρα 1) +
GCSF ημέρες 3-7
κάθε 14 ημέρες για 6 κύκλους

- **CMV**

Cisplatin 70 mg/m^2 IV (ημέρα 2), +
Methotrexate 30 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 8), +
Vinblastine 4 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 8),
κάθε 28 ημέρες για 3 κύκλους

- **MVAC**

Methotrexate 30 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 15, 22), +
Vinblastine 3 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 15, 22), +
Doxorubicin 30 mg/m^2 IV (ημέρα 2), +
Cisplatin 70 mg/m^2 IV (ημέρα 2),
κάθε 28 ημέρες για 3 κύκλους

- **Dose-dense GC**

Gemcitabine 2500 mg/m^2 IV +
Cisplatin 70 mg/m^2 IV +
GCSF ημέρες 4-8
κάθε 14 ημέρες για 6 κύκλους

3. Επικουρική χημειοθεραπεία

Χορηγούνται τα ίδια σχήματα με την νεο-επικουρική χημειοθεραπεία.
Σε ουροθηλιακούς καρκίνους ανωτέρου ουροποιητικού (νεφρικής πυέλου/ουρητήρα) pT3,4/pN+ μπορεί να χορηγηθεί επικουρικά:

- **Cisplatin + Gemcitabine ή Carboplatin + Gemcitabine**

Carboplatin AUC 4.5-5 IV (ημέρα 1) +
Gemcitabine 1000 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 8),
κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

Σημείωση: *Τα δεδομένα για την χορήγηση Carboplatin + Gemcitabine είναι ιδιαίτερα ασθενή*

ΙΙ. ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Nivolumab** 240 mg IV

κάθε 14 ημέρες για 1 έτος στις παρακάτω κατηγορίες:
Ασθενείς υψηλού κινδύνου (pT3, pT4, pN+) μετά την κυστεκτομή που δεν έλαβαν εισαγωγική χημειοθεραπεία και είτε είναι ακατάλληλοι για σισπλατίνη, είτε δεν επιθυμούν να λάβουν χημειοθεραπεία. Η έγκριση από τον ΕΜΑ απαιτεί ***θετική έκφραση PDL1 στα καρκινικά κύτταρα (≥1%***, *Dako 28-8*)
Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση nivolumab 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες.

Σημείωση 1. *Dose-dense MVAC προτιμάται έναντι του κλασικού MVAC βάσει κλινικών μελετών που δείχνουν ότι το ddMVAC είναι πιο αποτελεσματικό και καλύτερα ανεκτό από το κλασικό MVAC σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.*

Σημείωση 2*. Το σχήμα dose-dense GC (Gemcitabine 2500 mg/m^2, Cisplatin 70 mg/m^2 κάθε 2 εβδομάδες για 6 κύκλους) έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα σε μελέτη φάσης ΙΙ.*

Σημείωση 3. *Βάση της μελέτης GETUG-AFU V05 VESPER η χορήγηση χημειοθεραπείας με 6 κύκλους ddMVAC υπερτερεί εναντι 4 κύκλων Gemcitabine/Cisplatin, όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο υποτροπής της νόσου*

Σημείωση 4. *Δεν πρέπει να υποκαθίσταται η σισπλατίνη από καρβοπλατίνη στην εισαγωγική ή επικουρική χημειοθεραπεία στον καρκίνο της κύστης. Σε ασθενείς με οριακή νεφρική λειτουργία δύναται να χορηγηθεί Cisplatin σε μειωμένη ημερήσια δόση (είτε μέρες 1 & 2 είτε μέρες 1 &8).*

Σημείωση 5. *Η αντιμετώπιση μεικτών όγκων (ουροθηλιακά + αδενοκαρκινώματα ή εκ πλακώδους επιθηλίου) ακολουθεί τη θεραπεία των νεοπλασμάτων ουροθηλιακού τύπου.*

Γ. ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ – ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Η συστηματική θεραπεία προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου αφορά ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο (T4b) ή/και ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες (N+) ή με απομακρυσμένες μεταστάσεις (M1) (7η έκδοση AJCC). Η επιλογή της θεραπείας 1ης γραμμής γίνεται με βάση το κριτήριο καταλληλότητας για χορήγηση σισπλατίνης.. Ασθενείς ακατάλληλοι για χορήγηση σισπλατίνης μπορούν να λάβουν είτε σχήματα με βάση την καρβοπλατίνη, είτε ανοσοθεραπεία. Οι ασθενείς που λαμβάνουν 4-6 κύκλους πλατινούχου συνδυασμού και δεν έχουν πρόοδο νόσου πρέπει να συνεχίζουν θεραπεία συντήρησης με ανοσοθεραπεία με avelumab.

Δύο τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που συνέκριναν νέους θεραπευτικούς συνδυασμούς με τις συνήθεις χημειοθεραπείες στην πρώτη γραμμή προχωρημένης ή μεταστατικής νόσου ουροθηλιακού καρκινώματος (UC) παρουσίασαν θετικά αποτελέσματα για την ελεύθερη προόδου επιβίωση (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS). Η χορήγηση Enfortumab Vedotin/Pembrolizumab έναντι Γεμσιταβίνης/πλατίνας στην 1η γραμμή θεραπείας οδήγησε σε όφελος του διαστήματος ελεύθερου νόσου καθώς και συνολικής επιβίωσης. Όφελος στο PFS και OS έδειξε επίσης και ο συνδυασμός Nivolumab/Gemcitabine/Cisplatin έναντι Gemcitabine/Cisplatin στην 1η γραμμή θεραπείας.

Τα τελευταία 2 χρόνια σημειώθηκε σημαντική πρόοδος στη θεραπεία του προχωρημένου ουροθηλιακού καρκίνου, καθώς πλέον έχουν εγκριθεί από τον FDA αλλά και από τον EMA νέες στοχεύουσες θεραπείες που μπορούν να χορηγηθούν μετά από αποτυχία χημειοθεραπείας με πλατινούχο συνδυασμό και ανοσοθεραπεία.

Γ1. ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

1. **Enfortumab Vedotin + Pembrolizumab**

Enfortumab vedotin 1,25 mg/kg IV, ημέρες 1,8 (μέχρι προόδου νόσου) +
pembrolizumab 200 mg IV, ημέρα 1 (έως 35 κύκλους).
Κάθε 21 μέρες, ανεξαρτήτως καταλληλότητας για cisplatin
Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

2. **Nivolumab + Gemcitabine + Cisplatin**

Nivolumab 360 mg IV (ημέρα 1) +

Gemcitabine 1000 mg/m2 IV (ημέρες 1,8) +

Cisplatin 70 mg/m2 IV (ημέρα 1) ή dose-split 35 mg/m2 IV (ημέρες 1,8)

κάθε 21 μέρες για 6 κύκλους

και στη συνέχεια

Nivolumab 480 mg κάθε 28 ημέρες μέχρι 2 χρόνια, σε ασθενείς κατάλληλους για θεραπεία με cisplatin

Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση nivolumab 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες

3. **Cisplatin + Gemcitabine**

Cisplatin 70 mg/m^2 (ημέρα 1) IV +

Gemcitabine 1000 mg/m^2 (ημέρες 1, 8), IV

Κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους, σε ασθενείς κατάλληλους για θεραπεία με cisplatin

4. **Carboplatin + Gemcitabine**

Carboplatin AUC 4.5-5 (ημέρα 1) IV +

Gemcitabine 1000 mg/m^2 (ημέρες 1, 8), IV

Κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους , σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι για θεραπεία με cisplatin

5. **Dose-dense MVAC**

Methotrexate 30 mg/m^2 (ημέρα 1) IV +

Vinblastine 3 mg/m^2 (ημέρα 1) IV +

Doxorubicin 30 mg/m^2 (ημέρα 1) IV +

Cisplatin 70 mg/m^2 (ημέρα 1) IV +

GCSF ημέρες 3-7

Κάθε 14 ημέρες για 4-6 κύκλους, σε ασθενείς κατάλληλους για θεραπεία με cisplatin

6. **MVAC**

Methotrexate 30 mg/m^2 (ημέρες 1, 15, 22), IV +

Vinblastine 3 mg/m^2 (ημέρες 1, 15, 22), IV +

Doxorubicin 30 mg/m^2 (ημέρα 2), IV +

Cisplatin 70 mg/m^2 (ημέρα 2), IV

Κάθε 28 ημέρες, σε ασθενείς κατάλληλους για θεραπεία με cisplatin

7. **Cisplatin + Gemcitabine** 1000

Cisplatin 70 mg/m^2 (ημέρα 2), IV

Gemcitabine 1000 mg/m^2 (ημέρες 1, 8, 15)

Κάθε 28 ημέρες, σε ασθενείς κατάλληλους για θεραπεία με cisplatin

8. **Dose-dense GC**

Gemcitabine 2500 mg/m^2 +

Cisplatin 70 mg/m^2 IV + GCSF ημέρες 4-8

κάθε 14 ημέρες για 6 κύκλους

9. **Ανοσοθεραπεία 1ης γραμμής σε ασθενείς ακατάλληλους για cisplatin, που δεν έλαβαν προηγουμένως ανοσοθεραπεία**

- **Atezolizumab** (για όγκους με ***PDL1 IC>5%)***

1200 mg IV, κάθε 21 ημέρες, ημέρα 1,

[VENTANA PD-L1 (SP142)]

- **Pembrolizumab** (για όγκους με ***CPS ≥10)***

200 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες,

Ή 400 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

(Dako 22C3)

Γ2. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

- **Avelumab**

800 mg IV, κάθε 14 ημέρες

για ασθενείς πρώτης γραμμής με μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνο, των οποίων η νόσος δεν είχε εξελιχθεί μετά την ολοκλήρωση 4-6 κύκλων χημειοθεραπείας, με βάση την πλατίνα (cisplatin ή carboplatin).

Σημείωση 1. *Τα κριτήρια ακαταλληλότητας για χορήγηση σισπλατίνης είναι συγκεκριμένα, όπως ορίστηκαν από τους Galsky et al. :ECOG PS ≥2, Κάθαρση κρεατινίνης <60ml/min, σημαντική περιφερική νευροπάθεια ή διαταραχή της ακοής, καρδιακή ανεπάρκεια NYHA ≥III.*

Σημείωση 2. *Ασθενείς κατάλληλοι για σιπλατίνη πρέπει να λαμβάνουν σχήματα με σισπλατίνη και όχι καρβοπλατίνη.*

Σημείωση 3. *Ασθενείς που είναι κατάλληλοι για cisplatin και έχουν υψηλή έκφραση PD-L1 πρέπει να λάβουν enfortumab vedotin/pembrolizumab ή χημειοθεραπεία με βάση με σισπλατίνη μαζί με ανοσοθεραπεία και όχι μονοθεραπεία με ανοσοθεραπεία.*

Σημείωση 4. *Για το Atezolizumab απαιτείται έκφραση του PD-L1 ≥ 5% στα ανοσοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (IC). Η έκφραση του PD-L1 αξιολογήθηκε με το VENTANA PD-L1 (SP142) .*

Σημείωση 5. *Για το Pembrolizumab απαιτείται έκφραση του PD-L1 CPS ≥10 (Dako 22C3).*

Σημείωση 6. *Το σχήμα dose-dense GC (Gemcitabine 2500 mg/m², Cisplatin 70 mg/m² κάθε 2 εβδομάδες για 6 κύκλους) έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα και ευνοϊκότερο προφίλ τοξικότητας από το σχήμα dose-dense MVAC σε τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης ΙΙΙ, η οποία, όμως, δεν συμπλήρωσε τον προβλεπόμενο αριθμό ασθενών.*

Γ3. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΑ (2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ)

- **Pembrolizumab**

200 mg IV, ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες, **ή**

400 mg IV ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) **ή** 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά).

- **Atezolizumab**

1200 mg IV, κάθε 21 ημέρες

- **Nivolumab**

240 mg IV κάθε 14 ημέρες **ή**

480 mg IV κάθε 28 ημέρες

Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση nivolumab 600 mg κάθε 2 εβδομάδες **ή** 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες

Σημείωση 1. *Όλα τα παραπάνω ανοσοθεραπευτικά φάρμακα έχουν λάβει έγκριση από τον FDA και τον EMA για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνωμα, των οποίων η νόσος παρουσίασε πρόοδο κατά τη διάρκεια η μετά από χημειοθεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό, ή εντός 12 μηνών από τη λήψη περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας.*

Σημείωση 2*. Δεν απαιτείται έλεγχος έκφρασης PDL1 για τη χορήγηση ανοσοθεραπείας με τα παραπάνω φάρμακα για αυτή την ένδειξη (>1η γραμμή).*

Σημείωση 3. *Το Pembrolizumab είναι το μόνο φάρμακο που έχει δείξει όφελος συνολικής επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας σε μελέτη φάσης ΙΙΙ (KEYNOTE-045) ως θεραπεία δεύτερης ή μεταγενέστερης γραμμής για προχωρημένο ανθεκτικό στην πλατίνα ουροθηλιακό καρκίνωμα.*

Σημείωση 4*. Η αρχική έγκριση του Atezolizumab βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτη φάσης ΙΙ IMvigor210 με βάση τα ποσοστά ανταποκρίσεων. Ωστόσο, όταν συγκρίθηκε με χημειοθεραπεία (ταξάνες ή βινφλουνίνη) στην μελέτη φάσης ΙΙΙ IMvigor 211, δεν φάνηκε όφελος επιβίωσης. Πρόσφατα, η συγκεκριμένη έγκριση του φαρμάκου αποσύρθηκε από τον FDA.*

Σημείωση 5. *Το Nivolumab, έχει εγκριθεί με βάση τα αποτελέσματα κλινικής μελέτης φάσης ΙΙ. Επι του παρόντος δεν υπάρχει κλινική μελέτη φάσης ΙΙΙ για τη συγκεκριμένη ένδειξη.*

Γ4. ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΑ

1. Enfortumab Vedotin

1.25 mg/kg IV (ημέρες 1, 8, 15)

κάθε 28 ημέρες

2. Erdafitinib *(μεταλλάξεις ή αναδιατάξεις των FGFR)*

8 mg tab/ημέρα PO

3. Trastuzumab deruxtecan *(HER2+)* *(tumor agnostic έγκριση)*

5,4 mg/kg IV μία φορά κάθε 3 εβδομάδες

κάθε 21 ημέρες

4. Sacituzumab govitecan

10 mg/kg IV (ημέρες 1, 8,)

κάθε 21 ημέρες

Γ5. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΑ

1. Vinflunine

280-320 mg/m^2 IV

κάθε 21 ημέρες

2. Paclitaxel ή Docetaxel, μετά από ειδική αιτιολόγηση

Σημείωση 1. *Το **Enfortumab vedotin**, ενα σύζευγμα ενός αντισώματος - φαρμάκου (ADC) έναντι του μορίου προσκόλλησης Nectin-4 και ενός αναστολέα μικροσωληνίσκων εγκρίθηκε με βάση τα αποτελέσματα της κλινικής μελέτης φάσης III EV-301 που έδείξε όφελος συνολικής επιβίωσης έναντι της χημειοθεραπείας (ταξάνες ή βινφλουνίνη) σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και ανοσοθεραπεία με αναστολέα PD-1 ή PD-L1.*

Σημείωση 2. *Το **Erdafitinib**, ένας από του στόματος αναστολέας τυροσινικής κινάσης του FGFR1-4, όταν χορηγήθηκε σε μια φάσεως III κλινική μελέτη (THOR) σε ασθενείς με προχωρημένο ουροθηλιακό καρκίνο με παρουσία διαταραχών του FGFR3 ή FGFR2, έδειξε όφελος επιβίωσης και υψηλά ποσοστά αντικειμενικών ανταποκρίσεων σε σύγκριση με χημειοθεραπεία 2ης ή μεταγενέστερης γραμμής και συγκρίσιμη επιβίωση με ανοσοθεραπεία. Σε περίπτωση ανεύρεσης κάποιας μετάλλαξης ή αναδιάταξης στο γονίδιο FGFR, το Erdafitinib,*

μπορεί να χορηγηθεί μετά από αιτιολόγηση, μέχρι την πρόοδο νόσου. Το erdafitinib είναι η 1η εγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία από τον FDA και τον EMA.

***Σημείωση 3. Το Trastuzumab deruxtecan** είναι ένα ειδικά σχεδιασμένο σύμπλεγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που στοχεύει τον υποδοχέα HER2. Έλαβε έγκριση από τον Αμερικανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA) ως όγκο-αγνωστική (tumor-agnostic) θεραπεία βασιζόμενη στα αποτελέσματα υποομάδας ασθενών με θετικούς σε **HER2 όγκους με IHC 3+** από τη μελέτη Φάσης II DESTINY-PanTumor02, που συμπεριέλαβε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο. Δοσολογία: 5.4 mg/kg κάθε 21 ημέρες*

***Σημείωση 4**. Το **Sacituzumab Govitecan**, ένα σύζευγμα (ADC) έναντι του μορίου Trop-2 μαζί με έναν αναστολέα τοποισομεράσης I (SN-38) έδειξε ενθαρρυντικά ποσοστά ανταποκρίσεων σε μελέτη φάσεως II σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και ανοσοθεραπεία. Παρά το όφελος την επιβίωση ελεύθερης προόδου νόσου, δεν έδειξε όφελος στη συνολική επιβίωση.*

Γ6. ΛΟΙΠΕΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Antoni S, et al. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. Eur Urol. 2017 Jan;71(1):96-108.
2. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45.
3. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf
4. Flaig TW, et al. NCCN Guidelines® Insights: Bladder Cancer, Version 3.2024. J Natl Compr Canc Netw. 2024 May;22(4):216-225.
5. Powles T, et al. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on first-line therapy in advanced urothelial carcinoma. Ann Oncol. 2024 Jun;35(6):485-490.
6. Powles T, et al. Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2022 Mar;33(3):244-258.
7. Bajorin MF, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384:2102-2114
8. Bellmunt J, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2017 Mar 16;376(11):1015-1026.
9. Fradet Y, et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. Ann Oncol. 2019 Jun 1;30(6):970-976.
10. Balar AV, et al. Pembrolizumab monotherapy for the treatment of high-risk non-muscle-invasive bladder cancer unresponsive to BCG (KEYNOTE-057): an open-label, single-arm, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2021 Jul;22(7):919-930.
11. Pfister C, et al. Randomized Phase III Trial of Dose-dense Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin, and Cisplatin, or Gemcitabine and Cisplatin as Perioperative Chemotherapy for Patients with Muscle-invasive Bladder Cancer. Analysis of the GETUG/AFU V05 VESPER Trial Secondary Endpoints: Chemotherapy Toxicity and Pathological Responses. Eur Urol. 2021 Feb;79(2):214-221.
12. Pfister C, et al. Perioperative dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in muscle-invasive bladder cancer (VESPER): survival endpoints at 5 years in an open-label, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2024 Feb;25(2):255-264.
13. Balar AV, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2017 Jan 7;389(10064):67-76.

14. Balar AV et al, First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Nov;18(11):1483-1492. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30616-2. Epub 2017 Sep 26.

15. Galsky MD, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for Cisplatin-based chemotherapy. J Clin Oncol. 2011;29(17):2432-2438. doi:10.1200/JCO.2011.34.8433

16. Galsky MD et al., Effectiveness of Adjuvant Chemotherapy for Locally Advanced Bladder Cancer. Journal of Clinical Oncology 2016 34:8, 825-832

17. Grossman, HB, Natale, RB, Tangen, CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. N Engl J Med 2003; 349:859.

18. James ND, et al. Radiotherapy with or without chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer. N Engl J Med 2012; 366: 1477–1488.

19. Loriot Y, et al. Erdafitinib in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma. N Engl J Med 2019;381:338-348.

20. Loriot Y, et al. Erdafitinib or Chemotherapy in Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 23;389(21):1961-1971. doi: 10.1056/NEJMoa2308849. Epub 2023 Oct 21. PMID: 37870920.

21. Rosenberg JE, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. Lancet. 2016 May 7;387(10031):1909-20.

22. Rodel C, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002; 20:3061.

23. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2017 Mar;18(3):312-322.

24. Shipley WU, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol. 1998;16(11):3576-83.

25. Sternberg CN, et al: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001:19:2638-2646.

26. Von der Maase H, et al. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phaseIIIstudy. J Clin Oncol 2000; 18:306

27. Powles T, et al: k DP. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2021 Mar 25;384(12):1125-1135.

28. Tagawa ST, et al: TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients With Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. J Clin Oncol. 2021 Aug 1;39(22):2474-2485. doi: 10.1200/JCO.20.03489. Epub 2021 Apr 30. PMID: 33929895; PMCID: PMC831530

29. Powles T, et al: Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. N Engl J Med. 2024 Mar 7;390(10):875-888. doi: 10.1056/NEJMoa2312117.V

30. Van der Heijden MS, et al: Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. N Engl J Med. 2023 Nov 9;389(19):1778-1789.

31. Powles T, et al. Perioperative Durvalumab with Neoadjuvant Chemotherapy in Operable Bladder Cancer. N Engl J Med. 2024 Nov 14;391(19):1773-1786.

32. Li BT, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with solid tumours harbouring specific activating HER2 mutations (DESTINY-PanTumor01): an international, phase 2 study. Lancet Oncol. 2024 Jun;25(6):707-719.

33. Powles T, et al. Sacituzumab govitecan in advanced urothelial carcinoma: TROPiCS-04, a phase III randomized trial. Ann Oncol. 2025 May;36(5):561-571.

34. Bamias A, et al. Prospective, open-label, randomized, phase III study of two dose-dense regimens MVAC versus gemcitabine/cisplatin in patients with inoperable, metastatic or relapsed urothelial cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group study (HE 16/03). Ann Oncol. 2013 Apr;24(4):1011-7.

35. Iyer G, et al. Multicenter Prospective Phase II Trial of Neoadjuvant Dose-Dense Gemcitabine Plus Cisplatin in Patients With Muscle-Invasive Bladder Cancer. J Clin Oncol. 2018 Jul 1;36(19):1949-1956.

13. ΜΕΛΑΝΩΜΑ

C43, C43.0, C43.1, C43.2, C43.3, C43.4, C43.5, C43.6, C43.7, C43.8, C43.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το μελάνωμα έχει σημειώσει μία πολύ μεγάλη αύξηση επίπτωσης στο δυτικό κόσμο κατά τις τελευταίες δεκαετίες. Κύρια θεραπεία στα αρχικά στάδια είναι η χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και των τοπικοπεριοχικών μεταστατικών λεμφαδένων, δεν είναι όμως αρκετή από στάδιο IIb και πάνω.

Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΩΙΜΗΣ ΝΟΣΟΥ

Α1. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδείξεις κατά περίπτωση όπως αναγράφεται για κάθε φάρμακο: Στάδια IIb, IIc και III (κατά AJCC)

1. **Ipilimumab *(μόνο στάδιο III AJCC)***

Η έγκριση του είναι σε δόση 10 mg/kg x4 *(high-dose) ή 3 mg/kg* δόσεις ανά 3 εβδομάδες και μετά αναμνηστικές δόσεις ανά 3 μήνες έως 3 έτη, σε ασθενείς σταδίου III με διήθηση >1 mm σε λεμφαδένα. Είναι το μοναδικό φάρμακο με αποδεδειγμένο όφελος συνολικής επιβίωσης OS , ωστόσο χρησιμοποιείται *πλέον* σπάνια [όχι έγκριση από τον ΕΜΑ λόγω σημαντικής τοξικότητας] *ως συμπληρωματική θεραπεία, κυρίως σε ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο παρελθόν σε παράγοντα anti-PD1.*

2. **Nivolumab *(στάδια IIb/IIc, III ή σταδίου IV με πλήρως εξαιρεθείσες μεταστάσεις,*** *ανεξαρτήτως της BRAF έκφρασης)*

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ IV:
240 mg κάθε 2 εβδομάδες (ασθενείς ≥50 κιλών) ή
480 mg κάθε 4 εβδομάδες (ασθενείς ≥50 κιλών) ή
3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (σε ασθενείς <50 κιλών) ή
6 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες (σε ασθενείς <50 κιλών)
για 1 έτος σε ασθενείς από ηλικίας 12 ετών και πάνω με πλήρως εξαιρεθέν μελάνωμα σταδίου IIb/IIc, III ή σταδίου IV με πλήρως εξαιρεθείσες μεταστάσεις, ανεξαρτήτως της BRAF έκφρασης. Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση Nivolumab: 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες για 1 έτος.

3. **Pembrolizumab** (***στάδια IIb/IIc, III)***

Η έγκρισή του αφορά στη συμπληρωματική θεραπεία για ένα έτος ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω, με πλήρως εξαιρεθέν μελάνωμα σταδίου IIB, IIC ή σταδίου III, ανεξαρτήτως της BRAF έκφρασης.
ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ IV:
200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή

400 mg κάθε 6 εβδομάδες ή
2 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ) (μέχρι ένα μέγιστο των 200 mg) κάθε 3 εβδομάδες, για ασθενείς με μελάνωμα ηλικίας 12 ετών και άνω
Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: δόση 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

4. **Dabrafenib + trametinib *(στάδιο ΙΙΙ)***

Ο συνδυασμός dabrafenib και trametinib έχει λάβει έγκριση για τη συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με μελάνωμα σταδίου ΙΙΙ ***με μετάλλαξη BRAF V600***, μετά από πλήρη χειρουργική εξαίρεση της νόσου.

Σημείωση. *Η συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί μετεγχειρητικά Μετά από πλήρη εκτομή της νόσου και λεμφαδενικό καθαρισμό, εντός 12 εβδομάδων. (Στη μελέτη έγκρισης οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον διήθηση >1 mm σε λεμφαδένα-φρουρό)*

Α2. ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ασθενείς με νόσο σταδίου ΙΙΙ και θετικούς λεμφαδένες βάση ιστολογικής ή κυτταρολογικής εξέτασης έχουν όφελος ως προς το EFS από τη χορήγηση νεοεπικουρικής θεραπείας με το συνδυασμό **nivolumab/ipilimumab** (2 κύκλους) ή **pembrolizumab** (3 κύκλους) βάσει των αποτελεσμάτων δύο πρόσφατων τυχαιοποιημένων μελετών. Ασθενείς που σημειώνουν μείζονα παθολογοανατομική ανταπόκριση μετά από nivolumab/ipilimumab έχουν πολύ καλή έκβαση χωρίς επικουρική θεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι μπορούν να λάβουν αντι-PD1 θεραπεία ή dabrafenib/trametinib (BRAF+). Σε περίπτωση χορήγησης pembrolizumab νεοεπικουρικά, η θεραπεία συνεχίζεται και μετεγχειρητικά (15 κύκλοι).

Σημείωση 1. *Προς το παρόν δεν υπάρχει έγκριση από EMA ούτε FDA για καμία από τις νεοεπικουρικές θεραπείες.*

Σημείωση 2. *Η σύσταση των NCCN GUIDELINES v2.2025 αφορά σε ασθενείς με νόσο σταδίου ΙΙΙ και θετικούς λεμφαδένες βάση ιστολογικής ή κυτταρολογικής εξέτασης, για τους οποίους παρατηρήθηκε όφελος ως προς το EFS από τη χορήγηση νεοεπικουρικής θεραπείας με το συνδυασμό nivolumab/ipilimumab (2 κύκλους) ή pembrolizumab (3 κύκλους) βάσει των αποτελεσμάτων των δύο πρόσφατων τυχαιοποιημένων μελετών.*

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

<u>1η γραμμή BRAF wild-type</u>

1. **Ipilimumab** 3 mg/kg IV κάθε 3 εβδ (4 κύκλοι)

2. **Nivolumab**

Δοσολογία IV:

240 mg κάθε 2 εβδομάδες ή
480 mg κάθε 4 εβδομάδες ή
3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή
6 mg/kg κάθε 4 εβδομάδες
έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους.
Υποδόρια χορήγηση: Η συνιστώμενη δόση του ενέσιμου διαλύματος είναι είτε 600 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες.
Εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες στο σχήμα 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες, η πρώτη δόση 1200 mg πρέπει να χορηγηθεί δύο εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 600 mg. Αντιθέτως, εάν οι ασθενείς πρέπει να μεταπηδήσουν από το σχήμα 1200 mg κάθε 4 εβδομάδες στο σχήμα 600 mg κάθε 2 εβδομάδες, η πρώτη δόση 600 mg πρέπει να χορηγηθεί τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία δόση των 1200 mg.

3. **Pembrolizumab**

Δοσολογία IV:
200 mg κάθε 3 εβδομάδες ή
400 mg κάθε 6 εβδομάδες ή
2 mg/kg βάρους σώματος (ΒΣ) (μέχρι ένα μέγιστο των 200 mg) κάθε 3 εβδομάδες, για ασθενείς με μελάνωμα ηλικίας 12 ετών και άνω
έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους
Δοσολογία υποδόρια: δόση 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

4. **Nivolumab** 1 mg/kg IV **+ Ipilimumab** 3 mg/kg IV για 4 κύκλους
σαν συνδυασμός και στη συνέχεια μονοθεραπεία με Nivolumab 240 mg ανά 2 εβδομάδες, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους. (*Ο συνδυασμός θεραπείας με το μεγαλύτερο όφελος PFS, OS ανεξαρτήτως μετάλλαξης BRAF στο μεταστατικό μελάνωμα*).

5. **Nivolumab** 480 mg fixdose **+ Relatlimab** 160 mg fixdose
σε συνδυασμό σε IV χορήγηση κάθε 4 εβδομάδες έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή περαιτέρω οφέλους.

<u>2η γραμμή BRAF wild-type</u>

- **Ipilimumab** 3 mg/kg iv κάθε 3 εβδομάδες (4 κύκλοι) επί χορηγήσεως nivolumab/ pembrolzumab στην 1η γραμμή
- Επί χορηγήσεως του συνδυασμού στην 1η γραμμή, η μελέτη φάσεως II (LEAP-004) συγχορήγησης **pembrolizumab** 200 mg ανά 3 εβδομάδες **συν lenvantinib** 20 mg/d έδειξε ότι 21.4% των ασθενών είχαν αντικειμενική ανταπόκριση από ανεξάρτητη επιτροπή και διάμεση επιβίωση 13.9 μήνες.

1η /2η γραμμή BRAF θετική νόσος

Μπορεί να χορηγηθεί ανοσοθεραπεία κατά τα πρότυπα του BRAF wild-type στην 1η ή 2η γραμμή ή στοχεύουσα θεραπεία ανεξαρτήτως γραμμής:

- **Vemurafenib** σε ασθενείς των οποίων ό όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF 960 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους
- **Dabrafenib,** σε ασθενείς των οποίων ό όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF 300 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους
- **Dabrafenib + trametinib**, σε ασθενείς των οποίων ό όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, 300 mg po συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα + 2mg την ημέρα αντίστοιχα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους
- **Vemurafenib + cobimetinib** σε ασθενείς των οποίων ό όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, 960 mgpo συνολικά σε δύο δόσεις την ημέρα + 60mg την ημέρα για 3 εβδομάδες /μία εβδομάδα ανάπαυση αντίστοιχα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους
- **Encorafenib + binimetinib**, σε ασθενείς των οποίων ό όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF, 450mg συνολικά σε μία δόση την ημέρα +45mg δύο φορές την ημέρα, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους

Σημείωση 1. *Τον Ιούλιο 2020, ο FDA ενέκρινε τον συνδυασμό* ***atezolizumab και cobimetinib και vemurafenib*** *για την αντιμετώπιση του προχωρημένου BRAF V600 μεταλλαγμένου μελανώματος. Το σχήμα είναι ως εξής:*

Πριν την έναρξη του atezolizumab, οι ασθενείς θα λάβουν 1 κύκλο 28 ημερών cobimetinib 60 mg orally μία φορά την ημέρα (21 μέρες on και 7 μέρες ανάπαυση) και vemurafenib 960 mg orally δύο φορές την ημέρα, ημέρες 1-21 και vemurafenib 720 mg orally δύο φορές την ημέρα από ημέρες 22-28.

Μετά τις πρώτες 28 ημέρες, η συνιστώμενη δόση του atezolizumab είναι 840 mg σαν IV έγχυση 60 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες, έως μη αποδεκτής τοξικότητας ή μη περαιτέρω οφέλους. Οι ασθενείς συνεχίζουν να λαμβάνουν cobimetinib 60 mg orally μία φορά την ημέρα (21 μέρες on και 7 μέρες ανάπαυση) και vemurafenib 720 mg orally δύο φορές την ημέρα. [ΠΛΕΟΝ Ο ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ -ΤΡΙΠΛΕΤΑ, ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ ΜΕΤΑ ΤΗ ΔΕΥΤΕΡΗ ΓΡΑΜΜΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ)

Αν η πρώτη έγχυση του atezolizumab είναι καλά ανεκτή, όλες οι επόμενες χορηγούνται σε 30 λεπτά.

Σημείωση 2. *Από τον Δεκέμβριο του 2015, έχει λάβει έγκριση από τον EMA, το προϊόν* ***Imlygic (T-VEC)*** *για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μη εξαιρέσιμο μελάνωμα, με τοπικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις (Σταδίου IIIB, IIIC και IV M1a) χωρίς οστική, εγκεφαλική, πνευμονική ή άλλη σπλαγχνική νόσο.*

Χημειοθεραπεία, ανεξαρτήτως έκφρασης BRAF, περιορισμένης σε ύστατες γραμμές θεραπείας ή ασθενείς ακατάλληλους να λάβουν ανοσοθεραπεία ή στοχεύουσα θεραπεία.

1. DTIC

a. 250 mg/m^2/μέρα iv για 5 μέρες ή

b. 1000 mg/m^2/μέρα 1 κάθε 21 μέρες

c. 800mg/m^2 κάθε 15 μέρες

2. Temozolomide

200 mg/m^2/μέρα po για 5 μέρες

κάθε 28 μέρες

3. Interleukin-2 (υψηλές δόσεις)

720,000 IU/Kg, iv κάθε 8 ώρες, επί 14 ώσεις. Επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 9 ημερών (χρειάζεται εμπειρία και υποστήριξη από μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω υψηλής τοξικότητας)

Πρωτόκολλα χημειο-ανοσοθεραπείας με βάση τη dacarbazine ή την temozolomide (με Cisplatin, Vinblastine με ή χωρίς Interferon-α, Interleukin-2)

4. Fotemustin (***κυρίως σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις)***

100/m^2 IV μέρες 1,8,15, παύση 5 εβδομάδων και ακολούθως

ανά 21 μέρες.

5. CVD

Cisplatin 80 mg/m^2, vinblastine 8 mg/m^2, DTIC 800mg/m^2 iv

κάθε 21 μέρες.

6. Vindesine 2.5 mg/m^2 μέρα 1, IV **και DTIC** 300 mg/m^2 μέρες 1-3, IV

κάθε 21 μέρες

7. Paclitaxel 175 mg/m^2 **και Carboplatin** AUC 5-6 IV

Σημείωση 1.*: Προτροπή για συμμετοχή των ασθενών που βρίσκονται σε ύστατες γραμμές θεραπείας ή αυτών που κρίνονται ακατάλληλοι να λάβουν ανοσοθεραπεία ή στοχεύουσα θεραπεία σε πολυκεντρικές ερευνητικές μελέτες.*

Σημείωση 2. *Για τη χορήγηση TKIs απαιτείται ο έλεγχος του όγκου για την ύπαρξη μεταλλάξεων B-RAF, ειδικά τη μετάλλαξη V600E (αλλά και άλλες που βρίσκουμε σε μικρότερη συχνότητα), καθότι είναι δραστικό μόνο σε αυτή την κατηγορία ασθενών.*

Σημείωση 3. *Σε μεταστατικά μελανώματα σπλάγχνων, βλεννογόνων, παλαμών-πελμάτων ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας θα πρέπει να ελέγχεται ο όγκος για* ***μεταλλάξεις του c-kit*** *και σε ύπαρξή τους δικαιολογείται η χορήγηση* ***imatinib****. [εκτός ένδειξης]*

Σημείωση 4. *Σε ασθενείς με BRAF+ μελάνωμα η θεραπεία 1ης γραμμής με βάση τα δεδομένα κυρίως της μελέτης DREAMSEQ και δευτερευόντως της μελέτης SECOMBIT, η προτιμώμενη στις περισσότερες περιπτώσεις θεραπεία 1ης γραμμής στο μεταστατικό μελάνωμα είναι ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας και ειδικά το ipilimumab + nivolumab. Ωστόσο σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να επιλεγεί και συνδυασμός BRAF + MEK από τον ιατρό ανάλογα με το προσδοκώμενο όφελος , την ταχύτητα εξέλιξης της νόσου και την τοξικότητα της θεραπείας.*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Για όλα τα παρακάτω υποστηρίζεται η χρήση τους από όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες:

1. Cisplatin/Carboplatin
2. Vinblastine
3. Paclitaxel

4. Temozolomide
5. Pegylated Interferon α-2b
6. neoadjuvant ανοσοθεραπεία {neoadjuvant pembrolizumab ή ipilimumab + nivolumab}

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΕΙΩΣΗΣ

1. Nivolumab
2. Ipilimumab
3. Pembrolizumab
4. Dabrafenib
5. Vemurafenib
6. Dabrafenib+trametinib
7. Encorafenib+binimetinib
8. Vemurafenib +cobimetinib
9. Nivolumab+relatlimab

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΠΟΥ ΑΚΟΜΗ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΕΙΩΣΗΣ

1. T-VEC

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bottomley A, Coens C, Suciu S, et al. Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stage III Melanoma: A Phase III Randomized Controlled Trial of Health-Related Quality of Life and Symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. J Clin Oncol 2009 May 11. [Epub ahead of print]
2. Cascinelli N, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial. Lancet 2001;358:866
3. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. ClinCancerRes 2004 ;10(5):1670-7.
4. Eggermont AM, Suciu S, MacKie R, et al; EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIb/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. Lancet 1;366(9492):1189-96.
5. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. Eur J Cancer 2001;37:2147
6. Kirkwood JM, Ibrahim JG, SondakVK, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM^2-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. J Clin Oncol 2001;19:2370
7. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. Lancet 1998;351(9120):1905-10
8. Hancock BW, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. J Clin Oncol 2004;22:53
9. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. Cancer 2008;112(5):982-94
10. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. J ClinOncol 2007;25(34):5426-34
11. Khayat D, Avril MF, Auclerc G. Clinical value of the nitrosourea fotemustine in disseminated malignant melanoma: overview on 1022 patients including 144 patients with cerebral metastases. ProcAmSocClinOncol 1993

12. Pehamberger H, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. J Clin Oncol 1998;16:1425

13. Kleeberg UR, Brocker EB, LeJeune FJ. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-a to rIFN-g to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (>3 mm) or regional lymph node metastasis (EORTC 18871). Eur J Cancer 1999;35[Suppl 4]:S82

14. Pectasides D, Dafni U, BafaloukosD,etal.:Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. J ClinOncol. 2009 Feb 20;27(6):939-44. Epub 2009 Jan 12

15. Hodi FS, O'DaySJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. The New England journal of medicine. Aug 19;363(8):711-23.

16. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. The New England journal of medicine. Jun 30;364(26):2517-26.

17. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. The New England journal of medicine. Jun 30;364(26):2507-16.

18. Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. Ann Oncol 1996;7(8):827-35

19. Falkson CI, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol 1998;16:1743

20. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 1999;17(9):2745-51

21. Del Prete SA, et al. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. Cancer Treat Rep 1984;68:1403

22. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. Cancer 1989;64:2024

23. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. Cancer 2006;106(2):375-82

24. Yamaguchi M, Harada K, Ando N, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S.Marked response to imatinib mesylate in metastatic acral lentiginous melanoma on the thumb..Clin Exp Dermatol. 2010 Jun 7.

25. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac RS, Kruse A, Jagannathan J, Van den Abbeele AD, Velazquez EF, Demetri GD, Fisher DE: Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. J ClinOncol 2008;26:2046–2051

26. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC: Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. PigmentCellMelanomaRes 2008;21:492–493

27. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. J Clin Oncol 2000;18:158-166.

28. Bafaloukos D, et al. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with aadvanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2002;20:420

29. Flaherty KT, Lee SJ, SchuchterLM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts) 2010. 28:(suppl; abstr):8511.NCCNGuidelinesTMVersion

30. R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim. . Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. AnnOncol (2010) 21 (suppl 5): v194-v197.

31. M.Postow, J. Cheseney, A. Pavlick et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma .NEngl J Med 2015;372: 2006-17

32. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med 2015; 373:23.

33. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med 2015; 372:320

34. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2015; 16:375

35. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL) (Abstract LBA9000). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting

36. Duad A, Ribas A, Robert C, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 9005)

37. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med 2015; 372:2521.

38. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(5):522-530.

39. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017; 377:1824-1835.

40. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma [published online April 15, 2018]. N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.

41. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9. doi: 10.1056/NEJMoa1708539 [Epub ahead of print]

42. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med. 2012;367(18):1694-1703. doi: 10.1056/NEJMoa1210093

43. Long GV, Eroglu Z, Infante JR, et al. Five-year overall survival (OS) update from a phase II, open-label trial of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600-mutant unresectable or metastatic melanoma (MM). J Clin Oncol. 2017;35(suppl; abstr 9505).

44. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial.Lancet. 2012 Jul 28;380(9839):358-65

45. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. N Engl J Med. 2014 Nov 13;371(20):1867-7

46. McArthur GA, Chapman PB Robert C et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF(V600E) and BRAF(V600K) mutation-positive melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. Lancet Oncol. 2014 Mar;15(3):323-32

47. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N Engl J Med. 2015 Jan 22;372(4):320-30

48. Larkin J ,Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jul 2;373(1):23-34

49. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. N Engl J Med. 2015 May 21;372(21):2006-17

50. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2521-32

51. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. TalimogeneLaherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. J Clin Oncol. 2015 Sep 1;33(25):2780-8

52. Arance Fernandez AM, O'DaySJ, de la Cruz Merino L, et al: Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced melanoma that progressed on a PD-1 or PD-L1 inhibitor: Initial results of LEAP-004. ESMOVirtualCongress 2020: Abstract LBA44.

53. R.Dummer, P.Ascierto,H.Gogas et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenibolusbinimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLOMBUS) : a multicentre, open-label, randomized, phase III trial.Lancet oncology Volume 19, Issue 5, 2018,pp 1315-1327

54. R.Gutzmer, D.Stroyakovskiy, H.Gogas et al. Atezolizumab, vemurafenib and cobimetinib as first line treatment for unresectable advanced BRAF V600 mutation-positive melanoma (IMspire 150):primary analysis of the randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncology Vol 395,issue 10240,pp 1835-1844, June 13, 2020

55. Long GV, Luke JJ, Khattak M, et al. Distant metastasis-free survival with pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC melanoma: The phase 3 KEYNOTE-716 study. J Clin Oncol. 2022;40(suppl 17):LBA9500. doi:10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9500

56. Bristol Myers Squibb receives European Commission approval for LAG-3-blocking antibody combination, Opdualag (nivolumab and relatlimab), for the treatment of unresectable or metastatic melanoma with tumor cell PD-L1 expression < 1%. News release. Bristol Myers Squibb. September 16, 2022. Accessed September 20, 2022. https://bit.ly/3drhEN1

57. U.S. Food and Drug Administration approves first LAG-3-blocking antibody combination, Opdualag™ (nivolumab and relatlimab-rmbw), as treatment for patients with unresectable or metastatic melanoma. Newsrelease. BristolMeyers Squibb. March 18, 2022

58. Hussein A. Tawbi, M.D., Ph.D., Dirk Schadendorf, M.D., Evan J. Lipson, M.D. et al Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. N Engl J Med 2022;386:24-34

59. Sequential immunotherapy and targeted therapy for metastatic BRAF V600 mutated melanoma: 4-year survival and biomarkers evaluation from the phase II SECOMBIT trial

60. Paolo A. Ascierto, Milena Casula, Jenny Bulgarelli, Marina Pisano, Claudia Piccinini, Luisa Piccin, Antonio Cossu, Mario Mandalà, Pier Francesco Ferrucci, Massimo Guidoboni, Piotr Rutkowski, Virginia Ferraresi, Ana Arance, Michele Guida, Evaristo Maiello, Helen Gogas, Erika Richtig, Maria Teresa Fierro, Celeste Lebbe, Hildur Helgadottir, Paola Queirolo, Francesco Spagnolo, Marco Tucci, Michele Del Vecchio, Maria Gonzales Cao, Alessandro Marco Minisini, Sabino De Placido, Miguel F. Sanmamed, Domenico Mallardo, Miriam Paone, Maria Grazia Vitale, Ignacio Melero, Antonio M. Grimaldi, Diana Giannarelli, Reinhard Dummer, Vanna Chiarion Sileni & Giuseppe Palmieri Nature Communications volume 15, Article number: 146 (2024)

61. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial—ECOG-ACRIN EA6134 Authors: Michael B. Atkins, MD https://orcid.org/0000-0003-3901-9924 Mba41@georgetown.edu, Sandra J. Lee, ScD

https://orcid.org/0000-0002-8626-639X, Bartosz Chmielowski, MD https://orcid.org/0000-0002-2374-3320, Ahmad A. Tarhini, MD, PhD https://orcid.org/0000-0002-3193-9702, Gary I. Cohen, MD https://orcid.org/0000-0001-7510-8559, Thach-Giao Truong, MD https://orcid.org/0000-0002-6774-2557, Helen H. Moon, MD, … SHOW ALL …, and John M. Kirkwood, MD https://orcid.org/0000-0002-3570-4476AUTHORS INFO & AFFILIATIONS Publication: Journal of Clinical Oncology Volume 41, Number 2

62. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant -adjuvant or adjuvant only pembrolizumab in advanced melanoma. N Engl J Med 2023;388:813-823.

63. Reijers ILM, Menzies AM, van Akkooi ACJ, et al. Personalized response-directed surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab and nivolumab in high-risk stage III melanoma: the PRADO trial. Nat Med 2022;28:1178-1188.

64. Tetzlaff MT, Messina JL, Stein JE, et al. Pathological assessment of resection specimens after neoadjuvant therapy for metastatic melanoma. Ann Oncol 2018;29:1861- 1868.

65. Tetzlaff MT, Adhikari C, Lo S, et al. Histopathological features of complete pathological response predict recurrence-free survival following neoadjuvant targeted therapy for metastatic melanoma. Ann Oncol 2020;31:1569-1579.

66. Rawson RV, Adhikari C, Bierman C, et al. Pathological response and tumour bed histopathological features correlate with survival following neoadjuvant immunotherapy in stage III melanoma. Ann Oncol 2021;32:766-777.

67. Amaria RN, Menzies AM, Burton EM, et al. Neoadjuvant systemic therapy in melanoma: recommendations of the International Neoadjuvant Melanoma Consortium. Lancet Oncol 2019;20:e378-e389.

68. Sharon CE, Tortorello GN, Ma KL, et al. Long-term outcomes to neoadjuvant pembrolizumab based on pathological response for patients with resectable stage III/IV cutaneous melanoma. Ann Oncol 2023;34:806-812.

69. Blank CU, Reijers L, Saw RPM, et al. Survival data of PRADO: a phase 2 study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma [abstract]. J Clin Oncol 2022;40(Suppl): Abstract 9501.

70. Versluis JM, Menzies AM, Sikorska K, et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACINneo trials. Ann Oncol 2023;34:420-430.

71. Dummer R, Gyorki DE, Hyngstrom J, et al. Neoadjuvant talimogene laherparepvec plus surgery versus surgery alone for resectable stage IIIB-IVM1a melanoma: a randomized, open-label, phase 2 trial. Nat Med 2021;27:1789-1796.

72. Amaria RN, Postow M, Burton EM, et al. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. Nature 2022;611:155-160. Erratum in: Nature 2023;615:E23.

73. Amaria RN, Reddy SM, Tawbi HA, et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk (resectable melanoma. Nat Med 2018;24:1649-1654. Erratum in: Nat Med. 2018;24:1941-1942.

74. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet Oncol 2018;19:181-193.

75. Reijers ILM, Menzies AM, Versluis JM, et al. The impact of response-directed surgery and adjuvant therapy on long-term survival after neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in stage III melanoma: Three-year data of PRADO and OpACIN-neo [abstract]. J Clin Oncol 2023;41(Suppl): Abstract 101.

76. Bhave P, Hong A, Lo SN, et al. Efficacy and toxicity of adjuvant radiotherapy in recurrent melanoma after adjuvant immunotherapy. J Immunother Cancer 2023;11(3):e006629.

77. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial John M. Kirkwood, Michele Del Vecchio, Jeffrey Weber, Christoph Hoeller, Jean-Jacques Grob, Peter Mohr, Carmen Loquai, Caroline Dutriaux, Vanna Chiarion-Sileni, Jacek Mackiewicz, Piotr Rutkowski, Petr Arenberger, Gaelle Quereux, Tarek M. Meniawy, Paolo A. Ascierto, Alexander M. Menzies, Piyush Durani, Maurice Lobo, Federico Campigotto, Brian Gastman & Georgina V. Long.Nature Medicine volume 29, pages2835–2843 (2023)

78. Blank CU, Lucas MW, Scolyer RA, et al. Neoadjuvant Nivolumab and Ipilimumab in Resectable Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2024 Nov 7;391(18):1696-1708. doi: 10.1056/NEJMoa2402604.

79. Patel SP, Othus M, Chen Y, et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. N Engl J Med. 2023 Mar 2;388(9):813-823.

14. ΜΗ ΜΕΛΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

C44 C44.0 C44.1 C44.2 C44.3 C44.4 C44.5 C44.6 C44.7 C44.8 C44.9

Α. ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

Το πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος (cutaneoussquamouscellcarcinoma, CSCC) είναι ένας από τους συχνότερα διαγνωσμένους καρκίνους του δέρματος. Το 70% - 90% των περιστατικών CSCC εμφανίζεται στην κεφαλή και τον αυχένα [1-3]. Ο κίνδυνος ανάπτυξης CSCC αυξάνεται με την ηλικία και στα δύο φύλα, με μέση ηλικία εμφάνισης το μέσο της δεκαετίας των 60 – 70 ετών, ενώ η μέση ηλικία των προχωρημένων περιστατικών κυμαίνεται μεταξύ 70 και 78 ετών [4-7]. Επίσης, οι άνδρες έχουν αυξημένο κίνδυνο CSCC [6]. Όταν λαμβάνονται υπ'όψιν μόνο οι διηθητικές μορφές του, το CSCC αποτελεί τον δεύτερο συχνότερο τύπο μη μελανοκυτταρικού καρκίνου του δέρματος και αντιστοιχεί στο 20% του συνόλου όλων των δερματικών κακοηθειών [8].

Παρόλο που η πρόγνωση για την πλειοψηφία των ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα του δέρματος είναι καλή, εφόσον η διάγνωση πραγματοποιηθεί σε πρώιμο στάδιο, σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολο να αντιμετωπιστεί [9-12]. Το προχωρημένο CSCC περιλαμβάνει ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο και ασθενείς με μεταστατική νόσο.

Για τους ασθενείς με προχωρημένο (μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο) CSCC δεν υπήρχε μέχρι πρόσφατα καθιερωμένη θεραπεία (standard of care) ή εγκεκριμένες συστηματικές θεραπείες. Στην κλινική πράξη, πολλοί χημειοθεραπευτικοί παράγοντες ή στοχευμένες θεραπείες είχαν χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με βραχείας διάρκειας αποτελεσματικότητα και τοξικότητα [13-19].

Με βάση την εγκεκριμένη του ένδειξη του **Cemiplimab**, αποτελεί την πρώτη και μοναδική εγκεκριμένη στοχευμένη θεραπεία στην Ευρώπη για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του μεταστατικού ή τοπικά προχωρημένου πλακώδους καρκινώματος του δέρματος σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση (19-26). Το cemiplimab είναι ένα πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης G4 (IgG4) το οποίο προσδένεται στον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου-1 (PD-1) και αναστέλλει την αλληλεπίδρασή της με τους συνδέτες PD-L1 και PD-L2. Η πρόσδεση της PD-1 στους συνδέτες PD-L1 και PD-L2, οδηγεί σε αναστολή της λειτουργίας των Τ-κυττάρων, όπως είναι ο πολλαπλασιασμός, η έκκριση κυτοκινών και η κυτταροτοξική δραστηριότητα [20].

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε ασθενείς με mCSCC (λεμφαδενικές ή απομακρυσμένες μεταστάσεις) ή laCSCC, οι οποίοι δεν ήταν υποψήφιοι για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, που έχουν στόχο την ίαση, μελετήθηκαν στην κλινική δοκιμή R2810-ONC-1540 (Μελέτη 1540) με κύριο καταληκτικό σημείο το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και χωρίς να απατείται δοκιμασία για το PD-L1 πριν από την έναρξη χορήγησης του cemiplimab. Η μελέτη 1540 ήταν μία φάσης 2, ανοικτή, πολυκεντρική μελέτη στην οποία εντάχθηκαν 193 ασθενείς με mCSCC ή laCSCC με συνδυασμένο

διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 9,4 μηνών συνολικά. Η διάμεση διάρκεια της παρακολούθησης ήταν 16,5 μήνες για την ομάδα ασθενών με mCSCC που έλαβαν 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες (Q2W), 9,3 μήνες για την ομάδα ασθενών με laCSCC που έλαβαν 3 mg/kg Q2W και 8,1 μήνες για την ομάδα ασθενών με mCSCC που έλαβαν 350 mg Q3W. Το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) ήταν 49,2%, 43,6% και 41,1% για την ομάδα 1, ομάδα 2 και ομάδα 3, αντιστοιχα [20]. Ωστόσο, επικαιροποιημένα δεδομένα παρακολούθησης έως 43 μήνες, καταδεικνύουν ORR 50,8%, 44,9% και 46,4% για την ομάδα 1, ομάδα 2 και ομάδα 3, αντίστοιχα [27]. Επίσης, συνδυαστικά στις ομάδες 1-3, το εκτιμώμενο ποσοσό με συνεχιζόμενη ανταπόκριση στους 24 μήνες ήταν 72,8%, ενώ στους 36 μήνες ήταν 63,8%, με την εκτίμηση πιθανότητας ολικής επιβίωσης (OS) να ανέρχεται σε 73,1% [27].

Α1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ (ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ) ΝΟΣΟΥ

Ενδείξεις: Στάδια II με > 2 παράγοντες επικινδυνότητας, III και IV (κατά AJCC/UICC)

1. **Cemiplimab** 350mg iv
   κάθε 3 εβδομάδες [ΠΡΟΤΙΜΩΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ]

2. Επί ***αντένδειξης θεραπείας με checkpoint inhibitor ή ως δεύτερη γραμμή συστηματικής θεραπείας μετά από αποτυχία του cemiplimab*** εκτός ένδειξης:
   - **Carboplatin + paclitaxel ± cetuximab**
   - **EGFR inhibitors (eg, cetuximab)**
   - **Capecitabine**
   - **Cisplatin + 5-FU** [28-35]

Σημείωση 1. *Για τη χορήγηση Cemiplimab, δεν απαιτείται έλεγχος της έκφρασης του PD-L1.*

Σημείωση 2. *Οι αναστολείς του EGFR, και ιδιαίτερα το* ***cetuximab****, έχει χορηγηθεί εκτός ένδειξης είτε ως μονοθεραπεία είτε ως θεραπεία συνδυασμού με ακτινοθεραπεία ή πλατινούχο χημειοθεραπεία. Ο συνδυασμός του cetuximab με ακτινοθεραπεία δίνει υψηλότερα ποσοστά ανταποκρίσεων σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με cetuximab, αλλά με διάρκεια μικρότερη του έτους. Μπορεί να χορηγηθεί ως δεύτερης γραμμής συστηματική θεραπεία για το προχωρημένο CSCC.*

Σημείωση 3. *Με έγκριση από τον FDA, αλλά εκτός ένδειξης στην Ευρώπη, για τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο όπου η ακτινοθεραπεία με σκοπό την ίαση δεν είναι επιλογή και για μεταστατική νόσο είναι και ο checkpoint inhibitor* ***pembrolizumab*** *[36].*

Σημείωση 4. *Στις 8 Οκτωβρίου 2025 ο FDA έδωσε έγκριση στο* ***cemiplimab-rwlc*** *για την συμπληρωματική θεραπεία ασθενών με πλακώδες καρκίνωμα δέρματος (CSCC) σε υψηλό κίνδυνο υποτροπής μετά από χειρουργείο και ακτινοθεραπεία {37). Δοσολογία ενδοφλέβια iv 350 mg κάθε 3 εβδομάδες για 12 εβδομάδες, ακολουθούμενη από iv 700 mg κάθε 6 εβδομάδες , ή iv 350 mg κάθε 3 εβδομάδες έως προόδου νόσου, μη αποδεκτής τοξικότητας ή έως 48 εβδομάδες.*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Amoils M, LeeCS, Sunwoo J, etal. Node-positive cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: survival, high-risk features, and adjuvant chemoradiotherapy outcomes. Head & neck 2017;39(5):881-85. doi: 10.1002/hed.24692 [published Online First: 2017/03/03]
2. Newlands C, Currie R, Memon A, et al. Non-melanoma skin cancer: United Kingdom National Multidisciplinary Guidelines. The Journal of laryngology and otology 2016;130(S2):S125-32. doi: 10.1017/s0022215116000554 [published Online First: 2016/11/15]
3. Najjar T. Cutaneous squamous cell carcinoma clinical presentation, 2016.
4. Schmults CD. High-risk cutaneous squamous cell carcinoma: a practical guide for patient management. Berlin, Germany: Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016.
5. Treatment patterns and outcomes among patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) in a US community oncology setting. ASCO Annual meeting; 2019.
6. Burton KA, Ashack KA, Khachemoune A. Cutaneous squamous cell carcinoma: a review of high-risk and metastatic disease. American journal of clinical dermatology 2016;17(5):491-508. doi: 10.1007/s40257-016-0207-3 [published Online First: 2016/07/01]
7. Hillen U, Leiter U, Haase S, et al. Advanced cutaneous squamous cell carcinoma: A retrospective analysis of patient profiles and treatment patterns-Results of a non-interventional study of the DeCOG. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2018;96:34-43. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.075 [published Online First: 2018/04/18]
8. Rogers HW, Weinstock MA, Harris AR, et al. Incidence estimate of nonmelanoma skin cancer in the United States, 2006. Arch Dermatol 2010;146(3):283-7. doi: 10.1001/archdermatol.2010.19 [published Online First: 2010/03/17]
9. Brunner M, Veness MJ, Ch'ng S, et al. Distant metastases from cutaneous squamous cell carcinoma--analysis of AJCC stage IV. Head & neck 2013;35(1):72-5. doi: 10.1002/hed.22913 [published Online First: 2012/01/24]
10. Califano J, Lydiatt W, Nehal K. Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. In: Amin M, Edge S, Greene F, eds. AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed: Springer 2017:171-81.
11. NCI. Skin cancer treatment (PDQ®) National Cancer Institute website; 2018 [updated February 2018 Available from: . https://www.cancer.gov/types/skin/hp/skin-treatment-pdq accessed February 13, 2018 2018.
12. Jennings L, Schmults CD. Management of high-risk cutaneous squamous cell carcinoma. The Journal of clinical and aesthetic dermatology 2010;3(4):39-48. [published Online First: 2010/08/21].

13. Harwood CA, Proby CM, Inman GJ, et al. The promise of genomics and the development of targeted therapies for cutaneous squamous cell carcinoma. Acta dermato-venereologica 2016;96(1):3-16. doi: 14.2340/00015555-2181 [published Online First: 2015/06/19]

14. Stratigos A, Garbe C, Lebbe C, et al. Diagnosis and treatment of invasive squamous cell carcinoma of the skin: European consensus-based interdisciplinary guideline. European journal of cancer (Oxford, England: 1990) 2015;51(14):1989-2007. doi: 10.1016/j.ejca.2015.06.110 [published Online First: 2015/07/30]

15. Peris K, Alaibac M, Argenziano G, et al. Cutaneous squamous cell carcinoma. Italian guidelines by SIDeMaST adapted to and updating EADO/EDF/EORTC guidelines2018

16. Bonerandi JJ, Beauvillain C, Caquant L, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of cutaneous squamous cell carcinoma and precursor lesions. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology :JEADV 2011;25 Suppl 5:1-51. doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04296.x [published Online First: 2011/12/17].

17. (SIGN) SIGN. Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma 2014.

18. AssociazioneItaliana di Oncologia Medica (AIOM). LineeGuidaAIOM 2018 TUMORICUTANEINON MELANOMA-Carcinoma squamocellularecutaneo, 2018.

19. Stratigos AJ, Garbe C, Dessinioti C, et al. European interdisciplinary guideline on invasive squamous cell carcinoma of the skin: Part 1. epidemiology, diagnostics and prevention. European Journal of Cancer 2020 doi: https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.007

20. SmPC L. LIBTAYO (cemiplimab) – EU

21. Primary analysis of Phase 2 results of cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients (pts) with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma (laCSCC). ASCO Annual Meeting; 2019

22. Migden MR, Khushalani N, Chang A. Primary Analysis of Phase 2 results of Cemiplimab, a human monoclonal anti-PD-1, in patients with locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma 2019 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting. Chicago, Illinois, 2019.

23. Rischin D, Khushalani NI, Schmults CD, et al. Phase II study of cemiplimab in patients (pts) with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC): Longer follow-up. Journal of Clinical Oncology 2020;38(15_suppl):10018-18. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10018

24. Migden MR, Rischin D, Sasane M, et al. Health-related quality of life (HRQL) in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (CSCC) treated with cemiplimab: Post hoc exploratory analyses of a phase II clinical trial. Journal of Clinical Oncology 2020; 38(15_suppl): 10033-33. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.10033.

25. Migden MR, Khushafani NI, Chang ALS, et al Cemiplimab in locally advanced cutaneous squamous cell carcinoma: results form an open label, phase 2, single-arm trial, Lancet Oncol 2020, 30728-4.

26. Migden MR, Rischin D, Schmults CD et al PD-1 blockade with Cemiplimab in advanced cutaneous squamous cell carcinoma, N Engl J Med, 379, 341-351.

27. Rischin et al., presented at 10th World Congress of Melanoma in conjuction with 17th European Association of Dermato Oncology Congress 2021, April 15-19, VIrtual Scientific Meeting

28. Maubec E, Petrow P, Scheer-Senyarich I, et al. Phase II study of cetuximab as first-line single-drug therapy in patients with unresectable squamous cell carcinoma of the skin. J Clin Oncol 2011;29:3419-3426.

29. Ferrari D, Fiore J, Codecà C, et al. A phase II study of carboplatin and paclitaxel for recurrent or metastatic head and neck cancer. Anticancer Drugs 2009;20:185-190.

30. Carinato H, Burgy M, Ferry R, et al. Weekly Paclitaxel, Carboplatin, and Cetuximab as First-Line Treatment of Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma for Patients Ineligible to Cisplatin-Based Chemotherapy: A Retrospective Monocentric Study in 60 Patients. Front Oncol 2021;11:714551.

31. Botticelli A, Pomati G, Cirillo A, et al. Weekly chemotherapy as first line treatment in frail head and neck cancer patients in the immunotherapy era. J Transl Med 2021;19:303.

32. Tahara M, Kiyota N, Yokota T, et al. Phase II trial of combination treatment with paclitaxel, carboplatin and cetuximab (PCE) as first-line treatment in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CSPOR-HN02). Ann Oncol 2018;29:1004-1009.

33. Geraghty L, Schultz TE, Hoffman SE, et al. Weekly vs. 3-weekly paclitaxel, carboplatin, and cetuximab (PCC) in recurrent/metastatic head and neck cancer. Mol Clin Oncol 2021;15:240.

34. Khansur T, Kennedy A. Cisplatin and 5-fluorouracil for advanced locoregional and metastatic squamous cell carcinoma of the skin. Cancer 1991;67:2030-2032.

35. Péron J, Poupart M, Ceruse P, et al. Efficacy and safety of capecitabine in heavily pretreated recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. Anticancer Drugs 2012;23:1107-1111.

36. Hughes BGM, Munoz-Couselo E, Mortier L, et al. Pembrolizumab for locally advanced and recurrent/metastatic cutaneous squamous cell carcinoma (KEYNOTE-629 study): an open-label, nonrandomized, multicenter, phase II trial [published correction appears in Ann Oncol 2022 Aug;33:853]. Ann Oncol 2021;32:1276-1285

37. Danny Rischin 1 2, Sandro Porceddu 3, Fiona Day 4, et al, 37.Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma N Engl J Med 2025 Aug 21;393(8):774-785. doi: 10.1056/NEJMoa2502449. Epub 2025 May 31.

Β. ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ

C44 C44.0 C44.1 C44.2 C44.3 C44.4 C44.5 C44.6 C44.7 C44.8 C44.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (basalcellcarcinoma, BCC) αντιπροσωπεύει περίπου το 80% όλων των μη μελανοκυτταρικών καρκίνων του δέρματος [1]. Τα BCCs γενικά αναπτύσσονται με αργό ρυθμό, και στα αρχικά στάδια είναι δυνατό να εξαιρεθούν χειρουργικά. Ωστόσο, αν δεν υπάρξει θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να εξελιχθούν τοπικά σε εκτεταμένες περιοχές μαλακών ιστών, χόνδρων και οστών [2-4]. Το BCC ταξινομείται ως επιθετικό και μη, με τα επιθετικά νεοπλάσματα να αποτελούν το 5-20% όλων των περιπτώσεων BCC [5-6]. Η συχνότητα εμφάνισης της προχωρημένης νόσου εκτιμάται στο 1% [7]. Το προχωρημένο BCC συμπεριλαμβάνει το τοπικά προχωρημένο BCC/laBCC (διεισδύει βαθύτερα στα στρώματα του δέρματος ή στον περιβάλλοντα ιστό) και στο μεταστατικό BCC/mBCC (εξάπλωση σε τοπικούς ή απομακρυσμένους λεμφαδένες ή απομακρυσμένα όργανα) [3, 8].

Οι ασθενείς με προχωρημένο BCC έχουν υψηλό φορτίο νόσου και περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Οι αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog (HHI), vismodegib και sonidegib, αποτελούν τις μοναδικές εγκεκριμένες συστηματικές θεραπείες για ασθενείς με προχωρημένο BCC που έχουν εξαντλήσει τις τοπικές θεραπείες (εκτομή και ακτινοθεραπεία) [9-10].

Οι ασθενείς που εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου ή παρουσιάζουν δυσανοχή στους HHI δεν είχαν μέχρι πρόσφατα εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές.

Η αποτελεσματικότητα του Vismodegib που αποτελεί μικρομοριακό αναστολέα του SMO ελέγχθηκε σε ασθενείς με μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα για το οποίο η χειρουργική αντιμετώπιση δεν είναι πλέον εφικτή, αξιολογήθηκε στα πλαίσια της φάσης II μελέτης ERIVANCE. Στη μελέτη εντάχθηκαν 104 ασθενείς και έλαβαν καθημερινά Vismodegib με πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης το ποσοστό αντικειμενικών ανταποκρίσεων της νόσου. Η μελέτη ήταν θετική [15] και με βάση την τελική ανάλυση της μελέτης [16] το ποσοστό των ασθενών με μεταστατική νόσο που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή ήταν 48.5% και αυτών με τοπικά προχωρημένη ήταν 60.3%. Αντίστοιχα, η διάμεση διάκρεια ανταπόκρισης ήταν 14.8 και 26.2 μήνες.

Αντίστοιχα, η φάσης II μελέτη BOLT διερεύνησε την αποτελεσματικότητα του αναστολέα Sonidgib σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα δέρματος [17]. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης ήταν οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις όπως αξιολογήθηκαν κεντρικά και οι οποίες έφτασαν σε ποσοστό 43% σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο και 15% σε όσους είχαν μεταστατική νόσο, στην αξιολόγηση που έγινε μετά από 6 μήνες παρακολούθησης.

Το cemiplimab ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC ή mBCC) σε ενήλικες ασθενείς, οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου ή έχουν δυσανοχή σε αναστολείς του μονοπατιού Hedgehog (HHI) [11].

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του cemiplimab σε ασθενείς με laBCC ή mBCC, οι οποίοι είχαν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου υπό θεραπεία με HHI, είχαν δυσανοχή σε προηγούμενη θεραπεία με HHI ή δεν είχαν εμφανίσει βελτίωση καλύτερη από SD μετά από 9 μήνες θεραπείας με HHI αξιολογήθηκε στη μελέτη 1620, μια ανοικτή, πολυκεντρική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη [11]. Συνολικά 119 ασθενείς με προχωρημένο BCC συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυση αποτελεσματικότητας της μελέτης 1620, 84 ασθενείς με laBCC και 35 ασθενείς με mBCC, με κύριο καταληκτικό σημείο το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) και χωρίς να απατείται δοκιμασία για το PD-L1 πριν από την έναρξη χορήγησης του cemiplimab [11].

Η διάμεση διάρκεια παρακολούθησης ήταν 15,9 μήνες για ασθενείς με laBCC και 8,5 μήνες για ασθενείς με mBCC, με την ORR να είναι 32% για τους ασθενείς με laBCC και 29% για τους ασθενείς με mBCC [11-14].

B1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ (ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ) ΝΟΣΟΥ

Εγκεκριμένες θεραπείες:

- **Vismodegib** 150 mg PO καθημερινά για ασθενείς με συμπτωματικό μεταστατικό βασικοκυτταρικό καρκίνωμα ή τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα, μη κατάλληλο για χειρουργική επέμβαση ή ακτινοθεραπεία
- **Sonidegib** 200 mg PO καθημερινά για ασθενείς με τοπικά προχωρημένο βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (BCC) οι οποίοι δεν επιδέχονται θεραπευτικής χειρουργικής επέμβασης ή ακτινοθεραπείας.
- **Cemiplimab** 350 mg IV κάθε 3 εβδομάδεςγια τη θεραπευτική αντιμετώπιση του τοπικάπροχωρημένου ή μεταστατικού βασικοκυτταρικού καρκινώματος (laBCC ή mBCC) σε ενήλικεςασθενείς οι οποίοι έχουν εμφανίσει εξέλιξη της νόσου ή έχουν δυσανοχή σε αναστολείς τουμονοπατιού Hedgehog (HHI).

ii.

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fitzmaurice C, et al. JAMA Oncol 2019;Sep27[Epub]
2. American Cancer Society. What are Basal and Squamous Cell Skin Cancers? https://www.cancer.org/cancer/basal-and-squamous-cell-skin-cancer/about/what-is-basal-and-squamous-cell.html (accessed Feb 03, 2020)
3. Migden MR, et al. Cancer Treatment Rev 2018;64:1–10
4. Bichakjian C, et al. J Am Acad Dermatol 2018;78:540–9
5. Marzuka AG & Book SE. Yale J Biol Med 2015;88:167–79
6. Wrone DA, et al. J Am Acad Dermatol 1996;35:907–10
7. Cameron MC, et al. J Am Acad Dermatol 2019;80:303–17
8. Mohan SV & Chang ALS. CurrDerm Rep 2014;3:40–5
9. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (vismodegib)
10. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (sonidegib)
11. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος (cemiplimab).
12. Stratigos AJ, et al. Lancet Oncol. 2021;22:848-85.
13. Lewis KD, et al. Poster presented at: Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Virtual Congress; November 9–14, 2020:Poster 428.
14. Stratigos AJ, et al. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) Virtual Congress; September 19–21, 2020:LBA47.
15. Sekulic A, Migden M, Oro AE et al. Efficacy and Safety of Vismodegib in Advanced Basal-Cell Carcinoma. NEJM 2012 June 07; 366(23): 2171–2179.
16. Sekulic A, Migden M, Basset-Seguin N et al., Long-term safety and efficacy of vismodegib in patients with advanced basal cell carcinoma: final update of the pivotal ERIVANCE BCC study. BMCCancer. 2017 May 16;17(1):332
17. Migden MR, Guminski A, Gutzmer R et al. Treatment with two different doses of sonidegib in patients with locally advanced or metastatic basal cell carcinoma (BOLT): a multicentre, randomised, double-blind phase 2 trial. Lancet Oncol 2015; 16:716–28

Γ. ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ MERKEL

C4A, C4A.0, C4A.1, C4A.2, C4A.3, C4A.4, C4A.5, C4A.6, C4A.7, C4A.8, C4A.9, C44

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το καρκίνωμα Merkel [MCC] είναι μία σπάνια κακοήθης νευροενδοκρινική νεοπλασία του δέρματος [1] Αποτελεί ένα από τους πιο επιθετικούς καρκίνους του δέρματος και η επίπτωση του αυξάνει σταθερά τα τελευταία έτη [1-6]. Η έγκαιρη διάγνωση του αποδεικνύεται δύσκολη και συνήθως γίνεται αφού έχει ήδη αναπτυχθεί εκτεταμένα τοπικά και έχει δώσει μεταστάσεις , με το 63% των πρωτοπαθών όγκων να έχουν αναπτυχθεί ταχέως εντός τριμήνου από την διάγνωση [7-11]. Μεγάλη μεταανάλυση δείχνει ότι τουλάχιστον το 50% των ασθενών αναπτύσει λεμφαδενικές μεταστάσεις και το ένα τρίτο των ασθενών απομακρυσμένες αιματογενείς μεταστάσεις [12-19]. Πολλές μελέτες δείχνουν την ανάπτυξη τοπικοπεριοχικής υποτροπής μετά την χειρουργική εξαίρεση στο 50% των περιπτώσεων [18-22] .

Το καρκίνωμα Merkel MCC έχει πολύ υψηλό ποσοστό θνησιμότητας που υπερβαίνει αυτό του μελανώματος. Τα ποσοστά πενταετούς ειδικά σχετιζόμενης με το MCC επιβίωσης κυμαίνονται μεταξύ 41%- 77% ανάλογα με το αρχικό στάδιο διάγνωσης [19, 21-26].

Γ1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΠΡΟΤΙΜΩΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: **Avelumab** 10mg/Kg iv q 2 εβδομάδες [27-32]

Σημείωση 1. *Η αβελουμάμπη είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) που στρέφεται έναντι του συνδέτη προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-L1). Η αβελουμάμπη δεσμεύει τον PD-L1 και αποκλείει την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-L1 και των υποδοχέων προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου 1 (PD-1) και B7.1. Αυτό αναιρεί τις κατασταλτικές επιδράσεις του PD-L1 στα κυτταροτοξικά CD8+ Τ-κύτταρα, με αποτέλεσμα την αποκατάσταση των αντικαρκινικών αποκρίσεων των Τ-κυττάρων.*

Η αβελουμάμπη έχει επίσης καταδειχθεί ότι επάγει τη μεσολαβούμενη από κύτταρα-φυσικούς φονείς (NK) άμεση λύση των κυττάρων του όγκου μέσω αντιγονοεξαρτώμενης κυτταρομεσολαβούμενης κυτταροτοξικότητας (ADCC). Η σύσταση για την χορήγηση του Avelumab στηρίζεται στα δεδομένα της πολυκεντρικής μελέτης JAVELIN

Merkel 200 trial, σε ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο μεταστατικό MCC. Στην 1η γραμμή θεραπείας με Avelumab με διάμεση παρακολούθηση 21,2 μήνες τα ποσοστα αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 39.7%, το διάμεσο PFS ήταν 4.1 μήνες και η διάμεση OS ήταν 20.3 μήνες [28,35].

Σημείωση 2. *[ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΣΤΗΝ ΕΥΡΩΠΗ]* ***Pembrolizumab*** *200 mg iv q 3 εβδομάδες, έγκριση μόνο από FDA. [29-31]*

Σημείωση 3. *Επί αντένδειξης χορήγησης anti-PD-L1 ή anti-PD-1 θεραπείας ή επί αποτυχίας ανοσοθεραπείας και εξέλιξης νόσου μετά από avelumab, μπορεί να χορηγηθεί εκτός ενδειξης χημειοθεραπεία με σχήματα όπως :*

- ***Carboplatin ± etoposide***
- ***Cisplatin ± etoposide***
- ***CAV*** *(Cyclophosphamide, doxorubicin (or epirubicin), and vincristine) [32-34]*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Paulson KG, Park SY, Vandeven NA, et al. Merkel cell carcinoma: Current US incidence and projected increases based on changing demographics. J Am Acad Dermatol 2018;78:457-463 e452.
2. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, et al. Dramatic Increase in the Incidence and Mortality from Merkel Cell Carcinoma in the United States. Am Surg 2015;81:802-806.
3. Goon PK, Greenberg DC, Igali L, Levell NJ. Merkel Cell Carcinoma: rising incidence in the East of England. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016;30:2052-2055.
4. Rubio-Casadevall J, Hernandez-Pujol AM, Ferreira-Santos MC, et al. Trends in incidence and survival analysis in non-melanoma skin cancer from 1994 to 2012 in Girona, Spain: A population-based study. Cancer Epidemiol 2016;45:6-10.
5. Zaar O, Gillstedt M, Lindelof B, et al. Merkel cell carcinoma incidence is increasing in Sweden. J Eur Acad Dermatol Venereol 2016.
6. Olsen CM, Pandeya N, Whiteman DC. International Increases in Merkel Cell Carcinoma Incidence Rates between 1997 and 2016. J Invest Dermatol 2021;141:2596-2601 e2591.
7. Heath M, Jaimes N, Lemos B, et al. Clinical characteristics of Merkel cell carcinoma at diagnosis in 195 patients: the AEIOU features. J Am Acad Dermatol 2008;58:375-381.
8. Tarantola TI, Vallow LA, Halyard MY, et al. Prognostic factors in Merkel cell carcinoma: analysis of 240 cases. J Am Acad Dermatol 2013;68:425-432.
9. Suarez AL, Louis P, Kitts J, et al. Clinical and dermoscopic features of combined cutaneous squamous cell carcinoma (SCC)/neuroendocrine [Merkel cell] carcinoma (MCC). J Am Acad Dermatol 2015;73:968-975.
10. Leech SN, Kolar AJ, Barrett PD, et al. Merkel cell carcinoma can be distinguished from metastatic small cell carcinoma using antibodies to cytokeratin 20 and thyroid transcription factor 1. J Clin Pathol 2001;54:727-729.
11. Cheuk W, Kwan MY, Suster S, Chan JK. Immunostaining for thyroid transcription factor 1 and cytokeratin 20 aids the distinction of small cell carcinoma from Merkel cell carcinoma, but not pulmonary from extrapulmonary small cell carcinomas. Arch Pathol Lab Med 2001;125:228-231.
12. Agelli M, Clegg LX. Epidemiology of primary Merkel cell carcinoma in the United States. J Am Acad Dermatol 2003;49:832-841.
13. Hodgson NC. Merkel cell carcinoma: changing incidence trends. J Surg Oncol 2005;89:1-4.
14. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. J Am Acad Dermatol 2010;63:751-761.

15. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, et al. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: a population based study. J Cutan Pathol 2010;37:20-27.

16. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, et al. Analysis of prognostic factors from 9387 Merkel cell carcinoma cases forms the basis for the new 8th Edition AJCC Staging System. Ann Surg Oncol 2016;23:3564-3571.

17. Sridharan V, Muralidhar V, Margalit DN, et al. Merkel cell carcinoma: A population analysis on survival. J Natl Compr Canc Netw 2016;14:1247-1257.

18. Akhtar S, Oza KK, Wright J. Merkel cell carcinoma: report of 10 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol 2000;43:755-767.

19. Medina-Franco H, Urist MM, Fiveash J, et al. Multimodality treatment of Merkel cell carcinoma: case series and literature review of 1024 cases. Ann Surg Oncol 2001;8:204-208.

20. Hitchcock CL, Bland KI, Laney RG, 3rd, et al. Neuroendocrine (Merkel cell) carcinoma of the skin. Its natural history, diagnosis, and treatment. Ann Surg 1988;207:201-207.

21. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, et al. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. J Clin Oncol 2005;23:2300-2309.

22. Santamaria-Barria JA, Boland GM, Yeap BY, et al. Merkel cell carcinoma: 30-year experience from a single institution. Ann Surg Oncol 2013;20:1365-1373.

23. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016;17:1374-1385.

24. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after >/=1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. J Immunother Cancer 2018;6:7.

25. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. Efficacy and Safety of Firstline Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:e180077.

26. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): updated overall survival data after >5 years of follow-up. ESMO Open 2021;6:100290.

27. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohl AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. J Immunother Cancer 2020;8.

28. D'Angelo SP, Lebbe C, Mortier L, et al. First-line avelumab in a cohort of 116 patients with metastatic Merkel cell carcinoma (JAVELIN Merkel 200): primary and biomarker analyses of a phase II study. Immunother Cancer 2021;9

29. Nghiem PT, Bhatia S, Lipson EJ, et al. PD-1 blockade with pembrolizumab in advanced Merkel-cell carcinoma. N Engl J Med 2016;374:2542-2552.

30. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Durable Tumor Regression and Overall Survival in Patients With Advanced Merkel Cell Carcinoma Receiving Pembrolizumab as First-Line Therapy. J Clin Oncol 2019;37:693-702.

31. Nghiem P, Bhatia S, Lipson EJ, et al. Three-year survival, correlates and salvage therapies in patients receiving first-line pembrolizumab for advanced Merkel cell carcinoma. J Immunother Cancer 2021;9

32. Tai PT, Yu E, Winquist E, et al. Chemotherapy in neuroendocrine/Merkel cell carcinoma of the skin: case series and review of 204 cases. J Clin Oncol 2000;18:2493-2499.

33. Pectasides D, Pectasides M, Psyrri A, et al. Cisplatin-based chemotherapy for merkel cell carcinoma of the skin. Cancer Invest 2006;24:780-785.

34. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings [Abstract]. J Clin Oncol2014;32(Suppl):Abstract 9049.

35. Cowey CL, Liu FX, Kim R, et al. Real-world clinical outcomes with first-line avelumab in locally advanced/metastatic Merkel cell carcinoma in the USA: SPEAR-Merkel. Future Oncol 2021;17:2339-2350

15. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

C49.0, C49.1, C49.2, C49.3, C49.4, C49.5, C49.6, C49.8, C49.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαρκώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα σπάνιων κακοήθων νεοπλασμάτων και αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των κακοηθειών στους ενήλικες (το αντίστοιχο ποσοστό στον παιδιατρικό πληθυσμό ανέρχεται στο 15%). Τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι συχνότερα από τα σαρκώματα οστών, με αναλογία 4 προς 1. Λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας των σαρκωμάτων, συστήνεται η αντιμετώπισή τους σε εξειδικευμένα κέντρα από ομάδες έμπειρων παθολογοανατόμων, χειρουργών σαρκωμάτων, ακτινοθεραπευτών και παθολόγων ογκολόγων, οι οποίοι θα πρέπει να καταρτίζουν το θεραπευτικό πλάνο εξαρχής από κοινού.

Α. ΓΕΝΙΚΑ

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΕΟΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το όφελος της χορήγησης συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένει υπό αμφισβήτηση και είναι μικρό σε κάθε περίπτωση (έως 5% απόλυτο όφελος στην ολική επιβίωση στα 5 έως 10 έτη). Συστήνεται η εξατομίκευση της θεραπευτικής απόφασης λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση ικανότητας και ηλικία του/της ασθενούς, τυχόν συνοδά νοσήματα και τα χαρακτηριστικά του όγκου (εντόπιση, μέγεθος, ιστολογικός τύπος και βαθμός διαφοροποίησης). Παράδειγμα ασθενούς υποψήφιου για συμπληρωματική ΧΜΘ είναι το εξής: νέος/νέα ασθενής, σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας, με ευμέγεθες (>5 εκατοστά), υψηλής κακοήθειας συνοβιακό σάρκωμα ή μυξοειδές λιποσάρκωμα εντοπιζόμενο σε άκρο. Στη λήψη απόφασης για χορήγηση συμπληρωματικής ΧΜΘ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι απώτερες τοξικότητες αυτής, όπως για παράδειγμα: στειρότητα, καρδιομυοπάθεια, νεφρική βλάβη και μετάχρονες νεοπλασίες.

1. Προτεινόμενο ΧΜΘ σχήμα:
   Doxorubicin 25 mg/m^2 IV (ημέρες 1-3) **ή Epirubicin** 75 mg/m^2 IV (ημέρα 1) **και Ifosfamide** 3 g/m^2/H IV (ημέρες 1-3), μαζί **με Mesna** σε δόση από 60% έως ισοδύναμη ifosfamide
   Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους.
   Συστήνεται υποστήριξη με **G-CSF**.
   Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

2. Εναλλακτικά***:***
   σε ασθενείς μη κατάλληλους για ifosfamide (όπως και ασθενείς με ***λειομυοσάρκωμα,*** όπου το φάρμακο ifosfamide είναι λιγότερο δραστικό)***:***

Doxorubicin 70 mg/m^2 IV (ημέρα 1) και
Dacarbazine 400 mg/m^2 IV (ημέρες 1-3)

3. ***Σε κάποιες περιπτώσεις, σε ασθενείς με μυξοειδές λιποσάρκωμα μπορεί να χορηγηθεί ως νέο-επικουρική θεραπεία:***
   Trabectedin 1,5 mg/m^2 IV, σε 24ωρη χορήγηση από κεντρικό καθετήρα, κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση 1*. Η δοσολογία του Mesna είναι ίση τουλάχιστον με το 60% της δόσης της ifosfamide σε 3 διαιρεμένες δόσεις: 0, 4 και 8 ώρες μετά την έναρξη της ifosfamide.*

Σημείωση 2*. Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται, για τον έλεγχο της τοπικής νόσου, σε ασθενείς με καλής διαφοροποίησης σαρκώματα και ελεύθερα χειρουργικά όρια <1 εκατοστό (ειδικά όταν πρόκειται για όγκο μεγέθους >5 εκατοστών), όπως και στους περισσότερους ασθενείς με μετρίας ή φτωχής διαφοροποίησης σαρκώματα των άκρων, ειδικά στις περιπτώσεις όγκων >5 εκατοστά.*

Σημείωση 3*. Προεγχειρητική χημειοθεραπεία (με τα σχήματα που αναφέρθηκαν) ή/και ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε δύσκολα εξαιρέσιμα σαρκώματα, για παράδειγμα όταν πρόκειται για μεγάλους όγκους και επιθυμείται η διάσωση του άκρου. Επιπλέον, υπάρχει η τάση σε πολλά κέντρα να προτιμάται η νεοεπικουρική χημειοθεραπεία έναντι της επικουρικής, εφόσον υπάρχουν κριτήρια για να δοθεί, ώστε να διακοπεί πρόωρα σε περίπτωση μη ανταπόκρισης.*

Σημείωση 4. *Σε ορισμένες περιπτώσεις σαρκωμάτων των άκρων, προς αποφυγή ακρωτηριασμού, έχει θέση και η τοπικο-περιοχική ΧΜΘ (ILP), η οποία θα πρέπει να διενεργείται σε αναγνωρισμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Η ένδειξη θα πρέπει να τίθεται από ογκολογικό συμβούλιο και ακολούθως ο ασθενής να παραπέμπεται στο ανάλογο κέντρο στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.*

<u>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ</u>

- **Pembrolizumab**

200 mg/m^2 IV 3 κύκλοι **ταυτόχρονα με ακτινοθεραπεία** ως <u>νεοεπικουρική θεραπεία</u> ακολουθούμενοι από 14 κύκλους επικουρικά σε ***αδιαφοροποίητο πλειόμορφο σάρκωμα (UPS) ή αποδιαφοροποιημένο/ πλειόμορφο λιποσάρκωμα σταδίου ΙΙΙ των άκρων***. Η τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III SU2C-SARC032 έδειξε σημαντικό όφελος ως προς το RFS σε αυτούς τους τύπους σαρκωμάτων, έναντι νεοεπικουρικής ακτινοθεραπείας μόνο.

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. **Doxorubicin** 25 mg/m^2 IV (ημέρες 1-3) **ή Epirubicin** 75 mg/m^2 IV (ημέρα 1) **μόνες τους ή και με Ifosfamide** 3gr/m^2/H IV (ημέρες 1-3), μαζί **με Mesna** σε δόση από 60%- 100% της ifosfamide
   Συστήνεται υποστήριξη με **G-CSF**.
   Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

2. **Trabectedin,** ενδείκνυται για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο σάρκωμα των μαλακών μορίων, μετά από αποτυχία ανθρακυκλινών και ιφοσφαμίδης, ή ασθενών, οι οποίοι είναι ακατάλληλοι να λάβουν αυτούς τους παράγοντες. Η συνιστώμενη δόση είναι 1.5 mg/m^2 IV, σε 24ωρη χορήγηση από κεντρικό καθετήρα, κάθε 21 ημέρες. Συνιστάται ένθερμα η χρήση κεντρικής φλεβικής πρόσβασης.
   Σημείωση: *Σε κλινικές δοκιμές, δεν υπήρχαν προκαθορισμένα όρια στον αριθμό των κύκλων που χορηγούνταν. Η θεραπεία συνεχίζονταν όσο διαρκούσε το κλινικό όφελος. Δεν παρατηρήθηκαν σωρευτικές τοξικότητες σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με πολλαπλούς κύκλους.*

3. **Doxorubicin** 70 mg/m^2 IV (ημέρα 1) και
   Dacarbazine 400 mg/m^2 IV(ημέρες 1-3)
   ιδιαίτερα σε ασθενείς με ***λειομυοσάρκωμα και μονήρη ινώδη όγκο***, όπου δεν φαίνεται να προσφέρει ιδιαίτερο όφελος το φάρμακο ifosfamide. Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF. Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

4. **Doxorubicin** 60 mg/m^2 IV και
   Trabectedin 1.1 mg/m^2 IV
   σε ασθενείς ***με λειομυοσάρκωμα ως θεραπεία 1^{ης} γραμμής***, για 6 κύκλους ανά 21 ημέρες, ακολουθούμενοι από θεραπεία συντήρησης με trabectedin, μέχρι προόδου νόσου.

5. **Pazopanib** 800 mg PO άπαξ ημερησίως. Έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία ***σαρκωμάτων μαλακών μορίων***, ***εκτός λιποσαρκωμάτων και GIST***, σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου σε σχήμα που περιείχε ανθρακυκλίνη ή δεν είναι ικανοί να λάβουν χημειοθεραπεία με βάση την ανθρακυκλίνη.

6. **Eribulin** (δόση 1.23 mg/m^2 IV D1 και D8 κάθε 21 ημέρες) σε ασθενείς με ***ανεγχείρητο λιποσάρκωμα*** οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία που περιείχε ανθρακυκλίνη (εκτός εάν ήταν ακατάλληλοι)

7. **Παρατεταμένες δόσεις ifosfamide** 14 g/m^2 **με mesna** 14 g/m^2 μέσω αντλίας και port-a-cath για 14 μέρες σαν συνεχή έγχυση κάθε 28 μέρες **ή**
   υψηλές δόσεις ifosfamide 12 g/m^2 σε 3 μέρες (4 g/m^2 τη μέρα **με mesna** 4 g/m^2 τη μέρα) κάθε 28 ημέρες.

8. **Vimseltinib** (30 mg λαμβανόμενα δύο φορές την εβδομάδα με διαφορά τουλάχιστον 72 ωρών) για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ***συμπτωματικό τενοντοκυτταρικό γιγαντοκυτταρικό όγκο (TGCT)*** που σχετίζεται με κλινικά σημαντική επιδείνωση της σωματικής λειτουργίας και στους οποίους οι χειρουργικές επιλογές έχουν εξαντληθεί ή θα προκαλούσαν μη αποδεκτή νοσηρότητα ή αναπηρία

Σημείωση. *Η μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνη ή ifosfamide μπορεί να προτιμηθεί έναντι των συνδυασμών σε περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της μεταστατικής νόσου (π.χ. δεν υπάρχει νόσος απειλητική για τη ζωή, ταχέως εξελισσόμενη ή εκτεταμένη σπλαχνική νόσος ή συμπτώματα από τη νόσο).*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Αφορούν και στους υποτύπους σαρκωμάτων που αναφέρονται παρακάτω στο ίδιο κεφάλαιο.

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. **Gemcitabine** 900 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 8) **με ή χωρίς**
Docetaxel 80-100 mg/m^2 IV (ημέρα 8)

Συστήνεται υποστήριξη με **G-CSF** τις ημέρες 9-15 στον συνδυασμό.
Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.
Σημείωση: *Το σχήμα αυτό συστήνεται ένθερμα στο λειομυοσάρκωμα (ιδιαίτερα της μήτρας), όπου έχουμε και τις περισσότερες ενδείξεις για την αποτελεσματικότητά του, αλλά και στα υπόλοιπα σαρκώματα.*

2. **CyVADIC**
Cyclophosphamide 500 mg/m^2 IV (ημέρα 1) και
Vincristine 1.5 mg/m^2 IV (μέγιστη δόση 2 mg), (ημέρες 1 και 5) και
Doxorubicin 50 mg/m^2 IV (ημέρα 1) και
Dacarbazine 400 mg/m^2 IV (ημέρες 1-3)
Το σχήμα είναι κλασικός συνδυασμός και επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

3. **Paclitaxel** 80 mg/m^2 IV (ημέρες 1, 8, 15) κάθε 28 ημέρες.

4. **Pegylated Liposomal Doxorubicin** 40 mg/m^2 IV κάθε 28 ημέρες.

5. **Gemcitabine** 1800 mg/m^2 **και Dacarbazine** 500 mg/m^2 κάθε 14 μέρες.

6. **Pembrolizumab** 200 mg κάθε 3 εβδομάδες **και Axitinib** 5 mg δις-ημερησίως.

7. **Nivolumab** 3 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες **και sunitinib** 37,5 mg ημερησίως τις πρώτες 14 ημέρες και ακολούθως 25 mg ημερησίως.

Σημείωση. *Η θεραπεία με paclitaxel και pegylated liposomal doxorubicin χρησιμοποιείται στα αγγειοσαρκώματα ως εναλλακτικό σχήμα 1ης γραμμής ή ως σχήμα 2ης γραμμής, καθώς και ως θεραπεία 1ης γραμμής στο σάρκωμα Kaposi. Η pegylated liposomal doxorubicin μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά σε ασθενείς με σάρκωμα για τους οποίους αντενδεικνύεται η χορήγηση ανθρακυκλινών. Η θεραπεία με gemcitabine και dacarbazine χρησιμποιείται ως εναλλακτική επιλογή σε ασθενείς με σαρκώματα μαλακών μορίων και ειδικότερα σε ασθενείς με λειομυοσάρκωμα, οι οποίοι έχουν λάβει προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Η θεραπεία με pembrolizumab και axitinib φαίνεται να έχει μεγαλύτερη ανταπόκριση σε ασθενείς με κυψελιδικό σάρκωμα των μαλακών μορίων (ASFP).*

<u>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ</u>

- **Δακαρβαζίνη**
- **Τραβεκτεδίνη**
- **Βινκριστίνη**
- **Μεθοτρεξάτη**

- **Παζοπανίμπη**
- **Εριβουλίνη**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ (εδώ δεν αναγράφεται στο SPC του φαρμάκου, ωστόσο υπάρχει στις κατευθυντήριες οδηγίες)

- **Γεμσιταβίνη**
- **Δοσεταξέλη**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ ΣΕ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΟΥΣ ΙΣΤΟΤΥΠΟΥΣ ΣΑΡΚΩΜΑΤΩΝ

Στα σαρκώματα είναι δύσκολο ή πρακτικά αδύνατο να διεξαχθούν κλινικές δοκιμές φάσης ΙΙΙ και να εξαχθούν κατευθυντήριες οδηγίες με επίπεδο τεκμηρίωσης Ι, καθώς πρόκειται για σπάνια νεοπλάσματα με μεγάλη ετερογένεια. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις η χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (π.χ. docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, vinorelbine) στηρίζεται είτε σε μελέτες φάσης ΙΙ είτε σε κατευθυντήριες γραμμές που προκύπτουν από συγκερασμό απόψεων ειδικών (consensus). Συστήνεται, ιδιαίτερα σε είδη σαρκωμάτων που είναι σπάνια και απαντώνται σε νεαρές ηλικίες, να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε να εξετάζεται κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Σχετικά παραδείγματα αποτελούν τα εξής:

- ***Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma*** (αναφορές για δραστικότητα του **sunitinib** και του συνδυασμού **temozolomide/bevacizumab**),
- ***Angiosarcoma*** (**vinorelbine, sorafenib, sunitinib, bevacizumab, PD1 inhibitor** *σε δερματικό αγγειοσάρκωμα*),
- ***Pigmented Villonodular Synovitis/Tenosynovial Giant Cell Tumor*** (PVNS/TGCT) (**imatinib, pexidartinib**: έγκριση από τον FDA και άρνηση EMA),
- ***Alveolar soft part sarcoma (*****sunitinib, cediranib, crizotinib, atezolizumab*****:*** έγκριση από τον FDA, **άλλοι PD*1* inhibitors*),***
- ***Clear cell sarcoma (*****sunitinib*****),***
- ***ALK+ inflammatory myofibroblastic tumor*** **(crizotinib)**
- ***PEComa/Recurrent Angiomyolipoma/Lymphangioleiomyomatosis*** **(sirolimus/everolimus),**
- ***Well differentiated/dedifferentiated liposarcoma*** **(palbociclib)**
- ***Chordoma*** **(imatinib, sunitinib, erlotinib, erlotinib/cetuximab, imatinib/cisplatin, imatinib/sirolimus).**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Σιρόλιμους** – J84.81 (***υποτροπιάζον αγγειομυολίπωμα/λεμφαγγειολειομυομάτωση***)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

- **Πακλιταξέλη** – C49 (αγγειοσάρκωμα)

- **Τεμοζολομίδη** – C49 (μονήρης ινώδης όγκος)
- **Σιρόλιμους** – C41 (χόρδωμα), C49 (PEComa)

Β. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

C49.X

Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα διακρίνονται ανάλογα με το στάδιο, την εντόπιση, το μέγεθος του όγκου, την ηλικία, την ιστολογική κατάταξη και την παρουσία ή όχι λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων στις εξής προγνωστικές ομάδες: Εξαιρετικής πρόγνωσης, Πολύ καλής πρόγνωσης, Καλής πρόγνωσης και Πτωχής πρόγνωσης.
Οι ασθενείς κάθε προγνωστικής ομάδας αντιμετωπίζονται με το ανάλογο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Οι ασθενείς συστήνεται να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα.
1. Στην ομάδα ***εξαιρετικής πρόγνωσης*** χορηγείται το **σχήμα VA** για ένα έτος:
Vincristine 1.5 mg/m^2 IV (μέγιστη δόση 2 mg), εβδομαδιαία, τις εξής εβδομάδες 0-8, 12-20, 24-32 και 36-44
Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5 mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-45

2. Στην ***ομάδα πολύ καλής πρόγνωσης*** χορηγείται το **σχήμα VAC** για ένα έτος:
Vincristine 1.5 mg/m^2 IV (μέγιστη δόση 2 mg), εβδομαδιαία, τις εβδομάδες 0-8, 12-20, 24-32 και 36-44
Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5 mg) κάθε τρείς εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-45
Cyclophosphamide 1200 mg/m^2 IV (μαζί με Mesna και G-CSF), κάθε 3 εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-42
Σημείωση: *όχι χημειοθεραπεία την εβδομάδα 21, ενώ κατά τις εβδομάδες 33 και 45 χορηγείται μόνο Actinomycin-D. Επίσης, θα πρέπει να παραλείπονται κάποιες δόσεις Actinomycin-D στους ασθενείς που ξεκινούν ΑΚΘ.*

3. Στην ***ομάδα καλής πρόγνωσης*** χορηγείται το **σχήμα VAC** για ένα έτος:
Vincristine 1.5 mg/m^2 IV (μέγιστη δόση 2 mg), ανά εβδομάδα, τις εβδομάδες 0-13, 16, 19-25, 28, 31-37 και 40
Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5 mg) κάθε τρείς εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-40
Cyclophosphamide 1200 mg/m^2 IV (μαζί με Mesna και G-CSF), κάθε 3 εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-40
Σημείωση: *Θα πρέπει να παραλείπονται κάποιες δόσεις Actinomycin-D στους ασθενείς που ξεκινούν ΑΚΘ.*
Στους ενήλικες ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός Cisplatin+Adriamycin.

4. Οι ασθενείς ***πτωχής πρόγνωσης*** είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται ***σε εξειδικευμένα κέντρα με πειραματικά πρωτόκολλα θεραπείας***, καθώς έχουν πολύ κακή πρόγνωση με τα συμβατικά σχήματα. Μερικοί ασθενείς πτωχής πρόγνωσης (εξαρχής μεταστατική νόσος) έχουν ωστόσο καλύτερη πορεία. Έτσι, ασθενείς ηλικίας 1-10 ετών με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, απουσία οστικής ή οστεομυελικής νόσου και παρουσία λιγότερων από 2 μεταστατικών εστιών μπορούν να αντιμετωπισθούν με **συμβατικά σχήματα, όπως το VAC**.

5. Σε ***πρόοδο νόσου*** χρησιμοποιούνται οι συνδυασμοί:

- **Topotecan** 0.75 mg/m^2/ D (Ημέρες 1-5) **+ cyclophosphamide** 250 mg/m^2/D (Ημέρες 1-5) ανά 21 ημέρες
- **Irinotecan** 50 mg/m^2/D (Ημέρες 1-5) **+ vincristine** 1.5 mg/m^2/D (Ημέρες 1 και 8), κάθε 28 ημέρες **+/- temozolomide**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Δακτινομυκίνη**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ (εδώ δεν αναγράφεται στο SPC του φαρμάκου, ωστόσο υπάρχει στις κατευθυντήριες οδηγίες)

- **Τοποτεκάνη**
- **Ιρινοτεκάνη**

Γ. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST)

C49.4

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα σαρκωμάτων που εκφράζουν στην συντριπτική πλειοψηφία τον υποδοχέα c-kit (CD117). Χαρακτηριστική είναι η απουσία ευαισθησίας τους στη χημειοθεραπεία. Η εισαγωγή της στοχεύουσας θεραπείας με imatinib έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου των ασθενών με GIST.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η συμπληρωματική θεραπεία με imatinib για 3 έτη βελτιώνει το διάστημα ελεύθερο υποτροπής και την ολική επιβίωση ασθενών με GIST που έχουν νόσο σημαντικού κινδύνου υποτροπής. Καθώς δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με τα προγνωστικά χαρακτηριστικά των ασθενών που θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία, η ερμηνεία του «σημαντικού κινδύνου υποτροπής» θα πρέπει να γίνεται ανά περίπτωση. Σε ασθενείς με GISTείναι σημαντικός ο γενετικός χαρακτηρισμός του όγκου. Η πλειονότητα εμφανίζει μετάλλαξη στο cKITexon 11, ωστόσο η ανακάλυψη μετάλλαξης στο cKITexon 9 έχει προβλεπτική σημασία και πρέπει να αναζητάται, καθώς αυτοί οι ασθενείς ανταποκρίνονται σε θεραπεία με διπλάσια δόση imatinib.

- **Imatinib** 400 mg άπαξ ημερησίως επί 3 έτη, PO, για ασθενείς με cKIT μετάλλαξη εκτός της exon 9.
- **Imatinib** 800 mg άπαξ ημερησίως επί 3 έτη, PO, για ασθενείς με cKIT μετάλλαξη exon 9.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οριακά εξαιρέσιμοι ή ανεγχείρητοι όγκοι (μη μεταστατική νόσος) μπορούν να αντιμετωπισθούν αρχικά με χορήγηση imatinib (εφόσον υπάρχει ενεργοποιός μετάλλαξη cKIT), με σκοπό τη χειρουργική αφαίρεση της νόσου σε ύστερο χρόνο. Οι ασθενείς συστήνεται να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία.

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Πρόσφατη κλινική μελέτη έδειξε πως ο εντοπισμός της μετάλλαξης PDGFRA (D842V) στοχεύεται με το φάρμακο Avapritinib, το οποίο πρέπει να αποτελεί τη νέα θεραπευτική επιλογή για 1ης γραμμής θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς.

1. **Imatinib** 400 mg PO ημερησίως μέχρι την υποτροπή

Σημείωση 1. *Ασθενείς που υποτροπιάζουν υπό imatinib 400mg ημερησίως μπορούν να αντιμετωπισθούν με αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως, εφόσον είχαν καλή ανοχή στην δόση των 400mg ημερησίως.*

Σημείωση 2. *Η χορήγηση imatinib σε δόση 800 mg εξ αρχής συστήνεται στους ασθενείς με μετάλλαξη στο εξόνιο 9 του γονιδίου KIT.*

2. **Avapritinib** 400 mg ημερησίως, PO, για ασθενείς με PDGFRA (D842V) μετάλλαξη μέχρι πρόοδο νόσου ή μη ανεκτή τοξικότητα.

3. **Sunitinib** 50 mg ημερησίως PO, σε κύκλους 6 εβδομάδων (χορήγηση φαρμάκου για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από διάλειμμα 2 εβδομάδων), μέχρι την υποτροπή. Επίσης, η συνεχής χορήγηση sunitinib 37.5 mg ημερησίως PO φαίνεται πως είναι το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής.

Σημείωση 1. *Η αγωγή με sunitinib ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με GIST που υποτροπίασαν υπό imatinib ή εμφάνισαν δυσανοχή στη θεραπεία.*

Σημείωση 2. *Για ασθενείς που έχουν δυσανεξία στο sunitinib στη 2η γραμμή, μπορεί να γίνει αλλαγή σε ripretinib 150 mg ημερησίως (εκτός ένδειξης – NCCN Guidelines 2025)*

4. **Regorafenib,** 160 mg 3 weeks on/ one week off, μετά αποτυχίας σε imatinib και sunitinib**.**

5. **Ripretinib,** 150 mg ημερησίως, για ενήλικες ασθενείς με προχωρημένο GIST που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τρεις ή περισσότερους αναστολείς της κινάσης, συμπεριλαμβανομένου του imatinib.

6. **Ripretinib** 150 mg ημερησίως για ασθενείς με πρωτογενή μετάλλαξη στο KITexon 11 που έχουν λάβει imatinib και έχουν δευτερογενείς μεταλλάξεις στα εξώνια 17/18

Σημείωση. *Ripretinib, 150 mg δύο φορές την ημέρα (dose escalation) για ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως ripretinib 150 mg ημερησίως και έχουν κάνει πρόοδο νόσου (εκτός ένδειξης – NCCN Guidelines 2025)*

7. **Cabozantinib**, 60 mg ημερησίως ως 4η γραμμή θεραπείας (εκτός ένδειξης)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Ιματινίμπη**
- **Σουνιτινίμπη**
- **Ρεγκοραφενίμπη**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΠΟΥ ΑΚΟΜΑ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Ριπρετινίμπη**
- **Αβαπριτινίμπη** – (PDGFRa D842V)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

- **Καβοζαντινίμπη**

Δ. ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ

C49.X

Η χορήγηση imatinib έχει ένδειξη σε ασθενείς με ανεγχείρητο, υποτροπιάζον ή/και μεταστατικό προέχον δερματοϊνοσάρκωμα.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Ιματινίμπη** 800 mg PO ημερησίως

Ε. ΔΕΣΜΟΕΙΔΗΣ ΟΓΚΟΣ (ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ)

D48.1

Οι κατευθυντήριες οδηγίες για τους δεσμοειδείς όγκους έχουν αλλάξει τα τελευταία χρόνια και πλέον σε πρώτη φάση αντιμετωπίζονται με παρακολούθηση **(“wait and see”)**, εφόσον είναι ασυμπτωματικοί και εντοπίζονται σε σημεία όπου η αύξησή τους δεν θα σημάνει κάποιο λειτουργικό περιορισμό. Όσο είναι σταθεροί ή σε ύφεση, συνεχίζεται η παρακολούθηση, ενώ επί προόδου νόσου συζητάται η χορήγηση κάποιας συστηματικής ή τοπικής θεραπείας, ή η συνέχιση της παρακολούθησης. Ωστόσο, δυνητικά επικίνδυνοι δεσμοειδείς όγκοι λόγω εντόπισης (πχ κεφαλής/τραχήλου και μεσεντερίου), πρέπει να αντιμετωπίζονται με ιδιαίτερη προσοχή και να συζητάται νωρίτερα η ενδεχόμενη χορήγηση κάποιας θεραπείας. Επίσης,

διεπιστημονική συζήτηση για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας γίνεται και για μεγάλους συμπτωματικούς όγκους που έχουν λειτουργικές επιπτώσεις. Αναλόγως της εντοπίσεως και της εξαιρεσιμότητας του όγκου, η θεραπεία μπορεί να είναι τοπική (διαδερμικός κρυοκαυτηριασμός, χειρουργική εξαίρεση ή ακτινοθεραπεία σε κάποιες περιπτώσεις) ή συστηματική. Η επιλογή της θεραπείας γίνεται πάντοτε ανά περίπτωση και οι ασθενείς συστήνεται να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Οι συστηματικές θεραπείες διακρίνονται στις κλασικές ΧΜΘ και σε λιγότερο τοξικές θεραπείες.

Στις περιπτώσεις ***όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της νόσου***, προτιμώνται μη τοξικές θεραπείες, όπως αναστολείς τυροσινικής κινάσης (**imatinib, sorafenib, pazopanib), αντι-οιστρογόνα** (tamoxifen, toremifen) **ή αναστολείς αρωματάσης**, **μη στεροειδές αντιφλεγμονώδες φαρμάκο** (π.χ. celecoxib, sulindac). ***Επί αποτυχίας των ανωτέρω ή εφόσον απαιτείται άμεση ανταπόκριση***, συστήνεται η χορήγηση **ΧΜΘ**. Σχήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι: **doxorubicin με ή χωρίς dacarbazine, εβδομαδιαία μετρονομική δόση methotrexate μαζί με vinblastine ή vinorelbine, pegylated liposomal doxorubicin, vinorelbin epo.** Στο ESMO Congress 2022 ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μεγαλύτερης τυχαιοποιημένης μελέτης μελέτης φάσης 3 σε αυτούς τους ασθενείς (μελέτη DeFi), όπου ο αναστολέας γ-σεκρετάσης **νιρογκασεστάτη** συγκρίθηκε έναντι του εικονικού φαρμάκου και βρέθηκε ότι υπερτερεί ως προς το PFS και την βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής σε ασθενείς με επιδεινούμενους δεσμοειδείς όγκους.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΠΟΥ ΑΚΟΜΑ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- Νιρογκασεστάτη ως μονοθεραπεία για την θεραπεία ενήλικων ασθενών με ***εξελισσόμενο δεσμοειδή όγκο*** που απαιτεί συστηματική θεραπεία.
  Nirogasestat 150 mg PO (δυο φορές ημερησίως)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

- **Βινμπλαστίνη**
- **Βινορελμπίνη**
- **Πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη**
- **Ταμοξιφαίνη**
- **Σελεκοξίμπη, σουλινδάκη**

ΣΤ. ΕΠΙΘΗΛΙΟΕΙΔΕΣ ΣΑΡΚΩΜΑ

C49.X

Πρόσφατη κλινική μελέτη φάσεως 2 (basket trial) οδήγησε στην έγκριση από τον FDA, του φαρμάκου **tazemetostat**, το οποίο αναστέλει τη δράση του EZH2 στοχεύοντας στους μηχανισμούς επιγενετικής

τροποποίησης σε αυτό το σπάνιο σάρκωμα. Η χορήγηση tazemetostat εγκρίθηκε σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό μη χειρουργήσιμο επιθηλιοειδές σάρκωμα.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΠΟΥ ΑΚΟΜΑ ΔΕΝ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Ταζεμετοστάτη** 800 mg δις-ημερησίως

Ζ. ΣΑΡΚΩΜΑ ΚΑΡΟSI

C46, C46.0, C46.1, C46.2, C46.3, C46.7, C46.8, C46.9

Συστηματική θεραπεία γενικώς συστήνεται σε προχωρημένα σαρκώματα Kaposi που δεν επιδέχονται τοπικής θεραπείας. *Ως θεραπεία 1ης γραμμής* συστήνεται το φάρμακο **pegylated liposomal doxorubicin** (20 mg/m^2 ανά 2-3 εβδομάδες IV) και *εναλλακτικά* **το paclitaxel** (100 mg/m^2 ανά 2 εβδομάδες ή 135 mg/m^2 ανά 3 εβδομάδες ή 60 mg/m^2 ανά εβδομάδα IV). Ως *μετέπειτα γραμμή θεραπείας* συνίσταται το **pomalidomide** (4 ή 5 mg ημερησίως σε κύκλους 28 ημερών-χορήγηση φαρμάκου για 21 μέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες παύση από του στόματος). *Επίσης* μπορούν να δοθούν: **bortezomib** (1,6 mg/m^2 IV/SC τις ημέρες 1,8,15 σε κύκλους 28 ημερών), **gemcitabine** (1000 mg/m^2 ανά 2 εβδομάδες IV), **lenalidomide** (25 mg ημερησίως σε κύκλους 28 ημερών-χορήγηση φαρμάκου για 21 μέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες παύση από του στόματος) , **nab-paclitaxel** (100 mg τις ημέρες 1,8,15 σε κύκλους 28 ημερών IV), **etoposide** (50 mg την ημέρα από του στόματος για 7 μέρες σε κύκλους 14 ημερών, με σταδιακή αύξηση δόσης επί απουσίας ανταπόκρισης) και **vinorelbine** (30 mg/m^2 ανά 2 εβδομάδες IV). Οι διάφορες θεραπείες χορηγούνται μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα ή επίτευξης πλατό ανταπόκρισης και μπορούν να επαναχρησιμοποιηθούν, εφόσον ήταν καλώς ανεκτές και οδήγησαν σε ανταπόκριση διαρκείας >3 μήνες. Οι περισσότερες ενδείξεις των φαρμάκων προέρχονται από αναδρομικές μελέτες και κυρίως σε ασθενείς με σάρκωμα Kaposi σχετιζόμενο με AIDS, ενώ τα φάρμακα χορηγούνται και σε ασθενείς με κλασσικό σάρκωμα Kaposi λόγω έλλειψης μελετών.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ ΚΑΙ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΑΠΟΖΗΜΙΩΣΗΣ

- **Πακλιταξέλη**
- **Πεγκυλιωμένη λιποσωμιακή δοξορουβικίνη**

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

- **Βινορελμπίνη**
- **Ναμπ-Πακλιταξέλη**
- **Πομαλιδομίδη**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adjuvant chemotherapy for localisedresectable soft tissue sarcoma in adults. SarcomaMeta-analysisCollaboration (SMAC). CochraneDatabaseSystRev. 2000;
2. Antman K, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. J ClinOncol 1993; 11:1276.
3. Athanasou N, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v204–v213, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq223.
4. Azzarelli A, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. Cancer. 2001;92(5):1259-1264
5. Benson JR, et al. Management of desmoid tumours including a case report of toremifene. Ann Oncol. 1994 Feb;5(2):173-7.
6. Bissler JJ, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med. 2008;358(2):140.
7. Blanke CD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. J Clin Oncol. 2008;26(4):626.
8. Blay JY, et al. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). Ann Oncol. 2008;19(4):821.
9. Blay JY and Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. Oncologist. 2009;14(10):1013
10. Blay JY, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):923-934. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6
11. Bramwell VH, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. Cochrane Database Syst Rev 2003; :CD003293.
12. Campbell NP, et al. Final results of a University of Chicago phase II consortium trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM)- and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST). J Clin Oncol 29: 2011 (suppl 4; abstr 4)
13. Casali PG and Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v198–v203, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq209
14. Casali PG, et al. Adding cisplatin (CDDP) to imatinib (IM) reestablishes tumor response following secondary resistance to IM in advanced chordoma. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. J Clin Oncol. 2007 Jun 20;25 (18S): Abstract #10038.

15. Casali PG, et al. Imatinib mesylate in chordoma. Cancer. 2004 Nov 1;101(9):2086-97.

16. Chao AS, et al. Successful treatment of recurrent pelvic desmoid tumour with tamoxifen: case report. Hum Reprod. 2000 Feb;15(2):311-3.

17. Chen AP et al. Atezolizumab for Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. N Engl J Med. 2023 Sep 7;389(10):911-921.

18. Chugh R, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. Clin Cancer Res. 2010 Oct 1;16(19):4884-91.

19. Crist WM, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. J Clin Oncol 2001; 19:3091.

20. Dagher R, et al. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. Clin Cancer Res 2002; 8:3034

21. D'Ambrosio L, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer. 2020 Jun 1;126(11):2637-2647. doi: 10.1002/cncr.32795.

22. de Camargo VP, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). Cancer. 2010 May 1;116(9):2258-65.

23. De Yao JT, et al. Scalp Angiosarcoma Remission with Bevacizumab and Radiotherapy without Surgery: A Case Report and Review of the Literature. Sarcoma. 2011

24. DeLaney TF, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003; 56:1117.

25. Dematteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;373(9669):1097.

26. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006;368(9544):1329.

27. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. J Clin Oncol. 2009;27(25):4188.

28. Demetri G, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial.Lancet. 2013 Jan 26;381(9863):295-302.

29. Desmoid Tumor Working Group. The management of desmoid tumours: A joint global consensus-based guideline approach for adult and paediatric patients. Eur J Cancer. 2020 Mar;127:96-107. doi: 10.1016/j.ejca.2019.11.013.

30. Dickson MA, et al. Phase II trial of the CDK4 inhibitor PD0332991 in patients with advanced CDK4-amplified well-differentiated or dedifferentiated liposarcoma. J Clin Oncol. 2013 Jun 1;31(16):2024-8. doi: 10.1200/JCO.2012.46.5476.

31. Dileo P, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. Cancer. 2007;109:1863-1869.

32. Updated Efficacy And Safety Data Of Entrectinib In Patients With Locally Advanced/Metastatic Ntrk Fusion-Positive (Fp) Solid Tumours. Esmo 2023, 666p, ShunLuEtAl

33. Drilon A, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448.

34. Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1993 Jul;11(7):1269-75.

35. Eilber FC, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. AnnSurg 2004; 240:686.

36. Eiling S, et al. Complete remission of radioresistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin Br J Dermatol 2002;147:150-153

37. Fata F, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. Cancer 1999; 86:2034.

38. Ferrari A, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. Cancer 2003; 98:571.

39. Fiore M, et al. Desmoid-Type Fibromatosis: A Front-Line Conservative Approach to Select Patients for Surgical Treatment. Ann Surg Oncol (2009) 16:2587–2593

40. Florou V, et al. Angiosarcoma patients treated with immune checkpoint inhibitors: a case series of seven patients from a single institution. J Immunother Cancer. 2019 Aug 8;7(1):213. doi: 10.1186/s40425-019-0689-7.

41. Fortino S, et al. Treatment of Kaposi's Sarcoma (KS) with nab-paclitaxel. Annals of Oncology 27 (Supplement 4): iv107–iv125, 2016. doi:10.1093/annonc/mdw345.6

42. Frustaci S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. J Clin Oncol 2001; 19:1238

43. Garcia-Del-Muro J, et al. Randomized phase II study comparing gemcitabine plus dacarbazine versus dacarbazine alone in patients with previously treated soft tissue sarcoma: a Spanish Group for Research on Sarcomas study. J Clin Oncol. 2011 Jun 20;29(18):2528-33. doi: 10.1200/JCO.2010.33.6107

44. George S, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer. 2009;45(11):1959.

45. George S, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3154-60

46. Gill PS, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. J Clin Oncol 1999; 17:1876

47. Gounder M, et al. Tazemetostat in advanced epithelioid sarcoma with loss of INI1/SMARCB1: an international, open-label, phase 2 basket study. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1423-1432. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30451-4

48. GounderM, et al. Phase III, randomized, double blind, placebo-controlled trial of sorafenib in desmoid tumors (Alliance A091105).ASCO 2018 Abstr 11500

49. Grobmyer SR, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. Ann Oncol. 2004 Nov;15(11):1667-72.

50. Groisberg R, et al. Characteristics and outcomes of patients with advanced sarcoma enrolled in early phase immunotherapy trials. J Immunother Cancer. 2017 Dec 19;5(1):100. doi: 10.1186/s40425-017-0301-y.

51. Gronchi et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. Lancet Oncol. 2017 Jun;18(6):812-822. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30334-0.

52. Hansmann A, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. Cancer. 2004 Feb 1;100(3):612-20.

53. Heinrich MC, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. J Clin Oncol. 2008;26(33):5360.

54. Heinrich MC, et al.Avapritinib in advanced PDGFRA D842V-mutant gastrointestinal stromal tumour (NAVIGATOR): a multicentre, open-label, phase 1 trial. LancetOncol. 2020 Jul;21(7):935-946. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30269-2

55. HeinrichM, etal., Nat Med. 2024 Feb;30(2):498-506.Ripretinib versus sunitinib in gastrointestinal stromal tumor: ctDNA biomarker analysis of the phase 3 INTRIGUE trial

56. Hensley ML, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. J Clin Oncol. 2002;20(12):2824.

57. Hoffman HT, et al. Update in management of head and neck sarcoma. CurrOpin Oncol 2004; 16:333.

58. Hosseinipour MC, et al. As-Needed Vs Immediate Etoposide Chemotherapy in Combination With Antiretroviral Therapy for Mild-to-Moderate AIDS-Associated Kaposi Sarcoma in Resource-Limited Settings: A5264/AMC-067 Randomized Clinical Trial. ClinInfectDis. 2018 Jul 2;67(2):251-260. doi: 10.1093/cid/ciy044.

59. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54:8.

60. Joensuu H, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO) (abstract LBA1). J Clin Oncol 2011; 29:18s:775s

61. Judson I, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Eur J Cancer. 2001;37(7):870.

62. Karakousis CP, et al. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. Ann Surg Oncol 1996; 3:150.

63. Keohan ML and Taub, RN. Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities. SeminOncol 1997; 24:572.

64. Kindler HL, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr 10009)

65. LansTE, et al. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs. Ann Surg Oncol 2005; 12:406.

66. Le Cesne A, et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. J Clin Oncol 2005; 23:576.

67. Le Cesne et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance to standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. J Clin Oncol. 1995 Jul;13(7):1600-8. doi: 10.1200/JCO.1995.13.7.1600.

68. Leithner A, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. J Surg Oncol. 2000 Jan;73(1):21-5.

69. Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004;22(9):1706-1712

70. Little DJ, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. Cancer 2002; 95:377.

71. Maki RG, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3133-40.

72. Maki RG, et al. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. Int J Cancer 2002; 100:623.

73. Martin-Broto J, et al. Nivolumab and sunitinib combination in advanced soft tissue sarcomas: a multicenter, single-arm, phase Ib/II trial. J Immunother Cancer. 2020 Nov;8(2):e001561. doi: 10.1136/jitc-2020-001561

74. Mowery et al. Safety and efficacy of pembrolizumab, radiation therapy, and surgery versus radiation therapy and surgery for stage III soft tissue sarcoma of the extremity (SU2C-SARC032): an open-label, randomised clinical trial. Lancet. 2024 Nov 23;404(10467):2053-2064.

75. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf

76. Palumbo R, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. Eur J Cancer 1999; 35:66.

77. Park MS, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. Cancer. 2011 Nov 1;117(21):4939-47

78. Park SH, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. Invest New Drugs. 2012 Jan 25.

79. Pautier P, et al. Doxorubicin alone versus doxorubicin with trabectedin followed by trabectedin alone as first-line therapy for metastatic or unresectable leiomyosarcoma (LMS-04): a randomised, multicentre, open-label phase 3 trial. Lancet Oncol. 2022 Aug;23(8):1044-1054. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00380-1.

80. Penel N, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. Annals of Oncology Advance Access published July 9, 2010

81. Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. J Clin Oncol. 2008;26(32):5269.

82. Pervaiz N, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. Cancer. 2008;113(3):573.

83. Pisters PW and O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. CurrOpinOncol 2002; 14:400.

84. Polizzotto MN, et al. Pomalidomide for Symptomatic Kaposi's Sarcoma in People With and Without HIV Infection: A Phase I/II Study. J Clin Oncol. 2016 Dec;34(34):4125-4131. doi: 10.1200/JCO.2016.69.3812.

85. Ramaswami R, et al. Safety, Activity, and Long-term Outcomes of Pomalidomide in the Treatment of Kaposi Sarcoma among Individuals with or without HIV Infection. Clin Cancer Res. 2022 Mar 1;28(5):840-850. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3364.

86. Raney RB, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2011 Apr 1;29(10):1312-8. Epub 2011 Feb 28.

87. Ratan R. et al. Efficacy and Safety of Long-Term Continuous Nirogacestat Treatment in Adults With Desmoid Tumors: Results From the DeFi Trial. J Clin Oncol. 2025 Oct 20:JCO2500582.

88. Raut CP, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. J Clin Oncol 2006; 24: 2325

89. Ray-Coquard I, et al. Sorafenib for Patients with Advanced Angiosarcoma: A Phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). Oncologist. 2012 Jan 27

90. Reid EG et al. Pilot Trial AMC-063: Safety and Efficacy of Bortezomib in AIDS-associated Kaposi Sarcoma. Clin Cancer Res. 2020 Feb 1;26(3):558-565. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1044.

91. Reid EG, et al. AMC-070: Lenalidomide Is Safe and Effective in HIV-Associated Kaposi Sarcoma. Clin Cancer Res. 2022 Jun 13;28(12):2646-2656. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-0645.

92. Rosenberg SA, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. AnnSurg 1982; 196:305

93. Rutkowski P, et al. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. J Clin Oncol 28:1772-1779,2010.

94. Santoro A, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. J Clin Oncol. 1995;13(7):1537

95. Sawaki A, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. Cancer. 2011

96. Schlemmer M, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. Eur J Cancer. 2008;44(16):2433.

97. Schöffski P, et al. Activity and safety of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib and sunitinib: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II trial 1317 'CaboGIST'. Eur J Cancer. 2020 Jul;134:62-74. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.021

98. Schöffski P, et al. Long-term efficacy update of crizotinib in patients with advanced, inoperable inflammatory myofibroblastictumour from EORTC trial 90101 CREATE. Eur J Cancer. 2021 Oct;156:12-23. doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.016.

99. Schöffski P, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with alveolar soft part sarcoma with rearrangement of TFE3: European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) phase II trial 90101 'CREATE'. Ann Oncol. 2018 Mar 1;29(3):758-765. doi: 10.1093/annonc/mdx774.

100. Seiter K, et al. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. Cancer. 1993 Apr 1;71(7):2242-4.

101. Siegel R, et al. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29

102. Siehl JM, et al. Ifosfamide/liposomal daunorubicin is a well tolerated and active first-line chemotherapy regimen in advanced soft tissue sarcoma. Cancer 2005; 104:611.

103. Singhal N, et al. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. Anticancer Drugs. 2009 Nov;20(10):953-5.

104. Skubitz KM and Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. Cancer. 2005;104(2):361.

105. Stacchiotti S, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. Ann Oncol. 2009 Nov;20(11):1886-94.

106. Stacchiotti S, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. Mol Cancer Ther. 2010;9(5):1286.

107. Stacchiotti S, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. Ann Oncol. 2010;21(5):1130.

108. Stewart S, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related KS. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. J Clin Oncol 1998; 16:683

109. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial.Lancet. 2016 Jul 30;388(10043):488-97

110. Tap WD, et al. Pexidartinib versus placebo for advanced tenosynovial giant cell tumour (ENLIVEN): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2019 Aug 10;394(10197):478-487. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30764-0.

111. Toulmonde M, et al. Pazopanib or methotrexatevinblastine combination chemotherapy in adult patients with progressive desmoid tumours (DESMOPAZ): a non-comparative, randomised, open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Sep;20(9):1263-1272. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30276-1.

112. Van Der Graaf WT, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTCSTBSG Global Network Study (EORTC 62072) (abstract 10002). J Clin Oncol 2011; 29:605s

113. Van Glabbeke M, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. J ClinOncol 1999; 17:150.

114. van Oosterom AT, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. Eur J Cancer. 2002;38(18):2397.

115. Wagner AJ, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. J Clin Oncol. 2010;28(5):835.

116. Walterhouse D, et al. Shorter duration therapy that includes vincristine (V), dactinomycin (A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). D. J Clin Oncol 2011; 29:5895 (abstract 9516).

117. Weiss AJ, et al. Therapy of desmoid tumors and fibromatosis using vinorelbine. Am J Clin Oncol. 1999 Apr;22(2):193-5. doi: 10.1097/00000421-199904000-00020.

118. Wilky B, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2019 Jun;20(6):837-848. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30153-6

119. Worden FP, et al. Randomized phase II evaluation of 6 g/m^2 of ifosfamide plus doxorubicin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with 12 g/m^2 of ifosfamide plus doxorubicin and G-CSF in the treatment of poor-prognosis soft tissue sarcoma. J Clin Oncol 2005; 23:105.

120. Yovine A, et al. Phase II Study of Ecteinascidin-743 in Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma Patients. J Clin Oncol 2004; 22:890.

121. Zalupski M, et al. Phase III comparison of doxorubicin and dacarbazine given by bolus versus infusion in patients with soft-tissue sarcomas: a Southwest Oncology Group study. J Natl Cancer Inst. 1991 Jul 3;83(13):926-32. doi: 10.1093/jnci/83.13.926.Gastrointestinal Stromal Tumors. NCCN Guidelines. Version 1.2025 – April 17,2025. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gist.pdf

122. Zalcberg J et al., Oncologist. 2021 Nov;26(11):e2053-e2060. Clinical Benefit of Ripretinib Dose Escalation After Disease Progression in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumor: An Analysis of the INVICTUS Study

16. ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ

C40, C40.0, C40.1, C40.2, C40.3, C40.8, C40.9, C41, C41.0, C41.1, C41.2, C41.3, C41.4, C41.8, C41.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οστεοσάρκωμα αποτελεί το συχνότερο οστικό όγκο, αν και η ετήσια επίπτωση του είναι μόλις 5/1.000.000 κατοίκους. Η συχνότητα του είναι μεγαλύτερη κατά την εφηβεία και σε άτομα πάνω των 60 ετών. Η σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση αυτών των όγκων επιτυγχάνει την αποφυγή του ακρωτηριασμού στο 80% των περιπτώσεων. Η προσθήκη της χημειοθεραπείας αύξησε το ποσοστό της ίασης των ασθενών που πάσχουν από οστεοσάρκωμα από 20% σε 60%. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών των όγκων αποτελεί η αντιμετώπιση των ασθενών από κέντρα αναφοράς με εμπειρία στα οστικά σαρκώματα.

Α. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. **Cisplatin** 100 mg/m^2, IV **+ Doxorubicin** 75 mg/m^2, IV για 4 κύκλους **και στη συνέχεια Doxorubicin** 75 mg/m^2, IV για 2 κυκλους.

Κάθε 21 ημέρες, σύνολο 6 κύκλοι

Σημείωση. *Χορηγούνται 2 κύκλοι προεγχειρητικά και 4 μετεγχειρητικά (προτιμάται λόγω πρακτικών πλεονεκτημάτων και δυνατότητας προγνωστικών πληροφοριών ανάλογα με την έκταση της ιστολογικής απάντησης) είτε 6 κύκλοι μετεγχειρητικά*

2. **API-AI**

Adriamycin 75mg/m^{2}IV + Cisplatin 75 mg/m^{2}IV + Ifosfamide 1,5 g/m^2/dIVD1-3

Εναλλασσόμενο ανά 15 ημέρες με AI, παραλείποντας την Ifosfamide, με κάλυψη με G-CSF, χαρακτηρίζει έναν κύκλο. Χορηγούνται 2-3 κύκλοι, χειρουργείο και ολοκλήρωση ΧΜΘ ανάλογα με την απάντηση στη ΧΜΘ.

3. T-10A

- Methotrexate 12 g/m^2, IV
- Leucovorine 15 mg κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, IV /εβδομάδες: 0,1,5,6,13,14,18,19,23,24,37,38 ή glucarpidase σε ασθενείς με καθυστερημένη κάθαρση κρεατινίνής λόγω διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας (50 Units/kg IV bolus άπαξ)

Εγχείρηση τη 10^η εβδομάδα

- Doxorubicin 37,5 mg/m^2 x 2 ημέρες, IV
- Cisplatin 60 mg/m^2 x 2 ημέρες, IV / εβδομάδες: 2,7,25,28
- Doxorubicin 30 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV

Εβδομάδα: 20

- Cyclophosphamide 600 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV

- Bleomycin 15 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV
- Actinomycin-D 0,6 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV / εβδομάδες: 15,31,34,39,42

4. **T-10B:**

- Methotrexate 12 g/m^2, IV
- Leucovorin 15 mg, κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, IV / εβδομάδες: 3,4,8,9,13,14,18,19,23,24,37,38
- Doxorubicin 37,5 mg/m^2 x 2 ημέρες, IV
- Cisplatin 60 mg/m^2 x 2 ημέρες, IV / εβδομάδες: 5,10,25,28
- Doxorubicin 30 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV / εβδομάδα: 20
- Cyclophosphamide 600 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV
- Bleomycin 15 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV
- Actinomycin-D 0,6 mg/m^2 x 3 ημέρες, IV εβδομάδες: 15,31,34,39,42

Σημείωση 1. *Τα χαμηλής κακοήθειας επιφανειακά οστεοσαρκώματα και κυρίως τα παραοστικά μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με εγχείρηση.*

Σημείωση 2*. Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο επί μη πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης και ανάλογα με την εντόπιση.*

Σημείωση 3. *Επί μη καλής απάντησης στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία (κάτω από 90% νέκρωση) η χορήγηση εναλλακτικών σχημάτων με χρήση άλλων παραγόντων (Ifosfamide/ Etoposide) δεν εχει δείξει κλινικό όφελος.*

Σημείωση 4. *Ασθενείς με 1-2 εξαιρέσιμες πνευμονικές μεταστάσεις, θα πρέπει να χειρουργούνται μετά τη χημειοθεραπεία εφόσον οι μεταστάσεις είτε εμφανίσθηκαν εξαρχής είτε αναπτύχθηκαν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας.*

Β. ΑΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Το **Mifamurtide** (Mepact) ενδείκνυται *για χρήση σε παιδιά, εφήβους και νεαρούς ενήλικες για τη θεραπεία* ***υψηλού βαθμού κακοήθειας, χειρουργήσιμου, μη μεταστατικού οστεοσαρκώματος*** *μετά από μακροσκοπική πλήρη χειρουργική εκτομή*.
Χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μετεγχειρητική χημειοθεραπεία με τη χορήγηση πολλαπλών παραγόντων. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα έχουν αξιολογηθεί σε μελέτες ασθενών ηλικίας 2 έως 30 ετών, κατά την αρχική διάγνωση της νόσου. Η mifamurtide, συγχορηγούμενη με συνδυαστική χημειοθεραπεία, αύξησε σημαντικά τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο χειρουργήσιμο οστεοσάρκωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία.

Σημείωση 1. *Η συνιστώμενη δόση* ***Mifamurtide*** *για όλους τους ασθενείς είναι 2 mg/m^2 επιφάνειας σώματος. Πρέπει να χορηγείται ενδοφλεβίως για χρονικό διάστημα 1 ώρας ως συμπληρωματική θεραπεία: επί 12*

εβδομάδες, δύο φορές την εβδομάδα, μεταξύ των οποίων μεσολαβεί περίοδος διάρκειας τουλάχιστον 3 ημερών και, στη συνέχεια, μια φορά την εβδομάδα για άλλες 24 εβδομάδες, ήτοι συνολικά 48 εγχύσεις σε διάστημα 36 εβδομάδων. Σε ασθενείς με νεοδιαγνωσμένο χειρουργήσιμο οστεοσάρκωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, η προσθήκη της συμπληρωματικής mifamurtide στη χημειοθεραπεία με δοξορουμπικίνη, σισπλατίνη και μεθοτρεξάτη με ή χωρίς ιφωσφαμίδη είχε ως αποτέλεσμα τη σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 28%.

Σημείωση 2. *Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία μετείχαν 678 ασθενείς (ηλικίας 1,4 - 30,6 ετών) με νεοδιαγνωσμένο χειρουργήσιμο οστεοσάρκωμα υψηλού βαθμού κακοήθειας, η προσθήκη της συμπληρωματικής mifamurtide στη χημειοθεραπεία με δοξορουμπικίνη, σισπλατίνη και μεθοτρεξάτη με ή χωρίς ιφωσφαμίδη είχε ως αποτέλεσμα τη σχετική μείωση του κινδύνου θανάτου κατά 28%.*

Σημείωση 3. *Η προσθήκη του ανοσοτροποποιητικού παράγοντα mifamurtide στην μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της 6 ετούς συνολικής επιβίωσης, μείωση κατά 1/3 του σχετικού κινδύνου θανάτου και τάση για αύξηση της ολικής επιβίωσης και τάση για αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε τυχαιοποιημένη μελέτη (35). Έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με τα καθιερωμένα σχήματα για τη θεραπεία υψηλού βαθμού κακοήθειας, χειρουργήσιμου, μη μεταστατικού οστεοσαρκώματος, μετά από μακροσκοπική πλήρη χειρουργική εκτομή, σε άτομα ηλικίας 2-30 ετών.*

Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ (ΤΟΠΙΚΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ)

Στην υποτροπή ενδείκνυται η χημειοθεραπεία και η αφαίρεση (αν αυτό είναι δυνατό) της τοπικής νόσου ή των πνευμονικών μεταστάσεων (βλ. σημείωση 4 στην προηγούμενη ενότητα).

- Στους ***ασθενείς που έχουν ήδη πάρει θεραπεία με τα σχήματα υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης*** χρησιμοποιείται ο **συνδυασμός Ifosfamide /Etoposide με ή χωρίς Carboplatin:**

Ifosfamide 1800 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV + Mesna 2880 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV + Etoposide 100 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV +/- Carboplatin 400 mg/m^2, ημέρες 1-2

Κάθε 21 ημέρες, με αιματολογική υποστήριξη

- ***Ως θεραπεία διάσωσης***, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός **Gemcitabine/Docetaxel*:***

Gemcitabine 675 mg/m^2 (ημέρα 1, 8) με ροή 10 mg/m^2/min, IV + Docetaxel 75 mg/m^2 (ημέρα 8) , IV + G-CSF (μέρες 9-15)

Κάθε 21 ημέρες

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Όλα πρακτικά τα φάρμακα με εξαίρεση τη mifamurtide (Mepact), είναι εκτός ενδείξεων. Είναι παλιά φάρμακα, χαμηλού κόστους, αλλά υποστηρίζονται από όλες τις κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από όλες τις εξειδικευμένες ομάδες ανά τον κόσμο (20). Η χρήση των Gemcitabine, Docetaxel υποστηρίζεται από τις μελέτες (33,34) και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (20). Οι αναστολείς τυροσινικών κινασών regorafenib **και** cabozantinib έχουν δείξει αποτελεσματικότητα και χορηγούνται σε

μεταστατικούς πολυθεραπευμένους ασθενείς. Πρόσφατη μελέτη φάσεως 2 έδειξε υποσχόμενη αποτελεσματικότητα για το συνδυασμό nivolumab και sunitinib.

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bacci, G, Bertoni, F, Longhi, A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. Cancer 2003; 97:3068.
2. Bielack, SS, Kempf-Bielack, B, Winkler, K, etal. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. J ClinOncol 1996; 14:683.
3. Chawla, SP, Sankhala, KK, Chua, V, et al. A phase II study of AP23573 (an mTOR inhibitor) in patients (pts) with advanced sarcomas (abstract). J ClinOncol 2005; 24: 833s.
4. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):120-133 .
5. Eilber, F, Giuliano, A, Eckardt, J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. J Clin Oncol 1987; 5:21.
6. Ferguson, WS, Goorin, AM. Current treatment of osteosarcoma. Cancer Invest 2001; 19:292.
7. Ferrari, S, Bertoni, F, Mercuri, M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. Ann Oncol 2001; 12:1145.
8. Gelderblom H, Sydes MR, Morgan RC, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: Data from three European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. J Clin Oncol 2008;26: (suppl, abstr 10505)
9. Goorin, AM, Schwartzentruber, DJ, Devidas, M, et al. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. J Clin Oncol 2003; 21:1574.
10. Harris, MB, Gieser, P, Goorin, AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1998; 16:3641.
11. Huvos, A. Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, Prognosis, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia 1991.
12. Italiano A, Mir O, Mathouline-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):446-455
13. Kager, L, Zoubek, A, Potschger, U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. J Clin Oncol 2003; 21:2011
14. Le Vu, B, de Vathaire, F, Shamsaldin, A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. Int J Cancer 1998; 77:370.

15. Leu, KM, Ostruszka, LJ, Shewach, D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. J Clin Oncol 2004; 22:1706.

16. Lewis, IJ, Weeden, S, Machin, D, et al. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. J Clin Oncol 2000; 18:4028.

17. Link, MP, Goorin, AM, Horowitz, M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. Clin Orthop 1991; :8.

18. Machak, GN, Tkachev, SI, Solovyev, YN, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. Mayo Clin Proc 2003; 78:147.

19. Meyers, P. Schwartz, C, Bernstein, M, et al. Addition of ifosfamide and muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate improves event-free survival in localized osteosarcoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20:367a

20. Meyers, PA, Heller, G, Healey, J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. J Clin Oncol 1992; 10:5.

21. Meyers, PA, Schwartz, CL, Krailo, M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. J Clin Oncol 2005; 23:2004.

22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf

23. Ozaki, T, Flege, S, Kevric, M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the cooperative osteosarcoma study group. J Clin Oncol 2003; 21:334.

24. Ozaki, T, Flege, S, Liljenqvist, U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. Cancer 2002; 94:1069.

25. Patel, SJ, Lynch, JW Jr, Johnson, T, et al. Dose-intense ifosfamide/doxorubicin/cisplatin based chemotherapy for osteosarcoma in adults. Am J Clin Oncol 2002; 25:489.

26. Provisor, AJ, Ettinger, LJ, Nachman, JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. J Clin Oncol 1997; 15:76.

27. Sissons, HA. The WHO classification of bone tumors. RecentResultsCancerRes 1976; :104

28. Smeland, S, Muller, C, Alvegard, TA, Wiklund, T. ScandinavianSarcomaGroupOsteosarcomaStudySSGVIII. Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. Eur J Cancer 2002; 39:488.

29. Souhami, RL, Craft, AW, Van der, EijkenJW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. Lancet 1997; 350:911.

30. Tap WD, Eilber FR, Rosen G, et al. Long-term follow-up (>20 years) for one of the original randomized prospective trials evaluating adjuvant chemotherapy in patients with high-grade operable osteosarcoma. J Clin Oncol 2009;27:15s(abstr 10514)

31. Unni, KK. Osteosarcoma. In: Dahlin'sBoneTumors. 5th edition. General aspects and data on 11,087 cases, Unni, KK (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. p.143.

32. UpToDate edition 17.1 (Ιαν 2009)

33. Zalupski, MM, Rankin, C, Ryan, JR, et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma—A Phase II trial: southwest oncology group study 9139. Cancer 2004; 100:818.

34. Zelcer, S, Kellick, M, Wexler, LH, et al. Methotrexatelevelsandoutcomeinosteosarcoma. PediatrBloodCancer 2005; 44:638.

35. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. Cancer. 2008;113:419-425

36. Merimsky O, Meller I, Flusser G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. Cancer ChemotherPharmacol. 2000;45:177-181.

37. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol 26(4), 633-638 (2008).

17. ΣΑΡΚΩΜΑ EWING

C40, C40.0, C40.1, C40.2, C40.3, C40.8, C40.9, C41, C41.0, C41.1, C41.2, C41.3, C41.4, C41.8, C41.9, C49.2

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οικογένεια των σαρκωμάτων Ewing αποτελεί μια από τις πιο συχνές κακοήθειες σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες ηλικίας ως 25 ετών. Περιλαμβάνει το οστικό σάρκωμα Ewing και το μη-οστικό (νευροεκτοδερμικός όγκος και όγκος του Askin). Το 70% των ασθενών είναι μικρότεροι των 20 ετών και συνήθως αντιμετωπίζονται σε παιδιατρικές ογκολογικές μονάδες. Το 80-90% των ασθενών θα εμφανίσει μεταστάσεις αν δε χορηγηθεί συστηματική χημειοθεραπεία. Η χρησιμοποίηση εντατικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων έχει διπλασιάσει την 5ετή επιβίωση τα τελευταία 30 χρόνια, από το 30% στο 60%. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών των όγκων αποτελεί η αντιμετώπιση των ασθενών από κέντρα αναφοράς με εμπειρία στα οστικά σαρκώματα.

Α. ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. *VDCA/IE*

- Vincristine 2 mg/m^2 (μέχρι maximum 2mg), ημέρα 1, IV
  κύκλοι: 1,3,5,7,9,11,13
- Doxorubicin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV
  κύκλοι: 1,3,5,7,9
- Cyclophosphamide (+mesna) 1200 mg/m^2, ημέρα 1, IV
  κύκλοι: 1,3,5,7,9,11,13
- Actinomycin-D 1,25 mg/m^2, ημέρα 1 (μέχρι maximum 2,5 mg)
  κύκλοι: 11,13
- Ifosfamide (+mesna) 1800 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV
  κύκλοι: 2,4,6,8,10,12,14
- Etoposide 100 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV
  κύκλοι: 2,4,6,8,10,12,14

Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 14 ή 21 ημέρες για σύνολο 14 κύκλων

Σημείωση 1. *Γίνονται εισαγωγικά οι 4-6 κύκλοι και στη συνέχεια μετά την τοπική θεραπεία, επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, ακολουθούν οι υπόλοιποι κύκλοι.*

Σημείωση 2. *Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μετά την εγχείρηση γίνεται μόνο σε περίπτωση θετικών χειρουργικών ορίων.*

Σημείωση 3. *Σε ασθενείς με μη-καλή ανταπόκριση στους πρώτους κύκλους θεραπείας ακολουθείται ακτινοθεραπεία ή/και εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και στη συνέχεια παρηγορική χημειοθεραπεία.*

Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Στο υποτροπιάζον ή μεταστατικό σάρκωμα Ewing που έχει λάβει πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας, πρόσφατη μελέτη έδειξε ότι το προτιμώμενο σχήμα είναι η ιφωσφαμίδη έναντι των άλλων επιλογών όπως οι συνδυασμοί τοποτεκάνης με κυκλοφωσφαμίδη, τεμοζολαμιδης με ιρινοτεκάνη και του συνδυασμό γεμσιταβίνης με δοσιταξέλη. Οι τελευταίοι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε επόμενες γραμμές, με το σχήμα γεμσιταβίνης με δοσιταξέλης να είναι αυτό που έδειξε τις λιγότερες ανταποκρίσεις.

1. **VDCA**

Vincristine 1,5 mg/m^2 (μέχρι maximum 2 mg), ημέρα 1, IV + Doxorubicin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV
κύκλοι: 1-5
Cyclophosphamide (+mesna) 1200 mg/m^2, ημέρα 1, IV + Actinomycin-D 1,25 mg/m^2 (μέχρι maximum 2,5 mg)
Μετά από τον 6^ο κύκλο
Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 21 ημέρες

2. **IE**

Ifosfamide (+mesna) 1800 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV + Etoposide 100 mg/m^2, ημέρες 1-5, IV
Κάθε 21 ημέρες

3. **Topotecan** 0.75 mg/m^2/ D (Ημέρες 1-5) **+ Cyclophosphamide** 250 mg/m^2/D (Ημέρες 1-5) ανά 21 ημέρες

4. **Temozolomide** 100 mg/m^2/ d (ημέρες 1-5) **+ Irinotecan** 20 mg/m^2/d (ημέρες 1-5 και 8-12) κάθε 21-28 ημέρες.

Σημείωση 1. *Το σχήμα 2 χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν λάβει VDCA.*

Σημείωση 2. *Στη μεταστατική νόσο δε βρέθηκε ότι βοηθάει η χορήγηση Ifosfamide/Etoposide μαζί με VDCA ή η χρήση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας μαζί με μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.*

Σημείωση 3. *Η χρήση ακτινοβολίας κρίνεται κατά περίπτωση.*

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Κανένα από τα φάρμακα δεν έχει ένδειξη. Είναι παλιά φάρμακα χαμηλού κόστους, αλλά υποστηρίζεται η χρήση τους από όλες τις κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από όλες τις εξειδικευμένες ομάδες ανά τον κόσμο (14). Η χρήση των **topotecan, temozolomide** και **irinotecan** -που χρησιμοποιούνται *ως θεραπεία διάσωσης*- υποστηρίζεται από τις μελέτες 24-30 και από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (14).

Νεότερα φάρμακα όπως οι αναστολείς τυροσινικών κινασών **regorafenib** και **cabozantinib** έχουν δείξει αποτελεσματικότητα και χορηγούνται *σε μεταστατικούς πολυθεραπευμένους ασθενείς*. Πρόσφατη μελέτη φάσεως 2 έδειξε υποσχόμενη αποτελεσματικότητα για το **συνδυασμό *n*ivolumab και sunitinib**.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΝΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΗΣ

- **Δακτινομυκίνη** – C49
- **Κυκλοφωσφαμίδη** – C49

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. p.187.
2. Bacci, G, Forni, C, Longhi, A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. Eur J Cancer 2004; 40:73.
3. Barker, LM, Pendergrass, TW, Sanders, JE, Hawkins, DS. Survival After Recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors. J ClinOncol 2005; 23:4354.
4. Bertuzzi, A, Castagna, L, Nozza, A, et al. High-dose chemotherapy in poor-prognosis adult small round-cell tumors: Clinical and molecular results from a prospective study. J Clin Oncol 2002; 20:2181.
5. Burdach, S, van Kaick, B, Laws, HJ, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup Study EICESS. AnnOncol 2000; 11:1451
6. Cotterill, SJ, Ahrens, S, Paulussen, M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. J Clin Oncol 2000; 18:3108.
7. Craft, A, Cotterill, S, Malcolm, A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. J Clin Oncol 1998; 16:3628.
8. Duffaud F, Mir O, Boudou-Rouquette P, et al. Efficacy and safety of regorafenib in adult patients with metastatic osteosarcoma: a non-comparative, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. Lancet Oncol. 2019 Jan;20(1):120-133 .
9. Grier, HE, Krailo, MD, Tarbell, NJ, Link, MP. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003; 348:694.
10. Grier, HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. PediatrClin North Am 1997; 44:991
11. Italiano A, Mir O, Mathouline-Pelissier S, et al. Cabozantinib in patients with advanced Ewing sarcoma or osteosarcoma (CABONE): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2020 Mar;21(3):446-455
12. Kolb, EA, Kushner, BH, Gorlick, R, et al. Long-Term Event-Free Survival After Intensive Chemotherapy for Ewing's Family of Tumors in Children and Young Adults. J Clin Oncol 2003; 21:3423.

13. Ladenstein, R, Lasset, C, Pinkerton, R, et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: A report from the EBMT Solid Tumour Registry. Bone Marrow Transplant 1995; 15:697.

14. Laurence, V, Pierga, JY, Barthier, S, et al. Long-term follow up of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with Ewing tumor. Am J Clin Oncol 2005; 28:301.

15. Miser, JS, Krailo, MD, Tarbell, NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. J Clin Oncol 2004; 22:2873.

16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf

17. Nesbit ME Jr, Gehan EA, BurgertEO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. J Clin Oncol 1990; 8:1664.

18. Nilbert M, Saeter G, Elomaa I, et al. Ewing's sarcoma treatment in Scandinavia 1984-1990--ten-year results of the Scandinavian Sarcoma Group Protocol SSGIV. Acta Oncol 1998; 37:375.

19. Paulussen, M, Ahrens, S, Craft, AW, et al. Ewing'stumorswithprimarylungmetastases: Survivalanalysisof 114 (EuropeanIntergroup) CooperativeEwing'sSarcomaStudiespatients. J Clin Oncol 1998; 16:3044.

20. Paulussen, M, Ahrens, S, Dunst, J, et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. J Clin Oncol 2001; 19:1818.

21. Pinkerton, CR, Bataillard, A, Guillo, S, etal. TreatmentstrategiesformetastaticEwing'ssarcoma. Eur J Cancer 2001; 37:1338.

22. Rodriguez-Galindo, C, Spunt, SL, Pappo, AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. Med Pediatr Oncol 2003; 40:276.

23. UpToDateedition 17.1 (Ιαν 2009)

24. Whelan, JS, Burcombe, RJ, Janinis, J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. AnnOncol 2002; 13:23.

25. Womer, RB, Daller, RT, Fenton, JG, Miser, JS. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcomas in children. Eur J Cancer 2000; 36:87.

26. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457--a report from the Children's Oncology Group. J Clin Oncol. 2006;24:152-159.

27. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. PediatrBloodCancer. 2006;47:795-800

28. KushnerBH, KramerK, MeyersPA, WollnerN, CheungNK. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. MedPediatrOncol. 2000;35:468-474

29. SaylorsRL, 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. J Clin Oncol. 2001;19:3463-3469.

30. CaseyDA, WexlerLH, MerchantMS, etal. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. PediatrBloodCancer. 2009;53:1029-1034.

31. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. Clin Cancer Res. 2004;10:840-848.

32. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. Pediatr Blood Cancer. 2007;48: 132-139

18. ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

C71, C71.0, C71.1, C71.2, C71.3, C71.4, C71.5, C71.6, C71.7, C71.8, C71.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι του εγκεφάλου αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων των ενηλίκων με διαφορετική βιολογία, πρόγνωση και θεραπεία για κάθε υποομάδα. Ο πιο συχνός όγκος του ΚΝΣ είναι το μηνιγγίωμα (35%, πιο συχνά μη – κακόηθες) ακολουθούμενο από τους όγκους της γλοίας (αστροκυττώματα, ολιγοδενδρογλοιώματα και όγκοι από το επένδυμα) στο 30% των πρωτοπαθών όγκων του εγκεφάλου στον ενήλικα. Πιο σπάνιοι είναι άλλοι όγκοι όπως οι όγκοι της υπόφυσης (16%), όγκοι από νευρικά έλυτρα και μεσεγχυματογενείς όγκοι (8%), το λέμφωμα ΚΝΣ (2%), οι όγκοι εμβρυικής προέλευσης (μυελοβλάστωμα, όγκοι από γεννητικά κύτταρα) και οι όγκοι της επίφυσης (1). Οι όγκοι του ΚΝΣ χρειάζονται συνδυασμένη αντιμετώπιση από εξειδικευμένη ομάδα ιατρών που πρέπει να περιλαμβάνει νευροχειρουργό, νευροπαθολογοανατόμο, νευρολόγο, νευροακτινολόγο, νευροακτινοθεραπευτή και νευροογκολόγο σε εξειδικευμένο κέντρο λόγω της σπανιότητας τους. Πρέπει να τονιστεί πως πλέον δεν είναι αποδεκτή η παλαιότερη τακτική να τίθεται διάγνωση μόνο με βάση την απεικόνιση. Αντιθέτως είναι απαραίτητη η λήψη βιοψίας καθώς η ταξινόμηση των όγκων ΚΝΣ από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ WHO) ήδη από το 2016 γίνεται πλέον με μοριακά κριτήρια) (2). Στην πιο πρόσφατη ταξινόμηση των όγκων ΚΝΣ του 2021 από τον ΠΟΥ (3) το μοριακό προφίλ του όγκου υπερτερεί του ιστολογικού για την κατηγοριοποίηση και λαμβάνει υπόψη πολλούς μοριακούς δείκτες που καθιστούν απαραίτητη την εξέταση κάθε δείγματος όγκου ΚΝΣ σε εξειδικευμένο νευροπαθολογοανατομικό εργαστήριο με εμπειρία στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων ώστε να αποφεύγονται οι ελλιπείς και λανθασμένες διαγνώσεις.

Επιπλέον, ενθαρρύνεται ο έλεγχος στοχεύσιμων μεταλλάξεων στον ιστό με panel αλληλούχισης νέας γενιάς στα πλαίσια στοχευμένων θεραπειών ή ένταξης σε κάποια κλινική μελέτη καθώς και για πληρέστερες προγνωστικές πληροφορίες. Όσον αφορά τις παρούσες οδηγίες, το λέμφωμα ΚΝΣ συνήθως θεραπεύεται από κλινικούς αιματολόγους, ενώ οι όγκοι από νευρικά έλυτρα και οι μεσεγχυματογενείς όγκοι ακολουθούν τη θεραπευτική των σαρκωμάτων.

Α. ΓΛΟΙΩΜΑΤΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ (ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑΤΑ)

Οι ακόλουθες κατευθυντήριες οδηγίες είναι εναρμονισμένες με τις οδηγίες της ευρωπαϊκής εταιρείας νευρογκολογίας (ΕΑΝΟ) (4) και με τις οδηγίες της αμερικάνικης εταιρείας ογκολόγων και της εταιρείας νευρογκολογίας (ASCO - SNO) (5).

Η διάγνωση πρέπει να βασίζεται σε ιστολογική επιβεβαίωση και συνιστάται να αποφεύγεται η θεραπεία με βάση μόνο τις απεικονιστικές ενδείξεις. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου είναι ενδεδειγμένη τόσο για θεραπευτικούς σκοπούς όσο και για διαγνωστικούς αλλά ακόμα και σε ανεγχείρητους όγκους σε κάθε περίπτωση συστήνεται έστω η λήψη βιοψίας για να τεθεί με σαφήνεια η διάγνωση και να ελεγχθούν μοριακοί προγνωστικοί και προβλεπτικοί δείκτες.

ΟΓΚΟΙ GRADE 1

Οι όγκοι grade I είναι περιγεγραμμένοι, μη διηθητικοί όγκοι που δεν μεταπίπτουν σε όγκους υψηλότερης κακοήθειας και απαντώνται σχεδόν αποκλειστικά στην παιδική και εφηβική ηλικία (πιλοκυτταρικό αστροκύττωμα, πλειομορφικό ξανθοαστροκύττωμα) (3). Οι όγκοι grade I είναι συνήθως IDH wild type όποτε η εύρεση μετάλλαξης του IDH υποδηλώνει όγκο υψηλότερης κακοήθειας (4). ***Σε περίπτωση πλήρους αφαίρεσης δε χρειάζεται άλλη θεραπεία***. Σε ***ατελή εκτομή μπορεί να δοθεί ακτινοθεραπεία*** ιδίως επί συμπτωμάτων Ενδιαφέρον έχει η χρήση **αναστολέων BRAF και MEK** επί ενεργοποιών μεταλλάξεων στο BRAF που ανιχνεύονται σε ποσοστά 40-50% σε αυτούς τους όγκους. Το φάρμακο **tovorafenib** πήρε έγκριση από τον FDA ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 6 μηνών και άνω με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό παιδιατρικό γλοίωμα χαμηλού βαθμού (LGG) που φέρει σύντηξη ή αναδιάταξη BRAF ή μετάλλαξη BRAF V600 αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε νεαρούς ενήλικες (6) (7) (8) (75). Για το υποεπενδυματικό γιγαντοκυτταρικό αστροκύττωμα μπορούν να χρησιμοποιηθούν **mTOR αναστολείς** (9).

ΟΓΚΟΙ GRADE 2-4 (ΔΙΑΧΥΤΑ ΓΛΟΙΩΜΑΤΑ)

Η τελική διάγνωση και η βιολογική συμπεριφορά ενός διάχυτου γλοιώματος πλέον καθορίζονται από τον πλήρη έλεγχο των κάτωθι μοριακών δεικτών (3):

- ***IDH1/2***: Είναι βασικός δείκτης που διακρίνει τα γλοιώματα σε IDH wild type και IDH mutant. Ο δείκτης ελέγχεται με ανοσοϊστοχημεία αλλά πιο πλήρης εξέταση γίνεται με sequencing.
- ***1p19q***: Η συνδιαγραφή των χρωμοσωμικών σκελών 1p19q σε IDH-mutant όγκους είναι απαραίτητη για να τεθεί η διάγνωση ολιγοδενδρογλοιώματος (Η εύρεση της συνδιαγραφής σε IDH- wild type όγκους συνήθως δεν είναι αληθής και αφορά είτε μερική απάλειψη είτε όγκους με σπανιότερες μεταλλάξεις IDH που δεν έχουν ανιχνευθεί σωστά) (10).
- ***ATRX***: Η απώλεια της πυρηνικής έκφρασης του ATRX είναι ενδεικτική αστροκυτταρικής προέλευσης και δεν συνυπάρχει με την απώλεια 1p19q.

Σημείωση. *Ο όρος ολιγοαστροκύττωμα δεν πρέπει να χρησιμοποιείται πλέον παρά μόνο για τις εξαιρετικά σπάνιες ιστολογικά ασαφείς περιπτώσεις που δεν μπορεί να γίνει μοριακός έλεγχος ή για τις πολύ σπάνιες περιπτώσεις που ο όγκος έχει δύο διακριτούς πληθυσμούς κυττάρων με τις αντίστοιχες μοριακές διαταραχές (11).*

Τα ***IDH mutant ολιγοδενδρογλοιώματα*** διακρίνονται πλέον σε IDH mutant grade 2 ολιγοδενδρογλοιώματα και IDH mutant grade 3 ολιγοδενδρογλοιώματα (όρος που αντικατέστησε τον όρο αναπλαστικό ολιγοδενδρογλοίωμα).

Τα ***IDH mutant αστροκυττώματα*** διακρίνονται πλέον σε IDH mutant αστροκυττώμα grade 2, IDH mutant αστροκυττώμα grade 3 (όρος που αντικατέστησε τον όρο αναπλαστικό αστροκύττωμα) και IDH mutant

αστροκυττώμα grade 4 (όρος που αντικατέστησε τον όρο IDH mutant γλοιοβλάστωμα γιατί έχουν ηπιότερη βιολογική συμπεριφορά από τα IDH wild type γλοιοβλαστώματα, παρόλο που έχουν ίδια ιστολογική εικόνα).

Τα ***IDH wild type αστροκυττώματα*** έχουν επιθετική συμπεριφορά και αντιμετωπίζονται ως υψηλής κακοήθειας. Ιστολογικά η ύπαρξη νεκρώσεων ή/ και μικροαγγειακού πολλαπλασιασμού παραμένουν ως κριτήρια που κατατάσσουν τον όγκο ως grade 4.

Επιπλέον ανάμεσα τόσο στα IDH wild type όσο και στα IDH mutant γλοιώματα αναγνωρίζονται πλέον οι παρακάτω *μοριακοί δείκτες επιθετικής βιολογικής συμπεριφοράς* η ανίχνευσή των οποίων κατατάσσει πλέον τον όγκο αυτόματα ως grade 4:

- ***EGFR ενίσχυση, μετάλλαξη υποκινητή TERT και κυτταρογενετική υπογραφή +7/-10***: Αν βρεθούν σε IDH wild type γλοίωμα, ο όγκος κατατάσσεται πλέον ως γλοιοβλάστωμα IDH wild type, WHO grade 4 (3).

- ***Ομόζυγη διαγραφή CDKN2A/N2B***: Αν βρεθεί σε IDH mutant γλοίωμα, ο όγκος κατατάσσεται πλέον ως αστροκύττωμα IDH mutant, WHO grade 4 (3).

Επιπλέον χρήσιμη είναι η μελέτη των παρακάτω δεικτών:

- ***MGMT***: Η μεθυλίωση του υποκινητή του MGMT είναι θετικός προγνωστικός παράγοντας και συνδυάζεται με καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπεία με temozolomide. Λαμβάνεται ιδιαίτερα υπόψη σε ασθενείς με επηρεασμένο PS ή ηλικιωμένους (4).

- ***TERT***: Στα IDH mutant γλοιώματα η ανίχνευση μετάλλαξης του TERT κατευθύνει προς ολιγοδενδρογλοίωμα ενώ απουσία μετάλλαξης TERT με παρουσία IDH μετάλλαξης είναι ενδεικτική αστροκυττώματος. (12).

- ***H3F3A K27M και G34R***: Η μετάλλαξη K27M στην ιστόνη H3F3A είναι διαφοροδιαγνωστική για παρουσία διάχυτου γλοιώματος μέσης γραμμής, που είναι όγκος ιδιαίτερα κακής πρόγνωσης (3, 13) ενώ η μετάλλαξη G34R είναι ενδεικτική για διάχυτο ημισφαιρικό γλοίωμα που έχει επίσης κακή πρόγνωση αλλά ηπιότερη σε σύγκριση με το γλοίωμα μέσης γραμμής (3).

Στα ***γλοιώματα WHO grade 2*** η αρχική προσέγγιση είναι η **μέγιστη ασφαλής χειρουργική εξαίρεση** που δεν θα προκαλέσει νευρολογικό έλλειμμα στον ασθενή. Φαίνεται πως το όφελος είναι ανάλογο της έκτασης της εκτομής όταν αυτή είναι πάνω από 70% του όγκου και μεγιστοποιείται στην πλήρη μακροσκοπική εκτομή. (4,5,14).

Σημείωση. *Για όγκους WHO grade 2 (ολιγοδενδρογλοίωμα IDH- mutant, 1p19q co-del και αστροκύττωμα IDH – mutant) μετά την εκτομή δεν είναι σαφές ακόμα αν η χορήγηση συμπληρωματικής θεραπείας (ΑΚΘ ή/και ΧΜΘ) είναι απαραίτητο να δοθεί αμέσως μετά το χειρουργείο ή μπορεί να δοθεί σε μεταγενέστερο χρόνο ώστε να αποφευχθεί η πρώιμη εμφάνιση ανεπιθύμητων παρενεργειών.*

Για ασθενείς που **δεν έχουν κλινική ένδειξη για άμεση παρέμβαση με ακτινοθεραπεία ή/και χημειοθεραπεία** ακόμα και με υπολειμματική ή υποτροπιάζουσα νόσο υπάρχει η επιλογή χορήγησης του **IDH-inhibitor vorasidenib** μέχρι προόδου νόσου μετά από τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης INDIGO που έδειξε παράταση του PFS και του χρόνου μέχρι την επόμενη θεραπευτική παρέμβαση (74) .

Για ασθενείς ***υψηλού κινδύνου*** (άνω των 40 ετών ή/και με υπολειπόμενη νόσο) με βάση τη μελέτη RTOG 9802 προτείνεται η χορήγηση **ακτινοθεραπείας ακολουθούμενης** από **6 κύκλους** χημειοθεραπείας με **PCV** (15).

- **Σχήμα PCV**:

CCNU (lomustine) 90 (cycle 1) - 110 (from cycle 2) mg/m^2 PO d1
Procarbazine 60mg/m^2 PO d8-21
Vincristine 1.4mg/m^2 (max 2mg) IV d8+29
Επανάληψη κάθε 6-8 εβδομάδες

Στην υποτροπή, πρέπει να εκτιμηθεί η δυνατότητα χειρουργικής επέμβασης τόσο θεραπευτικά όσο και διαγνωστικά (ιδίως επί επιβαρυντικών ενδεικτικών απεικονιστικών ευρημάτων όπως εμφάνιση σκιαγραφικής ενίσχυσης ή νεκρώσεων) καθώς σε ποσοστό 50-60% τα χαμηλής κακοήθειας γλοιώματα εξελίσσονται σε υψηλής στην πορεία της νόσου. Σε ποσοστό 20% η εμφάνιση απεικονιστικής επιβάρυνσης με σκιαγραφική ενίσχυση εντός του πεδίου προηγούμενης ΑΚΘ εντός 3-6 μηνών μετά την περάτωσή της μπορεί να είναι ψευδοεπιδείνωση και περαιτέρω διερεύνηση με ακολουθίες αιμάτωσης μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροδιάγνωση (16). Η ακτινοθεραπεία μπορεί να είναι χρήσιμη αν έχει παρέλθει ικανός χρόνος από την προηγούμενη (> 6 μήνες) ή αν η υποτροπή είναι εκτός πεδίου προηγούμενης ΑΚΘ. Προτιμάται ***στερεοτακτική ΑΚΘ σε σύντομα σχήματα*** (πχ 2,6 Gy επί 15 συνεδρίες) (17) (18) (19).

Μετά την ΑΚΘ μπορεί να δοθεί συστηματική θεραπεία. Τα πιο συνήθη σχήματα είναι:

- **PCV** (ως ανωτέρω) αν δεν έχει χορηγηθεί νωρίτερα.
- **Lomustine** ως μονοθεραπεία (προτιμότερο στην υποτροπή σε σχέση με το PCV) lomustine 90 (cycle 1) - 110 (from cycle 2) mg/m^2 PO d1.
- **Temozolomide:** 150 mg/m^2 (κύκλος 1) - 200mg/^{2} (από το κύκλο 2 και στη συνέχεια) d 1-5 κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους (με δυνατότητα χορήγησης ως 12 κύκλους επί οφέλους και καλής ανοχής) (20).

Σημείωση. *Αν έχει ήδη χορηγηθεί πριν, το temozolomide μπορεί να ξαναδοθεί αν είχε επιτευχθεί κλινικά σημαντικό διάστημα χωρίς υποτροπή (πχ > 6 μήνες), ειδικά σε ασθενείς με μεθυλιωμένο MGMT. Συνιστάται η συνολική χορήγηση του temozolomide να μην ξεπερνά τους 12 μήνες καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος δευτεροπαθών αιματολογικών κακοηθειών (21).*

ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ IDH- MUTANT GRADE 3, 1P19Q CO-DEL (ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ)

Η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση είναι η **μέγιστη χειρουργική αφαίρεση**. Αν αυτή δεν είναι εφικτή συστήνεται τουλάχιστον η λήψη βιοψίας.
Συστήνεται **ΑΚΘ και στη συνέχεια ΧΜΘ** με 6 κύκλους **PCV** (δες ανωτέρω) ανά 6 εβδομάδες (22).

Σημείωση. *Η χορήγηση temozolomide ταυτόχρονα με την ΑΚΘ δεν υποστηρίζεται επαρκώς από τα μέχρι τώρα δεδομένα ενώ η χορήγηση temozolomide μετά την ΑΚΘ είναι μια δόκιμη επιλογή με πιθανώς λιγότερη τοξικότητα. Τα δύο σχήματα (ΑΚΘ ακολουθούμενη από PCV ή temozolomide) συγκρίνονται στη μελέτη CODEL που δεν έχει ολοκληρωθεί ακόμα (23) αλλά δεδομένα από μικρότερες μελέτες δείχνουν πως το PCV έχει καλύτερα αποτελέσματα αλλά μεγαλύτερη τοξικότητα.*

ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ IDH – MUTANT GRADE 3 (ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ)

Η πρώτη θεραπευτική προσέγγιση είναι η **μέγιστη χειρουργική αφαίρεση**. Αν αυτή δεν είναι εφικτή συστήνεται τουλάχιστον η λήψη βιοψίας. Στη συνέχεια συστήνεται **ΑΚΘ**. Η χρήση ταυτόχρονα με την ΑΚΘ temozolomide (75mg/m^2/ημέρα PO για 6-7 εβδομάδες συνεχώς ταυτόχρονα με Α/Θ 2Gy/ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα για 6-7 εβδομάδες ως 60 Gy) μελετήθηκε στη μελέτη CATNON και δεν προσθέτει όφελος (24). ***Μετά το τέλος της ΑΚΘ*** συστήνεται χορήγηση temozolomide:

- **Temozolomide** 150 mg/m^2 (κύκλος 1) – 200 mg/m^2 (από το κύκλο 2 και στη συνέχεια) d 1-5 κάθε 4 εβδομάδες για 12 κύκλους (25).

Για ασθενείς με ***γλοιώματα WHO grade 3*** σε κακή κλινική κατάσταση προτείνεται **μονοθεραπεία με υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ**. Μονοθεραπεία με **temozolomide** συστήνεται μόνο σε περιπτώσεις με ***μεθυλίωση του MGMT***.
Ασθενείς ***μεγάλης ηλικίας (>70)*** μπορούν να ακολουθήσουν τα σχήματα που ενδείκνυνται για νεότερες ηλικίες αν είναι σε πολύ καλή κλινική κατάσταση. Η χρήση **temozolomide** συστήνεται κυρίως επί ***μεθυλιωμένου MGMT***.
Στην ***υποτροπή*** των γλοιωμάτων WHO grade 3 ισχύουν οι αρχές θεραπείας για την υποτροπή των γλοιοβλαστωμάτων (δες παρακάτω).

ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ IDH – MUTANT WHO GRADE 4

Αυτή η οντότητα με την παλιότερη κατάταξη περιγραφόταν ως IDH- mutant γλοιοβλάστωμα. Επίσης πλέον περιλαμβάνει και τα IDH – mutant αστροκυττώματα με απάλειψη του CDKN2A/b.

Η διαχείριση ασθενών με αυτόν τον όγκο μπορεί να γίνει είτε ως αστροκύττωμα IDH-mutant WHO grade 3 είτε ως IDH wild type γλοιοβλάστωμα (βλ. παρακάτω) (4,5).

ΓΛΟΙΟΒΛΑΣΤΩΜΑ IDH – wild type WHO grade 4

Ο όρος αφορά το παλιότερα γνωστό ως πρωτοπαθές (IDH wild type) γλοιοβλάστωμα και επίσης πλέον όλα τα IDH wild type αστροκυττώματα με ύπαρξη νεκρώσεων ή/ και μικροαγγειακού πολλαπλασιασμού η με μοριακούς δείκτες επιθετικής συμπεριφοράς (EGFR ενίσχυση, μετάλλαξη υποκινητή TERT και κυτταρογενετική υπογραφή +7/-10) (3).

Η **μακροσκοπική εξαίρεση** του όγκου αποτελεί το βασικό βήμα στην αντιμετώπιση τους και ο βαθμός της εξαίρεσης αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Υπάρχουν ενδείξεις πως μπορεί να βοηθάει ακόμα περισσότερο και η υπερμέγιστη εκτομή (supramaximal safe resection) κατά την οποία αφαιρείται και τμήμα της περιοχής που δεν ενισχύεται με σκιαγραφικό στη μαγνητική πέριξ της περιοχής πρόσληψης (14) Η μετέπειτα θεραπευτική προσέγγιση εξαρτάται από την κλινική κατάσταση και την ηλικία του ασθενούς.

- Για ***ασθενείς κάτω των 70 ετών με καλό PS (KPS > 70)***, ασχέτως MGMT συστήνεται **ΑΚΘ με ταυτόχρονη** χορήγηση **temozolomide** ακολουθούμενη από συμπληρωματική χορήγηση temozolomide
  - Temozolomide 75 mg/m^2/d PO για 6-7 εβδομάδες συνεχώς ταυτόχρονα με Α/Θ (2Gy/ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα ως 60 Gy) και
  - Temozolomide 150 mg/m^2 (κύκλος 1) – 200 mg/m^2 (από το κύκλο 2 και στη συνέχεια) d 1-5 κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους (26).

Σημείωση 1. *Η χρήση temozolomide πέρα των 6 κύκλων δεν έχει δείξει σαφές όφελος (27). Τα εναλλασσόμενα ηλεκτρικά πεδία ταυτόχρονα με την συμπληρωματική temozolomide έχουν δείξει όφελος στην επιβίωση σε μελέτη φάσης 3 αλλά η μελέτη ήταν σχετικά μικρή χωρίς εικονική συσκευή και έχει έντονα αμφισβητηθεί. Επιπλέον η συσκευή επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς καθώς απαιτείται 24ωρη χρήση και έχει πολύ υψηλό κόστος (28).*

Σημείωση 2. *Ενδιαφέρον έχουν προκαλέσει τα αποτελέσματα μιας μικρής μελέτης φάσης 3 που έδειξε παράταση επιβίωσης σε ασθενείς με γλοιοβλάστωμα από τη χορήγηση* ***συνδυασμού temozolomide – lomustine*** *στην 1η γραμμή μετά από ΑΚΘ (χωρίς συγχορήγηση temozolomide) σε σχέση με την κλασσική θεραπεία (ΑΚΘ +TMZ, ακολουθούμενης από TMZ) (29). Προς το παρόν ο συνδυασμός δεν συνιστάται εκτός κλινικής μελέτης.*

- Για ασθενείς ***κάτω των 70 ετών αλλά με επηρεασμένη κλινική κατάσταση*** συστήνεται **υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ** (η οποία μπορεί να συνδυαστεί με ταυτόχρονη ή/και συμπληρωματική temozolomide) (30) **ή μονοθεραπεία με temozolomide** σε ***MGMT μεθυλιωμένους όγκους*** όπου αναμένεται όφελος από την temozolomide (31).
- Για ασθενείς ***άνω των 70 ετών με καλό PS*** είναι εφικτή η χορήγηση **ΑΚΘ με ταυτόχρονη χορήγηση temozolomide** ακολουθούμενη από συμπληρωματική χορήγηση temozolomide. Προτιμάται όμως η χορήγηση υποκλασματοποιημένης ΑΚΘ καθώς είναι εξίσου δραστική σε αυτές τις ηλικίες και λιγότερο τοξική. Η προσθήκη temozolomide (ταυτόχρονα ή/και συμπληρωματικά) ευνοεί κυρίως τους ασθενείς με μεθυλιωμένο MGMT (30) (32). Λιγότερο επιθετικές θεραπείες περιλαμβάνουν τη μονοθεραπεία με υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ ή με temozolomide (σε MGMT μεθυλιωμένους όγκους (31) (33).

- Για ασθενείς ***άνω των 70 ετών με κακό PS*** η πρόγνωση είναι πολύ δυσμενής και έχει θέση η **ανακουφιστική αγωγή** κυρίως. Αν προταθεί θεραπεία, συστήνεται υποκλασματοποιημένη ΑΚΘ ή temozolomide (σε MGMT μεθυλιωμένους όγκους).
- Στην ***υποτροπή των γλοιωμάτων υψηλής κακοήθειας*** το standard of care είναι αμφιλεγόμενο. Η απεικονιστική επιβάρυνση με σκιαγραφική ενίσχυση εντός πεδίου προηγούμενης ΑΚΘ μπορεί να είναι ψευδο-επιδείνωση. Το φαινόμενο απαντάται συνήθως 3-6 μήνες (αλλά μπορεί και πολύ αργότερα) μετά την αρχική ΑΚΘ και είναι πιο συχνό σε MGMT μεθυλιωμένους όγκους και μετά τη χορήγηση temozolomide. **Περαιτέρω διερεύνηση με μαγνητική με ακολουθίες αιμάτωσης** είναι απαραίτητη στη διαφοροδιάγνωση ενώ ενίοτε χρησιμοποιείται και το **PET/CT εγκεφάλου** (34) (35) (36) (37). Επί επιδεινούμενης ή συμπτωματικής ακτινονέκρωσης πολλές φορές μπορεί να χρειαστεί χειρουργική αντιμετώπιση ενώ άλλοτε συστήνεται αναμονή και σύντομος επανέλεγχος (ιδίως σε ασυμπτωματικούς ασθενείς). Η χορήγηση **bevacizumab** για την αντιμετώπιση της ***ακτινονέκρωσης*** υποστηρίζεται από πολλά δεδομένα (ενδεικτική δόση bevacizumab 10 mg/kg q14d x 3μήνες) (38).
- Για την αντιμετώπιση της ***υποτροπής*** πρέπει να εκτιμηθεί η δυνατότητα **χειρουργικής επέμβασης ιδίως για μεγάλες συμπτωματικές βλάβες** (39) (40). Η πρόγνωση πιθανώς επηρεάζεται θετικά από την εξαίρεση μόνο αν είναι εφικτή η αφαίρεση μεγάλου μέρους της βλάβης (41).
- Η **ακτινοθεραπεία** μπορεί να είναι χρήσιμη αν έχει παρέλθει ικανός χρόνος από την προηγούμενη (> 6 μήνες) ή αν η υποτροπή είναι εκτός πεδίου προηγούμενης ΑΚΘ. Η δόση της επανακτινοβόλησης δεν πρέπει να ξεπερνά τα 36 Gy και δίνεται σε διάστημα 30 ημερών (42). Προτιμάται στερεοτακτική ΑΚΘ σε σύντομα σχήματα (πχ 2,6 Gy επί 15 συνεδρίες) (18) (19) (20).
- Η **συστηματική θεραπεία** δυστυχώς δεν έχει πολλές επιλογές. Μπορεί να δοθεί ξανά **temozolomide** ιδίως σε MGMT μεθυλιωμένους όγκους και αν έχει περάσει αρκετός χρόνος (>6 μήνες) από την προηγούμενη χορήγηση (20) (43) (44).
  - **Temozolomide**: 150 mg/m^2 (κύκλος 1)- 200mg/,^{2} (από το κύκλο 2 και στη συνέχεια) d 1-5 κάθε 4 εβδομάδες για 6 κύκλους
  - **Temozolomide** σε παρατεταμένη χορήγηση χαμηλής δόσης: 75 mg/m^2 d1-21 ανά 4 εβδομάδες,
  - **Temozolomide** σε καθημερινή χορήγηση σε δόση 50 mg/m^2.
- Εγκεκριμένο φάρμακο για την ***υποτροπή*** είναι και το ***lomustine*** (45) (46):
  - **Lomustine** (90 mg/m^2 κύκλος 1 – 110 mg/m^2 στη συνέχεια) ανά 6 εβδομάδες επί 6 κύκλους.
- Το **bevacizumab** έχει έγκριση στις ΗΠΑ βάσει μελετών που έδειξαν παράταση του διαστήματος χωρίς υποτροπή αλλά όχι της ολικής επιβίωσης και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκτός ένδειξης στην υποτροπή **μόνο ή σε συνδυασμό με lomustine** (47) (48) (49) (50) **ή με temozolomide** (51). Η δόση του bevacizumab είναι 10 mg/kg ΒΣ κάθε 14 μέρες μέχρι προόδου νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας

Σημείωση 1. *Πρόσφατα αποτελέσματα από μια μικρή μελέτη φάσης ΙΙ υποδεικνύουν το* ***regorafenib*** *ως πιθανά δραστικότερο φάρμακο έναντι του lomustine στην υποτροπή αλλά ακόμα δεν έχει εισέλθει στην καθημερινή πρακτική ενώ συνοδεύεται από πιο έντονη τοξικότητα σε σχέση με το lomustine (52).*

Σημείωση 2*. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ανιχνευθούν μεταλλάξεις που μπορούν να στοχευθούν με αντίστοιχα φάρμακα όπως* ***μεταλλάξεις BRAF (dabrafenib/ trametinib, vemurafenib/cobimetinib****) (6, 7, (8) και* ***NTRK (Larotrectinib, entrectinib, repotrectinib****) (53, 54). Στη φαρέτρα μας προστέθηκαν τα τελευταία χρόνια και άλλες στοχευμένες θεραπείες βάσει μεταλλάξεων που ανιχνεύονται με NGS όπως τα* ***FGFR fusion inhibitors*** *(77), το* ***trametinib*** *(και πιθανώς το* ***selumatinib*** *αλλά χωρίς ώριμα ακόμα δεδομένα) για γλοιώματα που σχετίζονται με τον* ***NF1*** *(78).*

Σημείωση 3*. Δε συστήνεται χρήση φαρμάκων που έχουν χρησιμοποιηθεί στο παρελθόν βάσει δραστικότητας σε άλλους τύπους όγκων, π.χ. ιρινοτεκάνη ή πλατινούχα σκευάσματα καθώς δεν έχουν αποδεδειγμένη δραστικότητα στα γλοιώματα όπως και φαρμάκων που δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και δεν έχουν θετικές μελέτες όπως καναβινοειδή, ανοσοθεραπεία (4, 5).*

Σημείωση 4*. Επίσης αποθαρρύνεται η χρήση κορτικοστεροειδών σε ασυμπτωματικούς ασθενείς για αποιδηματική δράση και η προφυλακτική χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων σε ασθενείς που δεν έχουν εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις (4, 55).*

Σημείωση 5*. Ειδική μνεία για* ***το διάχυτο γλοίωμα μέσης γραμμής (disuse midline glioma) που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη της μετάλλαξης H3K27M στην ιστόνη H3*** *και ακολουθεί τη θεραπευτική του γλοιοβλαστώματος αλλά πλέον υπάρχει και νέο φάρμακο με fast track FDA έγκριση για τη δεύτερη γραμμή το* ***dordaviprone*** *που είναι ανταγωνιστής υποδοχέα ντοπαμίνης (79)*

Β. ΜΥΕΛΟΒΛΑΣΤΩΜΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

Το μυελοβλάστωμα κατηγοριοποιείται πλέον με βάση μοριακά κριτήρια σε 4 group:

- Group 1 WNT – activated (wnt signaling)
- Group 2 Sonic Hedgehog- activated (SHH signaling)
- Group 3 (MYC, TGF-B signaling)
- Group 4 (NF-kB signaling) (3)

Το μυελοβλάστωμα χρήζει αρχικά **χειρουργικής εκτομής** κατά το μέγιστο εφικτό. Αν η πλήρης εκτομή δεν είναι εφικτή συστήνεται τουλάχιστον βιοψία για προσδιορισμό της παθολογοανατομικής και μοριακής υποκατηγορίας του όγκου (56).

Ακολούθως συνιστάται **ακτινοθεραπεία** νευράξονα. Σε αντίθεση με τα παιδιά πρέπει να αποφεύγεται ταυτόχρονη χημειοθεραπεία λόγω μεγάλης τοξικότητας από τη συγχορήγηση.

Ακολουθεί χημειοθεραπεία με έναν από τους παρακάτω συνδυασμούς (57):

1. **Vincristine** 1,5 mg /m^2 (max 2 mg) d1, 8, 15 **+ Cisplatin** 70-75 mg/m^2 d1 **+ Lomustine** 75 mg/m^2 d1

Κάθε 6 εβδομάδες ως maximum 8 κύκλους

Ή

2. **Vincristine** 1,5 mg /m^2 (max 2 mg) d1, 8, 15 **+ Cisplatin** 70-75 mg/m^2 d1 **+ Cyclophosphamide** 1000 mg/m^2 d 21,22
Κάθε 6 εβδομάδες ως maximum 8 κύκλους

*Στη **2η γραμμή*** ενδιαφέρον παρουσιάζει η δραστικότητα των **αναστολέων του μονοπατιού Sonic Hedgehog** στους όγκους με διαταραχή αυτού του μονοπατιού (58) (που είναι οι πιο συχνοί στους ενήλικες). Επίσης δραστικά είναι τα **etoposide** (59) και **temozolomide** (60) ενώ έχει θέση και η high dose chemotherapy με αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικού μυελού (61).

Γ. ΕΠΕΝΔΥΜΩΜΑ

Για τα επενδυμώματα η θεραπεία ***συνδυάζει κυρίως χειρουργική εκτομή και ακτινοθεραπεία*** (62), ενώ η **χημειοθεραπεία** χρησιμοποιείται σε σπάνιες περιπτώσεις υποτροπής μετά από χειρουργείο και ακτινοθεραπεία. Ενδεικτικά αναφέρεται η χρήση **πλατινούχων σκευασμάτων , lomustine** (63), **etoposide** (64) και **bevacizumab** (65) .

Δ. ΜΗΝΙΓΓΙΩΜΑ

D32.0, D32.1, D32.9

Η θεραπεία των μηνιγγιωμάτων είναι κυρίως **χειρουργική** ενώ χρησιμοποιείται συχνά και η **ακτινοθεραπεία *σε μη χειρουργήσιμους όγκους, σε ατελείς εκτομές ή σε όγκους grade III*** (66). Η συστηματική θεραπεία χρησιμοποιείται σπάνια σε όγκους που δεν ελέγχονται με τα παραπάνω αλλά χωρίς σπουδαία αποτελέσματα. Αναφέρεται η χρήση **sunitinib** (67), **bevacizumab** (68) (69) και **ανάλογων σωματοστατίνης** (70).

<u>ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ</u>

Οι **BRAF και MEK αναστολείς** υποστηρίζονται από αντίστοιχες μελέτες (7) (8) (9).
Το **Bevacizumab** υποστηρίζεται από την έγκρισή του από τον FDA (71), τις κατευθυντήριες γραμμές (4) (5) και από πολλές μελέτες (38) (46) (47) (48) (50).
Οι **αναστολείς του μονοπατιού SHH** υποστηρίζονται από μελέτες στο μυελοβλάστωμα (58).

<u>Σημειώνεται πως και οι όγκοι ΚΝΣ πρέπει να ελέγχονται για πιθανό όφελος από φάρμακα με ***tumor agnostic ένδειξη*** κατά συγκεκριμένων στόχων:</u>

<u>Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E</u> *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

Σημείωση. *Το* ***mirdametinib*** *ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία* ***συμπτωματικών, ανεγχείρητων πλεξοειδών νευροϊνωμάτων (PN)*** *σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς με* ***νευροϊνωμάτωση τύπου 1 (NF1)****.*
Δοσολογία: 2 mg/m² επιφάνειας σώματος (BSA), δύο φορές ημερησίως (περίπου κάθε 12 ώρες) για τις πρώτες 21 ημέρες κάθε κύκλου 28 ημερών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, Boscia A, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011-2015. Neuro Oncol. 2018;20(suppl_4):iv1-iv86. doi:10.1093/neuonc/noy131.
2. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. Acta Neuropathol 2016;131:803-820.
3. LouisDN , Perry A, Wesseling P et al The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Neuro-Oncology*, Volume 23, Issue 8, August 2021, Pages 1231–1251
4. Weller M, van den Bent M, Preusser M et al EANO guidelines on the diagnosis and treatment of diffuse gliomas of adulthood. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Mar;18(3):170-186. doi: 10.1038/s41571-020-00447-z. Epub 2020 Dec 8. Erratum in: Nat Rev Clin Oncol. 2022 May;19(5):357-358. PMID: 33293629; PMCID: PMC7904519.
5. Mohile N, Messersmith H, Gatson NT, Therapy for Diffuse Astrocytic and Oligodendroglial Tumors in Adults: ASCO-SNO Guideline Journal of Clinical Oncology 2022 40:4, 403-426
6. Brown NF, Carter T, Kitchen N, Mulholland P. Dabrafenib and trametinib in BRAFV600E mutated glioma. CNS Oncol 2017;6:291-296.
7. Marks AM, Bindra RS, DiLuna ML, et al. Response to the BRAF/MEK inhibitors dabrafenib/trametinib in an adolescent with a BRAF V600E mutated anaplastic ganglioglioma intolerant to vemurafenib. Pediatr Blood Cancer 2018;65:e26969.
8. Kaley T, Touat M, Subbiah V, et al. BRAF inhibition in BRAF(V600)-mutant gliomas: results from the VE-BASKET Study. J Clin Oncol 2018:JCO2018789990.
9. Franz DN, Belousova E, Sparagana S et al. Everolimus for subependymal giant cell astrocytoma in patients with tuberous sclerosis complex: 2-year open-label extension of the randomised EXIST-1 study. Lancet Oncol. 2014 Dec;15(13):1513-1520.
10. Labussiere M, Idbaih A, Wang XW, et al. All the 1p19q codeleted gliomas are mutated on IDH1 or IDH2. Neurology 2010;74:1886-1890.
11. Sahm F, Reuss D, Koelsche C, et al. Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. Acta Neuropathol 2014;128:551-559.
12. Killela PJ, Reitman ZJ, Jiao Y, et al. TERT promoter mutations occur frequently in gliomas and a subset of tumors derived from cells with low rates of self-renewal. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:6021-6026
13. Meyronet D, Esteban-Mader M, Bonnet C, et al. Characteristics of H3 K27M-mutant gliomas in adults. Neuro Oncol 2017;19:1127-1134.

14. Karschnia P, Young JS, Antonio Dono, and RANO Resect Investigators Prognostic validation and refinement of a classification system for extent of resection in glioblastoma: A report of the RANO resect group. Journal of Clinical Oncology 2022 40:16_suppl, 2003-2003

15. Shaw EG, Wang M, Coons SW, et al. Randomized trial of radiation therapy plus procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy for supratentorial adult low-grade glioma: initial results of RTOG 9802. J Clin Oncol 2012;30:3065-3070.

16. Van West S., de Bruin H., van de Langerijt B. et al. Incidence of pseudoprogression in low-grade gliomas treated with radiotherapy. Neuro Oncol. 2017 May; 19(5): 719–725. Published online 2016 Sep 21. doi: 10.1093/neuonc/now194.

17. Krauze A, Attia A, Braunstein B et al Expert consensus on re-irradiation for recurrent glioma Radiat Oncol. 2017; 12: 194

18. Nieder C, Astner ST, Mehta MP, et al: Improvement, clinical course, and quality of life after palliative radiotherapy for recurrent glioblastoma. Am J Clin Oncol 31:300-305, 2008.

19. Fogh SE, Andrews DW, Glass J, et al: Hypofractionated stereotactic radiation therapy: An effective therapy for recurrent high-grade gliomas. J Clin Oncol 28:3048-3053, 2010.

20. Nicholson HS, Kretschmar CS, Krailo M, et al. Phase 2 study of temozolomide in children and adolescents with recurrent central nervous system tumors: a report from the Children's Oncology Group. Cancer 2007;110:1542-1550.

21. Karremann M, Nadja Krämer, Marion Hoffmann, et al Haematological malignancies following temozolomide treatment for paediatric high-grade glioma. Eur J Cancer. 2017 Aug;81:1-8. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.023. Epub 2017 Jun 3.

22. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. J Clin Oncol 2013;31:344-350.

23. Jaeckle K, Vogelbaum M, Ballman K, et al. CODEL (Alliance-N0577; EORTC-26081/22086; NRG- 1071; NCIC-CEC-2): phase III randomized study of RT vs. RT+TMZ vs. TMZ for newly diagnosed 1p/19q-codeleted anaplastic oligodendroglial tumors. Neurology 2016;86.

24. Van den Bent MJ, Erridge S, Vogelbaum MA. Second interim and first molecular analysis of the EORTC randomized phase III intergroup CATNON trial on concurrent and adjuvant temozolomide in anaplastic glioma without 1p/19q codeletion. Journal of Clinical Oncology 2019 37:15_suppl, 2000-2000.

25. Van den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC, et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomised, open-label intergroup study. Lancet 2017;390:1645-1653.

26. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. N Engl J Med 2005;352:987-996.

27. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. Neuro Oncol 2017;19:1119-1126.

28. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of tumor-treating fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. JAMA 2017;318:2306-2316.

29. Herrlinger U, Tzaridis T, Mack F, Neurooncology Working Group of the German Cancer Society. Lomustine-temozolomide combination therapy versus standard temozolomide therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma with methylated MGMT promoter (CeTeG/NOA-09): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2019 Feb 16;393(10172):678-688. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31791-4. Epub 2019 Feb 14. PMID: 30782343.

30. Muni R, Minniti G, Lanzetta G, et al. Short-term radiotherapy followed by adjuvant chemotherapy in poor-prognosis patients with glioblastoma. Tumori 2010;96:60-64.

31. Malmstrom A, Gronberg BH, Marosi C, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:916-926.

32. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. N Engl J Med 2017;376:1027-1037.

33. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2012;13:707-715.

34. Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. J Clin Oncol 2008;26:2192-2197. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18445844.

35. Ellingson BM, Chung C, Pope WB, et al. Pseudoprogression, radionecrosis, inflammation or true tumor progression? challenges associated with glioblastoma response assessment in an evolving therapeutic landscape. J Neurooncol 2017;134:495-504. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28382534.

36. Tsien C, Galban CJ, Chenevert TL, et al. Parametric response map as an imaging biomarker to distinguish progression from pseudoprogression in high-grade glioma. J Clin Oncol 2010;28:2293-2299. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20368564.

37. Fink J, Born D, Chamberlain MC. Pseudoprogression: relevance with respect to treatment of high-grade gliomas. Curr Treat Options Oncol 2011;12:240-252.

38. Zhuang H, Shi S, Yuan Z, Chang JY. Bevacizumab treatment for radiation brain necrosis: mechanism, efficacy and issues. Mol Cancer. 2019;18(1):21. Published 2019 Feb 7. doi:10.1186/s12943-019-0950-1

39. Uppstrom TJ, Singh R, Hadjigeorgiou GF, et al. Repeat surgery for recurrent low-grade gliomas should be standard of care. Clin Neurol Neurosurg 2016;151:18-23.

40. Barker FG, 2nd, Chang SM, Gutin PH, et al. Survival and functional status after resection of recurrent glioblastoma multiforme. Neurosurgery 1998;42:709-720; discussion 720-703.

41. Bloch O, Han SJ, Cha S et al. Impact of extent of resection for recurrent glioblastoma on overall survival: clinical article J Neurosurg. 2012 Dec;117(6):1032-8. doi: 10.3171/2012.9.JNS12504. Epub 2012 Oct 5.

42. Kazmi F, Soon YY, Leong YH, et al. Re-irradiation for recurrent glioblastoma (GBM): a systematic review and meta-analysis. J Neurooncol 2019;142:79-90.

43. Yung WK, Prados MD, Yaya-Tur R, et al. Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. Temodal Brain Tumor Group. J Clin Oncol 1999;17:2762-2771.

44. Perry JR, Belanger K, Mason WP, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. J Clin Oncol 2010;28:2051-2057.

45. Wick W , Gorlia T , Bendszus M Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma N Engl J Med. 2017 Nov 16;377(20):1954-1963.

46. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. Lancet Oncol 2014;15:943-953.

47. Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. Neurology 2008;70:779-787.

48. Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. Cancer 2009;115:1734-1743.

49. Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. J Neurooncol 2009;91:359-367.

50. Vaccaro V, Fabi A, Vidiri A, et al. Activity and safety of bevacizumab plus fotemustine for recurrent malignant gliomas. Biomed Res Int 2014;2014:351252.

51. Liu Y, Feng F, Ji P, et al. Improvement of health related quality of life in patients with recurrent glioma treated with bevacizumab plus daily temozolomide as the salvage therapy. Clin Neurol Neurosurg 2018;169:64-70.

52. Lombardi G, DeSalvo GL, Brandes AA, et al. Regorafenib compared with lomustine in patients with relapsed glioblastoma (REGOMA): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. Lancet Oncol 2019;20(1):110-119.

53. Drilon A, Laetsch TW, Kummar W, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med 2018;378(8):731-739.

54. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: Combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). Cancer Discov 2017;7(4):400-409.

55. Roth, P. et al. Neurological and vascular complications of primary and secondary brain tumors: EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for prophylaxis, diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. https://doi.org/ 10.1093/annonc/mdx221 (2020)

56. Franceschi E, Hofer S, Brandes AA et al. EANO–EURACAN clinical practice guideline for diagnosis, treatment, and follow-up of post-pubertal and adult patients with medulloblastoma. Lancet Oncol. 2019 Dec;20(12):e715-e728. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30669-2.

57. Packer RJ, Gajjar A, Vezina G, et al. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. J Clin Oncol. 2006;24(25):4202-4208.

58. Robinson GW, Orr BA, Wu G, et al. Vismodegib exerts targeted efficacy against recurrent sonic hedgehog-subgroup medulloblastoma: results from phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. J Clin Oncol 2015;33:2646-2654.

59. Ashley DM, Meier L, Kerby T, et al. Response of recurrent medulloblastoma to low-dose oral etoposide. J Clin Oncol 1996;14:1922-1927.

60. Wang CH, Hsu TR, Wong TT, Chang KP. Efficacy of temozolomide for recurrent embryonal brain tumors in children. Childs Nerv Syst 2009;25:535-541.

61. Dunkel IJ, Gardner SL, Garvin JH, Jr., et al. High-dose carboplatin, thiotepa, and etoposide with autologous stem cell rescue for patients with previously irradiated recurrent medulloblastoma. Neuro Oncol 2010;12:297-303.

62. National Comprehensive Cancer Network. (n.d.). NCCN GuidelinesTM Version Version 1.2022 — Central Nervous System Cancers. Retrieved July 10th 2022, from https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cns.pdf

63. Gornet MK, Buckner JC, Marks RS, et al. Chemotherapy for advanced CNS ependymoma. J Neurooncol 1999;45:61-67.

64. Chamberlain MC. Recurrent intracranial ependymoma in children: salvage therapy with oral etoposide. Pediatr Neurol 2001;24:117-121.

65. Green RM, Cloughesy TF, Stupp R, et al. Bevacizumab for recurrent ependymoma. Neurology 2009;73:1677-1680.

66. Goldbrunner R, Minniti G, Preusser M et al. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol. 2016 Sep;17(9):e383-91. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30321-7. Epub 2016 Aug 30.

67. Kaley TJ, Wen P, Schiff D, et al. Phase II trial of sunitinib for recurrent and progressive atypical and anaplastic meningioma. Neuro Oncol 2015;17:116-121.

68. Lou E, Sumrall AL, Turner S, et al. Bevacizumab therapy for adults with recurrent/progressive meningioma: a retrospective series. J Neurooncol 2012;109:63-70.

69. Nayak L, Iwamoto FM, Rudnick JD, et al. Atypical and anaplastic meningiomas treated with bevacizumab. J Neurooncol 2012;109:187-193.

70. Chamberlain MC, Glantz MJ, Fadul CE. Recurrent meningioma: salvage therapy with long-acting somatostatin analogue. Neurology 2007;69:969-973.

71. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. Oncologist. 2009 Nov;14(11):1131-8. Epub 2009 Nov 6.

72. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 2015;372(26):2509-2520.

73. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 2017;357(6349):409-413.

74. Vorasidenib in IDH1- or IDH2-Mutant Low-Grade Glioma Ingo K. Mellinghoff, M.D., Martin J. van den Bent, M.D., Deborah T. Blumenthal, M.D., Mehdi Touat, M.D., Katherine B. Peters, M.D., Jennifer Clarke, M.D., M.P.H., Joe Mendez, M.D., +23, for the INDIGO Trial Investigators Published June 4, 2023 N Engl J Med 2023;389:589-601 VOL. 389 NO.

75. Kilburn, L.B., Khuong-Quang, DA., Hansford, J.R. et al. The type II RAF inhibitor tovorafenib in relapsed/refractory pediatric low-grade glioma: the phase 2 FIREFLY-1 trial. Nat Med 30, 207–217 (2024). https://doi.org/10.1038/s41591-023-02668-y

76. Salah Eddine O. Kacimi, MD Survival Outcomes Associated With First-Line Procarbazine, CCNU, and Vincristine or Temozolomide in Combination With Radiotherapy in IDH-Mutant 1p/19q-Codeleted Grade 3 Oligodendroglioma J Clin Oncol 43, 329-338(2025) Volume 43, Number 3 DOI: 10.1200/JCO.24.00

77. Cacciotti C, Tabori U, Hawkins C, Bennett J. Targeting the RAS/MAPK pathway in children with glioma. J Neurooncol. 2025 Jan;171(2):265-277. doi: 10.1007/s11060-024-04857-2. Epub 2024 Oct 25. PMID: 39448518.

78. Carlos G Romo, Bronwyn L Slobogean, Lindsay Karen Blair, and Jaishri O'Neill Meeting Abstract: 2019 ASCO Annual Meeting Central Nervous System Tumors May 26, 2019 Trametinib for aggressive gliomas in adults with neurofibromatosis type 1. J Clin Oncol 37, e13562(2019) Volume 37, Number 15_suppl

79. Isabel Arrillaga-Romany, . Gardner Sharon ONC201 (Dordaviprone) in Recurrent H3 K27M–Mutant Diffuse Midline Glioma J Clin Oncol 42, 1542-1552(2024) Volume 42, Number 13 DOI: 10.1200/JCO.23.011

19. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

C00.0, C00.1, C00.2, C00.3, C00.4, C00.5, C00.6, C00.8, C00.9, C01, C02, C02.0 C02.1, C02.2, C02.3, C02.4, C02.8, C02.9, C03, C03.0, C03.1, C03.9, C04.0, C04.1, C04.8, C04.9, C05, C05.0, C05.1, C05.2, C05.8, C05.9, C06, C06.0, C06.1, C06.2, C06.8, C06.9, C07, C08, C08.0, C08.1, C08.8, C08.9, C09, C09.0, C09.1, C09.8, C09.9, C10, C10.0, C10.1, C10.2, C10.3, C10.4, C10.8, C10.9, , C12, C13, C13.0, C13.1, C13.2, C13.8, C13.9, C14, C14.0, C14.1, C14.2, C14.8, C30.0, C30.1, C31.0, C31.1, C31.2, C31.3, C31.8, C31.9, C32, C32.0, C32.1, C32.2, C32.3, C32.8, C32.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αποτελεί μια ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων που εξορμώνται από τις εξής ανατομικές περιοχές: στοματική κοιλότητα, φάρυγγας (ρινοφάρυγγας, στοματοφάρυγγας, υποφάρυγγας), λάρυγγας, ρινική κοιλότητα και μείζονες/ελάσσονες σιελογόνους αδένες.

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου έχει ετήσια επίπτωση 15-20 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους. Δεδομένο αποτελεί η συσχέτιση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αιθυλικής αλκοόλης με την ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής-τραχήλου. Ο ιός HPV (και ιδιαίτερα ο τύπος 16) ευθύνεται για την παθογένεση ενός μεγάλου ποσοστού καρκίνων του στοματοφάρυγγα (που εντοπίζεται στις αμυγδαλές, στη σταφυλή και στη βάση γλώσσας), ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς ιστορικό κατανάλωσης καπνού ή αιθυλικής αλκοόλης. Θεωρείται υποομάδα με καλύτερη πρόγνωση, χωρίς όμως –προς στιγμήν- να υπάρχει σχετική διαφοροποίηση στην θεραπευτική προσέγγιση. Η νέα έκδοση της σταδιοποίησης κατά TNM (ACJJ/UICC- 8η έκδοση) που δημοσιεύθηκε το 2018 περιλαμβάνει διαφορετική ταξινόμηση για τον HPV θετικό καρκίνο στοματοφάρυγγα. Για παράδειγμα, η παρουσία αμφοτερόπλευρων/ετερόπλευρων λεμφαδένων ή μεγάλων σε μέγεθος λεμφαδένων (>6 εκ) θεωρούνται στάδιο II και III αντίστοιχα για τον HPV θετικό καρκίνο στοματοφάρυγγα και στάδιο IVA και IVB για τον HPV αρνητικό καρκίνο στοματοφάρυγγα. Παρ' όλα αυτά, η διαφοροποίηση της σταδιοποίησης των καρκίνων του στοματοφάρυγγα με βάση αν σχετίζονται ή όχι με τον HPV έχει κυρίως προγνωστική σημασία και η θεραπευτική προσέγγιση που ακολουθείται βασίζεται στη σταδιοποίηση κατά TNM της 7η έκδοσης.

Η ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής-τραχήλου απαιτεί την άριστη συνεργασία χειρουργών, ακτινοθεραπευτών και παθολόγων ογκολόγων, που απαραιτήτως θα πρέπει να έχουν την δέουσα εμπειρία. Παρά τις πολλές προτεινόμενες θεραπευτικές οδηγίες, οι διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορεί να έχουν διαφορετικό συγχρονισμό, αναλόγως των εξατομικευμένων αναγκών κάθε ασθενούς, γεγονός που απαιτεί λήψη αποφάσεων από ογκολογικά συμβούλια.

Τέλος, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δημιουργούν συχνά πολλές τοξικότητες και έντονα λειτουργικά προβλήματα στους ασθενείς, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την αντιμετώπισή τους από εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα, καθ' όσον στην ομάδα υποστήριξης των ασθενών χρειάζεται να συμμετέχουν και άλλοι επιστήμονες (οδοντίατροι, γναθοχειρουργοί, διαιτολόγοι, ψυχολόγοι, λογοθεραπευτές κ.ά.).

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αποτελεί ετερογενή νόσο και η θεραπευτική στρατηγική που ακολουθείται εξαρτάται από το στάδιο και την εντόπιση της πρωτοπαθούς εστίας. Για τους όγκους πρώιμου σταδίου (I-II) προτιμάται η χειρουργική επέμβαση (καρκίνοι στόματος) ή η ριζική ακτινοθεραπεία (καρκίνοι λάρυγγα ή στοματοφάρυγγα). Για τους όγκους σταδίου III-IV προτιμάται η χιερουργική επέμβαση και επικουρική ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Οι καρκίνοι του λάρυγγα μπορούν να αντιμετωπισθούν εναλλακτικά με πρωτόκολλα σύγχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με προοπτική διατήρησης του λάρυγγα (organ preservation strategies), ενώ σε καρκίνους στοματοφάρυγγα προτιμάται η σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία λόγω τεχνικών δυσκολιών στη χειρουργική προσέγγιση. Οι ασθενείς με Τ4 καρκίνο λάρυγγα και Τ3-Τ4 καρκίνο στοματικής κοιλότητας αντιμετωπίζονται κατά προτίμηση με χειρουργική επέμβαση ακολουθούμενη από ακτινοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία. Η επικουρική σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη σε ασθενείς με εξωκαψική επέκταση λεμφαδένων και θετικά χειρουργικά όρια, Για τους χειρουργήσιμους καρκίνους λάρυγγα, υποφάρυγγα, στοματικής κοιλότητας και στοματοφάρυγγα (συνήθως αμυγδαλής) σταδίου III-IV η προεχγειρητική χορήγηση pembrolizumab προεχγειρητικά, κατά τη διάρκεια της επικουρικής χημειο-ακτινοθεραπείας και μετά την ακτινοθεραπεία έχει αναδείξει όφελος στη μείωση της υποτροπής και αποτελεί ενδεδειγμένη θεραπεία στις Η.Π.Α. για τους ασθενείς με όγκους που φέρουν PD-L1 CPS>1. Εξάλλου, η μετεχγειρητική χορήγηση nivolumab σε συνδυασμό με επικουρική χημειο-ακτινοθεραπεία σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου όγκους στοματικής κοιλότητας, λάρυγγα, στοματοφάρυγγα και υποφάρυγγα που έχουν χειρουργηθεί έχει αναδείξει όφελος στη μείωση των τοπικών υποτροπών αλλά δεν έχει λάβει ακόμα ένδειξη.

Σε τοπικά προχωρημένους ανεγχείρητους όγκους (για κάθε εντόπιση) χρησιμοποιούνται πρωτόκολλα σύγχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Η χημειοθεραπεία ως μονοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ως εισαγωγική χημειοθεραπεία (πριν τη χορήγηση ριζικής ακτινοθεραπείας) σε τοπικά προχωρημένους όγκους (στάδια III, IV).

Όσον αφορά την υποτροπιάζουσα νόσο που δεν επιδέχεται τοπικής θεραπείας και τη μεταστατική νόσο, η ανοσοθεραπεία (pembrolizumab) έχει ένδειξη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με έκφραση PDL1 CPS ≥1 [combined positive score, ορίζεται ως αριθμός των PD-L1 θετικών κυττάρων (καρκινικών, μακροφάγων και λεμφοκυττάρων) προς τον ολικό αριθμό των καρκινικών κυττάρων] και ως δεύτερης γραμμής θεραπεία (nivolumab, pembrolizumab) στην πλατινοάντοχη (υποτροπή ≤ 6 μήνες) μεταστατική ή υποτροπιάζουσα νόσο. Σε ασθενείς με PDL1 CPS <1 χορηγείται το κλασικό σχήμα της EXTREME (PF+ cetuximab).

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ Η ΧΩΡΙΣ ΣΤΟΧΕΥΤΙΚΟ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑ/ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ (1ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ)

1. PF + pembrolizumab (*σε ασθενείς με έκφραση PDL1 CPS≥1)*

Pembrolizumab 200 mg και

Cisplatin 100 mg/m^2 ή Carboplatin AUC 5, ημέρα 1, IV και 5-FU 1000 mg/m^2, ημέρες 1-5 σε IV συνεχή έγχυση

(6 κύκλοι και ακολούθως συντήρηση με pembrolizumab μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα ή μέγιστο 24 μήνες).
Κάθε 21 ημέρες

2. Pembrolizumab (*σε ασθενείς με έκφραση PDL1 CPS≥1*)
Pembrolizumab 200 mg κάθε 21 μέρες (μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα ή μέγιστο 24 μήνες).

3. PF + Cetuximab [σχήμα EXTREME] (*σε ασθενείς με έκφραση PDL1 CPS<1)*
Cisplatin 100 mg/m^2 ή Carboplatin AUC 5 ημέρα 1, IV και 5-FU 1000 mg/m^2 , ημέρες 1-4 σε IV συνεχή έγχυση
Cetuximab τις μέρες 1, 8, and 15 (IV 400 mg/m2, ημέρα 1 για τον κύκλο 1 και ακολούθως 250 mg/m2 κάθε εβδομάδα)
(6 κύκλοι *και ακολούθως συντήρηση με cetuximab* μέχρι μη αποδεκτής τοξικότητας ή προόδου νόσου)
Κάθε 21 ημέρες

4. TPEX (εναλλακτικά του σχήματος EXTREME)
Docetaxel 75 mg/m^2 και cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1 και
Cetuximab τις μέρες 1, 8, and 15 (IV 400 mg/m^2, ημέρα 1 για τον κύκλο 1 και ακολούθως 250 mg/m^2 κάθε εβδομάδα)
Κάθε 21 μέρες για 4 κύκλους

5. **TP**
Cisplatin 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV και
Docetaxel 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες

6. **CP**
Cisplatin 75-100 mg/m^2, IV και
Paclitaxel 175 mg/m^2, IV
Κάθε 21 ημέρες

7. **Carboplatin** AUC5, IV, ημέρα 1 **και**
5-FU 1000 mg/m^2, ημέρες 1-5 σε IV συνεχή έγχυση
Κάθε 21 ημέρες

8. **Cetuximab** 400 mg/m^2 IV (φόρτιση), *και ακολούθως*, μετά 1 εβδομάδα:
Carboplatin AUC5, ημέρα 1 **και 5-FU** 1000 mg/m^2 , ημέρες 1-4 σε IV συνεχή έγχυση
Κάθε 21 ημέρες

9. **Carboplatin** AUC6, ημέρα 1, IV **και**

Docetaxel 65 mg/m^2, ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες

10. **Carboplatin** AUC6, ημέρα 1, IV **και**
Paclitaxel 200 mg/m^2, ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες

11. **Cetuximab** 400 mg/m^2 IV (φόρτιση), *και ακολούθως*, μετά 1 εβδομάδα:
Cetuximab 250 mg/m^2, ανά εβδομάδα, IV **και Cisplatin** 100mg/m^2 , ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες

12. **Paclitaxel** 175 mg/m^2, IV **+ Cisplatin** 60 mg/m^2, IV **+ Ifosfamide** 1000 mg/m^2 ημέρες 1-3 σε συνεχή IV έγχυση
Κάθε 21 ημέρες

13. **Cisplatin** 75 mg/m^2, IV **+ 5-FU** 750 mg/m^2 ημέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση
Κάθε 28 ημέρες

14. **Cisplatin** 80 mg/m^2 IV ημέρα 1 **και Gemcitabine** 1000 mg/m^2 ημέρες 1 και 8 κάθε 21 μέρες (***μόνο για καρκίνο ρινοφάρυγγα***)

<u>ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ/ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟ (2ΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ ΚΑΙ ΕΠΟΜΕΝΕΣ ΓΡΑΜΜΕΣ)</u>

1. **Nivolumab** 240 mg IV ***ανεξαρτήτως έκφρασης PD-L1***
   Κάθε 14 μέρες (αφορά σε ασθενείς στους οποίους έχει χορηγηθεί πλατίνα σε χρονικό διάστημα < 6 μήνες και δεν έχουν πάρει ανοσοθεραπεία στη 1η γραμμή ή αυτούς που έχουν λάβει το σχήμα EXTREME στην 1η γραμμή)

2. **Pembrolizumab** 200 mg IV σε ασθενείς με ***έκφραση PD-L1 TPS≥50%***
   Κάθε 21 μέρες

3. **Paclitaxel** 200 mg/m^2, IV
   Κάθε 21 ημέρες

4. **Docetaxel** 75 mg/m^2, IV
   Κάθε 21 ημέρες

5. **Methotrexate** 40 mg/m^2 εβδομαδιαίως, IV (3 ώσεις ισοδυναμούν με ένα κύκλο)

6. **Paclitaxel** 100 mg/m2 (ημέρες 1, 8, 15) **και cetuximab** 500 mg/m2 (μέρες 1, 15) κάθε 28 μέρες

7. **Docetaxel** 75 mg/m^2, IV κάθε 21 μέρες **και Cetuximab** 400 mg/m^2 IV (φόρτιση), *και ακολούθως*, μετά 1 εβδομάδα:
   Cetuximab 250 mg/m^2, ανά εβδομάδα κάθε 21 μέρες
   ή Cetuximab 500 mg/m^2 κάθε 14 μέρες

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. **Docetaxel** 75 mg/m^2, IV **και Cisplatin** 75 mg/m^2, IV **και 5 -FU** 750 mg/m^2 ημέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση
   Κάθε 21 ημέρες

2. **Docetaxel** 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV **και Cisplatin** 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV **και 5 -FU** 1000 mg/m^2 ημέρες 1-4 σε συνεχή IV έγχυση
   Κάθε 21 ημέρες

3. **Paclitaxel** 175mg/m^2 IV **και Cisplatin** 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV **και 5 -FU** 500 mg/m^2 ημέρες 2-6 σε συνεχή IV έγχυση
   Κάθε 21 ημέρες

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Ακτινοθεραπεία** συγχρόνως **με Cisplatin** 100 mg/m^2, ημέρες 1, 22, 43, IV.
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Cisplatin** 40 mg/m^2, εβδομαδιαίως, IV για 6-7 εβδομάδες.
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Carboplatin,** AUC 5, ανά 21 ημέρες, IV
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Carboplatin**, AUC 2, εβδομαδιαίως , IV
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Carboplatin** 70 mg/m^2, για τις ημέρες 1-4 **και 5-FU** 600 mg/m^2 σε συνεχή έγχυση 24 ώρου για τις μέρες 1-4 κάθε 21 μέρες, IV
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Carboplatin**, AUC 2 **και Paclitaxel** 40-45 mg/m^2 IVεβδομαδιαίως
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Docetaxel** 15 mg/m^2 IV εβδομαδιαίως
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με **Cetuximab**, δόση εφόδου 400 mg/m^2, IV, 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της ΑΚΘ και ακολούθως 250 mg/m^2 εβδομαδιαίως,

Σημείωση 1. *Στις συνδυασμένες χημειοθεραπείες αντί της Cisplatin, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Carboplatin στη δόση των AUC5 σε περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να λάβουν Cisplatin.*

Σημείωση 2. *Ο συνδυασμοί PF και Cisplatin/Paclitaxel έχουν δείξει ισοδυναμία, αλλά η Paclitaxel δεν έχει ένδειξη στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.*

Σημείωση 3. *Στη μεταστατική νόσο, σε σχήματα που χρησιμοποιείται το Cetuximab, το τελευταίο συνεχίζεται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας (6 κύκλοι) ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ανταπόκριση και μέχρι επιδεινώσεως της νόσου ή μη αποδεκτή τοξικότητα.*

Σημείωση 4*. Σε ασθενείς με έκφραση PDL1 CPS ≥1 μπορεί να χορηγηθεί ως πρώτης γραμμής θεραπεία ή συνδυασμός pembrolizumab με χημειοθεραπεία ή μονοθεραπεία με pembrolizumab. Σε σχήματα που χρησιμοποιείται το pembrolizumab, το τελευταίο συνεχίζεται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας (6 κύκλοι) ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ανταπόκριση μέχρι προόδου νόσου ή συνολικά για 24 μήνες.*

Σημείωση 5. *Το pembrolizumab μπορεί να δοθεί ως 2η γραμμής θεραπεία για πλατινοάντοχη νόσο μόνο σε ασθενείς με έκφραση PDL1 TPS ≥50%. Το nivolumab χορηγείται ανεξαρτήτως PDL1.*

Σημείωση 6. *Η MTX χορηγείται συνήθως ως θεραπεία διάσωσης ή σε ασθενείς με χαμηλό PS ή σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Δεν χορηγείται συγχρόνως με ακτινοθεραπεία.*

Σημείωση 7. *Η Carboplatin έχει μικρότερη ακτινοευαισθητοποιό δράση από τη Cisplatin. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με ακτινοθεραπεία εναλλακτικώς σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης Cisplatin..*

Σημείωση 8. *Υπάρχουν πρωτόκολλα π.χ.:* ***Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Paclitaxel, 5-FU/Hydroxyourea****, κλπ που μπορούν να δοθούν* ***συγχρόνως με ακτινοθεραπεία****, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς, λόγω σημαντικής τοξικότητας.*

Σημείωση 9. *Τα πρωτόκολλα διατήρησης λάρυγγος δεν πρέπει να θεωρηθούν σαν πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή, αλλά να εφαρμόζονται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο περιεγχειρητικής νοσηρότητας και σε ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε λαρυγγεκτομή. Απαιτείται συζήτηση και έγκριση από τον ασθενή.*

Σημείωση 10. *Στα πρωτόκολλα διατήρησης λάρυγγος μπορεί να χρησιμοποιηθεί εισαγωγική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό TPF (2-3 κύκλοι) και ακολούθως (στους ασθενείς με ανταπόκριση) να γίνεται σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία. Σε περιπτώσεις ασθενών που δεν έχουν πλήρη ανταπόκριση θα πρέπει να γίνεται λαρυγγεκτομή ή/και λεμφαδενικός καθαρισμός υπολειμματικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.*

Σημείωση 11. *Η σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικώς σε όγκους σιελογόνων αδένων, όταν υπάρχει υπολειμματική νόσος, ή σε grade 3 αδενοκαρκινώματα ή σε περιπτώσεις λεμφαδενικής μετάστασης με εξωκαψική επέκταση, διήθησης λεμφαγγείων, νεύρων. Παρ' όλα αυτά η υπεροχή της μεθόδου έναντι μόνης ακτινοθεραπείας δεν είναι απολύτως τεκμηριωμένη σε τυχαιοποιημένες μελέτες.*

Σημείωση 12. *Ως επικουρική χημειοθεραπεία σε αδενοκαρκίνωμα σιελογόνων αδένων (grade 3) και σε ανεγχείρητους ή/και μεταστατικούς όγκους σιελογόνων αδένων (κυψελιδικό, αδενοκυστικό, αδενοκαρκίνωμα), μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σχήμα CAP (Cyclophosphamide-500/Adriamycin-50/Cisplatin-50).*

Σημείωση 13. *Σε καρκίνο στοματοφάρυγγα θα πρέπει να προτείνεται έλεγχος για HPV με in situ υβριδισμό καθώς και ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της πρωτεΐνης p16. Με τα ως τώρα δεδομένα, τα αποτελέσματα από τον έλεγχο για HPV και p16 δεν επηρεάζουν τη θεραπευτική απόφαση, έχουν όμως προγνωστική σημασία.*

Σημείωση 14. *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.*

Σημείωση 15. *Ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό HRAS- mutant HNSCC και συχνότητα παραλλαγής αλληλιού (VAF) ≥20% δύνανται να λάβουν θεραπεία με Tipifarnib σε δοσολογία 900 mg BID PO μετά από πρόοδο νόσου σε χημειοθεραπεία βασισμένη στην πλατίνα. Το Tipifarnib έχει λάβει Breakthrough Therapy Designation από τον FDA βασισμένη στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης II RUN-HN, όπου η χορήγηση του σε ασθενείς με μεταστατικό HRAS-mutant HNSCC έδειξε ευνοϊκά ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και όφελος επιβίωσης.*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Το **Paclitaxel** δεν έχει έγκριση για τους όγκους Κεφαλής/Τραχήλου, αλλά θα πρέπει να χορηγείται μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος.

Το **Carboplatin** δεν έχει έγκριση για τους όγκους Κεφαλής/Τραχήλου. Μπορεί να υποκαταστήσει την cisplatin σε ασθενείς πού δεν μπορούν να τη λάβουν. Μπορεί να χορηγείται χωρίς ιδιαίτερη αιτιολόγηση.

Σε υποτροπιάζοντες/μεταστατικούς όγκους σιελογόνων αδένων *αναλόγως με την έκφραση συγκεριμένων υποδοχέων (ανδρογονικών υποδοχέων, HER2, MSI)* μπορούν να χορηγηθούν με ειδική αιτιολόγηση **Leuprolide/Bicalutamide, Trastuzumab Deruxtecan και Pembrolizumab** αντίστοιχα). Επιπλέον, μπορεί να χορηγηθεί **pembrolizumab** σε ασθενείς *με υψηλό φορτίο μεταλλάξεων (high TMB, ≥20 mut/MB).* Για το *αδενοκυστικό καρκίνωμα σιελογόνων αδένων*, μπορεί να χορηγηθεί **Lenvatinib** ως θεραπεία 2ης γραμμής.

Α. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΡΙΝΟΦΑΡΥΓΓΑ

C11, C11.0, C11.1, C11.2, C11.3, C11.8, C11.9

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος ρινοφάρυγγα διαφέρει από άλλους καρκίνους κεφαλής και τραχήλου ως προς την αιτιολογία και τη θεραπεία του και θεωρείται ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Έχει τα εξής ιακριτά χαρακτηριστικά έναντι άλλων καρκίνων κεφαλής και τραχήλου: α) Αιτιολογία: ισχυρή συσχέτιση με τον Epstein-Barr virus (EBV) για μη κερατινοποιούμενο (ενδημικό). Β) Βιολογία/ιστολογία: οι περισσότερες ενδημικές περιπτώσεις είναι μη κερατινοποιητικά καρκινώματα τύπου ΙΙ/ΙΙΙ κατά τον ΠΟΥ με θετικότητα EBV και λεμφοειδές στρώμα. Γ) Κλινική συμπεριφορά: έντονη τάση για πρώιμη μετάσταση στους λεμφαδένες τραχήλου και απομακρυσμένες μεταστάσεις -υψηλή ακτινοευαισθησία.

Η διαχείριση του μη μεταστατικού καρκίνου ρινφάρυγγα βασίζεται σε ακτινοθεραπεία (IMRT) με ή χωρίς χημειοθεραπεία (εισαγωγική ή/και ταυτόχρονη). Η χημειο-ακτινοθεραπεία συνιστάται για όλους τους ασθενείσμε TNM-9 σταδίου ΙΙ και ΙΙΙ και για ορισμένους ασθενείς με TNM-9 σταδίου ΙΒ που διαθέτουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου.

Στον τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ρινοφάρυγγος (στάδιο ΙΙΙ-IVA) χορηγείται εισαγωγική θεραπεία με Cisplatin/Gemcitabine (Το gemcitabine δεν έχει έγκριση) ή TPF και ακολούθως συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία ή μόνο συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία. Η εισαγωγική χημειοθεραπεία έχει όφελος επιβίωσης. Στο παρελθόν ακολουθούσε συμπληρωματική χημειοθεραπεία (3 κύκλοι PF), ενώ δεν είχε αποδειχθεί όφελος επιβίωσης. Σε ασθενείς που έχουν ανταπόκριση μετά τη χορήγηση χημειοακτινοθεραπείας, μπορεί να χορηγηθεί εκτός ενδείξεων μετρονομικό capecitabine 650 mg/m2 ημέρα 1-21 κάθε 3 εβδομάδες για 12 μήνες (ανεξαρτήτως χορήγησης εισαγωγικής χημειοθεραπείας) ή capecitabine 1000 mg/m2 ημέρα 1-14 κάθε 21 μέρες για 8 κύκλους (μόνο για όσους δεν έχουν λάβει εισαγωγική χημειοθεραπεία).

Οι ασθενείς με TNM σταδίου IVA θα πρέπει να λαμβάνουν συστηματική θεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία στην πρωτοπαθή ή/και μεταστατική εστία, σε αντίθεση με τους ασθενείς με TNM-9 σταδίου IVB για τους οποίους θα πρέπει να δοθεί προτεραιότητα στην εντατικοποίηση της συστηματικής θεραπείας. Για την υποτροπιάζουσα/μεταστατική νόσου (R/M-NPC), η προσθήκη ανοσοθεραπείας anti-PD1 στη γεμσιταβίνη-σισπλατίνη (GP) βελτιώνει την επιβίωση χωρίς εξέλιξη (PFS) και τη συνολική επιβίωση (OS). Τα anti-PD-1 αντισώματα toripalimab και tislelizumab έχουν λάβει έγκριση από τον EMA σε αυτή την ένδειξη.

ΕΙΣΑΓΩΓΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Gemcitabine** (1000 mg/m^2, ημέρες 1 και 8 **και cisplatin** (80 mg/m^2 ημέρα 1) κάθε 21 μέρες για 3 κύκλους
- **Docetaxel** 75 mg/m^2, IV **και Cisplatin** 75 mg/m^2, IV **και 5 -FU** 750 mg/m^2 ημέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση Κάθε 21 ημέρες

- **Docetaxel** 75 mg/m^2, ημέρα 1, IV **και Cisplatin** 100 mg/m^2, ημέρα 1, IV **και 5 -FU** 1000 mg/m^2 ημέρες 1-4 σε συνεχή IV έγχυση Κάθε 21 ημέρες

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Ακτινοθεραπεία** συγχρόνως **με Cisplatin** 100 mg/m2, ημέρες 1, 22, 43, IV.
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Cisplatin** 40 mg/m2, εβδομαδιαίως, IV για 6-7 εβδομάδες.
- Ακτινοθεραπεία συγχρόνως **με Carboplatin**, AUC 2, εβδομαδιαίως , IV

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

- **Μετρονομικό capecitabine** 650 mg/m^2 ημέρα 1-21 κάθε 3 εβδομάδες για 12 μήνες (ανεξαρτήτως χορήγησης εισαγωγικής χημειοθεραπείας)
- **Ή capecitabine** 1000 mg/m^2 ημέρα 1-14 κάθε 21 μέρες για 8 κύκλους (μόνο για όσους δεν έχουν λάβει εισαγωγική χημειοθεραπεία).

ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ/ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

- **Gemcitabine+ Cisplatin** (GP).
  Gemcitabine 1.000 mg/m^2 IV ημέρες 1 και 8 + ciaplstin 80 mg/m^2 IV ημέρα 1 q21d.
- Εναλλακτικά: **Cisplatin + 5-FU** (παλαιότερο σχήμα).
- Εάν έχει προηγηθεί *gemcitabine ως εισαγωγική* χημειοθεραπεία, **5FU/ταξάνες** είναι αποδεκτές.
- Χημειο-ανοσοθεραπεία
  Toripalimab *(πρώτη επιλογή)* **ή Tislelizumab + GP:**
  Toripalimab 240 mg IV q3w (Ημέρα 1 κάθε κύκλου) ή Tislelizumab 200 mg IV q3w
  Gemcitabine 1.000 mg/m^2 IV Ημέρες 1 & 8
  Cisplatin 80 mg/m^2 IV Ημέρα 1 (ή διαιρεμένη δόση)
  Έως 6 κύκλοι συνδυαστικής θεραπείας, στη συνέχεια toripalimab 240 mg IV q3w συντήρηση μέχρι την πρόοδο νόσου, μη αποδεκτή τοξικότητα ή για έως και 2 χρόνια.

Σημείωση 1*. Εάν είναι de novo μεταστατικό: Τοπική RT εάν υπάρχει καλή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία*

Σημείωση 2*. Εάν είναι μονήρης ή ολιγομεταστατική νόσος επιδεκτική τοπικής θεραπείας: Θεραπεία κατευθυνόμενη από μετάσταση (είτε χειρουργική επέμβαση, κατάλυση με ραδιοσυχνότητες ή στερεοτακτική RT)*

Σημείωση 3*. Σε περίπτωση μη διαθεσιμότητας toripalimab ή tislelizumab (Διατέιθενται από τον ΙΦΕΤ) μπορεί να χορηγηθεί pembrolizumab.*

Σημείωση 4*. Ως θεραπεία 2ης και μετέπειτα γραμμής χρησιμοποιούνται σε μονοθεραπεία: καπεσιταβίνη, ταξάνη, ιρινοτεκάνη, δοξορουβικίνη, ιφωσφαμίδη, μεθοτρεξάτη*

ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 2000; 88: 876
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. J Clin Oncol 2003; 21: 92.
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002.
4. ASCO, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. J Clin Oncol 2006;24(22):3693.
5. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1945.
6. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Phase III study of high dose radiation with or without cetuximab in the treatment of locoregionally advanced squamous cell cancer of the head and neck (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 489s.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. Lancet Oncol 2010;11(1):21.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. Engl J Med 2006;354:567.
9. Bourhis J, Amand C, Pignon J-P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2004;22:5505.
10. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58: 14.
11. Burtness B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. J Clin Oncol. 2005; 23: 8646.
12. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2081.

13. Chan AT, Ngan R, Teo P, et al. Final results of a phase III randomized study of concurrent weekly cisplatin-RT versus RT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 492a.

14. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii83-vii85.

15. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. Lancet Oncol 2012;13(2):163.

16. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. Cancer 2001;92(9):2334.

17. Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1996;14(5):1672.

18. Fonseca E, Cruz JJ, Rodriguez CA, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. Ann Oncol 1997; 8: 713.

19. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. J Clin Oncol 1992;10(8):1245.

20. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). Cancer 1998;82(11):2270.

21. Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 2065.

22. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. J Clin Oncol 2001;19(4):1088.

23. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. N Engl J Med 2003;349(22):2091.

24. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. J Clin Oncol 2005; 23: 3562.

25. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 2002;20(6):1593.

26. Gregoire V, Lefebrve J-L, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS–ESMO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2010;21 (suppl 5): v184-v186.

27. Haraf DJ, Rosen FR, Stenson K, Argiris A. Induction chemotherapy followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy with reduced dose radiation in advanced head and neck cancer. Clin Cancer Res 2003; 9: 5936.

28. Hitt, R, Lopez-Pousa, A, Rodriguez, M, et al. Phase III study comparing cisplatin (P) plus 5-FU (F) versus P, F, and paclitaxel (T) as induction therapy in locally advnaced head and neck cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22: 496.

29. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. J Clin Oncol 2005;23(34): 8636.

30. Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 720.

31. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. N Engl J Med 1991; 324: 1685.

32. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. J Clin Oncol 1992;10(2): 257.

33. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54: 8.

34. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. J Clin Oncol 2004; 22: 2643.

35. Lefebvre JL, Chevalier D, Luboinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. J Natl Cancer Inst 1996; 88: 890.

36. Licitra L, Cavina R, Grandi C et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. Ann Oncol 1996; 7: 640.

37. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival. J Clin Oncol 2003; 21: 631.

38. Murphy B, Li Y, Cella D, et al. Phase III study comparing cisplatin 5-fluorouracil versus cisplatin paclitaxel in metastatic/recurrent head neck cancer (abstract) Proc Am Soc Clin Oncol 2001; 20: 224a.

39. NCCN Guidelines. At http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf

40. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppodidi Studio Sui Tumori Della Testa E Del Coloo. J Natl Cancer Inst 1994; 86: 265.

41. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. Lancet 2000; 355:949.

42. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007;69(2 Suppl):S112-S114.

43. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. N Engl J Med 2007;357(17):1705-15.

44. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. Cancer Invest 2007;25(3): 182.

45. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. Br J Cancer 2005; 93: 279.

46. Urba SG, Moon J, Giri PG, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a southwest oncology group trial. J Clin Oncol 2005; 23: 88.

47. Vermorken J, Mesia R, Vega V, et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study [abstract]. ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol 2007;25: 6091.

48. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial of the EORTC Head ane Neck Cancer Group (EORTC #24971) (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: 490s.

49. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. N Engl J Med. 2007;357(17): 1695.

50. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N Engl J Med 2008;359(11): 1116.

51. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol 2008;61(1):33.

52. Burtness B, Harrington KJ, Greil R et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck

(KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Nov 23;394(10212):1915-1928.

53. Ferris R, Blumenschein G Jr, Fayette J et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1856-1867.

54. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. Lancet. 2019 Jan 12;393(10167):156-167.

55. Zhang Y, Chen L, Hu GQ et al. Gemcitabine and Cisplatin Induction Chemotherapy in Nasopharyngeal Carcinoma. N Engl J Med. 2019 Sep 19;381(12):1124-1135.

56. Quaquarini E, Sottotetti F, Presti D. Advanced salivary gland carcinoma expressing androgen receptor and HER2: targeted therapies first? Ann Oncol. 2020 Apr 7. pii: S0923-7534(20)36391-2.

57. Kura Oncology receives FDA Breakthrough Therapy Designation for tipifarnib in head and neck squamous cell carcinoma. News release. Kura Oncology. February 24, 2021. Accessed February 25, 2021. https://bit.ly/3pRWTtN

58. Ho AL, Hanna GJ, Scholz CR, et al. Preliminary activity of tipifarnib in tumors of the head and neck, salivary gland, and urothelial tract with HRAS mutations. J Clin Oncol. 2020;38(suppl):6504. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6504

59. Chen YP, Liu X, Zhou Q et al. Metronomic capecitabine as adjuvant therapy in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet. 2021 Jul 24;398(10297):303-313. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01123-5

20. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

C73

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες σε όλο τον κόσμο κυρίως λόγω της αύξησης του μικροθηλωματώδους ιστολογικού υποτύπου. Η χρήση υπερήχων και FNA έχουν επιπλέον αυξήσει την συχνότητα διάγνωσης. Το 60%-80% των καρκίνων θυρεοειδούς που διαγιγνώσκονται σήμερα ανήκουν στον μικροθηλωματώδη τύπο και έχουν εξαιρετική πρόγνωση.

Ο μοναδικός περιβαλλοντικός παράγοντας που αποδεδειγμένα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία και ειδικά στην περίπτωση του μικροθηλωματώδους τύπου, η έκθεση σε αυτή σε νεαρά ηλικία. Παρά την αύξηση της επίπτωσης, η θνησιμότητα του καρκίνου του θυρεοειδούς μειώνεται τα τελευταία 30 χρόνια (25% περίπου στην Ε.Ε.).

Ο καρκίνος του θυρεοειδούς διακρίνεται στον θηλώδη, θυλακιώδη (διαφοροποιημένοι όγκοι), αναπλαστικό και μυελοειδή (medullary) ιστολογικό υπότυπο. Η θεραπευτική προσέγγιση διαφοροποιείται ανάλογα με τον υπότυπο. Θεραπεία εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση, όταν είναι δυνατή, που συχνά ακολουθείται από τη χορήγηση ραδιενεργού ιωδίου και θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία δεν έχουν πρωτεύοντα ρόλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου του θυρεοειδούς [1-12].

Α. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Α1. ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η **χειρουργική εξαίρεση** αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για τους ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς. Προηγείται αξιολόγηση της κατάστασης των λεμφαδένων του τραχήλου με την χρήση υπερήχων. Ακολουθεί ολική ή σχεδόν ολική θυροειδεκτομή εάν ο όγκος είναι >1 cm ή ανεξάρτητα από το μέγεθος και τον ιστολογικό τύπο επί μεταστατικού, πολυεστιακού ή οικογενούς διαφοροποιημένου καρκίνου ή επί διήθησης αγγείων. Σε περίπτωση ημι-θυρεοειδεκτομής και όγκου >1cm θα πρέπει να γίνει συμπληρωματική ολική θυρεοειδεκτομή. Ημι-θυρεοειδεκτομή μπορεί να γίνει μόνο σε μικρούς (<1 cm), μονήρεις όγκους χαμηλού κινδύνου, σε περιπτώσεις που δεν έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία τραχήλου και σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν μεταστατικοί τραχηλικοί λεμφαδένες.

Σε ασθενείς με κλινικά θετικούς τραχηλικούς λεμφαδένες θα πρέπει να γίνει **θεραπευτικός λεμφαδενικός καθαρισμός**.

Το όφελος της προφυλακτικής τραχηλικής λεμφαδενεκτομής σε απουσία προσβολής των λεμφαδένων δεν είναι σαφές. Παρ' όλα αυτά, **προφυλακτική τραχηλική λεμφαδενεκτομή** (μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) θα πρέπει να συστηθεί σε ασθενείς ***με Τ3 και Τ4 όγκους και κλινικά Ν0 νόσο***.

Μετά την χειρουργική επέμβαση χορηγείται **^{131}I** σε ασθενείς με διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς με στόχο την καταστροφή τυχόν εναπομείναντος θυρεοειδικού ιστού, την συμπληρωματική θεραπεία υποκλινικής μικρομεταστατικής νόσου (συνήθης δόση 3700MBq ^{131}I).

Έχουν καθορισθεί μετά από ομοφωνία (European Consensus) 3 κατηγορίες κινδύνου όπου η καταστροφή με τη χρήση ^{131}I μπορεί να έχει ένδειξη [13-18]. ^{131}I χορηγείται μετά από ολική θυρεοειδεκτομή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου και σε επιλεγμένους ασθενείς μετρίου κινδύνου, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά όγκου (π.χ. κλινικά σημαντικές λεμφαδενικές μεταστάσεις, κ.α):

ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Στις περιπτώσεις που υπάρχει μονήρης εστία T1 ή T2 (≤4 cm) N0, M0, χωρίς επέκταση πέραν της κάψας του θυρεοειδούς, χωρίς διήθηση αγγείων και ευνοϊκή ιστολογική εικόνα, δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησης ^{131}I [13,19].

ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε όγκους T3, T4 ή N1 ή M1 η χορήγηση ^{131}I έχει απόλυτη ένδειξη.

ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε ασθενείς με όγκους T1 ή T2 N0 M0, πολυεστιακούς ή με μη ευνοϊκή ιστολογική εικόνα υπάρχει σχετική ένδειξη χορήγησης ^{131}I.

Μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί σε περιπτώσεις μακροσκοπικής υπολειμματικής νόσου καθώς και μετά από μακροσκοπική πλήρη χειρουργική εξαίρεση για την πρόληψη της υποτροπής, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με μεγάλη εξωθυρεοειδική επέκταση κατά τη χειρουργική επέμβαση ή σε επιλεγμένους νεότερους ασθενείς με εκτεταμένη νόσο και δυσμενή ιστολογικά χαρακτηριστικά (π.χ. σε πτωχά διαφοροποιημένους όγκους), των οποίων η νόσος έχει εξαιρεθεί αλλά υπάρχει μεγάλη πιθανότητα υπολειμματικής μικροσκοπικής νόσου [19-21].

Α2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΟΓΚΟ Ή ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Σε περιπτώσεις τοπικής υποτροπής γίνεται χειρουργική εξαίρεση της νόσου, εάν είναι τεχνικά εφικτή. Οι ανεγχείρητοι όγκοι αντιμετωπίζονται είτε με τη χορήγηση ^{131}I (εφ' όσον προσλαμβάνουν ιώδιο), είτε με ακτινοθεραπεία (αν δεν προσλαμβάνουν). Η χημειοθεραπεία σε μεταστατική νόσο έχει ελάχιστη δραστικότητα.

Σε ασθενείς τους οποίους δεν είναι δυνατή η χειρουργική εξαίρεση της υποτροπής ή της μεταστατικής νόσου και δε δύνανται να λάβουν ^{131}I συστήνεται η ενθάρρυνση για ένταξη σε κλινικές μελέτες. Σε ασθενείς που δεν είναι κατάλληλοι ή δεν επιθυμούν να ενταχθούν σε κλινικές μελέτες, οι επιλογές θεραπείας πρώτης γραμμής περιλαμβάνουν την από του στόματος χορήγηση αναστολέων κινάσης που στοχεύουν είτε την αγγειογένεση είτε στοχεύσιμη ογκογόνο οδό σηματοδότησης. Η επιλογή του αρχικού αναστολέα κινάσης εξαρτάται από το αποτέλεσμα του μοριακού ελέγχου.

I. ΑΠΟΥΣΙΑ ΣΤΟΧΕΥΣΙΜΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ

- Πιο συγκεκριμένα, επί ***απουσίας στοχεύσιμης μετάλλαξης*** συστήνεται η χορήγηση **Lenvatinib**, το οποίο έχει έγκριση από τον EMA και χορηγείται από του στόματος σε δόση 24 mg ημερησίως, **ή sorafenib**, το οποίο έχει επίσης έγκριση από τον EMA και χορηγείται από του στόματος σε δόση 400 mg BID ημερησίως [22-30]. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής διπλά τυφλής μελέτης φάσης III, η χορήγηση Lenvatinib σε αυτούς τους ασθενείς σχετίζεται με ποσοστό ανταπόκρισης 64.8% και διάμεσο PFS 18,3 μηνών [24].
- Για τη θεραπεία ασθενών ηλικίας 12 ετών και άνω, με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό διαφοροποιημένο καρκίνο του θυρεοειδούς που έχει εξελιχθεί μετά από προηγούμενη θεραπεία στοχευμένη σε υποδοχείς αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στο ραδιενεργό ιώδιο ή δεν είναι κατάλληλοι για αυτό, *ο FDA ενέκρινε* επίσης τη χορήγηση Cabozantinib. Η συνιστώμενη δόση του είναι 60 mg ημερησίως, ενώ για τους παιδιατρικούς ασθενείς με BSA μικρότερο του 1.2 m^2 πρέπει να δίνεται σε δόση 40 mg ημερησίως. Η έγκριση βασίζεται στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III COSMIC-311 [31]. Τον Μάιο του 2022 ο EMA έδωσε έγκριση στο **Cabozantinib** στο μεταστατικό ***διαφοροποιημένο καρκίνο*** του θυροειδούς που έχει εξελιχθεί ***μετά από προηγούμενη θεραπεία στοχευμένη σε υποδοχείς αγγειακού ενδοθηλιακού αυξητικού παράγοντα και για ασθενείς οι οποίοι είναι ανθεκτικοί στο ιώδιο*** ή δεν είναι κατάλληλοι για αυτό. Στη μελέτη αυτή η θεραπεία με Cabozantinib μείωσε τον κίνδυνο εξέλιξης της νόσου κατά 78% (HR, 0.22; 95% CI, 0.15-0.31) και οδήγησε σε διάμεσο PFS 11 μηνών, με ποσοστό ανταπόκρισης 18%.
- Σε ασθενείς που δεν μπορούν να πάρουν τους εγκεκριμένους αυτούς αναστολείς κινάσης ή να ενταχθούν σε κλινικές μελέτες, θα μπορούσε να χορηγηθεί **vandetanib** το οποίο έχει έγκριση για τον μυελοειδή καρκίνο του θυρεοειδούς αλλά διαθέτει κάποια δεδομένα δραστικότητας για τον ανθεκτικό στο ιώδιο διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς τα οποία αφορούν κυρίως σταθεροποίηση της νόσου. Εναλλακτικά θα μπορούσαν να χορηγηθούν οι αναστολείς **pazopanib και sunitinib** [32-36].

II. ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΣΤΟΧΕΥΣΙΜΗΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗΣ

Οι ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις στα γονίδια BRAF, RET, NTRK δύνανται να λάβουν θεραπεία με τους διαθέσιμους εκλεκτικούς αναστολείς. Ειδικότερα:

- Στους ασθενείς με **αναδιατάξεις του γονιδίου NRTK** στον όγκο συστήνεται η χορήγηση του **Larotrectinib ή Entrectinib ή Repotrectinib** οι οποίοι αποτελούν εξαιρετικά εκλεκτικούς αναστολείς των κινασών TRK και έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία συμπαγών όγκων που φέρουν τη μετάλλαξη σύντηξης NTRK1-3. Από τους 15 ασθενείς με υποτροπιάζοντα ή μεταστατικό, ανθεκτικό στη χορήγηση ^{131}I, διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς με αναδιάταξη NTRK που έλαβαν θεραπεία με larotretinib σε τρεις κλινικές δοκιμές, το 87% εμφάνισε μερική απόκριση. Επιπλέον, έχει αναφερθεί αποκατάσταση της πρόσληψης ραδιοϊωδίου μετά τη χορήγηση Larotrectinib [37-41]. Σε μια ανάλυση τριών κλινικών

δοκιμών φάσης Ι ή ΙΙ, σε 21 ασθενείς το ποσοστό συνολικής ανταπόκρισης στο entrectinib ήταν 66,7 % και η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 17,2 μήνες[42].

- Στους ασθενείς με **παραλλαγές του γονιδίου RET** συστήνεται θεραπεία με **Selpercatinib**, έναν από του στόματος εκλεκτικό αναστολέα του RET με έγκριση χορήγησης σε ασθενείς με προχωρημένο θετικό σε σύντηξη RET καρκίνο του θυρεοειδούς που είναι ανθεκτικός σε θεραπεία με ραδιενεργό ιώδιο και σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του θυρεοειδούς με μετάλλαξεις RET. Στην κλινική μελέτη LIBRETTO-001 η χορήγηση selpercatinib σε ασθενείς με υποτοπιάζοντα ή μεταστατικό καρκίνο θυρεοειδούς και παρουσία σύντηξης RET, που ήταν ανθεκτικοί στη χορήγηση ^{131}I, οδήγησε σε ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (πλήρους ή μερικής) στο 79% [45]. Το selpercatinib χορηγείται από του στόματος σε δόση 120 mg δύο φορές ημερησίως για ΣΒ<50 kg και 160 mg BID για ΣΒ ≥50 kg ημερησίως.
- Οι ασθενείς που φέρουν **μετάλλαξη του γονιδίου BRAF** και έχουν αντένδειξη στη χορήγηση αντιαγγειογενετικού παράγοντα μπορούν να λάβουν θεραπεία με **vemurafenib ή dabrafenib +/- trametinib**. *Ο συνδυασμός dabrafenib+ trametinib έχει έγκριση από τον FDA*. Σε μελέτες φάσης ΙΙ που έχουν δοκιμαστεί έχουν δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στο διάμεσο PFS σε ασθενείς με θηλώδες καρκίνωμα θυρεοειδούς και μετάλλαξη BRAF V600E [49-51].
- Έχουν δοκιμαστεί και άλλοι μικρομοριακοί αναστολείς κινάσης, όπως **Sunitinib, Pazopanib, Axinitib, Motesanib, Vorinostat, Despipeptide, Decitabine, Bortezomide, Imatinib, Gefitinib, solumetinib** κ.ά, άλλα μόρια όπως **Lenalidomide, Celecoxibe**, κ.ά. καθώς και το **everolimus**, η χορήγηση ανοσοθεραπείας με **μονοθεραπεία με Pembrolizumab ή σε συνδυασμό με lenvatinib** σε μεταστατικό διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς, με ικανοποιητικά ποσοστά ανταποκρίσεων και σταθεροποίησης της νόσου (50-60%) και διάρκεια των υφέσεων 12-24 μήνες. Ώριμα αποτελέσματα υπάρχουν για το Vandetanib, κυρίως όμως σε ασθενείς με μυελοειδές καρκίνο θυρεοειδούς [52-59].
- Η χορήγηση χημειοθεραπείας στον ***μεταστατικό, ανθεκτικό στη χορήγηση ^{131}I***, σπανίως συνιστάται. Ωστόσο, η χορήγηση **δοξορουβικινης** σε δόση 60-75 mg/m^2 έχει λάβει *έγκριση από τον FDA*. Άλλες θεραπευτικές επιλογές αποτελούν η μονοθεραπεία με **paclitaxel, bleomycin, cisplatin, carboplatin, methotrexate, melphalan, mitoxantrone, etoposide, και aclarubicin** που δεν παρέχουν ωστόσο αξιόλογες αντικειμενικές ανταποκρίσεις. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με ***ανθεκτικό στο ^{131}I διαφοροποιημένο καρκίνωμα του θυρεοειδούς που δεν μπορούν να λάβουν αναστολέα κινάσης*** ή δεν μπορούν να ενταχθούν σε κλινικές μελέτες [60-62].
- Σε ασθενείς με ***οστικές μεταστάσεις*** χορηγούνται **διφωσφονικά ή denosumab**. **Αναλγητική, εντοπισμένη ακτινοθεραπεία** μπορεί να συστηθεί σε περιπτώσεις έντονου οστικού άλγους.
- Σε ***μονήρη εγκεφαλική μετάσταση*** μπορεί να διενεργηθεί **μεταστασεκτομή ή στερεοτακτική ακτινοχειρουργική**. Σε άλλες περιπτώσεις ***μονήρων σπλαγχνικών μεταστάσεων*** η απόφαση για ενδεχόμενη **μεταστασεκτομή** θα πρέπει να εξατομικεύεται.

Β. ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Είναι σποραδικός στο 75% των περιπτώσεων και αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα. Στο υπόλοιπο ποσοστό αποτελεί εκδήλωση κληρονομούμενων συνδρόμων, όπως MEN 2A, MEN 2B και οικογενούς μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς και εμφανίζεται σε νεαρότερες ηλικίες.

Συστήνεται ο έλεγχος μεταλλάξεων του πρωτο-ογκογονιδίου RET καθώς υπάρχουν αντίστοιχοι εγκεκριμένοι στοχεύοντες παράγοντες ενώ επιπλέον συγκεκριμένες μεταλλάξεις του γονιδίου RET φαίνεται να σχετίζονται με την πρόγνωση της νόσου και την αντοχή τόσο στο selpercatinib όσο και σε άλλους νεότερους θεραπευτικούς παράγοντες όπως το vandetanib.

Συστήνεται η διερεύνηση για τον αποκλεισμό οικογενούς συνδρόμου. Επίσης συστήνεται έλεγχος τυχόν παρουσίας υπερπαραθυρεοειδισμού ή/και φαιοχρωμοκυττώματος, ακόμη και στους ασθενείς με σποραδική νόσο. Σε περίπτωση ανεύρεσης φαιοχρωμοκυττώματος, αυτό θα πρέπει να εξαιρεθεί πριν την θυρεοειδεκτομή [63-64].

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Απαραίτητη θεωρείται **η ολική θυρεοειδεκτομή με σύστοιχο ή αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό** ανεξαρτήτως του αν υπάρχει ή όχι κλινική ένδειξη μεταστατικής λεμφαδενοπάθειας. Το είδος της λεμφαδενεκτομής εξαρτάται από το μέγεθος και την εντόπιση της πρωτοπαθούς βλάβης.
- Σε περιπτώσεις με παρουσία μονήρους όγκου <1 cm συστήνεται **ολική θυρεοειδεκτομή**, αλλά ο **λεμφαδενικός καθαρισμός** θα μπορεί να είναι προαιρετικός σε κλινικά N0 ασθενείς.
- Σε παρουσία υπερπαραθυρεοειδισμού εκτιμάται το **ενδεχόμενο συναφαίρεσης των παραθυρεοειδών** αδένων, εφ' όσον αυτό είναι απαραίτητο. Σε τέτοια περίπτωση, ο χειρουργός θα πρέπει να αφήσει ή να αυτομεταμοσχεύσει ένα τουλάχιστον φυσιολογικό παραθυρεοειδή αδένα.
- Σε τοπικά προχωρημένη νόσο δυνατόν να γίνει προσπάθεια **ογκομειωτικής χειρουργικής εξαίρεσης** του όγκου για αποσυμπίεση της τραχείας ή μείωση του άλγους. Σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων εκτελείται λιγότερο επιθετική χειρουργική επέμβαση.
- **Επανεπέμβαση** μπορεί να συσταθεί σε ασθενείς με τοπική υποτροπή ή αυξημένα επίπεδα καλτσιτονίνης και υπολειμματική νόσο ή με κίνδυνο διήθησης ή απόφραξης της τραχείας.
- Επικουρική μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δεν συστήνεται. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με εξωθυρεοειδική επέκταση ή εκτεταμένη λεμφαδενική μετάσταση θα μπορούσε να συσταθεί **μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία**. Επίσης, ακτινοθεραπεία συστήνεται σε περιπτώσεις διηθημένων ορίων εκτομής και σε παρουσία τοπικής επέκτασης.
- Ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης **Vandetanib** έχει πάρει έγκριση από τον EMA για προχωρημένο, μεταστατικό ***μυελοειδή καρκίνο*** του θυρεοειδούς [65-68]. Το Vandetanib, έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης μέχρι την υποτροπή σε τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo). Χορηγείται σε δόση 300mg ημερησίως από του στόματος. Η παρουσία της μετάλλαξης RET M918T συσχετίστηκε με βελτιωμένο PFS. Συστήνεται προσοχή κατά τη χορήγηση

του φαρμάκου λόγω του κινδύνου καρδιοτοξικότητάς του που μπορεί να αφορά παράταση του διαστήματος QT, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) ή αιφνίδιο θάνατο. Στην Ευρώπη υπάρχει ένα σχέδιο ελαχιστοποίησης του κινδύνου (Risk Minimization Plan) βάσει του οποίου απαιτείται ο ιατρός και ο ασθενής να έχουν λάβει και διαβάσει κατάλληλο εκπαιδευτικό υλικό. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει στο νοσοκομείο και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του θυρεοειδούς και στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων καθώς και έμπειρο στην αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και να συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την επίβλεψη του θεράποντος ιατρού.

- Έγκριση έχει λάβει ο εκλεκτικός ανταγωνιστής της κινάσης RET, **Selpercatinib,** για τη θεραπεία ασθενών με ***προχωρημένο ή μεταστατικό μυελοειδή καρκίνο θυρεοειδούς που φέρουν συντήξεις RET στον όγκο***. Ένας άλλος αναστολέας, *το Pralsetinib δεν είχε λάβει έγκριση EMA και έχει πλέον αποσυρθεί και από τον FDA για την ένδειξη του καρκίνου του θυρεοειδούς*. Στην φάσης I/II LIBRETTO 001, η ανταπόκριση ήταν 69% μεταξύ 55 ασθενών με RET μεταλλαγμένο MTC, προθεραπευμένους με vandetanib ή και cabozantinib, και 73% σε 88 naïve ασθενείς [69]. Στη LIBRETTO 531, μια τυχαιοποιημένη φάσης 3 μελέτη, το selpercatinib συγκρίθηκε με cabozantinib ή vandetanib στην πρώτη γραμμή του μυελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς (MTC) με μετάλλαξη RET, σε ασθενείς με τεκμηριωμένη εξέλιξη της νόσου στους προηγούμενους 14 μήνες. Σε 291 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν , στην προσχεδιασμένη ενδιάμεση ανάλυση με 12 μήνες διάμεσο follow-up , η τιμή της διάμεσης PFS δεν επετεύχθη για το selpercatinib ενώ ήταν 16.8 μήνες για την ομάδα ελέγχου (HR 0.28; 95% CI, 0.16 to 0.48; P<0.001). Η συνολική ανταπόκριση ήταν 69.4% για το σκέλος του selpercatinib και 38.8% για την ομάδα ελέγχου [70]. Στον EMA, Το **selpercatinib** ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων και εφήβων ηλικίας 12 ετών και άνω με προχωρημένο, θετικό για μετάλλαξη του γονιδίου RET, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC). Η συνιστώμενη δόση με βάση το σωματικό βάρος είναι 120 mg δύο φορές ημερησίως για λιγότερο από 50 kg και 160 mg δύο φορές ημερησίως για 50 kg και άνω.
- Το **Cabozantinib**, το οποίο είναι αναστολέας τυροσινικής κινάσης του HGFR και του VEGFR-2, έχει επίσης λάβει έγκριση από τον FDA για τη θεραπεία του ***μυελοειδούς καρκίνου*** του θυρεοειδούς καθώς έχει δείξει όφελος στην επιβίωση μέχρι την υποτροπή σε μελέτη φάσης III συγκρινόμενο με placebo [71].
- Άλλοι αναστολείς κινάσης που θα μπορούσαν να χορηγηθούν σε αυτούς τους ασθενείς με ***μυελοειδές καρκίνωμα*** του θυρεοειδούς είναι οι **Sorafenib, Sunitinib και Lenvatinib**. Ένας νέος αναστολέας τυροσινικής κινάσης, το Anlotinib, βρίσκεται σε φάση κλινικών δοκιμών και φαίνεται να έχει επαρκή δραστικότητα [72-75]. Σε πρόσφατη μελέτη φάσης II (ALTER01031) η χορήγηση Anlotinib έδειξε υπεροχή PFS έναντι του placebo και ικανοποιητικό προφίλ ασφαλείας, όταν χορηγήθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς, οι οποίοι δεν είχαν λάβει στο παρελθόν άλλη αντιαγγειογενετική θεραπεία.
- Η χημειοθεραπεία δεν έχει δείξει σημαντικό όφελος (ανταπόκριση <20%) σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιούνται είναι:
  - **Dacarbazine**

- **Doxorubicin, Epirubicin**
- **Streptozocin**
- **5-FU**

- Στην περίπτωση ηπατικών μεταστάσεων ο **χημειοεμβολισμός** μπορεί να είναι αποτελεσματικός.

Σε πρώιμη φάση κλινικών μελετών βρίσκεται η αξιολόγηση χορήγησης ανοσοθεραπείας κυρίως με τη χορήγηση εμβολίων και ραδιο-σημασμένων αντι- CEA μονοκλωνικών αντισωματών καθώς και η χορήγηση ραδιο-σημασμένης οκτρεοτίδης [76-82].

Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Είναι σπάνιος, αλλά αποτελεί τον πιο αδιαφοροποίητο και επιθετικό τύπο καρκίνου του θυρεοειδούς με τη θνητότητα να φτάνει το 100%. Οι περισσότεροι ασθενείς έχουν ήδη μεταστατική νόσο κατά τη διάγνωση. Αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα (διάμεση ηλικία διάγνωσης: 71 ετών) και στο 50% των περιπτώσεων υπάρχει ιστορικό διαφοροποιημένου καρκινώματος θυρεοειδούς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για τον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς. Η διάμεση επιβίωση από τη διάγνωση παραμένει 5 μήνες (ετήσια επιβίωση: 20% των ασθενών).

Οι ασθενείς με αναπλαστικό καρκίνο του θυρεοειδούς χρειάζονται άμεσα έλεγχο της παρουσίας μεταλλάξεων BRAF V600E, ώστε να μην καθυστερήσει η θεραπεία. Επιπλέον, μπορεί να πραγματοποιηθεί μοριακός έλεγχος με αλληλούχιση επόμενης γενιάς (NGS) για την αξιολόγηση της παρουσίας άλλων στοχευόμενων μεταλλάξεων. Πιθανοί στόχοι θεραπείας περιλαμβάνουν εκτός από το BRAF τα TSC1, TSC2, και τις συντήξεις ALK , NTRK και RET.

Η θεραπεία στον αναπλαστικό καρκίνο του θυρεοειδούς καθορίζεται από το στάδιο και τα αποτελέσματα του μοριακού εκλέγου εάν είναι διαθέσιμος.

Ι. ΤΟΠΙΚΗ –ΤΟΠΙΚΑ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Σε περιπτώσεις νόσου εντοπισμένης στον θυρεοειδή διενεργείται **λοβεκτομή** (η ολική θυρεοειδεκτομή δεν έχει βελτιώσει τις επιβιώσεις) [83-84].

- Σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένη μη εξαιρέσιμη νόσο που φέρουν την ***μετάλλαξη BRAF V600E***, συστήνεται εισαγωγική θεραπεία με **dabrafenib** (150 mg δύο φορές ημερησίως) **και trametinib** (2 mg ημερησίως) για να αυξηθεί η πιθανότητα πλήρους εξαίρεσης του όγκου.
- **Μετά τη χειρουργική εξαίρεση** συστήνεται συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Συχνότερα χορηγείται **doxorubicin** 10 mg/m^2 εβδομαδιαίως, IV, **σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία** [85]. Έχει δοκιμαστεί επίσης η εβδομαδιαία χορήγηση paclitaxel ή των συνδυασμών cisplatin/doxorubicin ή docetaxel/ doxorubicin.

Εάν η νόσος παραμένει μη εξαιρέσιμη μετά την εισαγωγική θεραπεία με dabrafenib/trametinib και υπάρχει σταθεροποίηση ή βελτίωση της νόσου, τότε μπορεί να συνεχιστεί η θεραπεία. Επί ικανοποιητικής ανταπόκρισης συστήνεται χημειοακτινοθεραπεία.

Ογκομειωτική επέμβαση είναι δυνατόν να απαιτηθεί σε περιπτώσεις με κίνδυνο απόφραξης της αναπνευστικής οδού.

II. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του θυρεοειδούς. Σε μια σειρά ασθενών η διάμεση επιβίωση ήταν 4.2 μήνες σε αυτούς με μεταστατική και 6 μήνες σε αυτούς χωρίς απομακρυσμένη νόσο.

- Σε ασθενείς με ***μετάλλαξη BRAF V600E*** μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός **dabrafenib και trametinib** που έχει πάρει έγκριση από τον FDA για ασθενείς με αναπλαστικό καρκίνωμα θυρεοειδούς που δε δύνανται να υποβληθούν σε ριζική θεραπεία. Σε μια μελέτη εννέα-κοορτών στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με σπάνιους καρκίνους με μετάλλαξη BRAF V600E (23 ασθενείς με αναπλαστικό καρκίνο του θυρεοειδούς), τα ποσοστά πλήρους και μερικής απόκρισης ήταν 4% και 57%, αντίστοιχα, με διάρκεια απόκρισης τουλάχιστον έξι μήνες στο 64% των ασθενών που ανταποκρίθηκαν. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες περιλάμβαναν κόπωση, πυρετό και ναυτία, και εμφανίστηκαν σε ποσοστά ασθενών 38, 37 και 35%, αντίστοιχα. Σε μια άλλη μικρή μελέτη σε ασθενείς με μεταλλαγμένο BRAF αναπλαστικό καρκίνο του θυρεοειδούς που έλαβαν θεραπεία με τον αναστολέα BRAF vemurafenib αναφέρθηκε ποσοστό αντικειμενικής απόκρισης 29% [86-89].
- Για ασθενείς που δεν παρουσιάζουν την μετάλλαξη BRAF V600E στον όγκο αλλά έχουν μοριακές αλλαγές στα γονίδια ***NTRK, ALK, RET και TSC1/TSC2*** οι διαθέσιμοι αντίστοιχοι ειδικοί αναστολείς [**larotrectinib/Entrectinib/repotrectinib** (NTRK fusion), **selpercatinib/pralsetinib** (RET fusion), **everolimus** (TSC2 mut)] έχουν δείξει σημαντική δραστικότητα στο αναπλαστικό καρκίνωμα του θυρεοειδούς [90-92]]. Το pralsetinib <u>έχει έγκριση μόνο από τον FDA πλέον</u> για ασθενείς με NSCLC.
- Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος κυτταροτοξικός παράγοντας σε αναπλαστικά καρκινώματα είναι η **doxorubicin μόνη ή σε συνδυασμό με cisplatin**. Τελευταία δοκιμάστηκε η **paclitaxel μόνη ή σε συνδυασμό με cisplatin** και έδειξε κάποιο όφελος στην ανταπόκριση, αλλά όχι στην επιβίωση.

Σημείωση: *Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με* ***διφωσφονικά****/ 3-4 εβδομάδες ή,* ***denosumab****/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.*

<u>ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ (ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ TUMOR AGNOSTIC ΒΙΟΔΕΙΚΤΕΣ)</u>

<u>Αφορούν σε όλους τους ιστολογικούς τύπους καρκίνου του θυρεοειδούς που αναφέρονται στο παρόν κεφάλαιο</u>

<u>Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions</u>

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**

- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)
- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anspaugh LR, Catlin RJ, Goldman M . The global impact of the Chernobyl reactor accident. Science 1988;16(242): 1513.
2. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine?needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22: 929.
3. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson?Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fineneedle aspiration diagnosis of thyroid nodules. J Clin Endocrinol Metab 2009;94: 2092.
4. Rago T, Vitti P . Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;226: 913.
5. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid?hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2005;1: 32.
6. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al . Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. Ann Oncol 2008;19: 631.
7. Cantare S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busanero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F . Impact of proto?oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. J Endocrinal Metab 2010;95(3): 1365.
8. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al . Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)?stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH?stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. J Clin Endocrinol Metab 2008;93: 76.
9. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. Cancer 2009;115: 3801.
10. Dean DS, Gharib H Epidemiology of thyroid nodules. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2008;22: 901.
11. Galanti MR, Hansson L, Bergstr?m R, et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population?based case?control study in Sweden and Norway. Cancer Causes Control 1997;8: 205.
12. Fahey TJ 3rd, Reeve TS, Delbridge L. Increasing incidence and changing presentation of thyroid cancer over a 30?year period. Br J Surg 1995;82: 518.
13. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al. 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid. 2025 Aug;35(8):841-985 .
14. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al Long?term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006;91: 2892.

15. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine?18?FDG and iodine?131?iodide uptake in thyroid cancer. J Nucl Med 1996;37: 1468

16. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. J Clin Endocrinol 2006;91: 926.

17. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006;154: 787.

18. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2012; 23 (Suppl 7): vii110-vii119.

19. Mallick U, Newbold K, Beasley M, Garcez K, et al. Thyroidectomy with or without postoperative radioiodine for patients with low-risk differentiated thyroid cancer in the UK (IoN): a randomised, multicentre, non-inferiority trial. Lancet. 2025 Jul 5;406(10498):52-62

20. Sia MA, Tsang RW, Panzarella T, Brierley JD. Differentiated thyroid cancer with extrathyroidal extension: prognosis and the role of external beam radiotherapy. J Thyroid Res 2010; 2010:183461.

21. Fussey JM, Crunkhorn R, Tedla M, et al. External beam radiotherapy in differentiated thyroid carcinoma: A systematic review. Head Neck 2016; 38 Suppl 1:E2297.

22. Tam S, Amit M, Boonsripitayanon M, et al. Adjuvant External Beam Radiotherapy in Locally Advanced Differentiated Thyroid Cancer. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2017; 143:1244.

23. V, Troxel AB, Nellore A, et al . Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. J Clin Oncol 2008;26: 4714.

24. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al. A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. Cancer 2015; 121:2749.

25. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015; 372:621.

26. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014; 384:319.

27. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm434288.htm (Accessed on February 13, 2015).

28. Brose MS. A multicenter, randomized, double-blind, phase II study of lenvatinib (LEN) in patients (pts) with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (RR-DTC) to evaluate the safety and efficacy

of a daily oral starting dose of 18 mg vs 24 mg. European Society of Medical Oncology-Asia. Nov 2020, abstract 426P.

29. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res 2004; 64:7099.

30. http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm376443.htm (Accessed on December 02, 2013).

31. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx.

32. Brose M, Robinson B, Sherman SI, et al. Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2021 Aug;22(8):1126-1138.

33. Leboulleux S, Bastholt L, Krause T, et al. Vandetanib in locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 2 trial. Lancet Oncol 2012; 13:897.

34. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. Efficacy of pazopanib in progressive, radioiodine-refractory, metastatic differentiated thyroid cancers: results of a phase 2 consortium study. Lancet Oncol 2010; 11:962.

35. Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. J Clin Oncol (Meeting Abstracts) 2008; 26.

36. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al. Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. Clin Cancer Res 2010; 16:5260.

37. Ravaud A, de la Fouchardière C, Caron P, et al. A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. Eur J Cancer 2017; 76:110.

38. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EEW, et al. Clinical safety and activity from a phase 1 study of LOXO-101, a selective TRKA/B/C inhibitor, in solid-tumor patients with NTRK gene fusions. Eur J Cancer 2017; 72:S148.

39. Laetsch TW, DuBois SG, Mascarenhas L, et al. Larotrectinib for paediatric solid tumours harbouring NTRK gene fusions: phase 1 results from a multicentre, open-label, phase 1/2 study. Lancet Oncol 2018; 19:705.

40. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med 2018; 378:731.

41. Tan DSW, Lassen UN, Albert CM, et al. Larotrectinib efficacy and safety in TRK fusion cancer: An expanded clinical dataset showing consistency in an age and tumor agnostic approach. Ann Oncol 2018; 29 Suppl 9:ix23.

42. Groussin L, Clerc J, Huillard O. Larotrectinib-Enhanced Radioactive Iodine Uptake in Advanced Thyroid Cancer. N Engl J Med 2020; 383:1686

43. Updated efficacy and safety data of Entrectinib in patients with locally advanced/metastatic NTRK fusin-positive (FP) solid tumours. ESMO 2023, 666p, Shun Lu et al.

44. Selpercatinib capsules. United States Prescribing Information. US National Library of Medicine. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/213246s000lbl.pdf (Accessed on May 11, 2020).

45. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/214701s000lbl.pdf (Accessed on December 04, 2020).

46. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med 2020; 383:825.

47. BLU-667 Controls RET-Altered Thyroid Cancers. Cancer Discov 2019; 9:OF5.

48. Hu M, Taylor M, Wirth LJ, et al. Clinical activity of selective RET inhibitor, BLU-667, in advanced RET-altered thyroid cancers: updated results from the phase 1 ARROW study. Thyroid 2018; 28:A170.

49. Subbiah V, Hu MI, Gainor JF, et al. Clinical activity of the RET inhibitor pralsetinib (BLU-667) in patients with RET fusion+ solid tumors. J Clin Oncol 2020; 38:109.

50. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al. Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol 2016; 17:1272.

51. Shah MH, Wei L, Wirth LJ, et al. Results of randomized phase II trial of dabrafenib versus dabrafenib plus trametinib in BRAF-mutated papillary thyroid carcinoma. J Clin Oncol 2017; 35:6022.

52. Rothenberg SM, McFadden DG, Palmer EL, et al. Redifferentiation of iodine-refractory BRAF V600E-mutant metastatic papillary thyroid cancer with dabrafenib. Clin Cancer Res 2015; 21:1028.

53. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al . for the Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. N Engl J Med 2008;359: 31.

54. Colonna M, Danzon A, Delafosse P,et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. Eur J Cancer 2008;44: 115.

55. Ezra EW Cohen, Lee S, et al . Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study J Clin Onc 2008;28: 4708.

56. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al . A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. Thyroid 2008;18: 317.

57. Hayes DN, Lucas AS, Tanvetyanon T, et al. Phase II efficacy and pharmacogenomic study of Selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in iodine-131 refractory papillary thyroid carcinoma with or without follicular elements. Clin Cancer Res 2012; 18:2056.

58. Ho A, Dedecjus M, Wirth LJ, et al. ASTRA: A phase III, randomized, placebo-controlled study evaluating complete remission rate (CRR) with short-course selumetinib plus adjuvant radioactive iodine (RAI) in patients (pts) with differentiated thyroid cancer (DTC). Thyroid 2018; 28:171.

59. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. BMC Cancer 2019; 19:196.

60. Haugen B, French J, Worden FP, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab combination therapy in patients with radioiodine-refractory (RAIR), progressive differentiated thyroid cancer (DTC): Results of a multicenter phase II international thyroid oncology group trial. J Clin Oncol 2020; 38:6512.

61. Haugen BR. Management of the patient with progressive radioiodine non-responsive disease. Semin Surg Oncol 1999; 16:34.

62. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 1985; 56:2155.

63. Burgess MA, Hill CS Jr. Chemotherapy in the management of thyroid cancer. In: Thyroid Cancer, Greenfield LD (Ed), CRC Press, W. Palm Beach, FL 1978. p.233.

64. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. J Clin Endocrinol Metab 2004;89: 163.

65. NCCN Guidelines. At: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf

66. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2010;95: 2664.

67. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). J Clin Oncol 2010;28(Suppl 15): Abstract 5503

68. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2010;28: 767

69. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. J Clin Oncol 2012;30(2): 134.

70. Wirth L, Sherman E, Robinson B, et al: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers N Engl J Med 2020; 383:825-835 .

71. Hadoux J et al: Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. NEJM 2023, DOI: 10.1056/NEJMoa2309719

72. Elisei R, Schlumberger MJ, M?ller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2013 ;31(29): 3639.

73. Kober F, Hermann M, Handler A, Krotla G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2007;25: 14065.

74. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. J Clin Oncol 2009;27: 3794.

75. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A Multicenter Phase 2 Trial of Pazopanib in Metastatic and Progressive Medullary Thyroid Carcinoma: MC057H. J Clin Endocrinol Metab 2014:jc20133713.

76. Dapeng Li, Ping Zhang Tang, Xiaohong Chen, Minghua Ge, Yuan Zhang, Zhuming Guo, Jun Wang, Feng Shi, Jiewu Zhang, Ying Cheng, Zhendong Li, Hui Liu, Jianwu Qin, Rui Huang, Ruochuan Cheng, Zhengang Xu, Yihebali Chi, Xiangqian Zheng, Ming Gao 2019 Anlotinib treatment in locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIB trial. J Clin Oncol 37(15 Suppl):6109. ASCO 2019, Abstract No: 6019

77. Schott M, Seissler J, Lettmann M, et al. Immunotherapy for medullary thyroid carcinoma by dendritic cell vaccination. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:4965.

78. Stift A, Sachet M, Yagubian R, et al. Dendritic cell vaccination in medullary thyroid carcinoma. Clin Cancer Res 2004; 10:2944.

79. Papewalis C, Wuttke M, Jacobs B, et al. Dendritic cell vaccination induces tumor epitope-specific Th1 immune response in medullary thyroid carcinoma. Horm Metab Res 2008; 40:108.

80. Bachleitner-Hofmann T, Friedl J, Hassler M, et al. Pilot trial of autologous dendritic cells loaded with tumor lysate(s) from allogeneic tumor cell lines in patients with metastatic medullary thyroid carcinoma. Oncol Rep 2009; 21:1585.

81. Kraeber-Bodéré F, Rousseau C, Bodet-Milin C, et al. Targeting, toxicity, and efficacy of 2-step, pretargeted radioimmunotherapy using a chimeric bispecific antibody and 131I-labeled bivalent hapten in a phase I optimization clinical trial. J Nucl Med 2006; 47:247.

82. Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. J Clin Oncol 2006; 24:1705.

83. Iten F, Müller B, Schindler C, et al. Response to [90Yttrium-DOTA]-TOC treatment is associated with long-term survival benefit in metastasized medullary thyroid cancer: a phase II clinical trial. Clin Cancer Res 2007; 13:6696.

84. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. Cancer 2005;1(103):1330?1335.Leenhardt

85. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA . Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. Endocr Relat Cancer 2009;16: 17.

86. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Br J Cancer 2002;86(12): 1848

87. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2018; 36:7.

88. https://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm606708.htm (Accessed on October 02, 2018).

89. Iyer PC, Dadu R, Ferrarotto R, et al. Real-World Experience with Targeted Therapy for the Treatment of Anaplastic Thyroid Carcinoma. Thyroid 2018; 28:79.

90. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N Engl J Med 2015; 373:726

91. Cabanillas ME, Drilon A, Farago AF, et al. 1916P Larotrectinib treatment of advanced TRK fusion thyroid cancer. Ann Oncol 2020; 31:S1086.

92. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. N Engl J Med 2020; 383:825.

93. Wagle N, Grabiner BC, Van Allen EM, et al. Response and acquired resistance to everolimus in anaplastic thyroid cancer. N Engl J Med 2014; 371:1426.

94. Godbert Y, Henriques de Figueiredo B, Bonichon F, et al. Remarkable Response to Crizotinib in Woman With Anaplastic Lymphoma Kinase-Rearranged Anaplastic Thyroid Carcinoma. J Clin Oncol 2015; 33:e84

21. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ (ΚΑΠΕ)

C80, C80,0, C80.9

Ι) ΟΡΙΣΜΟΣ: Ένας ασθενής θεωρείται ότι πάσχει από ΚΑΠΕ όταν διαγνωσθεί με μεταστατική κακοήθη νόσο, αλλά μετά από τον πλήρη κλινικοεργαστηριακό έλεγχο δεν είναι δυνατό να ταυτοποιηθεί η πρωτοπαθής εστία της νόσου.

ΙΙ) ΕΠΙΠΤΩΣΗ: αφορά <5% όλων των κακοηθειών και η συντριπτική πλειοψηφία των περιστατικών (> 50%) αφορά αδενοκαρκινώματα η πρωτοπαθής εστία των οποίων ανευρίσκεται συνήθως στον πνεύμονα, στα χοληφόρα, το πάγκρεας και το νεφρό και σε μικρότερο ποσοστό στο μαστό ή τον προστάτη.

ΙΙΙ) ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Το βασικότερο κομμάτι της διερεύνησης αποτελεί η λήψη ικανής ποσότητας βιοπτικού υλικού από την πιο εύκολα προσεγγίσιμη μεταστατική εστία. Το υλικό αυτό θα πρέπει να μελετάται ενδελεχώς παθολογοανατομικά (τόσο σε μικροσκοπικό όσο και σε ανοσοϊστοχημικό επίπεδο) λαμβάνοντας παράλληλα υπόψιν τις όποιες διαγνωστικές πληροφορίες ανακύψουν από το λοιπό κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ο οποίος περιλαμβάνει:

- αναλυτικό ιστορικό και φυσική εξέταση
- εξετάσεις ούρων
- εξετάσεις αίματος (γενική αίματος, πλήρη βιοχημικό, καρκινικούς δείκτες)
- απεικονιστικό έλεγχο θώρακα και άνω-κάτω κοιλίας (CTs ή MRIs). Ανάλογα με το εκάστοτε κλινικό "σενάριο" ο έλεγχος μπορεί να συμπληρωθεί και με απεικόνιση τραχήλου, εγκεφάλου και σπλαχνικού κρανίου.
- ο έλεγχος με PET/CT αν και περιγράφεται σε αναδρομικές μελέτες να σχετίζεται με ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας σε ένα τρίτο των περιπτώσεων η μόνη προοπτική μελέτη που υπάρχει μέχρι στιγμής δεν τεκμηριώνει την ανωτερότητά του έναντι της κλασικής αξονικής τομογραφίας.

- Ως εκ τούτου ο βασικός ρόλος του PET/CT αφορά ειδικά κλινικά "σενάρια" και κυρίως τη διερεύνηση α) ασθενούς με μονήρη μεταστατική εστία ή ολιγομεταστατική νόσο, ή β) ασθενούς με τραχηλική λεμφαδενοπάθεια και υποψία καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, χωρίς όμως να πρέπει να περιορίζεται ο ρόλος του μόνο εκεί.

- Η διερεύνηση αναλόγως των κλινικών ενδείξεων και των παθολογοανατομικών αποτελεσμάτων μπορεί να συμπληρωθεί με ενδοσκοπικό έλεγχο πεπτικού ή αναπνευστικού, βιοψία προστάτη, ενώ όσον αφορά τις γυναίκες, με γυναικολογική εξέταση και μαστογραφία.
- Η μαγνητική τομογραφία μαστών πρέπει οπωσδήποτε να πραγματοποιείται σε γυναίκες με αποδεδειγμένη κακοήθεια μασχάλης αλλά αρνητική μαστογραφία.

IV) ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ: Αντικειμενικός σκοπός είναι πάντα η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας. Στην πλειονότητα όμως των περιπτώσεων αυτό δεν καθίσταται δυνατό οπότε ο σχεδιασμός της θεραπευτικής αντιμετώπισης απαιτεί αφενός την ταυτοποίηση του ιστολογικού τύπου της κακοήθειας (καρκίνωμα, σάρκωμα, μελάνωμα, λέμφωμα, όγκοι εκ γεννητικών κυττάρων) και αφετέρου την διερεύνηση της πιθανότητας ο ασθενής να ανήκει σε κάποια ειδική υποομάδα ασθενών για την οποία είναι δυνατή η χορήγηση κάποιου ειδικού τύπου θεραπείας. Αναλόγως του ιστολογικού τύπου της κακοήθειας τέτοιες υποομάδες είναι:

Α. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

1. **Γυναίκες με περιτοναϊκή καρκινωμάτωση**: οι ασθενείς αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο των ωοθηκών.
2. **Γυναίκες με μετάσταση σε μασχαλιαίους LNs**: οι ασθενείς αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον καρκίνο μαστού st II. Στην περίπτωση βέβαια που υπάρχουν και μεταστατικές εστίες εκτός της μασχάλης η αντιμετώπιση των ασθενών αυτών θα πρέπει να γίνεται με βάση τις οδηγίες για την αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου μαστού.
3. **Άνδρες με βλαστικές ή σκληρυντικές οστικές μεταστάσεις και αυξημένο PSA στο αίμα ή θετική για PSA χρώση στο βιοπτικό υλικό**: οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για το μεταστατικό Ca προστάτη. Το ίδιο ισχύει και για άντρες με ασυνήθιστες για την φυσική ιστορία του καρκίνου προστάτη εντοπίσεις (π.χ. μεσοθωρακική λεμφαδενοπάθεια) με την προϋπόθεση ότι έχουν αυξημένο PSA στο αίμα ή θετική PSA χρώση στο βιοπτικό υλικό.
4. **Ασθενείς με προφίλ καρκίνου ορθού**: Το προφίλ αυτό αφορά ασθενείς με κατά βάση ηπατικές ή και περιτοναϊκές εντοπίσεις και ανάδειξη αδενοκαρκινώματος στην ιστολογική εξέταση με ανοσοστοχημικό τύπο τυπικό για κακοήθεια γαστρεντερικού. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για τον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο.
5. **Αδενοκαρκίνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς με μονήρη εστία**: Πρέπει απαραίτητα να λαμβάνει χώρα έλεγχος με PET/CT ώστε να αποκλείεται το ενδεχόμενο ύπαρξης μεταστατικών εστιών σε άλλα σημεία του σώματος. Οι ασθενείς αυτοί αφού αποκλειστεί το ενδεχόμενο ύπαρξης και άλλων μεταστάσεων μπορούν να αντιμετωπιστούν ριζικά είτε με χειρουργική εκτομή (με ή χωρίς επικουρική ακτινοθεραπεία) είτε με ριζική ακτινοθεραπεία.

Σημείωση. *Οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς που δεν ανήκουν σε κάποια από τις ανωτέρω περιγραφείσες υποομάδες μπορούν να αντιμετωπιστούν με εμπειρική χημειοθεραπεία με βάση τα σχήματα για το αδενοκαρκίνωμα που αναγράφονται στο τέλος της ενότητας.*

Β. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

1. **Ασθενείς με λεμφαδένες στην ανώτερη ή μέση τραχηλική χώρα:** Η διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών αυτών θα πρέπει να εστιαστεί στο ενδεχόμενο ύπαρξης κακοήθειας κεφαλής – τραχήλου. Ακόμα και επί μη ανάδειξης της πρωτοπαθούς εστίας οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις οδηγίες για την αντιμετώπιση των κακοηθειών κεφαλής – τραχήλου.
2. **Ασθενείς με κατώτερους τραχηλικούς ή υπερκλείδιους λεμφαδένες**: Στην περίπτωση αυτή ο διαγνωστικός έλεγχος θα πρέπει να εστιαστεί στο ενδεχόμενο ύπαρξης κακοήθειας στον πνεύμονα (CT θώρακα - βρογχοσκόπηση). Επί μη ανάδειξης καρκίνου πνεύμονα οι ασθενείς αυτοί μπορούν να αντιμετωπιστούν με τον ίδιο τρόπο που αντιμετωπίζονται και οι ασθενείς της προηγούμενης ομάδας.
3. **Ασθενείς με βουβωνικούς λεμφαδένες**: Θα πρέπει να αποκλειστεί το ενδεχόμενο κακοήθειας στον πρωκτό. Επίσης θα πρέπει να αποκλειστεί στους μεν άνδρες το ενδεχόμενο καρκίνου πέους και στις δε γυναίκες το ενδεχόμενο γυναικολογικού καρκίνου (αιδοίου, κόλπου, τραχήλου). Επί μη ανεύρεσης πρωτοπαθούς εστίας προτείνεται η χειρουργική εξαίρεση των βουβωνικών λεμφαδένων (με ή χωρίς τη χρήση επικουρικής ακτινοθεραπείας) ενώ εναλλακτική επιλογή μπορεί να αποτελεί και η ριζική χημειοθεραπεία/ακτινοθεραπεία.
4. **Μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα σε περιοχές άλλες εκτός τραχηλικών ή βουβωνικών λεμφαδένων**: Η διαγνωστική προσέγγιση θα πρέπει να εστιαστεί στην τεκμηρίωση πιθανού Ca πνεύμονα ή τραχήλου μήτρας.

Σημείωση. *Οι ασθενείς με πλακώδες καρκίνωμα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας για το οποίο δε κατέστη δυνατή η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας αλλά ούτε και η ένταξή τους σε κάποια από τις ανωτέρω αναφερόμενες ειδικές υποομάδες, μπορούν να αντιμετωπιστούν με εμπειρική χημειοθεραπεία με βάση τα σχήματα για το πλακώδες καρκίνωμα που περιγράφονται στο τέλος της ενότητας.*

Γ. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ

Οι όγκοι αυτοί σε ένα ποσοστό 80% έχουν χαρακτήρες καρκινώματος και ταξινομούνται ως «χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα». Τα υπόλοιπα χαρακτηρίζονται ως «φτωχής διαφοροποίησης νεοπλάσματα» δεδομένης της αδυναμίας να ταυτοποιηθούν περαιτέρω.

Δεδομένης της συχνής εντόπισης της νόσου σε μεσοθωρακικούς και οπισθοπεριτοναϊκούς λεμφαδένες πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων AFP και β-HCG στο αίμα για το ενδεχόμενο ύπαρξης όγκου εκ γεννητικών κυττάρων.

Οι ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης καρκινώματα ή αδενοκαρκινώματα και με κάποια από τα εξής χαρακτηριστικά :

- Νέοι σε ηλικία

- Εντόπιση νόσου κυρίως σε λεμφαδένες μεσοθωρακίου και οπισθοπεριτοναϊκά
- Αξιοσημείωτη αύξηση AFP και β-HCG
- Παρουσία 12 p (ισοχρωμία 12)
- Θετικότητα στο μεταγραφικό παράγοντα Octamer binding T.F.4

μπορούν να αντιμετωπιστούν με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση των δυσμενής πρόγνωσης όγκων εκ γεννητικών κυττάρων (poor risk germ cell tumors).

Στην περίπτωση που ένα χαμηλής διαφοροποίησης καρκίνωμα δεν εκφράζει χαρακτηριστικά συμβατά με όγκο εκ γεννητικών κυττάρων τότε προτείνεται η εμπειρική χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα και με τα ίδια σχήματα που προτείνονται για την εμπειρική χημειοθεραπεία του αδενοκαρκινώματος αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας στο τέλος της ενότητας.

Δ. ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ

1. ΚΑΛΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (G1 ΚΑΙ G2).

Η πλειοψηφία των νεοπλασμάτων αυτών αφορά σε καλώς διαφοροποιημένα νεοπλάσματα (G1 και G2). Η πιο συχνή θέση εντόπισης της μεταστατικής εστίας στους ασθενείς με καλά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς είναι το ήπαρ και η πρωτοπαθής εστία θα πρέπει αρχικά να αναζητηθεί στο λεπτό έντερο και το πάγκρεας. Ο **διαγνωστικός έλεγχος** πρέπει να περιλαμβάνει:

- απεικονιστικό έλεγχο θώρακα και άνω/κάτω κοιλίας με CT/MRI (η ύπαρξη μαζών στο μεσεντέριο είναι ενδεικτική για την ύπαρξη πρωτοπαθούς εστίας στο λεπτό έντερο).
- PET/CT με 68-Ga DOTATATE δεδομένης της μεγαλύτερης ευαισθησίας που παρουσιάζει έναντι του κλασσικού Octreoscan.
- ο ενδοσκοπικός έλεγχος του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού θα πρέπει να πραγματοποιείται στους ασθενείς εκείνους στους οποίους δε κατέστη δυνατή η ανεύρεση της πρωτοπαθούς εστίας με τις ανωτέρω μεθόδους.
- ο έλεγχος με ενδοσκοπικό υπέρηχο προς αποκλεισμό της πρωτοπαθούς εστίας στο πάγκρεας θα πρέπει να πραγματοποιείται επί ύπαρξης ηπατικών μεταστάσεων και επί αποτυχίας όλων των παραπάνω να αποκαλύψουν την πρωτοπαθή εστία.
- ο έλεγχος του λεπτού εντέρου με κάψουλα (video capsule endoscopy) ενέχει πάντα τον κίνδυνο για εντερική απόφραξη επί ύπαρξης πρωτοπαθούς εστίας στο λεπτό έντερο και ως εκ τούτου δε προτείνεται ως διαγνωστική μέθοδος ρουτίνας.
- επί ύπαρξης συμπτωμάτων καρκινοειδούς συνδρόμου θα πρέπει να γίνεται μέτρηση των επιπέδων του 5-HIAA στα ούρα (5 υδροξυ-ινδολο-ακετικό οξύ).
- ερευνητική λαπαροτομία μπορεί να πραγματοποιηθεί σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς και με ισχυρή υποψία ύπαρξης της πρωτοπαθούς εστίας ενδοκοιλιακά.

Τα νεοπλάσματα αυτά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες αντιμετώπισης των νευροενδοκρινικών νεοπλασμάτων καλής-μετρίας διαφοροποίησης του γαστρεντερικού συστήματος

και ανάλογα της έκτασης της νόσου η θεραπεία μπορεί να λάβει και ριζικό χαρακτήρα με χειρουργική εκτομή των βλαβών.

2. ΚΑΚΩΣ ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΑ ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ (G3).

Τυπικά εμφανίζονται με πολλαπλές μεταστάσεις (συνήθως στο ήπαρ, πνεύμονα, οστά).

Ο **διαγνωστικός έλεγχος** πρέπει να περιλαμβάνει:

- Απεικονιστικό έλεγχο θώρακα και άνω και κάτω κοιλίας (CT/MRI)
- Απεικονιστικό έλεγχο εγκεφάλου δεδομένης της υψηλής συχνότητας ανεύρεσης εγκεφαλικών δευτεροπαθών εντοπίσεων στους ασθενείς αυτούς.
- FDG-PET

Επί μη ανεύρεσης της πρωτοπαθούς εστίας προτείνεται η διενέργεια βρογχοσκόπησης δεδομένης της υψηλής συχνότητας ανεύρεσης των όγκων αυτών στον πνεύμονα.

Η θεραπεία των νεοπλασμάτων αυτών δε διαφέρει ουσιωδώς ανάλογα με την πρωτοπαθή εστία και βασίζεται στη χορήγηση χημειοθεραπείας με Cisplatin και Etoposide.

Ε. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΚΑΠΕ

Ε1. ΑΔΕΝΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑΤΑ

1) **Carboplatin** AUC5, d1, IV **+ Paclitaxel** 175 mg/m^2, IV, d1 (Q21) X 8 cycles

2) **Carboplatin** AUC5, d1, IV **+ Docetaxel** 75 mg/m^2, IV, d1 (Q21) X 8 cycles

3) **Cisplatin** 75 mg/m^2, d1, IV **+ Gemcitabine** 1000 mg/m^2, d1+8 (Q21) X 4 cycles

4) **Gemcitabine** 1000 mg/m^2, d1+8, IV **+ Docetaxel** 75 mg/m^2, d1, IV, (Q21) X 6 cycles

5) **Oxaliplatin** 130 mg/m^2, d1, IV **+ Capecitabine** 850-1000 mg/m^2 X2, po d1-14, (Q21) X 16 cycles

6) **Oxaliplatin** 85 mg/m^2, d1, IV **+ Leucovorin** 400 mg/m^2, d1, IV **+ 5FU** 400 mg/m^2, d1, IV bolus και κατόπιν, **5FU** 1200 mg/m^2, d1+d2, IV, σε συνεχή έγχυση, (Q14) X 24 cycles

7) **Cisplatin** 75 mg/m^2, d1, IV **+ Docetaxel** 75 mg/m^2, d1, IV, (Q21) X 6 cycles

8) **Carboplatin** AUC5, d1, IV **+ Irinotecan** 60 mg/m^2, d1,8,15 (Q28) X 6 cycles

9) **Gemcitabine** 1000 mg/m^2, d1+8, IV **+ Irinotecan** 100 mg/m^2, d1+8, IV, (Q21) X 6 cycles

10) **Carboplatin** AUC5, d1, IV **+ Paclitaxel** 175 mg/m^2, d1, IV **+ Etoposide** 50 mg και 100 mg, po εναλλάξ, d1-10, (Q21) X 4-8 cycles

11) **FOLFIRI** (Q14)
Irinotecan 180 mg/ m^2 IV Day 1 + Leucovorin 400 mg/ m^2 IV Day 1 + Fluorouracil 400 mg/m^2 IV bolus Day 1, κατόπιν Fluorouracil 1200 mg/m^2/day IV συνεχή έγχυση x 2 days (2400 mg/m^2 σε 46–48 ώρες)

12) **Paclitaxel** 80 mg/m^2 IV Days 1, 8, and 15 **+ Carboplatin** AUC 2 IV Days 1, 8, and 15 (Q28)

13) **Gemcitabine** 1000 mg/m² IV Days 1 and 8 **+ Carboplatin** AUC 5 IV Day 8 (Q21)

14) **Capecitabine** 850–1250 mg/m² PO twice daily Days 1–14 (Q21)

Ε2. ΠΛΑΚΩΔΕΣ

1) **Carboplatin** AUC5, d1, IV **+ Paclitaxel** 175 mg/m², d1, IV (Q21) X 8 cycles

2) **Cisplatin** 75 mg/m², d1, IV **+ Gemcitabine** 1250 mg/m², d1+8, IV, (Q21) X 4 cycles

3) **Oxaliplatin** 85 mg/m², d1, IV **+ Leucovorin** 400 mg/m², d1, IV **+ 5FU** 400 mg/m², d1, IV bolus και κατόπιν **5FU** 1200 mg/m², d1+d2, IV, σε συνεχή έγχυση (Q14) X 24 cycles

4) **Docetaxel** 75 mg/m², d1, IV **+ Cisplatin** 75 mg/m², d1, IV, **+ 5FU** 750 mg/m², d1-5, IV, σε συνεχή έγχυση (Q21) X 3 cycles

5) **Cisplatin** 60 mg/m², d1, IV **+ Paclitaxel** 175 mg/m², d1, IV, (Q21)

6) **Carboplatin** AUC5, d1, IV **+ Docetaxel** 75 mg/m², d1, IV (Q21) X 8 cycles

7) **Cisplatin** 80 mg/m², d1, IV **+ Docetaxel** 60 mg/m², d1, IV, (Q21) X 6 cycles **ή**

Cisplatin 75 mg/m², d1, IV **+ Docetaxel** 75 mg/m², d1, IV, (Q21) X 6 cycles

8) **Cisplatin** 20 mg/m², IV, d1-5, **+ 5FU** 700 mg/m², d1-5, IV, σε συνεχή έγχυση (Q28) X 3 cycles

9) **Paclitaxel** 80 mg/ m² IV Days 1, 8, and 15 **+ Carboplatin** AUC 2 IV Days 1, 8, and 15 (Q28)

10) **Gemcitabine** 1000 mg/ m² IV Days 1 and 8 **+ Carboplatin** AUC 5 IV Day 8 (Q21)

11) **Capecitabine** 850–1250 mg/ m² PO twice daily Days 1–14 (Q21)

ΣΤ. ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Οι παρακάτω στοχεύουσες θεραπείες μπορούν να χορηγηθούν σε ασθενείς με ΚΑΠΕ *με βάση την παρουσία του αντίστοιχου tumor agnostic βιοδείκτη*:

Παρουσία μετάλλαξης BRAF V600E *(έγκριση από τον FDA)*

- **Dabrafenib** 150 mg PO δις ημερησίως **+ Trametinib** 2 mg PO ημερησίως

Παρουσία NTRK 1/2/3 fusions

- **Entrectinib** 600 mg PO ημερησίως **ή**
- **Larotrectinib** 100 mg PO δις ημερησίως **ή**
- **Repotrectinib** 160 mg PO ημερησίως για 14 ημέρες, μετά δις ημερησίως

Παρουσία μικροδορυφορικής αστάθειας (dMMR/MSI-H) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV κάθε 6 εβδομάδες.

Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

- **Dostarlimab-gxly** 500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV κάθε 6 εβδομάδες, *μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές*

Παρουσία υψηλού φορτίου μεταλλάξεων TMB-H (≥10 mut/Mb) *(έγκριση από τον FDA)*

- **Pembrolizumab** 200 mg IV, κάθε 21 ημέρες ή 400 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες.
  Εναλλακτική υποδόρια χορήγηση: 395 mg SC κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg SC κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Παρουσία θετικότητας στο HER-2 στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο (IHC 3+)

- **Trastuzumab deruxtecan** 5.4 mg/kg IV, κάθε 21 ημέρες

Παρουσία RET fusions

- **Selpercatinib** 120 mg PO δις ημερησίως (<50 kg) ή 160 mg PO (≥50 kg) δις ημερησίως

ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ:

- *Τα ανωτέρω χημειοθεραπευτικά σχήματα έχουν L.o.E. 2A και κάτω.*
- *Η χρήση διαγνωστικών μεθόδων για την ανίχνευση μοριακών αλλοιώσεων που δύνανται να στοχευθούν θεραπευτικά (π.χ. HER-2, FGFR, NTRK) ή για την ανίχνευση βιοδεικτών που μπορούν να κατευθύνουν στη λήψη θεραπευτικής απόφασης (π.χ. εν προκειμένω για την χορήγηση ανοσοθεραπείας η αξιολόγηση των δεικτών PD-L1, TMB, MSI) φαίνεται να αποτελεί μια αναδυόμενη θεραπευτική προσέγγιση για τους ασθενείς με καρκίνο αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας.*
- ***Επί οστικών μεταστάσεων*** *οι ασθενείς μπορούν να λαμβάνουν* ***διφωσφονικά ή Denosumab*** *με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν αντενδείξεις για την χορήγησή τους.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025 Jan-Feb;75(1):10-45.
2. Krämer A, Bochtler T, Pauli C, et al. Cancer of unknown primary: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Mar;34(3):228-246.
3. NCCN Clinical Practic guidelines in Oncology. Version 1.2026—October 21,2025 Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
4. Greco FA, Hainsworth JD. Cancer of unknown primary site. In: Principles and Practice of Oncology, 10th ed, DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA (Eds), Wolters Kluwer, Philadelphia, PA 2015. p.1720.
5. Pentheroudakis G, Golfinopoulos V, Pavlidis N. Switching benchmarks in cancer of unknown primary: from autopsy to microarray. Eur J Cancer 2007; 43:2026.
6. Sève P, Billotey C, Broussolle C, et al. The role of 2-deoxy-2-[F18]fluoro-D-glucose positron emission tomography in disseminated carcinoma of unknown primary site. Cancer 2007; 109:292
7. Møller AK, Loft A, Berthelsen AK, et al. A prospective comparison of 18F-FDG PET/CT and CT as diagnostic tools to identify the primary tumor site in patients with extracervical carcinoma of unknown primary site. Oncologist 2012;17:1146.
8. Katagiri H, Takahashi M, Inagaki J, et al. Determining the site of the primary cancer in patients with skeletal metastasis of unknown origin: a retrospective study. Cancer 1999; 86:533.
9. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with a colon-cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. Lancet Oncol 2008; 9:596.
10. Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W, et al. Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. Int J Clin Oncol 2014; 19:479.
11. Rades D, Kühnel G, Wildfang I, et al. Localised disease in cancer of unknown primary (CUP): the value of positron emission tomography (PET) for individual therapeutic management. Ann Oncol 2001; 12:1605
12. Greco FA, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. Semin Oncol 2009; 36:65.
13. Huebner G, Link H, Kohne CH, et al. Paclitaxel and carboplatin vs gemcitabine and vinorelbine in patients with adeno- or undifferentiated carcinoma of unknown primary: a randomised prospective phase II trial. Br J Cancer 2009; 100:44.
14. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer 2009; 100:50.

15. Palmeri S, Lorusso V, Palmeri L, et al. Cisplatin and gemcitabine with either vinorelbine or paclitaxel in the treatment of carcinomas of unknown primary site : results of an Italian multicenter, randomized, phase II study.Cancer 2006; 107:2898

16. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. Cancer J 2010; 16:70.

17. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, et al. Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Cancer 2010; 116:2448

18. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Carcinoma of Unknown Primary Site: New Routes to Targeted Therapies. JAMA Oncol 2015; 1:40.

19. Paz-Ares L, Barlesi F, Siena S, et al. Patient-reported outcomes from STARTRK-2: a global phase II basket study of entrectinib for ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer and NTRK fusion-positive solid tumours. ESMO Open. 2021 Jun;6(3):100113.

20. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739.

21. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multi-centre, open-label, phase I dose-escalation study. Ann Oncol. 2019 Feb 1;30(2):325-331.

22. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Apr;21(4):531-540.

23. Drilon A, Camidge DR, Lin JJ, et al. Repotrectinib in ROS1 Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2024 Jan 11;390(2):118-131.

24. Maly M, Vanwalleghem L, Van Den Eeckhaut A, De Wilde V. Cancer of unknown primary and BRAF V600E meeting the BEACON combination: A case report. Mol Clin Oncol. 2024 Sep 30;21(6):88. doi: 10.3892/mco.2024.2786.

25. Papayanis PN, Au C, Jelinek M, Tan A. Using liquid biopsies to guide treatment and monitor response in BRAF V600E positive adenocarcinoma of unknown primary. BMJ Case Rep. 2025 May 26;18(5):e264469.

26. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58.

27. Samstein RM, Lee CH, Shoushtari AN, et al. Tumor mutational load predicts survival after immunotherapy across multiple cancer types. Nat Genet. 2019 Feb;51(2):202-206.

28. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.

29. Gandhi MM, Ricciuti B, Harada G, et al. Amplification of Wild-Type RET Represents a Novel Molecular Subtype of Several Cancer Types With Clinical Response to Selpercatinib. JCO Precis Oncol. 2023 Sep;7:e2300295.

30. Hainsworth JD, Anthony Greco F. Lung Adenocarcinoma with Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement Presenting as Carcinoma of Unknown Primary Site: Recognition and Treatment Implications. Drugs Real World Outcomes 2016; 3:115.

31. Palma NA, Ali SM, O'Connor J, et al. Durable Response to Crizotinib in a MET-Amplified, KRAS-Mutated Carcinoma of Unknown Primary. Case Rep Oncol 2014; 7:503.

32. Tan DS, Montoya J, Ng QS, et al. Molecular profiling for druggable genetic abnormalities in carcinoma of unknown primary. J Clin Oncol 2013; 31:e237.

33. Chung JH, Ali SM, Davis J, et al. A Poorly Differentiated Malignant Neoplasm Lacking Lung Markers Harbors an EML4-ALK Rearrangement and Responds to Crizotinib. Case Rep Oncol 2014; 7:628

34. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: A phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2000;18:3101–3107.

35. Greco F, Burris, H, Erland J, et al. Carcinoma of unknown primary site: Long term follow-up after treatment with paclitaxel, carboplatin, and etoposide. Cancer. 2000;89:2655–2660.

36. Greco F, Erland J, Morrissey H, et al. Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol. 2000;11:211–215.

37. Gross-Goupil M, Fourcade A, Blot E, et al. Cisplatin alone or combined with gemcitabine in carcinomas of unknown primary: Results of the randomised GEFCAPI 02 trial. Eur J Cancer. 2012;48:721–727.

38. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer. 2004;100:1257–1261.

39. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2008;26:2006–2012.

40. Cheeseman SL, Joel SP, Chester JD, et al. A 'modified de Gramont' regimen of fluorouracil, alone and with oxaliplatin, for advanced colorectal cancer. Br J Cancer. 2002;87:393–399.

41. Demirci U, Coskun U, Karaca H, et al. Docetaxel and cisplatin in first line treatment of patients with unknown primary cancer: a multicenter study of the anatolian society of medical oncology. Asian Pac J Cancer Prev. 2014;15(4):1581–1584.

42. Yonemori K, Ando M, Yunokawa M, et al. Irinotecan plus carboplatin for patients with carcinoma of unknown primary site. Br J Cancer. 2009;100(1):50–55.

43. Hainsworth JD, Spigel DR, Clark BL, et al. Paclitaxel/carboplatin/etoposide versus gemcitabine/irinotecan in the first-line treatment of patients with carcinoma of unknown primary site: a randomized, phase III Sarah Cannon Oncology Research Consortium Trial. Cancer J. 2010;16(1):70–75.

44. Mukai H, Katsumata N, Ando M, et al. Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. Am J Clin Oncol. 2010;33:32–35.

45. Pointreau Y, Garaud P, Chapet S, et al. Randomized trial of induction chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil with or without docetaxel for larynx preservation. J Natl Cancer Inst. 2009;101:498–506.

46. Kusaba H, Shibata Y, Arita S, et al. Infusional 5-fluorouracil and cisplatin as first-line chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site. Med Oncol. 2007;24:259–264.

47. Park YH, Ryoo BY, Choi SJ, et al. A phase II study of paclitaxel plus cisplatin chemotherapy in an unfavourable group of patients with cancer of unknown primary site. Jpn J Clin Oncol. 2004;34:681–685.

48. Pantheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, et al. Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicenter Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol. 2008;47(6):1148-55.

49. Pouessel D, Culine S, Becht C, et al. Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004; 100:1257.

50. Greco FA, Erland JB, Morrissey LH, et al. Carcinoma of unknown primary site: phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Ann Oncol 2000; 11:211.

51. Briasoulis E, Kalofonos H, Bafaloukos D, et al. Carboplatin plus paclitaxel in unknown primary carcinoma: a phase II Hellenic Cooperative Oncology Group Study. J Clin Oncol 2000; 18:3101.

52. Sadowski SM, Neychev V, Millo C, et al. Prospective Study of 68Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. J Clin Oncol 2016; 34:588.

53. Hope TA, Bergsland EK, Bozkurt MF, et al. Appropriate Use Criteria for Somatostatin Receptor PET Imaging in Neuroendocrine Tumors. J Nucl Med 2018; 59:66.

54. Hicks RJ. Use of molecular targeted agents for the diagnosis, staging and therapy of neuroendocrine malignancy. Cancer Imaging 2010; 10 Spec no A:S83

55. Strosberg JR, Coppola D, Klimstra DS, et al. The NANETS consensus guidelines for the diagnosis and management of poorly differentiated (high-grade) extrapulmonary neuroendocrine carcinomas. Pancreas 2010; 39:799.

56. Spigel DR, Hainsworth JD, Greco FA. Neuroendocrine carcinoma of unknown primary site. Semin Oncol 2009; 36:52

57. Pavel M, Baudin E, Couvelard A, et al. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of foregut, midgut, hindgut, and unknown primary. Neuroendocrinology 2012; 95:157.

58. Hainsworth JD, Spigel DR, Litchy S, Greco FA. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and etoposide in advanced poorly differentiated neuroendocrine carcinoma: a Minnie Pearl Cancer Research Network Study. J Clin Oncol 2006; 24:3548.

22. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου 60% των νέων περιπτώσεων καρκίνου και 70% της θνησιμότητας από καρκίνο αφορούν ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Ως συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της γήρανσης του πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον.

Η αυξημένη επίπτωση του καρκίνου στην προχωρημένη ηλικία φαίνεται ότι σχετίζεται με την χρόνια έκθεση σε βλαπτικούς παράγοντες, την έκπτωση της ανοσολογικής λειτουργίας που σχετίζεται με το γήρας (immunosenescence) και την παρουσία χαμηλής έντασης χρόνιας φλεγμονής (inflammaging), τα οποία συμβάλουν στην καρκινογένεση και ανοσοδιαφυγή του καρκίνου.

Παρά την υψηλή επίπτωση του καρκίνου στους ηλικιωμένους, οι ασθενείς αυτοί υποεκπροσωπούνται στις κλινικές μελέτες στην ογκολογία και τα υπάρχοντα δεδομένα από τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας σε αυτούς είναι περιορισμένα, κυρίως από πληθυσμιακές μελέτες, μετα-αναλύσεις μελετών στις οποίες συμμετείχαν κυρίως επιλεγμένοι (“fit”) ασθενείς και σπανιότερα από προοπτικές μελέτες ειδικά σχεδιασμένες για ηλικιωμένους ασθενείς.

Ως όριο για να χαρακτηριστεί κάποιος ως ηλικιωμένος έχει καθοριστεί η ηλικία των 65 ετών, η βιολογική όμως ηλικία που σχετίζεται με τη συνολική κατάσταση υγείας δεν συμβαδίζει απαραίτητα με τη χρονολογική ηλικία. Η γήρανση είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και οι αλλαγές που περιλαμβάνονται σε αυτήν δε μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια με βάση την χρονολογική ηλικία. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μετά τα 70 έτη παρατηρείται μια αυξανόμενη επίπτωση βιολογικών αλλαγών πού σχετίζονται με την ηλικία και οδηγούν σε μείωση των λειτουργικών εφεδρειών και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης τοξικότητας από την αντινεοπλασματική θεραπεία.

Εκτός από την έκπτωση των φυσιολογικών λειτουργιών κατά τη γήρανση, τα βιολογικά χαρακτηριστικά ορισμένων καρκίνων, καθώς και η ανταπόκρισή τους στις διάφορες θεραπείες, μπορεί να διαφέρουν σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Α. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η Ολοκληρωμένη ή Συνολική Γηριατρική Αξιολόγηση (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA), αναφερόμενη επίσης ως Πολυδιάσταση Γηριατρική Αξιολόγηση στην Ελληνική βιβλιογραφία, είναι μια διαδικασία που αναπτύχθηκε για την λεπτομερή αξιολόγηση των πολλαπλών προβλημάτων των ηλικιωμένων ασθενών, προκειμένου να εκτιμηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης ανεξάρτητα από τον καρκίνο, καθώς και ο κίνδυνος επιπλοκών και έκπτωσης της ποιότητας ζωής από τη θεραπεία. Η αξία της έγκειται στην εξατομίκευση της θεραπευτικής αντιμετώπισης και στη διευκόλυνση της στοχευμένης παροχής υποστηρικτικής αγωγής. Η CGA αξιολογεί τη λειτουργική κατάσταση ενός ασθενή, την ύπαρξη συνοδών

νοσημάτων, τη διανοητική κατάσταση και τις συναισθηματικές λειτουργίες του, την κοινωνική υποστήριξη, τη θρεπτική κατάσταση, την πολυφαρμακία και την παρουσία γηριατρικών συνδρόμων. Έτσι, μπορεί να διαγνώσει γηριατρικά προβλήματα, αντιστρεπτά ή μη, τα οποία δεν διαφαίνονται κατά την συνήθη κλινική εκτίμηση και να παρέχει σημαντικές πληροφορίες (ως προς το προσδόκιμο επιβίωσης κλπ). Τα συνηθέστερα εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται στην ΠΓΑ παρουσιάζονται στον **Πίνακα 1**.

Πίνακας 1. Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση

Παράμετρος που εξετάζεται	**Εργαλεία που χρησιμοποιούνται**
Λειτουργική κατάσταση	Activities of Daily Living (ADL) Instrumental Activities of Daily Living (IADL) “Timed Up and Go” test
Συνοδά νοσήματα	Charlson Score Index (CSI) Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric (CIRS-G)
Διανοητική κατάσταση	Mini Mental State Examination (MMSE) Confusion Assessment Method (CAM) Montreal Cognitive Assessment (MoCA)
Συναίσθημα	Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15)
Θρέψη	Mini Nutritional Assessment (MNA) Δείκτης μάζας σώματος (BMI) Ποσοστό απώλειας βάρους τους τελευταίους 3-6 μήνες
Γηριατρικά σύνδρομα	Άνοια, παραλήρημα, κατάθλιψη, ακράτεια, οστεοπόρωση, πτώσεις, αϋπνία, κόπωση, άγχος
Πολυφαρμακία	Κίνδυνος αλληλεπιδράσεων Αριθμός και αναγκαιότητα φαρμάκων: επανεκτίμηση σε κάθε επίσκεψη. Δυνατότητα αυτόνομης λήψης φαρμακευτικής αγωγής
Κοινωνικο-οικονομικές παράμετροι	Οικονομική αυτοτέλεια, πρόσβαση σε υπηρεσίες υγεία, παρουσία συνοδού προσώπου, επαρκής σίτιση

Κατά την ανακοίνωση της διάγνωσης και τον σχεδιασμό του θεραπευτικού πλάνου, ο ογκολόγος πρέπει να αξιολογήσει το κατά πόσο ο γηριατρικός ασθενής είναι σε θέση να πάρει αποφάσεις σχετικά με τη νόσο του. Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δοθεί στην βελτίωση της επικοινωνίας με τους ηλικιωμένους ασθενείς, μιας και συχνά οι ιατρικές οδηγίες δεν γίνονται κατανοητές. Ένα άλλο σημαντικό πρόβλημα που αφορά τους γηριατρικούς ασθενείς είναι η συμμόρφωση στην αγωγή από του στόματος, η οποία διευκολύνεται με την καταγραφή της λήψης των φαρμάκων, την διαχείριση των παρενεργειών κλπ.

Ισχυρά προοπτικά δεδομένα υποστηρίζουν τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και τη μείωση των σχετιζόμενων με την τοξικότητα παραμέτρων από τη χρήση γηριατρικής αξιολόγησης και γηριατρικής παρέμβασης σε ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε συστηματική θεραπεία. Παρά την ευρεία πλέον αποδοχή της

χρησιμότητας κάποιου είδους γηριατρικής αξιολόγησης, δεν υπάρχει πλήρης συμφωνία για την επιλογή συγκεκριμένων εργαλείων καθώς και για τρόπο αξιοποίησης των πληροφοριών που προκύπτουν από αυτή, για τη διαχείριση των ασθενών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της International Society of Geriatric Oncology (SIOG), με βάση την CGA, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση: α) ασθενείς με πολύ καλή γενική κατάσταση πού μπορούν να λάβουν την καθιερωμένη θεραπεία, όπως και οι νεότεροι ασθενείς, β) με ενδιάμεση γενική κατάσταση μπορούν να λάβουν θεραπεία προσαρμοσμένη στον κίνδυνο τοξικότητας από αυτή και τέλος γ) ηλικιωμένοι με σοβαρά επηρεασμένη γενική κατάσταση που θα πρέπει να λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική αγωγή. Τα συνηθέστερα κριτήρια κατηγοριοποίησης των ηλικιωμένων είναι τα προτεινόμενα από L. Balducci (**Πίνακας 2**).

Καθώς η πλήρης γηριατρική αξιολόγηση είναι χρονοβόρα και δύσκολο να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πρακτική, έχει προταθεί η εφαρμογή συντομότερων εργαλείων screening, όπως η VES-13 και η G8 τα οποία μπορούν να διακρίνουν τους ηλικιωμένους με ευπάθεια οι οποίοι θα πρέπει να αξιολογηθούν στη συνέχεια περαιτέρω, μειώνοντας έτσι το φόρτο εργασίας. Με βάση αυτή την προσέγγιση δύο βημάτων ('two-step'), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN και της SIOG, αρχικά εφαρμόζεται σε όλους τους ηλικιωμένους κάποιο screening tool (VES-13, G8 etc) και οι ασθενείς που έχουν φυσιολογικό score και αξιολογούνται ως «Ικανοί» (fit) μπορούν να λάβουν την καθιερωμένη θεραπεία (standard of care), όπως και οι νεότεροι. Για τους ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλό score στο screening tool, συστήνεται η περαιτέρω Πλήρης Γηριατρική Αξιολόγηση, και αναλόγως η εφαρμογή κάποιας γηριατρικής παρέμβασης και η χορήγηση προσαρμοσμένης ογκολογικής θεραπείας (κυρίως στους «ευπαθείς-vulnerable») ή μόνο υποστηρικτικής-ανακουφιστικής αντιμετώπισης (κυρίως στους «εύθραυστους – frail» ασθενείς).

Πίνακας 2. Κατηγορίες ηλικιωμένων ασθενών με βάση την ΠΓΑ

Κατηγορία	**Παράμετροι ΠΓΑ**	**Θεραπευτική Προσέγγιση**
Ομάδα 1: «Ικανοί» ("fit")	Καμία ADL και IADL εξάρτηση Χωρίς σοβαρά συνοδά νοσήματα Απουσία γηριατρικού συνδρόμου	Καθιερωμένη θεραπεία παρόμοια με τους νεότερους ασθενείς
Ομάδα 2: «Ευπαθείς» ("Vulnerable")	IADL αλλά όχι ADL εξάρτηση Ελεγχόμενη συνοδός νοσηρότητα Απουσία γηριατρικού συνδρόμου Ήπια γνωσιακή έκπτωση	Γηριατρική παρέμβαση και προσαρμοσμένη θεραπεία
Ομάδα 3: «Εύθραυστοι» ("Frail")	ADL εξάρτηση Παρουσία σοβαρής και ανεπαρκώς ελεγχόμενης νοσηρότητας Παρουσία γηριατρικού συνδρόμου	Γηριατρική παρέμβαση και υποστηρικτική-ανακουφιστική αγωγή

Β. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Παρά την υποαντιπροσώπευση των ηλικιωμένων ασθενών στις κλινικές μελέτες, υπάρχουν πλέον κατευθυντήριες οδηγίες, ειδικά σε ότι αφορά τη χημειοθεραπεία, ενώ σε ότι αφορά το ρόλο της ανοσοθεραπείας και των στοχευτικών θεραπειών, αναδρομικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι αυτές αποτελούν θεραπεία εκλογής και για τους ηλικιωμένους, με αποτελεσματικότητα ανάλογη με αυτή στους νεότερους ασθενείς και ευνοϊκό profile τοξικότητας, με κάποια επιφύλαξη σε ότι αφορά τους >75 ετών για τους οποίους τα δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα.

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες:

- Η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί λόγο για τη μη χορήγηση επαρκούς θεραπείας.
- Η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση τη βιολογική ηλικία του ασθενούς, ύστερα από κάποιου είδους γηριατρική αξιολόγηση.
- Συστήνεται η χρήση κάποιου εργαλείου πρόβλεψης της τοξικότητας από τη χημειοθεραπεία, όπως το CARG score (Cancer and Aging Research Group Chemo Toxicity Calculator) και το CRASH score (Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients), τα οποία έχουν αναπτυχθεί ειδικά για ηλικιωμένους ασθενείς.
- <u>Αιματολογική τοξικότητα</u>
  - Έμφαση στην προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων, ιδιαίτερα όταν είναι αναγκαία η χορήγηση επαρκούς έντασης δόσης.
  - Μείωση δόσεων όταν ο στόχος της Χ*Μ*Θ είναι ανακουφιστικός.
- <u>Νεφρική τοξικότητα</u>
  - Υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης.
  - Τροποποίηση δόσεων ΧΜΘ με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).
- <u>Καρδιακή τοξικότητα</u>
  - Προσοχή στη χορήγηση ανθρακυκλινών ή προσπάθεια αντικατάστασής τους σε προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο ή σημαντικούς παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου.
  - Προσοχή στη χορήγηση trastuzumab*/pertuzumab* σε προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο.
  - *Χρήση λιποσωμιακών μορφών ανθρακυκλινών.*
- <u>Νευροτοξικότητα</u>
  - Αποφυγή νευροτοξικών φαρμάκων ή προσαρμογή δόσεων
  - Εκτίμηση ακοής και αποφυγή νευροτοξικών φαρμάκων σε επηρεασμένη ακοή.
  - Παρακολούθηση παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων cytarabine.
  - Παρακολούθηση περιφερικής νευροπάθειας.

- Κίνδυνος εγκεφαλοπάθειας (ifosfamide, methotrexate)
- *Κίνδυνος πτώσεων*

- Οστεοπόρωση
  - Μέτρηση οστικής πυκνότητας κατά τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας με ανδρογονικό αποκλεισμό, *ωοθηκικής καταστολής* ή αναστολέα αρωματάσης
  - *Θεραπεία οστεοπόρωσης με διφωσφονικά ή denosumab*

- Γαστρεντερική τοξικότητα
  - Επιθετική ενυδάτωση ασθενών με διάρροιες/εμέτους.
  - Έγκαιρη νοσηλεία και υποστήριξη της θρέψης ασθενών με βλεννογονίτιδα και συνοδό δυσφαγία ή *σοβαρού βαθμού* διάρροια.
  - Χορήγηση octreotide σε περιπτώσεις εμμένουσας διάρροιας.

- Εκτίμηση κινδύνου από την υποστηρικτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, βενζοδιαζεπίνες, υπνωτικά, αντιϊσταμινικά, αντιεμετικά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωσικά, αντιεπιληπτικά, οπιοειδή κλπ

- *Στοχευτικές θεραπείες:* Η ανοχή και η αποτελεσματικότητα φαίνεται πως είναι παρόμοια με αυτή των νεότερων ασθενών, με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών στους ηλικιωμένους ασθενείς για επιλεγμένες θεραπείες. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη το profile τοξικότητας των στοχευτικών παραγόντων σε σχέση με τα συνοδά νοσήματα του ασθενή.

- *Ακτινοθεραπεία:* Είναι αποτελεσματική και καλά ανεκτή, ιδιαίτερα με την εφαρμογή των νεότερων τεχνικών (IMRT, IGRT, στερεοτακτική ακτινοθεραπεία κλπ) και η ηλικία δεν είναι περιοριστικός παράγοντας. Η εφαρμογή ταυτόχρονης χημειο-ακτινοθεραπείας θα πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή και συχνά απαιτείται η τροποποίηση της δόσης της χημειοθεραπείας ή η διαδοχική αντί της ταυτόχρονης χορήγησης για τη μείωση της τοξικότητας.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Hutchins LF, Unger JM, Crowley JJ, et al. Underrepresentation of Patients 65 Years of Age or Older in Cancer-Treatment Trials. N. Engl. J. Med. 1999, 341, 2061–2067
2. Balducci L and Yates J. General guidelines for the management of older patients with cancer. Oncology 2000;14:221-227.
3. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, et al. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. Crit Rev Oncol Hematol 2003;45:123-8.
4. Lichtman S. Chemotherapy in the elderly. Semin Oncol 2004;31-160-174
5. Hurria, A.; Togawa, K.; Mohile, S.G.; Owusu, C.; Klepin, H.D.; Gross, C.P.; Lichtman, S.M.; Gajra, A.; Bhatia, S.; Katheria, V.; et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults with Cancer: A Prospective Multicenter Study. J Clin Oncoλ 2011, 29, 3457–3465.
6. Extermann, M.; Boler, I.; Reich, R.R.; Lyman, G.H.; Brown, R.H.; DeFelice, J.; Levine, R.M.; Lubiner, E.T.; Reyes, P.; Schreiber, F.J., 3rd; et al. Predicting the Risk of Chemotherapy Toxicity in Older Patients: The Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) Score. Cancer 2012, 118, 3377–3386.
7. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients with câncer. J Clin Oncol 2014;32:2595-2603.
8. Daste A, Domblides C, Gross-goupil M, et al. Immune checkpoint inhibitors and elderly people: A review. Eur J Cancer 2017;82:155-166.
9. Li D, Sun CL, Kim H, et al. Geriatric Assessment-Driven Intervention (GAIN) on chemotherapy-related toxic effects in older adults with cancer. A randomized controlled trial. JAMA Oncol 2021;(7)11:e214158.
10. Mohile SG, Mostafa M, Xu H, et al. Evaluation of Geriatric Assessment and management on toxic effects on cancer treatment (GAP70+): A cluster-randomized study. Lancet 2021;398(3):1894-1904.
11. Soo WK, King MT, Pope A, et al. Integrated Geriatric Assessment and treatment effectiveness (INTEGERATE) in older people with cancer starting systemic anticancer treatment in Australia: a multicenter, open-label, randomized cotrolled trial. Lancet Healthy Longev 2022;3: e617-27.
12. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Older Adult Oncology v.1.2024 at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/older_adult.pdf

23. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Α. ΧΡΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (CSFS)

Α1. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι ενδείξεις για προφυλακτική χορήγηση G-CSFs, εξαρτώνται από τον κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετης ουδετεροπενίας ή άλλων συμβαμάτων σχετικών με ουδετεροπενία (λοιμώξεις), τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ανοχή στη θεραπεία ή και το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΚΥΚΛΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

- Σε σχήματα με πιθανότητα ανάπτυξης εμπύρετης ουδετεροπενίας > 20%
- Προηγηθείσες χημειοθεραπείες που προκάλεσαν ουδετεροπενία Grade>2 (<1,000 ουδετερόφιλα/mm^3).
- Προηγηθείσα ακτινοθεραπεία στην πύελο ή περιοχή με μεγάλη έκταση μυελού των οστών στο ακτινοθεραπευτικό πεδίο.
- Προηγηθείσα εμπύρετη ουδετεροπενία με ίδιας ή μικρότερης έντασης χημειοθεραπευτικό σχήμα
- Αναγνωρισμένες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
- Ηλικία άνω των 65 ετών
    - Κακό performance status (PS>2)
    - Διήθηση μυελού από τη νόσο
    - Ανοσοκαταστολή
    - Πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση
    - Ανοικτό τραύμα
    - Παρουσία κεντρικών καθετήρων-παροχετεύσεων
    - Σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις (νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία, κυρίως αυξημένη χολερυθρίνη)

Σημείωση 1. *Η πρώτη ένδειξη είναι απόλυτη και στις ενδείξεις 2-5, μπορεί να χορηγηθεί G-CSF για σχήματα με κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας πάνω από 10%.*

Σημείωση 2. *Σχήματα με πιθανότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας πάνω από 20%, είναι τα εντατικοποιημένα (ανά 14 μέρες), η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με NHL και η ηλικία άνω των 65 ετών, το σχήμα TAC και ο συνδυασμός ανθρακυκλίνης και ταξάνης στον καρκίνο του μαστού, τα σχήματα 2ης γραμμής στον καρκίνο του όρχεως και ειδικά το TIP, η χρήση Topotecan στον καρκίνο του πνεύμονα και των ωοθηκών, το σχήμα CAV (ACO) στο μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το σχήμα TPF στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και το γαστρικό καρκίνο και αρκετά σχήματα που χορηγούνται στις αιματολογικές κακοήθειες (βλ.* ***Πίνακα 1****).*

Πίνακας 1. Παραδείγματα χημειοθεραπευτικών σχημάτων με κίνδυνο Ε.Ο. >20%	
Καρκίνος ουροδόχου Κύστης	(dd)MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin)
Καρκίνος μαστού	TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)
	Dose-dense AC/T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)
	TC (paclitaxel, cisplatin)
	TC (docetaxel, cyclophosphamide)
	TCH (docetaxel, carboplatin, trastuzumab)
Καρκίνος οστών	VAI (vincristine, doxorubicin/dactinomycin, ifosfamide)
	VDC-IE (vincristine, doxorubicin/dactinomycin, cyclophosphamide εναλλακτικά με ifosfamide και etoposide)
	Cisplatin, doxorubicin
	VDC (vincristine, doxorubicin/dactinomycin, cyclophosphamide)
	VIDE (vincristine, ifosfamide, doxorubicin/ dactinomycin, etoposide)
Καρκίνος παχέος εντέρου	FOLFOXIRI (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, irinotecan)
Καρκίνος στομάχου	DCF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)
Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου	TPF (docetaxel, cisplatin, 5-fluorouracil)
Hodgkin λέμφωμα	Brentuximab vedotin + AVD (doxorubicin, vinblastine, dacarbazine)
	Escalated BEACOPP (bleomycin, etoposide, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, procarbazine, prednisone)
Καρκίνος νεφρού	Doxorubicin, gemcitabine
Non-Hodgkin Λέμφωμα	Dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincrisine, cyclophosphamide, doxorubicin)
	ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)
	ddCHOP-14 (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)
	DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
	MINE (mesna, ifosfamide, mitoxantrone, etoposide)
	HyperCVAD (cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, dexamethasone)
Μελάνωμα	Dacarbazine, cisplatin, vinblastine, IL-2, IFN-a
Πολλαπλούν μυέλωμα	DT-PACE (dexamethasone, thalidomide, ciaplstin,doxorubicin, cyclophosphamide, etoposide) ± bortezomib (VTD-PACE)
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα	DP (docetaxel, carboplatin)
Καρκίνος Ωοθηκών	Topotecan Docetaxel

Καρκίνος παγκρέατος	FOLFIRINOX
Σάρκωμα	MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, etoposide)
	Doxorubicin, ifosfamide
Μικροκυτταρικός καρκίνος πνεύμονα	CAE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide)
	Topotecan
Καρκίνος όρχεων	VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)
	TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatin)
	VeIP (vinblastine, etoposide, cisplatin)

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΠΟΜΕΝΟΥΣ ΚΥΚΛΟΥΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

Αν ο ασθενής εμφάνισε επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τον προηγούμενο κύκλο της Χ/Θ και:

- πρέπει να διατηρηθεί η δόση στα ίδια επίπεδα (ιάσιμα νεοπλάσματα).
- η δόση έχει ελαττωθεί υπερβολικά ή σημειώνονται πολύ μεγάλες καθυστερήσεις μεταξύ των χημειοθεραπειών.

Σημείωση. *Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις, προτιμάται η μικρή ελάττωση της δοσολογίας ή αλλαγή σχήματος.*

Α2. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

ΑΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ (ΑΠΟΛΥΤΟΣ ΑΡΙΘΜΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΩΝ: < 1.500/ML)

Δε συνιστάται η χρήση αυξητικών παραγόντων σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς GradeI-II.

Ο ασθενής λαμβάνει οδηγίες προφύλαξης από πιθανές λοιμώξεις έως ότου αποκατασταθεί η ουδετεροπενία

ΕΜΠΥΡΕΤΗ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Χορηγούνται G-CSFs σε παρουσία ενός τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Προβλεπόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας πάνω από 3 -5 ημέρες
- Ηλικία >65 ετών
- Ουδετερόφιλα <500/μL (ουδετεροπενία βαθμού 4)
- Σήψη - πολυοργανική δυσλειτουργία - αιμοδυναμική αστάθεια
- Πνευμονία - άλλη ενεργός λοίμωξη
- Κυτταρίτιδα - απόστημα
- Παρουσία ή ισχυρή υποψία ενεργού μικροβιακής λοίμωξης
- Μυκητιασική λοίμωξη
- Ανεξέλεγκτη πρωτοπαθής νόσος
- Συνυπάρχουσα λεμφοπενία

Σημείωση. *Στους υπόλοιπους ασθενείς, η εμπύρετη ουδετεροπενία θεωρείται ότι είναι ανεπίπλεκτη και γενικά δε χρειάζεται θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες.*

Α3. ΧΡΗΣΗ G-CSF ΓΙΑ ΑΥΞΗΣΗ ΕΝΤΑΣΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (DOSE INTENSITY)

Μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών

Α4. ΧΡΗΣΗ G-CSF ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ PBPC

- Κινητοποίηση περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (PBPC).
- 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση μυελού ή PBPC.

Α5. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία συστήνεται η αποφυγή G-CSF και ιδιαίτερα σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου (αύξηση παρενεργειών).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο ακτινοθεραπεία, μπορεί να χορηγηθεί G-CSF, αν υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις στη χορήγηση της ακτινοθεραπείας λόγω ουδετεροπενίας.

Α6. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- **Filgrastim – tboFilgrastim – Lenograstim** (G-CSF) 5 μg/Kg/ημέρα, ΥΔ εκτός από περιπτώσεις κινητοποίησης περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, οπότε χορηγούνται 10 μg/Kg/ημέρα σε 1 ή 2 δόσεις, ΥΔ.
- **Molgramostin** (GM-CSF) 5-10 μg/Kg/ημέρα, ΥΔ
- **PEG- Filgrastim** : 6 mg, ΥΔ, εφάπαξ
- **Lipegfilgrastim**: 6 mg, ΥΔ, εφάπαξ

Α7. ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- Να χορηγούνται 24-96 ώρες μετά τη θεραπεία.
- Χορήγηση έως ότου ο αριθμός των ουδετερόφιλων να ανέλθει τουλάχιστον στις 3000/μL.
- Η PEG-filgrastim μπορεί να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία (δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλειά της, αν και χρησιμοποιείται, για 15ήμερα σχήματα). Δεν έχει ένδειξη σε παιδιά και σε ασθενείς με βάρος μικρότερο των 45kg και χορηγείται εφάπαξ.
- Η Lipegfilgrastim μπορεί να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία (δεν έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της, αν και χρησιμοποιείται, για 15ήμερα σχήματα). Χορηγείται εφάπαξ ανά χημειοθεραπευτικό κύκλο.
- Σε μεταμόσχευση μυελού ή PBPC η χορήγηση ξεκινά με διπλάσια δόση 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και συνεχίζεται έως ότου τα ουδετερόφιλα να ξεπεράσουν τα 1500/μL για 3 ημέρες, οπότε ελαττώνεται

στην κανονική δόση και διακόπτεται η χορήγηση, αν παραμείνουν τα ουδετερόφιλα πάνω από 1000/μL για ακόμα 3 ημέρες.

- Σε μεταμόσχευση μυελού ή PBPC ξεκινάμε με χορήγηση διπλάσιας δόσης 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και συνεχίζουμε μέχρι τα ουδετερόφιλα να ξεπεράσουν τα 1500/μL για 3 ημέρες, οπότε μειώνουμε στην κανονική δόση και διακόπτουμε τη χορήγηση αν παραμείνουν τα ουδετερόφιλα πάνω από 1000/μL για ακόμα 3 ημέρες.
- Επί αποτυχίας ή καθυστέρησης παραγωγής ουδετερόφιλων μετά τη μεταμόσχευση, χορηγείται GM-CSF 10 μg/Kg/μέρα υποδορίως για 14 ημέρες και ακολούθως διακόπτεται για 7 ημέρες για 3 συνολικά κύκλους, με διπλασιασμό της δόσης στον 3ο κύκλο.

Σημείωση 1. *Η χορήγηση βιο-ομοειδών (bio-similar) αυξητικών παραγόντων, είναι δυνατή εφόσον υπάρχουν για τα βιο-ομοειδή αυτά φάρμακα, επαρκώς τεκμηριωμένες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα.*

Σημείωση 2. *Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την ισοδυναμία μεταξύ G-CSF και GM-CSF, φαίνεται όμως ότι στις συνιστώμενες δόσει,ς δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα.*

Β. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (Π.Δ.Ε.)

Στους Π.Δ.Ε. ανήκουν οι Epoetin, A, Epoetin B, Epoetin Θ, Darbepoetin και Epoetin Z. Η ένδειξη των Π.Δ.Ε. είναι η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας της οφειλόμενης σε χημειοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με μη-μυελοειδείς κακοήθειες. Ο στόχος είναι να αποφευχθούν οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων με τις επιπλοκές τους (υπερφόρτωση σιδήρου, μετάδοση λοίμωξης, ανοσοκαταστολή λόγω μεταγγίσεων) και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής η σχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL) με την αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΜΑ) έχει εγκρίνει τη χρήση των Π.Δ.Ε ως εξής:

- Σε συμπτωματικούς ασθενείς που αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία [I,A] ή συνδυασμένη χημειοακτινοθεραπεία [II,B] και επίπεδο Hb≤10g/dl ή ασυμπτωματικούς και επίπεδο Hb≤8g/dl, με την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί άλλες αιτίες αναιμίας (συμπεριλαμβανομένης και της σιδηροπενίας).
- Σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία, δεν υπάρχει ένδειξη για τη χορήγηση Π.Δ.Ε και πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή και θανάτου όταν οι Π.Δ.Ε χορηγούνται για να επιτευχθεί επίπεδο Hb 13-14 g/dl [I,A].
- Σε ασθενείς με σοβαρή αναιμία Hb<7-8g/dl σοβαρά συμπτώματα σχετιζόμενα με την αναιμία και ανάγκη ταχείας διόρθωσης της Hb και της συμπτωματολογίας, επιβάλλεται η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια [II,B].

Οι συστάσεις θεραπείας, σύμφωνα με την εγκεκριμένη έγκριση, μπορούν να ακολουθηθούν, εαν δεν υπάρχει υποψία λειτουργικής έλλειψης σιδήρου (φερριτίνη<100 mg/ml και κορεσμός τρανσφερρίνης TFS<20%).

Η δοσολογία έναρξης, ακολουθεί τις εγκεκριμένες ενδείξεις [I, A]:

- 450 IU/wk/kg για τις **εποετίνες α, β, ζ**
- 6,75 mg/kg q3w ή 2,25 mg/kg/wk ή 500 mg q3w για τη **δαρβεποετίνη α**
- 20.000 IU /wk για την **εποετίνη θ**

Κλιμάκωση δόσης και αλλαγή παράγοντα, δεν ενδείκνυνται σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται εντός 4-8 εβδομάδων. Οι ασθενείς που δεν επιδεικνύουν έστω αρχική άνοδο της Hb, πρέπει να διακόπτουν την αγωγή. Εξαίρεση αποτελεί η εποετίνη θ, όπου η αγωγή ξεκινάει σκόπιμα στη χαμηλή δόση και μπορεί να διπλασιαστεί, αν η άνοδος της Hb δεν υπερβεί το 1g/dl, εκτός αν ανιχνευθεί λειτουργική σιδηροπενία [I,A]

- Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) βελτιώνεται από τους Π.Δ.Ε.
- Το επίπεδο Hb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 13 g/dl [II,B].
- Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών Π.Δ.Ε σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.
- Η χορήγηση βιο-ομοειδών (bio-similar) αυξητικών παραγόντων, είναι δυνατή εφόσον υπάρχουν για τα βιο-ομοειδή αυτά φάρμακα επαρκώς τεκμηριωμένες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΧΕΣΗ ΜΕ ΤΟ ΣΙΔΗΡΟ

- Αρχική και περιοδική παρακολούθηση του σιδήρου, της CRP, της TFS και των επιπέδων φερριτίνης, είναι απαραίτητη [D].
- Σε αναιμικούς ασθενείς με μειωμένο σίδηρο, η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση Hb σε σύγκριση με την από στόματος ή τη μη υποκατάσταση σιδήρου [II,A].
- Η χορήγηση σιδήρου, φαίνεται επίσης να μειώνει τον αριθμό των ασθενών που λαμβάνουν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων [I].

ΑΣΦΑΛΕΙΑ

- Η επίδραση των Π.Δ.Ε στην ανταπόκριση του όγκου και τη συνολική επιβίωση των αναιμικών ασθενών με καρκίνο, παραμένει ασαφής:
  - Σε μια μετα-ανάλυση δεν υπήρχε επίδραση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση ή στην πρόοδο της νόσου σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με δαρβεποετίνη [I].
  - Άλλες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι οι Π.Δ.Ε αυξάνουν τη θνησιμότητα [combined hazard radio (cHr) 1.17, 95% CI 1.06-1.30; RR 1.15; 95% CI 1.03-1.29} και χειροτερεύουν την συνολική επιβίωση όταν χορηγούνται σε ασθενείς με καρκίνο (cHR 1.06, 95% CI 1.00-1.12).
  - Σε 3 μετα-αναλύσεις οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία και χορήγηση Π.Δ.Ε., δεν είχαν αυξημένη θνησιμότητα. (HR 0.97,95% CI 0.85-1,1; cHR 1.10, 95% CI 0.98-1.24; 1.04, 95% CI 0.86-1.26).
- Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες ή δεδομένα που να υποδηλώνουν επίδραση των ΠΔΕ στην εξέλιξη ή την υποτροπή της νόσου, όταν χρησιμοποιούνται εντός των σύγχρονων εγκεκριμένων ενδείξεων και βάσει των συστάσεων για την αναιμία που οφείλεται στη χημειοθεραπεία.
- Ο σχετικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι αυξημένος κατά 67% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Π.Δ.Ε., σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (RR 1.67, 95% CI 1.35-2.06) [I].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968;405:1-40.
2. Groopman JE,Itri LM Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616-1634.
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000;26:303-311.
4. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007;11:1-202.
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, et al The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306.
6. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2008;112:1089-1095.
7. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cander Anaemia Survey. Eur J Haematol 2006;77:378-386.
8. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html (last accessed 8 May 2009).
9. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. Oncology 2005;69 Suppl 2:2-7.
10. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007;12 Suppl 1:22-34.
11. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer 2001;91:2214-2221.
12. http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR (last accessed 17 March 2008).
13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(issue 3). CD003407.
14. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. Annu Rev Med 2009;60:181-192.
15. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004;104:321-327.

16. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998;103:1070-1074.

17. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. Oncologist 2007;12:1264-1273.

18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. J Clin Oncol 2004;22:1301-1307.

19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et alRandomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2008;26:1611-1618.

20. Smith RE, Aapro M, Ludwig H, et al Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Clin Oncol 2008;26:1040-1050.

21. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. J Clin Oncol 2009;27:2838-2847.

22. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et alRecombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2009;373:1532-1542. Erratum in Lancet 2009; 374: 28.

23. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. CMAJ 2009;180:E62-E71.

24. BennettCL, LuminariS, NissensonAR, etalPureredcellaplasiaandepoetintherapy. NEnglJMed 2004;351:1403-1408.

25. Bondarenko I, Gladkov OA, Elsaesser R, Buchner A, Bias P. Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC Cancer. 2013;13:386.

26. Committee for Medicinal Products for Human Use. Lonquex European Public Assessment Report (EPAR). Procedure No. EMEA/H/C/002556/0000. 02/09/2013. Available at http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report /human/002556/WC500148382.pdf. Accessed October 2015.

27. Sergei A Tjulandin, Peter Bias, Reiner Elsässer, Beate Gertz, Erich Kohler and Anton Buchner. Epoetin Theta in Anaemic Cancer Patients Receiving Platinum-Based Chemotherapy: A Randomised Controlled Trial. Arch Drug Inf. 2010 Sep; 3(3): 45–53.

28. Committee for Medicinal Products for Human Use. Eporatio European Public Assessment Report (EPAR). Doc. Ref.: EMEA/540882/2009 EMEA/H/C/1033.

29. Du R, Hu P, Liu Q, et al. Granulocyte Colony-Stimulating Factor Treatment During Radiotherapy Is Associated With Survival Benefit in Patients With Lung Cancer. Technol Cancer Res Treat. 2018;17:1533033818816076. doi:10.1177/1533033818816076

Γ. ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ορμονική θεραπεία ασθενών με καρκίνο (ανδρογονικός αποκλεισμός σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και χορήγηση αναστολέων αρωματάσης (AI) σε γυναίκες με καρκίνο μαστού), μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προ υπάρχουσα οστεοπενία ή οστεοπόρωση.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία που μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, συνιστάται η αρχική εκτίμηση και η περιοδική παρακολούθηση της οστικής μάζας με Dexa scan στην ΟΜΣΣ, το ισχίο (αυχένα μηριαίου) ή/ και στα δυο.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

- Η **συμπλήρωση ασβεστίου** στις συνιστώμενες ημερήσιες μονάδες πρόσληψης (διά της τροφής ή των διατροφικών συμπληρωμάτων), είναι τουλάχιστον 1000 mg για άνδρες ηλικίας 19 έως 70 ετών και 1200 mg ανά ημέρα για άνδρες ηλικίας 71 ετών και άνω και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Για τη **βιταμίνη D** οι απαιτήσεις για τους άνδρες ηλικίας 19 έως 70 ετών είναι 600 διεθνείς μονάδες (IU) ημερησίως και για άνδρες ηλικίας 71 ετών και άνω, όπως και για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες , είναι 800 διεθνείς μονάδες (IU) ημερησίως για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος (II,B).
- Αμφότερες οι λήψεις **διφωσφονικών** από του στόματος και ενδοφλεβίως μπορούν να μετριάσουν τις επιδράσεις των AIs στην οστική απώλεια, σε ***γυναίκες με καρκίνο μαστού χωρίς οστικές μεταστάσεις***, κανείς όμως από τους παράγοντες αυτούς δεν έχει δείξει μείωση στην επίπτωση των καταγμάτων (I,A).
- Το **Denosumab** χορηγούμενο σε δόση των 60 mg κάθε 6 μήνες μειώνει σημαντικά την επίπτωση των νεοεμφανιζόμενων σπονδυλικών, νεοεμφανιζόμενων μη σπονδυλικών και ισχιακών καταγμάτων στις ***γυναίκες με οστεοπόρωση*** (I, A).
- Μια **αρχική σάρωση DEXA** πρέπει να πραγματοποιηθεί πριν από την έναρξη της θεραπείας σε άνδρες σε αυξημένο κίνδυνο κατάγματος με βάση τον αλγόριθμο FRAX.
- Το **Denosumab** κάθε 4 εβδομάδες (κατηγορία 1) ή το **Zoledronic acid** κάθε 3 έως 4 εβδομάδες, συνιστάται για άνδρες με ***ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη και οστικές μεταστάσεις***, ώστε να προληφθούν ή να καθυστερήσουν τα σκελετικά συμβάματα (I, A) και υπάρχουν κάποια δεδομένα για χορήγηση Zoledronic acid κάθε 12 εβδομάδες μετά από μία περίοδο τουλάχιστον 3-6 μηνών (II,B).
- Οι θεραπείες με τα διφωσφονικά **Zolendronic acid** (4 mg, ετησίως), **παμιδρονάτη** (90 mg, ανά 6 μήνες), αλενδρονάτη (70 mg από το στόμα, εβδομαδιαίως) και **denosumab** (60 mg κάθε 6 μήνες), είναι αποτελεσματικές στη μείωση της οστικής απώλειας σε ***άνδρες που έχουν υποβληθεί σε ανδρογονικό αποκλεισμό, ως θεραπεία του ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη, χωρίς οστικές μεταστάσεις***, παρά το γεγονός ότι δεδομένα από προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των διφωσφωνικών στην πρόληψη του κατάγματος, δεν είναι διαθέσιμα (II,B).

- Το **Denosumab** σε δόση των 60 mg υποδορίως κάθε 6 μήνες, συστήνεται για την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων, σε ***άνδρες υψηλού κινδύνου, που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό για ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη, χωρίς σκελετικές μεταστάσεις*** (I, A).
- Η ιδανική διάρκεια της αντιαπορροφητικής θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί. Η θεραπεία, μπορεί να διαρκεί, αν δεν παρουσιάζεται κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, όσο ο ανδρογονικός αποκλεισμός ή η θεραπεία με AIs συνεχίζεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κάταγμα (III, B).
- Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ικανά να υποστηρίξουν τη χρήση διφωσφωνικών ή Denosumab για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους γενικά (I, A). Υπάρχουν κάποια δεδομένα σε ευνουχοάντοχο καρκίνο του προστάτη ότι το Denosumab μπορεί να καθυστερήσει την εμφάνιση οστικών μεταστάσεων, όπως και κάποια ελάχιστα δεδομένα ότι στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορεί να επιμηκύνει το διάστημα ελεύθερο νόσου (II, B). Από την άλλη το Zoledronic acid φαίνεται να έχει πιο ισχυρά δεδομένα στις μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ως επικουρική θεραπεία όπου φαίνεται να βελτιώνει το διάστημα ελεύθερο νόσου και έχει προστατευτική δράση στις οστικές μεταστάσεις και τα κατάγματα.
- Λόγω της αυξανόμενης ανησυχίας για την ενδεχόμενη τοξικότητα των διφωσφωνικών, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οδοντιατρικό έλεγχο και την απαραίτητη προληπτική οδοντιατρική φροντίδα, προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία με διφωσφωνικά ή Denosumab. Θα πρέπει επίσης, πριν από κάθε δόση παμιδρονάτης ή ζολενδρονικού οξέος, να παρακολουθείται και το επίπεδο της κρεατινίνης στον ορό (I, A). Σε θεραπεία με διφωσφονικά ή Denosumab, πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (I, A).
- Το Denosumab σε δόση των 120 mg, χορηγούμενο υποδόρια κάθε μήνα, είναι ανώτερο του ζολενδρονικού οξέος στην πρόληψη και την καθυστέρηση εμφάνισης σκελετικών επιπλοκών στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις. Με την υποδόρια έγχυσή του να είναι επαρκής και χωρίς την απαίτηση για νεφρική παρακολούθηση, το Denosumab αποτελεί μια ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή για τις ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (I, B).
- Το Denosumab σε δόση των 120 mg, χορηγούμενο υποδόρια κάθε μήνα, υπερέχει του Zolendronic acid, καθώς παρότι η συχνότητα εμφάνισης σκελετικού συμβάματος είναι παρόμοια, ο διάμεσος χρόνος καθυστερεί περίπου κατά 3,6 μήνες (I, B). Με την υποδόρια έγχυσή του να είναι επαρκής και χωρίς την απαίτηση για νεφρική παρακολούθηση, το Denosumab αποτελεί μια ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (I, B).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. JAMA 2002;288:2300–2306.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. N Engl J Med 1997;337:670– 676.
3. National Institutes of Health: Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: calcium. Available at: http://ods. od.nih.gov/factsheets/calcium.asp. Accessed May 2009.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. JAMA 2004;291:1999– 2006.
5. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A et al. 1. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. J Clin Oncol. 2002;20(3):850-6.
6. Geisler J, Lonning PE. Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations. J Steroid BiochemMolBiol 2005;95:75–81.
7. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. Lancet Oncol 2008;9:45– 53.
8. Ehurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. N Engl J Med 2005;353:2747–2757.
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004;350:1081–1092.
10. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. Lancet Oncol 2007;8:119–127.
11. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N Engl J Med 2003;349:1793–1802.
12. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial [abstract]. Presented at the American Society of Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting; September 12–16, 2008; Montreal, Quebec, Canada. Abstract 1286.
13. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. N Engl J Med 2005;352:154–164.

14. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. N Engl J Med 2001;345:948–955.

15. Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant

16. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. New Engl J Med 1998;339:357–363.

17. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. Ann Oncol 2008;19:2007–2011.

18. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. Br J Cancer 2007;96:1796–1

19. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2009;360(7):679-91.

20. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. J ClinOncol 2005;23:2918–2925.

21. Smith MR, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. Lancet. 2012;379(9810):39-46.

22. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo- controlled trials. Cancer 2000;88:1082–1090.

23. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double- blind, multicenter, comparative trial. Cancer 2003;98:1735–1744.

24. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. J Clin Oncol. 2010;28(35):5132-9.

25. Ernst DS, Tannock IF, Winquist EW, et al. Randomized, double- blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. J ClinOncol 2003;21:3335–3342.

26. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. J ClinOncol 2003;21:4277–4284.

27. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo- controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone- refractory metastatic prostate carcinoma. J Natl Cancer Inst 2002;94:1458–1468.

28. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. Lancet. 2011 Mar 5;377(9768):813-22.

Δ. ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolism-VTE), αποτελεί συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο και αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας[1]. Στη θρομβοεμβολική νόσο, περιλαμβάνονται η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άνω και κάτω άκρων, η πνευμονική εμβολή, η θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας, η θρόμβωση σπλαχνικών φλεβών καθώς και η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα. Οι ασθενείς με το υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης θρομβοεμβολικής νόσου, είναι αυτοί με προχωρημένο καρκίνο των πνευμόνων, της μήτρας, της ουροδόχου κύστης, του παγκρέατος, του στομάχου και του νεφρού. Τα θρομβοεμβολικά επεισόδια. κατατάσσονται ως η 2η αιτία θανάτου σε ασθενείς με καρκίνο, αμέσως μετά την εξέλιξη της νόσου.[2]

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ:

- Κληρονομική ή επίκτητη υπερπηκτική διαταραχή.
- Κακό performance status
- Παρατεταμένη κατάκλιση-ακινησία
- Προχωρημένη ηλικία
- Ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
- Παχυσαρκία
- Κάπνισμα
- Συνοδά νοσήματα (λοίμωξη, νεφροπάθεια, πνευμονοπάθεια, ηπατοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριοπάθεια)
- Πρόσφατο μείζον χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗ ΝΟΣΟ:

- Παρουσία κακοήθειας (ενεργή νόσος – διάγνωση εντός 3-6 μηνών)
- Προχωρημένο στάδιο νόσου
- Τύπος/ εντόπιση καρκίνου με αυξημένο κίνδυνο VTE (πάγκρεας, στόμαχος, ουροδόχος κύστη, προστάτης, ωοθήκες, ενδομήτριο, τράχηλος μήτρας, πνεύμονας, λέμφωμα, μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα, νεφρός, πολλαπλό μυέλωμα)
- Ιστολογία καρκίνου με αυξημένο κίνδυνο VTE (αδενοκαρκίνωμα)
- Περιοχική λεμφαδενοπάθεια με πίεση αγγείων

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΙ ΜΕ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

- Μείζων χειρουργική επέμβαση (διάρκεια ≥ 60')

- Παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων
- Αντινεοπλασματική θεραπεία με πλατινούχα σκευάσματα (σισπλατίνη), μονοκλωνικά αντισώματα ή αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης (EGFR) και αντιαγγειογενετικοί παράγοντες (VEGF)
- Χορήγηση οιστρογόνων και tamoxifene
- Χορήγηση ερυθροποιητίνης σε τιμές Hb>13 g/dl (αντενδείκνυται)

ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ΕΝΔΕΙΞΗ ΓΙΑ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ)

- Οι νοσηλευόμενοι ασθενείς που έχουν ενεργό κακοήθεια και σοβαρή λοίμωξη ή μειωμένη κινητικότητα, θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη.
- Θρομβοπροφύλαξη δε θα πρέπει να προσφέρεται σε ασθενείς που νοσηλεύονται μόνο για ελάσσονα χειρουργική επέμβαση ή έγχυση χημειοθεραπείας και δεν είναι κατακεκλιμένοι.
- Οι εξωτερικοί ασθενείς υψηλού κινδύνου (βαθμολογία Khorana 2 ή υψηλότερη πριν ξεκινήσει χημειοθεραπεία), θα πρέπει να ξεκινήσουν θρομβοπροφύλαξη.
- Θρομβοπροφύλαξη για εξωτερικούς ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο που λαμβάνουν χημειοθεραπεία δε συνιστάται, αλλά μπορεί να χορηγηθεί σε high risk ασθενείς που είναι κατακεκλιμένοι.
- Όλοι οι ασθενείς με κακοήθεια που πρόκειται να υποβληθούν σε σημαντική χειρουργική επέμβαση, θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη. Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να διαρκεί για τουλάχιστον 7 έως 10 ημέρες. Όμως σε ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζον ανοιχτό χειρουργείο ή λαπαροσκοπική χειρουργική επέμβαση για καρκίνο, που έχουν χαρακτηριστικά υψηλού κινδύνου, όπως περιορισμένη κινητικότητα, παχυσαρκία, ιστορικό VTE ή με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου, θα πρέπει να λαμβάνουν πιο εκτεταμένη θρομβοπροφύλαξη για έως και 4 εβδομάδες.

ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικής νόσου, συστήνεται η χορήγηση θεραπείας θρομβοπροφύλαξης κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας:

- **Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους** (LMWH)
- **Dalteparin** 5.000U x 1, sc
- **Enoxaparin** 40mg x 1, sc
- **Tinzaparin** 75-100IU/kgr ΣΒ (10.000 IUs)- ενδιάμεση δόση
- **Fondaparinux** 2.5mg x 1, sc
- **Μή-κλασματοποιημένη ηπαρίνη** 5.000U x 3 σε νοσηλευόμενους ασθενείς και 5.000 U 2-4 ώρες προεγχειρητικά και κάθε 8 ώρες μετά σε χειρουργημένους ασθενείς
- **Apixaban** 2.5 mg x 2 (μπορεί να χρησιμοποιηθεί υπό προϋποθέσεις, δεν προτείνεται)
- **Rivaroxaban** 10 mg x 1 (μπορεί να χρησιμοποιηθεί υπό προϋποθέσεις, δεν προτείνεται)
- **Bemiparin** 3.500IU x 1, sc

- **Nadroparin** 3800 x 1, sc, (αν βάρος σώματος > 70 kg: 5700 x 1, sc) σε νοσηλευόμενους και περιπατητικούς ασθενείς και 2850 x 1, sc σε χειρουργικούς ασθενείς. με έναρξη 2-4 ώρες προεγχειρητικά

ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΔΙΑΓΝΩΣΗ (ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ Ή ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ) ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- **Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους** (LMWH)
- Νεότερης γενιάς per os αντιπηκτικά (**Direct oral anticoagulants**, όπως το **Rivaroxaban** και το **Apixaban** και το **Edoxaban**) μπορεί να χρησιμοποιηθούν υπό προϋποθέσεις
- **Κουμαρινικά αντιπηκτικά** (επιθυμητό INR: 2-3) (λιγότερο επιθυμητή επιλογή, λόγω δυσκολίας φαρμακοκινητικής ρύθμισης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία και είναι λιγότερο επιθυμητά λόγω μειωμένης αποτελισματικότητας)

ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΘΡΟΜΒΩΣΗΣ ΥΠΟ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

- Η υποτροπή σε ασθενείς υπο οποιαδήποτε αντιπηκτική αγωγή πέραν των LMWH, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με αλλαγή θεραπείας σε LWMH.
- Για όσους λαμβάνουν ήδη πλήρη θεραπευτική δόση LMWH, συστήνεται ένας εναλλακτικός παράγοντας ή περαιτέρω αύξηση της δόσης LMWH κατά 20–25%
- Η προσθήκη φίλτρου στην κάτω κοίλη φλέβα, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μόνο ως έσχατη λύση.

ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Στους ασθενείς με καρκίνο, η αντιπηκτική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται για τουλάχιστον τρεις έως έξι μήνες, υπό την προϋπόθεση ότι ο κίνδυνος αιμορραγίας είναι χαμηλός και χωρίς κλινικά σχετικές επιπλοκές.
- Υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες για τους κινδύνους και τα οφέλη της συνέχισης της θεραπείας πέραν των 6 μηνών σε ασθενείς με καρκίνο. Ωστόσο, σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο, λόγω του υψηλού κινδύνου υποτροπής, η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΑΠΟΛΥΤΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ενεργός αιμορραγία
- Θρομβοπενία (αιμοπετάλια <20.000/mcL)
- Υποκείμενη διαταραχή πηκτικότητας.
- Νωτιαία αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση.
- Επεμβατικές διαδικασίες σπονδυλικής στήλης, επισκληρίδιος καθετήρας και αναλγητικές τεχνικές
- Σοβαρή δυσλειτουργία αιμοπεταλίων (ουραιμία, φάρμακα, MDS) (ASCO)

- Σοβαρή, ανεξέλεγκτη κακοήθης υπέρταση
- Τρέχουσα ή προηγούμενη επαγόμενη από ηπαρίνη θρομβοπενία (HIT) (αντένδειξη για LMWH και UFH)

ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

- Ενδοκράνια ή βλάβη στην ΣΣ με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Ενεργό γαστρικό έλκος σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Ενεργή αλλά μη σοβαρή αιμορραγία (π.χ. αιματουρία)
- Ενδοκράνια αιμορραγία στις προηγούμενες 4 εβδομάδες
- Πρόσφατο χειρουργείο με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας
- Θρομβοπενία (<30,000-50,000/mL)

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΙΛΤΡΟΥ

- αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής ή επιπλοκές στην αντιπηκτική αγωγή
- υποτροπή παρά την επαρκή αντιπηκτική αγωγή
- ανεπαρκής συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- Οι ασθενείς με ενεργό ή πρόσφατη κακοήθεια που εισάγονται στο νοσοκομείο για παρατεταμένη νοσηλεία, θα πρέπει να λαμβάνουν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους θρομβοπροφύλαξη, εκτός αν υπάρχει επίσημη αντένδειξη (2C).
- Οι ογκολογικοί ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζον κοιλιακό ή πυελικό χειρουργείο, θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη (LMWH) κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους και μέχρι ένα μήνα μετά την εξοδό τους από το νοσοκομείο [1, A].
- Οι εξωτερικοί ασθενείς με ενεργό κακοήθεια, θα πρέπει να εκτιμώνται συνεχώς για τον κίνδυνο ανάπτυξης θρόμβωσης, με βάση το μοντέλο Khorana και αν και για τους περισσότερους δεν θα απαιτηθεί θρομβοπροφύλαξη ρουτίνας, η προφυλακτική χορήγηση LMWH, μπορεί να ενδείκνυται για ασθενείς υψηλού κινδύνου, με βάση το ίδιο μοντέλο (2B).
- Η θρομβοπροφύλαξη θα πρέπει να επαναξιολογείται σε περιπτώσεις θρομβοπενίας $<50 \times 10^9/l$ και συστήνεται να αποφεύγεται σε θρομβοπενία $<25 \chi 10^9/l$ (1C).
- Η προληπτική χορήγηση αντιπηκτικής θεραπείας για την πρόληψη θρομβώσεων σχετιζόμενων με κεντρικούς καθετήρες, δε συνιστάται ως θεραπεία ρουτίνας.
- Σε ασθενείς με θρόμβωση σχετιζόμενη με κακοήθεια, η αρχική θεραπεία θα πρέπει να ξεκινά με LMWH για έξι (6) μήνες, εφόσον είναι καλά ανεκτή (1A).
- Η θεραπεία με από του στόματος αντιπηκτικά (ανάλογα κουμαρίνης) είναι προτιμητέα σε σχέση με καθόλου αντιπηκτική αγωγή, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν δυσανεξία στις ενέσεις ή προτιμούν μόνο από

του στόματος αγωγή. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να υποστηρίξουν τα κουμαρινικά αντιπηκτικά σε σχέση με LMWH στην παρούσα φάση (1A).

- Το φίλτρο κάτω κοίλης φλέβας, τοποθετείται σε υποτροπιάζουσα θρομβοεμβολική νόσο κάτω άκρων, όταν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος πνευμονικής εμβολής. Το φίλτρο τοποθετείται όταν υπάρχει μια ισχυρή αντένδειξη για αντιπηκτική αγωγή και θα πρέπει να αφαιρείται όταν η αντιπηκτική αγωγή καθίσταται δυνατή (2C).
- Ογκολογικοί ασθενείς με διάγνωση πνευμονικής εμβολής ή εν τω βάθει φλεβικης θρόμβωσης, ως τυχαίο εύρημα, θα πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή όπως και οι συμπτωματικοί ασθενείς (1C).
- Σε ασθενείς πάνω από 40 ετών, με εφάνιση DVT, χωρίς παράγοντες κινδύνου, ενδείκνυται ο βασικός κλινικοεργαστηριακός και απεικονιστικός έλεγχος (CT scan) για διάγνωση κακοήθειας. Ο ίδιος έλεγχος, θα πρέπει να πραγαματοποιείται, ανεξαρτήτως ηλικίας, για ασθενείς με αμφοτερόπλευρη θρόμβωση, πολύ υψηλά D-dimers ή πρώϊμη υποτροπή της φλεβοθρόμβωσης, παράλληλα με τον έλεγχο συνδρόμων υπερπηκτικότητας (2C).

THE KHORANA MODEL FOR EVALUATION OF THROMBOSIS RISK IN CANCER PATIENTS

Πίνακας 1. Predictive model for chemotherapy-associated venous thromboembolism

Patient characteristic	Risk
Site of cancer	
Very high risk (stomach, pancreas)	2
High risk (lung, lymphoma, gynaecological, bladder, testicular, renal)	1
Pre-chemotherapeutic platelet count ≥350,000 /microL	1
Haemoglobin concentration <10 g/dl or use of erythropoiesis-stimulating agents	1
Pre-chemotherapeutic leucocyte count >11,000 /microL	1
Body mass index ≥ 35 kg/m	1

Πίνακας 2. Thrombosis rate per 2·5 months (%)

Total Score	Risk Category	Derivation cohort VTE	Validation cohort VTE
0	Low	0.8%	0.3%
1,2	Intermediate	1.8%	2%
3 or higher	High	7.1%	6.7%

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kuderer M. N et al. A Validated Risk Score for Venous Thromboembolism Is Predictive of Cancer Progression and Mortality. The Oncologist : Published Ahead of Print on April 28, 2016
2. Khorana, A.A. Venous thromboembolism and prognosis in cancer. Thromobosis Research 2010; 125, 490–493.
3. Carrier, M., Le Gal, G., Cho, R., Tierney, S., Rodger, M. & Lee, A.Y. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. Journal of Thrombosis and Haemostasis 2009; 7, 760–765.
4. Khorana A, Kuderer N, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood 2008;111:4902-4907.
5. Mandala M, Prins M, Labianca C, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. Ann Oncol 2010;21:871-876.
6. Dunkler A, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. Blood 2010;116:5377-5382.
7. Venous thromboembolic disease, NCCN guidelines, version 4.2020 at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf
8. Melina Verso, Marcello Di Nisio. Management of venous thromboembolism in cancer patients: Considerations about the clinical practice guideline update of the American society of clinical oncology. Eur J Intern Med. 2020;71:4-7.
9. Falanga, A., et al. “Venous Thromboembolism in Cancer Patients: ESMO Clinical Practice Guideline.” Annals of Oncology, vol. 34, no. 5, 2023, pp. 452–467. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.014

Ε. ΝΑΥΤΙΑ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ναυτία και ο έμετος είναι κοινά συμπτώματα ασθενών με προχωρημένο καρκίνο, ανεξάρτητα από την έκθεση σε χημειοθεραπεία. Περίπου το 60% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο αναφέρουν ναυτία και το 30% αναφέρουν έμετο. Παρά τη σημαντική πρόοδο που επιτεύχθηκε τα τελευταία 30 χρόνια, ο έμετος και ιδιαίτερα η ναυτία, συνεχίζουν να είναι δύο από τις πιο συχνές και ενοχλητικές παρενέργειες της χημειοθεραπείας. Ο έμετος και η ναυτία, που προκαλείται από αντικαρκινικούς παράγοντες ή/ και την ακτινοθεραπεία (RT), μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής ενός ασθενούς και να οδηγήσει σε κακή συμμόρφωση στους αντικαρκινικούς παράγοντες ή / και στην RT. Η ναυτία και ο έμετος μπορούν να επισπεύσουν πλήθος ιατρικών επιπλοκών, οι οποίες ενδέχεται να αποβούν απειλητικές για τη ζωή του πάσχοντος, συμπεριλαμβανομένων της αφυδάτωσης, της διαταραχής ηλεκτρολυτών και της οισοφαγικής ρήξης (σύνδρομο Mallory–Weiss).

Η σαφής διάκριση μεταξύ ναυτίας και εμέτου, κρίνεται απαραίτητη, καθώς η πρώτη αναφέρεται στη γαστρική δυσφορία ή προμηκική δυσανεξία, με αποστροφή προς το φαγητό και έντονη τάση προς έμετο, χωρίς ωστόσο να συνεπάγεται απαραιτήτως έμετο. Η ναυτία ή / και ο εμετός που προκαλούνται από αντικαρκινικούς παράγοντες, ταξινομείται ως οξεία, καθυστερημένη, αναμνηστική, παροξυσμική - breakthrough και ανθεκτική. Η οξεία ναυτία ή / και έμετος συνήθως εμφανίζεται μέσα σε λίγα λεπτά έως μερικές ώρες μετά τη χορήγηση των αντικαρκινικών παραγόντων και συνήθως υποχωρεί εντός των πρώτων 24 ωρών. Η ένταση της οξείας έμεσης, κορυφώνεται γενικά μετά από 5 έως 6 ώρες. Ο κίνδυνος εμφάνισης οξείας έμεσης είναι μεγαλύτερος σε νεότερες γυναίκες (<50 ετών) με ιστορικό καθόλου ή ελάχιστης χρήσης αιθανόλης, πρωινής αδιαθεσίας ή ταξιδιωτικής ναυτίας. Η καθυστερημένη έναρξη ναυτίας ή / και έμετου, αναπτύσσεται σε ασθενείς μετά από 24 ώρες από τη χορήγηση του αντικαρκινικού παράγοντα. Εμφανίζεται συνήθως με τη χορήγηση φαρμάκων, όπως η σισπλατίνη, η καρβοπλατίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και οι ανθρακυκλίνες. Επίσης, υπάρχει και η αναμνηστική ναυτία ή / και έμετος, που εμφανίζεται πριν οι ασθενείς λάβουν την επόμενη θεραπεία με αντικαρκινικούς παράγοντες. Θεωρείται κατά κύριο λόγο εξαρτώμενη απόκριση, συνδεόμενη με οπτικούς, γευστικούς, οσφρητικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, που συσχετίζονται με προηγούμενη χημειοθεραπεία (το λεγόμενο «σύνδρομο της λευκής μπλούζας»). Η παροξυσμική - breakthrough αναφέρεται στη ναυτία ή / και τον έμετο που συμβαίνει παρά την αντιεμετική θεραπεία και απαιτεί θεραπεία διάσωσης με αντιεμετικά. Τέλος, η ανθεκτική, αναφέρεται σε ναυτία ή / και εμετό που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια μεταγενέστερων κύκλων θεραπείας όταν η αντιεμετική προφύλαξη ή / και η διάσωση δεν είναι αποτελεσματική.

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

Τα αίτια πρόκλησης ναυτίας ή/και εμέτου είναι ποικίλα και, συχνά, σύνθετα:

1. Εκ θεραπείας

- Χημειοθεραπεία: συνήθως εντός 5 ημερών μετά το πέρας της θεραπευτικής συνεδρίας (Πίνακας 1)

- Αναλγητικά (π.χ. οπιοειδή)
- Ακτινοθεραπεία

2. Μεταβολικά αίτια

- Υπερασβεστιαιμία
- Νεφρική ανεπάρκεια (ουραιμία)
- Φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια

3. Γαστρεντερικά αίτια

- Ηπατικές μεταστάσεις ή ηπατίτιδα.
- Απόφραξη χοληφόρων.
- Παγκρεατικές διαταραχές.
- Αποφρακτική νόσος εντέρου (περιτοναϊκή καρκινωμάτωση, ορθοκολικός καρκίνος).
- Φλεγμονώδης νόσος παχέος εντέρου (μειωμένη κινητικότητα εντέρου, παραλυτικός ειλεός)
- Περιτονίτιδα.
- Καρκίνος στομάχου ή οισοφάγου.

Πίνακας 1. Εμετογένεια εκ χημειοθεραπείας

Εμετογόνος δράση	***Ενδοφλέβιοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες***		
Υψηλή	Ανθρακυκλίνη/ κυκλοφωσφαμίδη συνδυασμός	Στρεπτοζοτοκίνη	Επιρουμπικίνη >90mg/m^2, Δοξορουμπικίνη≥60mg/m^2
	Σισπλατίνη	Ντακαρμπαζίνη	Ιφωσφαμίδη≥ 2 g/m^2,
	Καρμουστίνη	Μεχλωραιθαμίνη	Καρβοπλατίνη AUC≥4
	Κυκλοφωσφαμίδη > 1500 mg/m^2	Στρεπτοζοκίνη	Σασιτουζουμαμπ γκοβιτεκαν
Μέτρια	Κυκλοφωσφαμίδη ≤1500 mg/m^2	Βουσουλφάνη	Οξαλιπλατίνη
	Δοξορουμπικίνη	Αζακιτιδίνη	Δαουνορουβικίνη
	Επιρουμπικίνη ≤90mg/m^2, Δοξορουμπικίνη<60mg/m^2	Μπενδαμουστίνη	Ιρινοτεκάνη/ Ιρινοτεκάνη(λιποσωμιακή)
	Ιδαρουμπικίνη	Κλοφαραβίνη	Τεμοζολομίδη
	Ακτινομυκίνη D	Ιφωσφαμίδη<2g/m^2	Ναξιτιμαμπ
	Καρβοπλατίνη AUC<4	Κυταραβίνη >200 mg/m^2	Τραβεκτεδίνη
	Ιρινοτεκάνη	Πεγκυλιωμένη ιρινοτεκάνη	Σακιτουζουμάμπη γκοβιτεκάνη
	Τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη	Λουρμπινεκτεντιν	Μεθοτρεξάτη ≥250 mg/m^2
Χαμηλή	Μεθοτρεξάτη >50 mg/m2 – <250 mg/m2	Δοσεταξέλη	Ενφορτουμάμπη βεδοτίνη
	Ετοποσίδη	Πακλιταξέλη	Κυταραβίνη 100 mg/m^2- 200 mg/m^2

	Γεμσιταβίνη	Nab-πακλιταξέλη	Νεσιτουμουμάμπη
	Τοποτεκάνη	Καμπαζιταξέλη	5- φθοριοουρακίλη
	Πεμετρεξίδη	Εριβουλίνη	Μιτομυκίνη C
	Δοξορουβικίνη λιποσωμιακή	Μιτοξανδρόνη	Αφλιβερσέπτη
	Μπρεντουξιμάμπη βεδοτίνη	Τραστουζουμάμπη εμτανσίνη	Τισοτουμάμπη βεντοτίνη
	Πανιτουμουμάμπη	Περτουζουμάμπη	

4. Νευρολογικές διαταραχές

- Εγκεφαλικές μεταστάσεις με συνοδό υψηλή ενδοκρανιακή πίεση.
- Μυελική ή παρεγκεφαλιδική δυσλειτουργία
- Καρκινωματώδης ή μεταδοτική μηνιγγίτιδα.

5. Άλλα αίτια

- Έμφραγμα μυοκαρδίου, νεφρική ανεπάρκεια.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

1. Έλεγχος πιθανώς σοβαρών επιπλοκών

- Αρτηριακή πίεση, διούρηση, αύξηση κρεατινίνης, υποκαλιαιμία, μεταβολική αλκάλωση, αιματέμεση

2. Αναζήτηση αιτίου, εφ' όσον ο έμετος δε συσχετίζεται με τη χημειοθεραπεία

- Κλινική εξέταση
  - Εξέταση κοιλίας, νευρολογική εξέταση, αναπνευστικό σύστημα, ζωτικά σημεία
- Αιματολογική εξέταση
  - Εξετάσεις ήπατος, κρεατινινη, ασβεστιο, επίπεδα καλίου, επίπεδα νατρίου, επίπεδα χλωρίου, ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος.
- Απεικονιστικές εξετάσεις
  - Υπερηχογραφία, ακτινογραφία κοιλίας.
  - Εάν η κλινική εξέταση, υποδεικνύει νευρολογική διαταραχή: αξονική τομογραφία εγκεφάλου, οσφυονωτιαία παρακέντηση, επί υποψίας καρκινωματώδους ή λοιμώδους μηνιγγίτιδας.
  - Εάν η κλινική εξέταση, υποδεικνύει κοιλιακό αίτιο: διάβαση με γαστρογραφίνη, αξονική τομογραφία κοιλίας.
- Ενδοσκοπική εξέταση (γαστροοισοφαγοσκόπηση, κολονοσκόπηση) όποτε αυτή ενδείκνυται κλινικώς.

3. Βασικές αρχές αντιμετώπισης ναυτίας/ έμετου

- Εκτίμηση κινδύνου για εμφάνιση συμπτωμάτων και επιλογή κατάλληλων αντιεμετικών
- Σύσταση για επαρκή και τακτική λήψη των αντιεμετικών

- Πρακτικά μέτρα: Αποφυγή έκθεσης σε μυρωδιές, μικρά συχνά γεύματα, καλή υγιεινή στόματος, ήρεμο περιβάλλον, αποφυγή αλκοόλ
- Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αρχικά με ένα αντιεμετικό φάρμακο με βάσει την εικαζόμενη αιτία
- Χρήση κάθε αντιεμετικού στη μέγιστη δόση πριν την αλλαγή ή προσθήκη άλλου φάρμακού
- Οποιοδήποτε πρόσθετο αντιεμετικό θα πρέπει να έχει διαφορετικό τρόπο δράσης
- Εφόσον η ναυτία +/- έμετος οφείλονται σε πολλαπλά αίτια, εξετάστε τη χορήγηση ευρέως φάσματος αντιεμετικών π.χ levomepromazine ή κατάλληλους συνδυασμούς
- Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις: βελονισμός, τεχνικές χαλάρωσης, διατροφική υποστήριξη

4. Βασικές αρχές χρήσης αντιεμετικών στην ογκολογία

- Οι ανταγωνιστές 5HT3 είναι το φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της οξείας ναυτίας και έμετου σχετιζόμενων με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία
- Φάρμακα εκλογής για καθυστερημένη ναυτία και έμετο σχετιζόμενα με χημειοακτινοθεραπεία είναι οι ανταγωνιστές 5HT3, metoclopramide και dexamethasone
- Οι ανταγωνιστές NK-1 είναι χρήσιμοι σε χημειοθεραπεία με υψηλή εμετογόνο δράση
- Τα κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο τόσο της οξείας όσο και της καθυστερημένης ναυτίας /έμετου
- Η levomepromazine είναι ένα ευρέως φάσματος αντιεμετικό.
- Τα κανναβινοειδή είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη και αντιμετώπιση σοβαρής ναυτίας ή εμέτου από χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΕΜΕΤΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Κίνδυνος Έμεσης	Φάρμακο	Δόση την ημέρα της χημειοθεραπείας	Δόση τις επόμενες ημέρες
Αυξημένος κίνδυνος έμεσης (>90%)	**NK1R ανταγωνιστής (ένα από τα επόμενα):**		
	Απρεπιτάντη	125 mg **PO**	80 mg PO ημερησίως τις ημέρες 2 και 3
	Φοσαπρεπιτάντη	150 mg IV	
	Ρολαπιτάντη	180 mg **PO**	
	Νετουπιτάντη	300 mg/0,5 mg (παλονοσετρόνης)	
	Μαζί με 5-HT3 ανταγωνιστή (ένα από τα επόμενα):		
	Γρανισετρόνη	2 mg **PO;** 1 mg ή 0.01 mg/kg IV; 1 διαδερμικό έμπλαστρο; 10 mg υποδόρια	
	Ονδανσετρόνη	8 mg **PO**; 8 mg IV	
	Παλονοσετρόνη	0.5 mg **PO**; 0.25 mg IV	
	Δολασετρόνη	100 mg **PO** μια φορά	

	Τροπισετρόνη	5 mg **PO**; 5 mg IV	
	Μαζί με Γλυκοκορτικοειδή:		
	Δεξαμεθαζόνη	α. 20 mg **PO ή** IV β. 12 mg εάν χρησιμοποιούμε απρεπιτάντη/ φοσαπρεπιτάντη/ νετουπιτάντη	α. Εάν χρησιμοποιούμε απρεπιτάντη/ φοσαπρεπιτάντη/ ρολαπιτάντη/νετουπιτάντη: 8 mg per os or IV καθημερινά τις ημέρες 2 με 4
	Μαζί με		
	Ολανζαπίνη	5 to 10 mg◊	5 to 10 mg τις ημέρες 2 έως 4.
Μέτριος κίνδυνος έμεσης (30 to 90%) χωρίς- καρβοπλατίνη	**5-HT3 ανταγωνιστή (ένα από τα επόμενα):**		
	Όπως στις επιλογές για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο έμεσης		
	Μαζί με Γλυκοκορτικοειδή:		
	Δεξαμεθαζόνη	12 mg **PO** ή IV (8 mg per os άμα χρησιμοποιούμε ρολαπιτάντη)	8 mg per os ή IV τις ημέρες 2 έως 3.
Μέτριος κίνδυνος έμεσης (30 to 90%) με καρβοπλατίνη	**NK1R ανταγωνιστής (ένα από τα επόμενα):**		
	Όπως στις επιλογές για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο έμεσης		
	Μαζί με 5-HT3 ανταγωνιστή (ένα από τα επόμενα):		
	Όπως στις επιλογές για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο έμεσης		
	Μαζί με Γλυκοκορτικοειδή:		
	Δεξαμεθαζόνη	12 mg **PO** ή IV (8 mg per os άμα χρησιμοποιούμε ρολαπιτάντη)	
Μικρός κίνδυνος έμεσης (10 to 30%)	**Γλυκοκορτικοειδή:**		
	Δεξαμεθαζόνη	4 to 8 mg **PO** ή IV	
	Ή 5-HT3 ανταγωνιστή (ένα από τα επόμενα):		
	Όπως στις επιλογές για τους ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο έμεσης		

ΣΤ. ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ

Η δυσκοιλιότητα, είναι μια από τις πιο συχνές γαστρεντερικές επιπλοκές στους ογκολογικούς ασθενείς. Οφείλεται τόσο στην ανάπτυξη και εξάπλωση του ίδιου του καρκίνου, όσο και στη φαρμακευτική αντιμετώπιση του καρκίνου ή του σχετιζόμενου με τον καρκίνο άλγους. Η δυσκοιλιότητα είναι συχνή σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο και είναι σημαντική η πρόληψη και αποτροπή της πρώιμα.

Αιτίες/Παράγοντες κινδύνου

- Φάρμακα, ιδιαίτερα οπιοειδή, αντιχολινεργικά (π.χ. αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά), ονδανσετρόνη
- Αδράνεια, ακινησία, αδυναμία
- Αφυδάτωση λόγω μειωμένης πρόσληψης υγρών, έμετος, πολυουρία, πυρετός
- Μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών
- Υπερασβεστιαιμία
- Συμπίεση νωτιαίου μυελού

Διαχείριση

- Εξετάστε πιθανές αναστρέψιμες αιτίες πρώιμα.
- Εάν η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, ενθαρρύνετε την **κινητοποίηση και την πρόσληψη υγρών**.
- Χρησιμοποιήστε **μαλακτικά** εάν τα κόπρανα είναι σκληρά, **διεγερτικά** εάν τα μαλακά κόπρανα δεν αποβάλλονται.
- Οι ***ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν τακτικά οπιοειδή*** χρειάζονται **πρώιμη πρόληψη** της δυσκοιλιότητας. Η χρήση οπιοειδών διαδερμικά σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο δυσκοιλιότητας.
- Οι **ανταγωνιστές οπιοειδών** προορίζονται για ανθεκτικές περιπτώσεις δυσκοιλιότητας.

Διεγερτικά καθαρτικά	• **Bisacodyl**
	• **Senna** Προσεκτική χρήση εάν υπάρχει πιθανότητα εντερικής απόφραξης
Μαλακτικά κοπράνων	• **Sodium docusate**
	• **Liquid paraffin**
Ωσμωτικά καθαρτικά	• **Macrogol**
	• **Lactulose**

ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ ΟΠΙΟΕΙΔΗ

Η δυσκοιλιότητα που συνδέεται με τη χορήγηση οπιοειδών για την αντιμετώπιση του άλγους, θεωρείται συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια και είναι συνήθως μέτριας έως σοβαρής μορφής.

Η **ναλοξεγκόλη** αποτελεί πεγκυλιωμένο παράγωγο της ναλοξόνης, ανταγωνιστή των μουσκαρινικών υποδοχέων μ (mu) των οπιοειδών με περιφερική δράση. Η ναλοξεγκόλη, διαπερνά ελάχιστα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αποτρέπει τις ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών από το γαστρεντερικό, χωρίς ωστόσο να μεταβάλλει τις αναλγητικές τους ιδιότητες [9]. Η ναλοξεγκόλη, ενδείκνυται για τη θεραπεία της προκαλούμενης από οπιοειδή δυσκοιλιότητας (opioid-induced constipation, OIC) σε ενήλικες ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση καθαρτικών. Η ναλοξεγκόλη παρουσιάζει ένα πλήρες προφίλ αποτελεσματικότητας και ασφάλειας, το οποίο έχει καταδειχθεί στο κλινικό πρόγραμμα Kodiac, [10-11] καθώς και ειδικά στους ογκολογικούς ασθενείς μέσω της πανευρωπαικής μελέτης NACASY [12] και άλλων μελετών [13-14]. Η συνιστώμενη δόση της ναλοξεγκόλης, είναι 25 mg άπαξ ημερησίως [24].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ESMO Minimum Clinical Recommendations: Chemotherapy-induced nausea and vomiting. http://www.esmo.org/reference/reference_guidelines.htm
2. Gralla RJ: New agents, new treatment, and antiemetic therapy. Semin Oncol 2002; 29 (Suppl 4): 119–24.3.
3. Licitra L, Spinazze S, Roila F: Antiemetic therapy. Crit Rev Oncol Hematol 2002; 43: 93–101.
4. Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. Ann Oncol. 2015 Jun;26(6):1081-90.
5. Aapro M, Carides A, Rapoport BL, Schmoll HJ, Zhang L, Warr D. Aprepitant and fosaprepitant: a 10-year review of efficacy and safety. Oncologist. 20 Apr;20(4):450-458.
6. Antiemesis, NCCN guidelines, version 4.2020 at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf
7. SANCUSO περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος
8. Larkin et al, Diagnosis, assessment and management of constipation in advanced cancer ESMO clinical practice guidelines Annals of Oncology 29 (Supplement 4) iv111–iv125, 2018
9. MOVENTIG Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος
10. Chey et al. Naloxegol for opioid-induced constipation in patients with noncancer pain. N Engl J Med. 2014;370:2387-96.
11. Webster L et al. Randomised clinical trial: the long-term safety and tolerability of naloxegol in patients with pain and opioid-induced constipation. AlimentPharmacolTher. 2014;40:771-9
12. Davies et al, A Prospective, Real-World, Multinational Study of Naloxegol for Patients with Cancer Pain Diagnosed with Opioid-Induced Constipation—The NACASY Study, Cancers 2022, 14, 1128
13. Cobo Dols M, Beato Zambrano C, Cabezón-Gutiérrez L, et al One-year efficacy and safety of naloxegol on symptoms and quality of life related to opioid-induced constipation in patients with cancer: KYONAL study BMJ Supportive & Palliative Care Published Online First: 11 March 2021
14. Ostan et al Can Naloxegol Therapy Improve Quality of Life in Patients with Advanced Cancer? Cancers 2021, 13, 5736.

Ζ. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πόνος είναι μία δυσάρεστη αισθητική και συναισθηματική εμπειρία που συσχετίζεται με μία πραγματική ή δυνητική βλάβη των ιστών ή περιγράφεται με τους όρους μίας τέτοιας βλάβης. Ο πόνος είναι το πιο συχνό σύμπτωμα στους ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε όλα τα στάδια της νόσου, ακόμα και σε ασθενείς που έχουν ολοκληρώσει την αντικαρκινική θεραπεία και βρίσκονται σε πλήρη ύφεση.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΠΟΝΟΥ

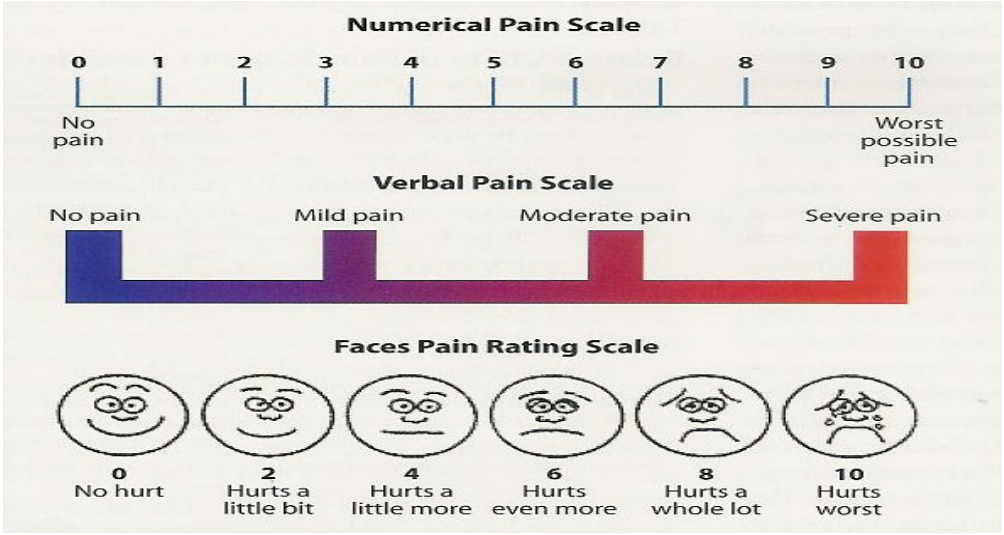
Ο πόνος διακρίνεται:

- βάσει ανατομίας: σε αλγαισθητικό (σωματικό ή σπλαχνικό), νευροπαθητικό και μεικτό πόνο.
- βάσει έντασης: σε ήπιο, μέτριο και ισχυρό.
- βάσει του χρόνου εμφάνισης: σε οξύ και χρόνιο.

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου, είναι η αξιολόγησή του, δηλαδή η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού που θα περιλαμβάνει τον καθορισμό της αιτίας, εντόπισης, έναρξης, διάρκειας, των παραγόντων πρόκλησης άλγους και των αναλγητικών παραγόντων, καθώς και τη χρήση αναλγητικών και τη δραστικότητα τους.

Προκειμένου να καθορισθεί η ένταση του πόνου, χρησιμοποιούνται διάφορες κλίμακες, με πιο συχνά χρησιμοποιούμενη την αριθμητική κλίμακα, στην οποία το μηδέν αντιστοιχεί σε απουσία πόνου και το δέκα στον πιο ισχυρό πόνο. Πόνος έντασης 0-3 θεωρείται ήπιος, 4-6 μέτριος και 7-10 ισχυρός.



Μετά την αρχική εκτίμηση του πόνου και την αντιμετώπισή του, θα πρέπει να γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα επανεκτίμησή του και αναλόγως, τροποποίηση της αγωγής.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη ρύθμιση του καρκινικού πόνου, ταξινομούνται στις εξής κατηγορίες:

1. Οπιοειδή.
2. Μη οπιοειδή, με κύρια την παρακεταμόλη και τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ).
3. Επικουρικά αναλγητικά, με κύρια τα αντικαταθλιπτικά, τα αντιεπιληπτικά, τα γλυκοκορτικοειδή και τα κανναβινοειδή.

Η ρύθμιση του καρκινικού πόνου, γίνεται με βάση την αναλγητική κλίμακα του WHO. Οι 5 αρχές της κλίμακας είναι: χορηγούνται αρχικά φάρμακα από το στόμα, σταθερά ανά τακτά χρονικά διαστήματα, με βάση τα 3 βήματα της κλίμακας, εξατομικευμένα και δίνονται οδηγίες στον ασθενή με μεγάλη λεπτομέρεια.



Με βάση την κλίμακα του WHO, για ήπιο πόνο (έντασης από 0-3) χορηγούνται μη οπιοειδή αναλγητικά, σε συνδυασμό ή όχι με επικουρικά αναλγητικά. Εάν ο πόνος δε βελτιωθεί ή είναι εξαρχής μέτριος (έντασης 4-6), χορηγούνται στον ασθενή ήπια οπιοειδή σε συνδυασμό ή όχι με τα αναλγητικά φάρμακα της πρώτης κλίμακας.

Εάν ο πόνος δε βελτιωθεί ή είναι εξαρχής ισχυρός (έντασης 7-10), χορηγούνται στον ασθενή ισχυρά οπιοειδή, σε συνδυασμό ή όχι με τα αναλγητικά φάρμακα της πρώτης κλίμακας.

ΟΠΙΟΕΙΔΗ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΑ

Τα οπιοειδή ασκούν τη δράση τους μέσω της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς των οπιοειδών. Υπάρχουν 3 τέτοιοι υποδοχείς, οι μ, κ και δ.

Ταξινόμηση:

1. ανάλογα με τη δράση (ήπια, ισχυρά)
2. ανάλογα με τη σύνθεση (φυσικά, ημισυνθετικά, συνθετικά)
3. ανάλογα με τη δράση στους υποδοχείς (αγωνιστές, μερικοί αγωνιστές, μικτοί)

Ήπια οπιοειδή

Τα κύρια φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η **κωδεΐνη και η τραμαδόλη**.

Όσον αφορά την κωδεΐνη, έχει αναλγητική δράση όταν μεταβολισθεί σε μορφίνη, κυρίως μέσω του CYP2D6. Μέχρι 10% του πληθυσμού είναι αργοί μεταβολίτες, με αποτέλεσμα μικρή ή καθόλου αναλγησία από τη χρήση της. Κυκλοφορεί σε σκεύασμα σε συνδυασμό με την παρακεταμόλη, γεγονός που περιορίζει τη μέγιστη δόση χορήγησης.

Όσον αφορά την τραμαδόλη, πρόκειται για ένα ασθενές οπιοειδές με μικτό μηχανισμό δράσης. Πιο συγκεκριμένα, είναι αγωνιστής των Mu υποδοχεών και ταυτόχρονα αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης και νοραδρεναλίνης. Μέγιστη δόση 400 mg ανά ημέρα.

Δεδομένου ότι η αποτελεσματικότητα της δεύτερης κλίμακας, διαρκεί 30-40 μέρες για τους περισσότερους ασθενείς και ότι η αλλαγή στην 3η κλίμακα, γίνεται κυρίως λόγω ανεπαρκούς αναλγησίας σε συνδυασμό με το φαινόμενο της οροφής, γίνεται μεγάλη συζήτηση για το κατά πόσο πρέπει να παραληφθεί και να αντικατασταθεί από τη χρήση μικρής δόσης ισχυρών οπιοειδών, αν και αυτή η σύσταση δεν αποτελεί ακόμη μέρος των οδηγιών του WHO (II,C).

Ισχυρά οπιοειδή

Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας, είναι η **μορφίνη, η οξυκωδόνη, η φαιντανύλη, η βουπρενορφίνη και η ταπενταδόλη**.

Αν και δεν υπάρχει υπεροχή κάποιου από τα παραπάνω οπιοειδή έναντι των άλλων, η μορφίνη είναι η πιο γνωστή και ευρέως χρησιμοποιούμενη. Η μορφίνη είναι διαθέσιμη για χορήγηση από όλες τις οδούς και η ενδοφλέβια χορήγηση είναι η θεραπεία εκλογής, σε ισχυρό πόνο, για άμεση τιτλοποίηση. Στην Ελλάδα είναι μετά από πολλά χρόνια ξανά - διαθέσιμη η χορήγηση μορφίνης από το στόμα με την μορφή πόσιμου διαλύματος (Oramorph).

Η οξυκωδόνη είναι διαθέσιμη για χορήγηση από το στόμα σε συνδυασμό με την παρακεταμόλη και έχει γρήγορη απορρόφηση (Depalgos). Έχει ταχύτερη έναρξη δράσης συγκριτικά με τη μορφίνη, καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα (60-87%), μεγαλύτερη διάρκεια δράσης και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν τα δισκία οξυκωδόνης 5 mg, 10 mg και 20 mg σε συνδυασμό με 325 mg παρακεταμόλης. Η μέγιστη ημερήσια δόση παρακεταμόλης δε θα πρέπει να υπερβαίνει τα 4 g και της οξυκωδόνης τα 80 mg.

Επιπλεόν, πρόσφατα κυκλοφόρησε πόσιμο διάλυμα υδροχλωρικής οξυκωδόνης περιεκτικότητας 1mgr/ml και 10 mg/ml (Viloxidon). Το διάλυμα αυτό θα πρέπει να χορηγείται ανά 4-6 ώρες. Η συνήθης δόση έναρξης για ασθενείς που δεν έχουν λάβει οπιοειδή στο παρελθόν ή ασθενείς με έντονο πόνο που δεν αντιμετωπίζεται

από ασθενέστερα οπιοειδή είναι 5 mg ανά 4 - 6 ώρες. Για την πλειονότητα των ασθενών δεν απαιτείται ημερήσια δόση μεγαλύτερη των 400 mg.

Η διαδερμική χορήγηση φαιντανύλης ή βουπρενορφίνης (Buvera), είναι χρήσιμη σε ασθενείς με χρόνιο πόνο που δε μπορούν να λάβουν αναλγητικά από το στόμα ή έχουν φτωχή συμμόρφωση με αυτά (γνωσιακές διαταραχές, ηλικιωμένοι), καθώς και σε ασθενείς με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία. Η βουπρενορφίνη, είναι ένας μερικός αγωνιστής των μ υποδοχέων με αποτέλεσμα μειωμένη εξάρτηση, αλληλεπιδρά ταυτόχρονα με τον ORL (opioid receptor like) με αποτέλεσμα δευτερογενή αναλγητική δράση και είναι ανταγωνιστής των κ υποδοχέων, με αποτέλεσμα μειωμένη πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής και αντικαταθλιπτική δράση. Στην Ελλάδα κυκλοφορεί μόνο σε διαδερμική μορφή αυτοκόλλητου επιθέματος.

Η ταπενταδόλη (Palexia) έχει διπλό μηχανισμό δράσης, είναι αφενός αγωνιστής των μ υποδοχέων και αφετέρου αναστολέας της επαναπρόσληψης της νοραδρεναλίνης και γι' αυτό θεωρείται ότι είναι κατάλληλη και για το νευροπαθητικό και μεικτό πόνο. Κυκλοφορεί σε δισκία άμεσης (50 και 75 mg, χορηγούμενα 4-6 φορές ανά ημέρα, μέγιστη δόση 600 mg) και παρατεταμένης αποδέσμευσης (50, 100, 150, 200 και 250 mg, χορηγούμενα 2 φορές ανά ημέρα, μέγιστη δόση 500 mg).

Εκτός όμως από το συνεχή χρόνιο πόνο, που ρυθμίζεται με τη χορήγηση των παραπάνω φαρμάκων, σταθερά, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, χρειάζεται συχνά να ρυθμιστεί και ο παροξυσμικός πόνος, που αντιστοιχεί σε εξάρσεις πόνου, σε βάση ελεγχόμενου χρόνιου πόνου. Στην περίπτωση αυτή, χρησιμοποιούνται φάρμακα που χορηγούνται κατά την εμφάνιση του επεισοδίου του πόνου και είναι οπιοειδή ταχείας δράσης, που απορροφώνται διαβλεννογονικά (μέσω του στοματικού ή ρινικού βλεννογόνου) ή υπογλώσσια [βλέπε «Παροξυσμικός καρκινικός πόνος (BTcP)»].

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΡΥΘΜΙΣΗΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΥ ΠΟΝΟΥ.

1. Τα οπιοειδή θα πρέπει αρχικά να χορηγούνται από τη λιγότερο επεμβατική και πιο ασφαλή οδό που μπορεί να παρέχει ικανό αναλγητικό αποτέλεσμα.
2. Εάν ο ασθενής έχει άμεση ανάγκη αναλγησίας και υπάρχει ενδοφλέβια γραμμή, χορηγείται αναλγητικό ενδοφλέβια, διαφορετικά υποδόρια. Εάν ο ασθενής δεν έχει άμεση ανάγκη αναλγησίας και μπορεί να καταπιεί, χρησιμοποιείται αναλγητικό χορηγούμενο από το στόμα, διαφορετικά χρησιμοποιείται η διαδερμική ή διορθική χορήγηση.
3. Η επίτευξη μη ικανοποιητικού αναλγητικού αποτελέσματος, θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με σταδιακή αύξηση της δόσης μέχρι να επιτευχθεί η αναλγησία ή να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αύξηση της δόσης μικρότερη από 30-50%, είναι απίθανο να βελτιώσει το αναλγητικό αποτέλεσμα.
4. Η ιδανική αναλγητική δόση για κάθε ασθενή, είναι εκείνη που διατηρεί την ισορροπία μεταξύ αναλγησίας και ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες των οπιοειδών αφορούν το ΓΕΣ (ναυτία, έμετος, δυσκοιλιότητα), το ΚΝΣ (υπνηλία, παραισθήσεις, αναπνευστική καταστολή) και το ουροποιητικό (επίσχεση ούρων). Η αντιμετώπισή τους μπορεί να γίνει με χορήγηση φαρμάκων όπως τα αντιεμετικά ή τα

καθαρτικά, με μείωση της δόσης, με αλλαγή οπιοειδούς ή με διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση, όπως π.χ. η διήθηση νεύρου ή η ακτινοβολία.

5. Δε θα πρέπει να παραλείπεται η χρήση των επικουρικών αναλγητικών φαρμάκων, που για το νευροπαθητικό πόνο είναι τα κορτικοστεροειδή, τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, τα αυτοκόλλητα λιδοκαΐνης, η γκαμπαπεντίνη και πρεγκαμπαλίνη και για τον οστικό πόνο τα κορτικοστεροειδή, τα διφωσφωνικά και τα ραδιοφάρμακα, όπως το στρόντιο.

6. Σε ένα ποσοστό 10-30%, οι συστηματικές θεραπείες είναι αναποτελεσματικές και στην περίπτωση αυτή, βοηθούν επεμβατικές τεχνικές, όπως η ενδορραχιαία έγχυση οπιοειδών, η διήθηση του κοιλιακού πλέγματος, η ριζοτομή και η χορδοτομή. Έχει προταθεί, οι τεχνικές αυτές να αποτελέσουν την 4η κλίμακα της σκάλας του WHO.

7. Τέλος, υπάρχει ο πόνος που εμφανίζεται στο τελικό στάδιο της νόσου, όπου θα πρέπει εκτός από τον πόνο, να ανακουφιστούν και άλλα συμπτώματα, όπως η δύσπνοια και το άγχος. Στο στάδιο αυτό χρειάζεται πολυπαραγοντική αντιμετώπιση και ίσως χρειαστεί καταστολή του ασθενούς με μορφίνη.

ΠΑΡΟΞΥΣΜΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ (BTcP)

Εκτιμάται ότι από όλα τα περιστατικά κακοήθειας που διαγιγνώσκονται παγκοσμίως, 3-5 εκατομμύρια ασθενών, πάσχουν από χρόνιο καρκινικό πόνο [1]. Ο παροξυσμικός καρκινικός πόνος είναι ένα στάδιο επιδείνωσης του υποκείμενου πόνου, ταχείας έναρξης και περιορισμένης διάρκειας (μικρότερη των 45 λεπτών), σε ασθενείς υπό θεραπεία με οπιοειδή. Αυτός ο πόνος μπορεί να οφείλεται στην ίδια τη νεοπλασματική νόσο, σε άλλα νοσήματα ή στη φαρμακευτική αγωγή που χρησιμοποιείται για την αντιμετώπισή του. Για την αντιμετώπιση του απαιτούνται ταχείας έναρξης δράσης φαρμακοτεχνικές μορφές οπιοειδών.

Η υπογλώσσια φαιντανύλη, είναι μια φαρμακοτεχνική μορφή κιτρικής φαιντανύλης για υπογλώσσια χορήγηση που ενδείκνυται για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού καρκινικού πόνου (BTcP) σε ενήλικες ασθενείς με καρκίνο, οι οποίοι λαμβάνουν ήδη θεραπεία συντήρησης με οπιοειδή για χρόνιο καρκινικό πόνο. Η υπογλώσσια, χορηγείται ως δισκίο κιτρικής φαιντανύλης ταχείας αποσάθρωσης και ταχείας δράσης. Η βέλτιστη δόση της υπογλώσσια φαιντανύλης, καθορίζεται με ανοδική τιτλοποίηση για κάθε ασθενή. Διατίθενται αρκετές δόσεις για χρήση κατά τη διάρκεια της φάσης τιτλοποίησης δόσης. Η αρχική δόση της υπογλώσσια φαιντανύλης (Abstral) πρέπει να είναι 100-133 μg, με ανοδική τιτλοποίηση, εάν κρίνεται αναγκαίο, από το εύρος των διαθέσιμων περιεκτικοτήτων. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά, έως ότου επιτευχθεί η βέλτιστη δόση.

Το ρινικό εκνέφωμα φαιντανύλης (PecFent), έχει σχεδιαστεί για εφαρμογή στο βλεννογόνο της ρινικής κοιλότητας (ιδανική οδός χορήγησης λόγω της ύπαρξης πλούσιας αγγείωσης και πολυάριθμων μικρολαχνών σε συνδυασμό με την εξαιρετικά λιπόφιλης ιδιότητας της φαιντανύλης). Οι σταγόνες ψεκασμού του ρινικού εκνεφώματος φαιντανύλης, σχηματίζουν μια γέλη στη ρινική κοιλότητα, που καθιστά δυνατή την ταχεία και ελεγχόμενη απορρόφηση της φαιντανύλης χωρίς φαινόμενα οπισθορρινικής ροής του φαρμάκου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ταχεία έναρξη δράσης, καθώς και τη διατήρηση της δράσης με την πάροδο του χρόνου,

σύμφωνα με τη διάρκεια ενός συνήθους επεισοδίου παροξυσμικού καρκινικού πόνου. Μία δόση ρινικού εκνεφώματος φαιντανύλης, μπορεί να περιλαμβάνει τη χορήγηση 1 ψεκασμού (δόσεις 100 ή 400 μg) ή 2 ψεκασμών (δόσεις 200 ή 800 μg) της ίδιας περιεκτικότητας (περιεκτικότητας είτε 100, είτε 400 μg). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, μέχρι να επιτευχθεί μια αποτελεσματική δόση.

ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ

Ο καρκινικός πόνος αποτελεί σημαντική πρόκληση, η οποία συχνά δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς με τις συμβατικές θεραπείες. Πρόσφατα έχει αυξηθεί το ενδιαφέρον για τη χρήση της κάνναβης (μαριχουάνας) για την ανακούφιση του πόνου σε καρκινοπαθείς. Η κάνναβη περιέχει δραστικές ενώσεις που ονομάζονται κανναβινοειδή, κυρίως THC (τετραϋδροκανναβινόλη) και CBD (κανναβιδιόλη), οι οποίες αλληλεπιδρούν με το ενδοκανναβινοειδές σύστημα του οργανισμού για τη ρύθμιση του πόνου, της φλεγμονής και άλλων φυσιολογικών αντιδράσεων.

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα, με τους υποδοχείς CB1 και CB2, διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στον μηχανισμό δράσης των κανναβινοειδών. Οι υποδοχείς CB1, που βρίσκονται κυρίως στο κεντρικό νευρικό σύστημα, επηρεάζουν την αντίληψη του πόνου και τις ψυχοτρόπες δράσεις, ενώ οι υποδοχείς CB2, που βρίσκονται στους περιφερικούς ιστούς και στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, συμβάλλουν στις αντιφλεγμονώδεις ανταποκρίσεις. Η THC, το κύριο ψυχοτρόπο κανναβινοειδές, συνδέεται και με τους δύο υποδοχείς, προσφέροντας αναλγητικά αποτελέσματα, ενώ η CBD ρυθμίζει αυτές τις αλληλεπιδράσεις και παρέχει αντιφλεγμονώδη οφέλη χωρίς την ψυχοτρόπο δράση.

Κλινικά δεδομένα υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της κάνναβης στη διαχείριση του καρκινικού πόνου. Μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών έδειξε ότι τα κανναβινοειδή μειώνουν σημαντικά την ένταση του πόνου σε καρκινοπαθείς σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο. Συγκεκριμένα, μια μελέτη διαπίστωσε ότι εκχύλισμα THC παρείχε ανώτερη ανακούφιση από τον πόνο σε σύγκριση με την THC μόνη της ή το εικονικό φάρμακο. Μελέτες παρατήρησης αναφέρουν επίσης ότι οι καρκινοπαθείς που χρησιμοποιούν ιατρική κάνναβη αναφέρουν μείωση του πόνο και βελτίωση της ποιότητας ζωής, αν και αυτές οι μελέτες συχνά δεν έχουν τόσο αυστηρή μεθοδολογία όσο οι τυχαιοποιημένες μελέτες (self-report bias και έλλειψη ομάδων ελέγχου). Επιπλέον, συγκριτικές μελέτες υποστηρίζουν ότι ενώ η κάνναβη μπορεί να μην είναι τόσο ισχυρή όσο τα οπιοειδή, μπορεί να μειώσει τη δόση των οπιοειδών που χρειάζονται οι ασθενείς, μετριάζοντας ενδεχομένως τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη χρήση οπιοειδών.

Το προφίλ ασφάλειας χρήσης κάνναβης σε ασθενείς με καρκίνο είναι γενικά ευνοϊκό, με συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι η ζάλη, η ξηροστομία και ήπια ψυχοτρόπα συμπτώματα όπως ευφορία ή παρανοϊκά συμπτώματα. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος εξάρτησης από την κάνναβη είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν που σχετίζεται με τα οπιοειδή. Ωστόσο, οι ψυχοτρόπες επιδράσεις της THC καθιστούν αναγκαία την προσεκτική χρήση, ιδίως σε ασθενείς με ιστορικό ψυχιατρικών παθήσεων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Raja, Srinivasa N.[a,*]; Carr, Daniel B.[b]; Cohen, Milton[c]; Finnerup, Nanna B.[d,e]; Flor, Herta[f]; Gibson, Stephen[g]; Keefe, Francis J.[h]; Mogil, Jeffrey S.[i]; Ringkamp, Matthias[j]; Sluka, Kathleen A.[k]; Song, Xue-Jun[l]; Stevens, Bonnie[m]; Sullivan, Mark D.[n]; Tutelman, Perri R.[o]; Ushida, Takahiro[p]; Vader, Kyle[q] , The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises, PAIN: September 2020 - Volume 161 - Issue 9 - p 1976-1982.
2. M. Fallon, R. Giusti, F. Aielli, P. Hoskin, R. Rolke, M. Sharma & C. I. Ripamonti, Management of Cancer Pain in Adult Patients: ESMO Clinical Practice Guidelines, Ann Oncol (2018) 29 (Suppl 4): iv166–iv191.
3. Grisell Vargas-Schaffer, Is the WHO analgesic ladder still valid? Twenty-four years of experience, Can Fam Physician. 2010 Jun; 56(6): 514–517
4. Khanna I, Pillarisetti S, Buprenorphine – an attractive opioid with underutilized potential in treatment of chronic pain, Journal of pain research, volume 2015: 8 pages 859-870.
5. Raffa R, Ding Z.,Examination of the preclinical antinociceptive efficacy of buprenorphine and its designation as full- or partial-agonist, Acute Pain 2007;145-152.
6. Pergolizzi J, Aloisi AM, Filitz J, Langford R, Likar R, Mercadante S et al, Current Knowledge of Buprenorphine and Its Unique Pharmacological Profile, Pain Practice 2010; 10; 428-450.
7. Virk Ms, Arttamanglul S, Birdsong WT, Williams JT, Buprenorphine is a weak partial agonist that inhibits opioid receptor desensitization, J Neurosci. 2009;29(22):7341-7348.
8. Kress HG, Colluzi F, Tapentadol in the management of cancer pain: current evidence and future perspectives, Journal of Pain Research, volume 2019:12 pages 1553-1560.
9. Biancofiore G., Oxycodone Controlled Release in Cancer Pain Management, Ther Clin Risk Manag. 2006 Sep; 2(3): 229–234.
10. Bennett MI, Graham J, Schmidt-Hansen M, et al; Guideline Development Group. Prescribing strong opioids for pain in adult palliative care: summary of NICE guidance. BMJ. 2012;344:e2806.
11. Corli O, Floriani I, Roberto A, et al. Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. Ann Oncol. 2016;27:1107-1115.
12. Davis MWD. American Journal of hospice and palliative medicine 2004; 21 (2): 137- 142.
13. Portenoy RK et al. Pain. 2010 Dec;151(3):617-24. ePub 2010 Aug 25.
14. Bredenberg S et al. In vitro and in vivo evaluation of a new sublingual tablet system for rapid oromucosal absorption using fentanyl citrate as the active substance. Eur J Pharm Sci 2003; 20:327–334.

15. Lennernäs B et al. Pharmacokinetics and tolerability of different doses of fentanyl following sublingual administration of a rapidly dissolving tablet to cancer patients: a new approach to treatment of incident pain. Br J Clin Pharmacol 2005;59(2):249–253.

16. Lennernäs B et al. Efficacy and tolerability of sublingual fentanyl tablet in opioid-tolerant cancer patients with breakthrough pain: Phase II, randomised, double-blind, crossover study. Abstract WSPC02-023. Presented at the 13th International Pain Clinic Congress, World Society of Pain Clinicians, Seoul, Korea. 29 May–1 June, 2008.

17. Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντων Abstral, Pecfent, Oramorph, Depalgos, Buvera, Palexia και Viloxidon.

18. Di Marzo, V., & De Petrocellis, L. (2006). Plant, synthetic, and endogenous cannabinoids in medicine. Annual Review of Medicine, 57, 553-574.

19. Pertwee, R. G. (2006). Cannabinoid pharmacology: the first 66 years. British Journal of Pharmacology, 147(S1), S163-S171.

20. Whiting, P. F., Wolff, R. F., Deshpande, S., Di Nisio, M., Duffy, S., Hernandez, A. V., ... & Kleijnen, J. (2015). Cannabinoids for medical use: a systematic review and meta-analysis. JAMA, 313(24), 2456-2473.

21. Johnson, J. R., Burnell-Nugent, M., Lossignol, D., Ganae-Motan, E. D., Potts, R., & Fallon, M. T. (2010). Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of the efficacy, safety, and tolerability of THC extract and THC extract in patients with intractable cancer-related pain. Journal of Pain and Symptom Management, 39(2), 167-179.

22. Bar-Lev Schleider, L., Mechoulam, R., Lederman-Hayun, K., Hilou, M., Lencovsky, O., & Betzalel, O. (2018). Prospective analysis of safety and efficacy of medical cannabis in large unselected population of patients with cancer. European Journal of Internal Medicine, 49, 37-43.

23. Lynch, M. E., & Clark, A. J. (2003). Cannabis reduces opioid dose in the treatment of chronic non-cancer pain. Journal of Pain and Symptom Management, 25(6), 496-498.

24. Hall, W., & Degenhardt, L. (2009). Adverse health effects of non-medical cannabis use. The Lancet, 374(9698), 1383-1391.

25. Aggarwal, S. K. (2013). Ethics of medical marijuana: qualitative analysis of cannabis-related attitudes, beliefs, and ethical arguments among licensed physicians. BMC Medical Ethics, 14(1), 17

26. https://www.eiek.gr/

24. ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

ΒΛΕΝΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΣΥΝΔΕΟΜΕΝΗ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ Ή/ ΚΑΙ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΕΦΑΛΗΣ / ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Με τον όρο «Βλεννογονίτιδα του στόματος – Oral mucositis έχουν οριστεί οι φλεγμονώδεις, ελκωτικές και επώδυνες βλάβες του βλεννογόνου του στόματος σε ασθενείς που λαμβάνουν αντινεοπλασματική χημειοθεραπεία συμπαγών όγκων και αιματολογικών νεοπλασιών ή ακτινοθεραπεία κεφαλής/τραχήλου με η χωρίς χημειοθεραπεία (MeSH, 2006).

ΕΠΙΠΤΩΣΗ

Η επίπτωση της βλεννογονίτιδας στη στοματική κοιλότητα εξαρτάται από τη δόση της θεραπείας αλλά και παραμέτρους του ασθενούς, που τροποποιούν το μεταβολισμό των φαρμάκων, μονοπάτια ανοσιακής απάντησης και μηχανισμούς κυτταρικού τραύματος και επιδιόρθωσης [1-3].

Η επίπτωση της σοβαρής βλεννογονίτιδας του στόματος είναι υψηλή, έως και 70% σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ακτινοθεραπεία κεφαλής/τραχήλου, ενώ είναι χαμηλή, μέχρι 12%, σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, που λαμβάνουν χημειοθεραπεία. Όμως ο αριθμός των ασθενών με συμπαγείς όγκους και με υψηλές ανάγκες υποστηρικτικής φροντίδας, είναι πολύ μεγαλύτερος.

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Η βλεννογονίτιδα της στοματικής κοιλότητας χαρακτηρίζεται από ερύθημα, το οποίο εξελίσσεται σε επώδυνες ελκώσεις [4]. Ψευδομεβράνες, με νεκρά κύτταρα, πήγμα ινικής, φλεγμονώδη κύτταρα και άφθονες αποικίες μικροοργανισμών καλύπτουν τις ελκώσεις. Η βλεννογονίτιδα προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά τον μη κερατινοποιημένο βλεννογόνο του στόματος.

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Ο ασθενής πονάει και έχει δυσκολία στη λήψη τροφής και την κατάποση, με ανάγκη, κατά περίπτωση, παρεντερικής διατροφής και αυξημένη χρήση οπιοειδών. Η ποιότητα ζωής των ασιενών επιβαρύνεται.
Οι ανάγκες υποστηρικτικής φροντίδας, η παρεντερική διατροφή, η χρήση αντιβιοτικών, αναλγητικών και οπιοειδών και οι εισαγωγές στο νοσοκομείο αυξάνουν, ενώ διακοπές της θεραπείας, και τυχόν μείωση της δόσης, θέτουν σε κίνδυνο το θεραπευτικό αποτέλεσμα. Το κόστος της αντικαρκινικής θεραπείας αυξάνεται ακόμη και στο διπλάσιο.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ ΑΠΟ ΤΙΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΟΥ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ

Ο τραυματισμός και η καταστροφή του προστατευτικού φραγμού του καλυπτηκού επιθηλίου, η ξηροστομία, αλλά και η επιβάρυσνη του ασθενή από τον καρκίνο και τις θεραπείες, προάγουν την εμφάνιση λοιμώξεων,

κυρίως καντιντιάσεων και ερπητικών λοιμώξεων, που (**α**) αλληλεπιδρούν και αυξάνουν τη βαρύτητα της βλεννογονίτιδας, (**β**) συμβάλλουν σε πρώιμη έναρξη ή (**γ**) εμποδίζουν την επούλωση. Οι ελκώσεις και οι ψευδομεμβράνες της βλεννογονίτιδας, είναι ανάγκη να διαφοροδιαγνωστούν από τις ψευδομεμβράνες της καντιντίασης και τις ερπητικές ελκώσεις [5-7]. Οι λοιμώξεις αυτές στους ασθενείς με καρκίνο κεφαλής/τραχήλου εμφανίζονται με υψηλή επίπτωση έως και 30% - 40% για την καντιντίαση και 25% για τον έρπητα. [5-7].

Τα κλινικά σημεία που μπορούν να συμβάλλουν, σε κάθε βλάβη, στη διαφορική διάγνωση, ώστε να χορηγηθεί η κατάλληλη θεραπεία είναι:

- **Βλεννογονίτιδα:** χαρακρηρίζεται από ελκώσεις, καλυπτόμενες από ψευδομεμβράνες. Οι ελκώσεις της βλεννογονίτιδας εντοπίζονται στον «μη-κερατινοποιημένο βλεννογόνο», δηλ. στην κάτω επιφάνεια και τα πλάγια χείλη της γλώσσας, το έδαφος του στόματος, το βλεννογόνο της παρειάς και των χειλέων και τη μαλακή υπερώα. Ο προσδιορισμός της εντόπισης είναι σημαντικό σημεό για τη διαφορική διαγνωση. Άλλο σημαντικό κλινικό σημείο είναι το γεγονός ότι η βλεννογονίτιδα είναι επώδυνη.
- **Καντιντίαση,** η νόσος του ασθενή (the disease of the diseased): Περιγράφονται 3 μορφές:

  (**α**) **Ψευδομεμβρανώδης καντιντίαση.** Χαρακτηρίζεται από ψευδομεβράνες, πού αποκολλώνται εύκολα. Μπορεί να εντοπίζονται παντού στη στοματική κοιλότητα, σε μη κερατινοποιημένο και κερατινοποιημένο βλεννογόνο. Ξηροστομία ή / και αίσθημα καψίματος στο στόμα αποτελλούν κύριο σύμπτωμα, το οποίο υφίεται μετά την αντιμυκητική αγωγή [5, 6].

  (**β**) **Ερυθηματώδης καντιντίαση**. Χαρακτηρίζεται από ερύθημα στον κερατινοποιημένο βελννογόνο, όπως η σκληρή υπερώα και η ράχη της γλώσσας.

  (**γ**) **Καντιντιασική συγχειλίτιδα**. Εμφανίζεται με γραμμοειδείς εξελκώσεις στις γωνίες του στόματος και δυσκολεύει η προκαλει πόνο στο άνοιγμα του στόματος.

  Θεραπευτικά για τις στοματικές καντιντιάσεις συστήνεται από του στόματος αντιμυκητική αγωγή. Για την καντιντιασική συγχειλίτιδα συστήνεται από του στόματος και τοπική, στα χείλη, αντιμυκητική αγωγή. Κατά περίπτωση, μπορεί να χρειαστεί η διερεύνηση / τεκμηρίωση της λοίμωξης με καλλιέργεια.
- **Ερπητική λοίμωξη** από τον ιό του απλού έρπη, HSV-1: Προσβάλλει σχεδόν αποκλειστικά τον κερατινοποιημένο βλεννογόνο, όπως τη ράχη της γλώσσας, τη σκληρή υπερώα, τα προσπεφυκότα ούλα και το ερυθρό κράσπεδο των χειλέων, δηλαδή το βλεννογόνο που δεν «προσβάλλεται» από τη βλεννογονίτιδα. Η ερπητική λοίμωξη εμφανίζεται με επώδυνες ελκώσεις, που καλύπτονται με ψευδομεμβράνες. Η λοίμωξη μπορεί να είναι, χαρακτηριστικά, ετερόπλευρη. Ο έρπης τύπου 1 μπορεί να προκαλέσει σημαντική επιδείνωση ή αδυναμία επούλωσης της βλεννογονίτιδας [7]. Οι ασθενείς ανταποκρίνοντια άμεσα στο 1 γραμμάριο ακυκλοβίρης / ημέρα. Για την τεκμηρίωση της ερπητικής λοίμωξης στην ακτινοθεραπεία Κεφαλής / Τραχήλου βραβευθήκαμε στην Σουηδία, από την European Assoication of Oral Medicine.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑΣ

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία για τη βλεννογονίτιδα του στόματος. Η έγκαιρη αναγνώριση τυχόν λοίμωξης ή/και η προφυλακτική αντιμικροβιακή αγωγή και η μείωση του μικροβιακού φορτίου του στόματος, αποτελούν σημαντικές δράσεις πρόληψης. Μελέτες έχουν δείξει ότι το καθαρό και γερό στόμα μπορεί να προλάβει ή να μειώσει τις τοξικότητες της αντινεοπαλσματικής θεραπείας [8].

Διαλύματα με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες αποτελούν τις κύριες θεραπευτικές δυνατότητες. Αποφεύγουμε τα στοματοπλύματα που περιέχουν αλκοόλη [9, 10]. Η εφαρμογή Laser (Photomodylation) και παγάκια χαμομηλιού η πλυσεις με χαμομήλι θα βοηθήσουν [11, 12]

Κατευθυντήριες οδηγίες

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του MASCC/ISOO για τη φροντίδα της βλεννογονίτιδας, περιλαμβάνουν τους παρακάτω τομείς:

Βασική στοματική φροντίδα

- Οδοντιατρική αξιολόγηση, πριν την έναρξη της θεραπείας, από τον κατάλληλα εκπαιδευμένο οδοντίατρο, και αποκατάσταση και σταθεροποίηση της στοματικής υγείας, με στόχο να μειωθεί ο κίνδυνος οδοντογενούς τοπικής και συστηματικής λοίμωξης.
- Διαλύματα με ξυλοκαΐνη και μαλακτικούς παράγοντες.
- Ουδέτερα διαλύματα, με χλιαρό νερό ή χαμομήλι και σόδα.
- Εκπαίδευση του ασθενούς στη διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής.

Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

- Στοματόπλυμα benzydamine
- Φωτοθεραπεία
- Low Level Laser therapy: σε ειδικές περιπτώσεις.
- Κρυοθεραπεία, 30 λεπτά, για την πρόληψη της βλεννογονίτιδας του στόματος: σε υψηλήςδόσης μελφαλάνη και σε bolus 5-FU χημειοθεραπεία

Αναισθητικά

- Τοπική μορφίνη 0,2%

Διάφορα

- Μέλι

Για την προστασία των δοντιών, στην περίπτωσης της ακτινοθεραπείας κεφαλής/τραχήλου, συστήνεται φθοριούχος οδοντόπαστα, με φθοριούχο νάτριο 1,1%. Αν η οδοντόπαστα «τσούζει» κατά τη διάρκεια των ελκώσεων, διακόπτεται προσωρινά, και χρησιμοποιούμε παιδική οδοντόπαστα.

ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ΣΤΟΧΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

Με το μη ειδικό όρο «στοματίτιδα», στις διάφορες μελέτες, αναφέρονται βλάβες του στόματος, όπως ερύθημα, ευαισθησία του βλεννογόνου, διαβρώσεις, ατροφικός βλεννογόνος επώδυνες ελκώσεις του στοματικού βλεννογόνου, ελκώσεις τύπου άφθας, ουλορραγίες, γλωσσίτιδα, επώδυνες νεκρώσεις των ούλων ή / και του βλεννογόνου.

Οι τύπου άφθας ελκώσεις ανακουφιζονται με χορήγηση τοπικών κορτικοειδών [13].

Οι ουλορραγίες και νεκρωτικές βλάβες των ούλων είναι συμβατές με τη γνωστή στοματολογική νόσο «νεκρωτική ελκωτική ουλίτιδα – necrotizing ulcerative stomatitis και ανταποκρίνεται άμεσα στην μετρονιδαζόλη [14].

Καντιντιάσεις και ερπητικές λοιμώξεις αποτελούν επίσης συχνές βλάβες.

ΒΛΑΒΕΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (IR-STOMATITIS)

Αυτοάνοσου τύπου βλάβες: Παρατηρούμε ληχεινοειδείς αντιδράσεις, καλόηθες πεμφιγοειδές, άλλες αυτοάνοσες εκδηλώσεις, λιγότερο συχνές και ξηροστομία [15 - 17]. Οι λειχηνοειδείς αντιδράσεις στην ανοσοθεραπεια δεν είναι καινούργιες. Περιγράφονται και στη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε αλλογενή μεταμόσχευση αιμποιητικών κυττάρων [18]. Η χορήγηση τοπικών κορτικοειδών μπορεί να βοηθήσει.

Επιδείνωση προϋπάρχουσας αυτοάνοσης νόσου: Ειδικά στην ανοσοθεραπεία, μπορεί να παρατηρηθεί όξυνση προϋπάρχουσας αυτοάνοσης νόσου, όπως ο λειχήνας του στόματος, που χαρακτηρίζεται από ελκώσεις, διαβρώσεις και ατροφικές βλάβες, δυσγευσία, και λειχηνοειδείς αντιδράσεις [19].

Στην πρόσφατη περιγραφή σειράς 24 ασθενών, το κύριο σύμπτωμα κατά την προσέλευση ήταν ο πόνος στο στόμα [17]. Οι ασθενείς ελάμβαναν ή είχαν λάβει και άλλες θεραπείες πριν την έναρξη της ανοσοθεραπείας.

Διαγνώστηκαν: (**1**) Βλάβες συνδεόμενες με την ανοσοθεραπεία, 15 ασθενείς. Αντιμετωπίστηκαν με τοπικά παυσίπονα και κορτικοειδή. (**2**) Λοιμώξεις του βλεννογόνου, καντιντιάσεις και έρπητες σε 6 ασθενείς. (**3**) Οστεονέκρωση των γνάθων σε 6 ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν, πριν την έναρξη η κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας, αναστολείς αγγειογένεσης, η/και παράγοντες στόχευσης των οστών, είχαν αναπτύξει οστεονέκρωση των γνάθων. Αντιμετώπιση: δείτε το κεφάλαιο της Οστεονέκρωσης.

ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΙΤΙΔΑ / ΣΤΟΜΑΤΙΤΙΔΑ ΣΕ ADCS

Η «βλεννογονίτιδα / στοματίτιδα» έχει εμφανιστεί ως τοξικότητα του στόματος και στα νέα φάρμακα σύζευξης χημειοθεραπευτικών φαρμάκων με μονοκλωνικά αντισώματα – ADCs [20, 21]. Η κλινική εικόνα, πρόληψη και αντιμετώπιση αναμένεται ανάλογα με αυτά της χημειοθεραπείας.

Διεπιστημονική συνεργασία. Σε κάθε περίπτωση, ο ασθενής αντιμετωπίζεται ανάλογα με τη διάγνωση και την αιτία του στοματολογικού προβλήματος, στο πλαίσιο της διεπιστημονικής συνεργασίας.

Συμπερασματικά, στο πλαίσιο της διεπιστημονικής συνεργασίας, με στόχο την άριστη υποστηρικτική φροντίδα του ασθενούς, η βλεννογονίτιδα σε χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία και χημειο-ακτινοθεραπεία και η στοματίτιδα σε στοχευτική θεραπεία και ανοσοθεραπεία, μπορεί να

- προληφθεί
- μειωθεί η βαρύτητά της
- αποφευχθούν επιπλοκές και επιπτώσεις, όπως νέκρωση του βλεννογόνου, κ.α.

Η εκπαιδευση του ασθενή. Είναι σημαντική και η εκπαίδευση του ασθενή ώστε να αναγνωρίζει και να ανφέρει έγκαρα τυχόν προβληματα στο στόμα του. Συμπτώματα στο στόμα, που πρέπει να σημειώνει ο ασθενής και να τα αναφέρει στο γιατρό του είναι: Πόνος, οίδημα, πυόρρροια στο στόμα, στα δόντια, στα ούλα, στη γνάθο, ξηροστομία, συρίγγια, μούδιασμα, αιμορραγία/ουλορραγία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berman R, Daivies A, Cooksley T, et al (2020). Supportive Care: An indispensable component of modern oncology. Clinical Oncology, doi.org/10.1016/j.clon.2020.07.020.
2. Elad S, Fong KK, Lalla RV, et al (2020). MASCC/ISOO Clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. Cancer, online, doi:10.1002/cncr.33100.
3. Wardill HR, Sonis ST, Blijlevens NMA, et al (2020). Prediction of mucositis risk secondary to cancer therapy: a systematic review of current evidence and call to action. Supportive Care Cancer, online, doi.org/10.1007/s00520-020-05579-7.
4. Nicolatou-Galitis O, Kouloulias V, Sotiropoulou-Lontou A, et al (2011). Oral mucositis, pain and xerostomia in 135 head and neck cancer patients receiving radiotherapy with or without chemotherapy. Open Cancer Journal 4:7-17.
5. Lalla RV, Latortue MC, Hong CH, Ariyawardana A, et al (2010). A systematic review of oral fungal infections in patients receiving cancer therapy. Support Care Cancer 18:985-992.
6. Nicolatou-Galitis O, Velegraki A, Sotiropoulou-Lontou A, et al (2006a). Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. Support Care Cancer 14:44-51.
7. Nicolatou-Galitis O, Athanassiadou P, Kouloulias V, et al (2006b). Herpes simplex virus-1 (HSV-1) infection in radiaton-induced oral mucositis.Support Care Cancer 14:753-762.
8. Nicolatou-Galitis O. Good oral health can prevent or reduce the severity of oral toxicities in cancer therapies (2023). Oral 3, 487-489.
9. Nicolatou-Galitis O, Bossi P, Orlandi ER, Bensadoun R-J (2021). The role of benzudamine in prevention and treatment of chemotherapy-induced mucositis. Support Care Cancer 29:5701-5709.
10. Nicolatou-Galitis O, Sarri T, Bowen J, et al (2013). Systematic review of anti-inflammatory agents for the management of oral Mucositis in cancer patients. For the Mucositis Study Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer / International Society of Oral Oncology. Support Care Cancer 21:3179-3189.
11. Sonis S, Hashemi S, Epstein JB, et al. Could the biological robustness of low level laser therapy (photomodulation) impact its use in the management of mucositis in head and neck cancer patients. Oral Oncology 54:7-14, 2016.
12. Reis P.E. D. dos, Ciol M.A, de Melo N.S, et al. Chamomile infusion cryotherapy to prevent oral mucositis induced by chemotherapy: a pilot study. SCC 24: 4393-4398, 2016.
13. Nicolatou-Galitis O, Nikolaidi A, Athanassiadis I, et al (2013). Oral ulcers in patients with advanced breast cancer receiving everolimus: Clinical presentation and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 116:e110-e116.

14. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrri A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, Raber-Durlacher JE, Dimitriadis G, Dimopoulos MA (2012). Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications.Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol113:234-238.

15. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. Support Care Cancer (2017) 25:1713-1739.

16. Fregnani E.R, Epstein J.B, Blijlevens NMA, et al (2025). MASCC/ISOO Clinical practice statement: management of oral compolications of immunotherapy. Support Care Cancer 33: 851.

17. Nicolatou-Galitis O, Psyrri A, Tsoukalas N, et al (2023). Oral toxicities in cancer patients, who receive immunotherapy: A Case series of 24 patients. Oral, 3, 123-133,

18. Nicolatou-Galitis O, Kitra V, Van Vliet-Constantinidou C, Peristeri J, et al (2001), 30:148-153.

19. Economopoulou P, Nicolatou-Galitis O, Kotsantis I, Psyrri A (2020). Nivolumab-related lichen planus o the lip in a patient with head and neck cancer. Oral Oncology 104. 104623.

20. Khadela A, Megha K, Shah Vb, et al (2024). Expolring the potential of antibody-drug conjugates in targeted non-small cell lung cancer biomarkers. Clinical Medicine insights: Oncoloy, 18, 1-13.

21. Heist RS, Sands J, Bardia A (2024). Clinical management, monitoring, and prophylaxis of adverse events of special interest associated with datopotamab deruxtecan. Cancer Tteatment Reviews 125, 3-13.

25. ΔΕΡΜΑΤΟΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ

Οι δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ΔΑΕ) είναι εξαιρετικά συχνές μετά τη χορήγηση ογκολογικών θεραπειών. Το φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων είναι ευρύ και σχετίζεται πρωτίστως με το μόριο ή τον μηχανισμό τον οποίο στοχεύει η ογκολογική θεραπεία.

Οι ΔΑΕ εντοπίζονται τόσο στο δέρμα όσο και στα εξαρτήματα (τρίχες, νύχια) και οδηγούν σε σημαντική επιβάρυνση της ποιότητας ζωής των ασθενών και την συμμόρφωσή τους στο θεραπευτικό σχήμα.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΣΟΒΑΡΟΤΗΤΑΣ ΔΑΕ

National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 5.

Grade 1	Ήπιο: Εξάνθημα που καλύπτει <10% BSA με ή χωρίς συμπτώματα (π.χ. κνησμός, αίσθημα καύσους, πόνου)
Grade 2	Μέτριο: Εξάνθημα που καλύπτει 10-30% BSA με ή χωρίς συμπτώματα (π.χ. κνησμός, αίσθημα καύσους, πόνου), περιορίζει τις καθημερινές δραστηριότητες Εξάνθημα που καλύπτει >30% BSA χωρίς ή με ήπια συμπτωματολογία
Grade 3	Σοβαρό: Εξάνθημα που καλύπτει >30% BSA με σοβαρή συμπτωματολογία. Περιορισμός της αυτοεξυπηρέτησης.
Grade 4	Απειλητικές για την ζωή συνέπειες. Ενδείκνυται άμεση παρέμβαση
Grade 5	Θάνατος

Αν και η εκτίμηση της σοβαρότητας των εξανθημάτων και η αντιμετώπιση των δερματικών τοξικοτήτων βασίζονται πρωτίστως στο σύστημα βαθμονόμησης (grading) που αναφέρεται ανωτέρω, εντούτοις, ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά πρέπει να θεωρούνται ενδείξεις επείγουσας δερματολογικής αξιολόγησης. Συγκεκριμένα, η άμεση παραπομπή του ασθενούς σε δερματολόγο είναι απαραίτητη στις ακόλουθες περιπτώσεις:

- Παρουσία πομφολύγων που καταλαμβάνουν >1% της επιφάνειας σώματος (BSA).
- Εμπλοκή βλεννογόνων (στοματικού, οφθαλμικού, γεννητικού ή άλλων περιοχών).
- Εξάνθημα συνοδευόμενο από έντονο πόνο ή ευαισθησία του δέρματος.
- Τοξικότητα βαθμού 3 ή ανώτερου, ανεξαρτήτως τύπου δερματικής αντίδρασης.

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΑ ΜΕΤΡΑ

Γενικά μέτρα για την υποστήριξη και την παρακολούθηση της φροντίδας του δέρματος, που μπορεί να αποτρέψουν ή να ελαχιστοποιήσουν τη σοβαρότητα του εξανθήματος που σχετίζεται με την χορήγηση ογκολογικών θεραπειών είναι:

- Εκπαίδευση του ασθενή πριν την έναρξη της θεραπείας σχετικά με τις δυνητικές ΔΑΕ κατά την χορήγησή της.
- Χρήση πολύ ήπιων καθαριστικών.

- Χρήση δροσερού ή χλιαρού (όχι ζεστού) νερού για το μπάνιο.
- Αποφυγή χρήσης γαντιών καθαρισμού ή σφουγγαριών κατά το μπάνιο.
- Αποφυγή έκθεσης σε ακραίες θερμοκρασίες.
- Ενυδάτωση του δέρματος με μαλακτικά σκευάσματα.
- Αποφυγή χρήσης λοσιόν-κρεμών που περιέχουν οινόπνευμα.
- Χρήση χαλαρών, μαλακών ρούχων και μαλακών, άνετων υποδημάτων. Τοποθέτηση πάτων γέλης. Αποφυγή μακρινών περίπατων ή έντονης άσκησης καθώς και η εφαρμογή μεγάλων πιέσεων και βαρών στα άκρα.
- Αποφυγή της έκθεσης στον ήλιο. Επιβάλεται η χρήση αντηλιακού ευρέος φάσματος με δείκτη SPF τουλάχιστον 30 λεπτά με 1 ώρα πριν την έκθεση στον ήλιο.
- Αποφυγή τοπικών φαρμάκων που εφαρμόζονται για την θεραπεία της ακμής (π.χ. υπεροξείδιο του βενζολίου).
- Χρήση προστατευτικών γαντιών στις οικιακές εργασίες και τις εργασίες κήπου.

ΣΥΧΝΕΣ ΔΑΕ ΟΙ ΟΠΟΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΠΑΡΑΤΗΡΗΘΟΥΝ ΣΕ ΟΛΕΣ ΤΙΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1. ΚΗΛΙΔΟΒΛΑΤΙΔΩΔΗ ΕΞΑΝΘΗΜΑΤΑ

Ερυθηματώδες, οιδηματώδες, ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα. Εμφανίζεται συνήθως σύντομα μετά την έναρξη της αγωγής και συχνά συνοδεύεται από ηωσινοφιλία. Εντοπίζεται κυρίως στον κορμό και στα άκρα και μπορεί να συνοδεύεται από κνησμό.

Οι ασθενείς με κηλιδώδη εξανθήματα θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά καθώς συχνά αποτελούν πρόδρομο σύμπτωμα άλλων σοβαρών δερματικών τοξικοτήτων.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- **Ισχυρά ή πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή** (π.χ betamethasone dipropionate 0.05%, triamcinolone 0.1% ή clobetasol 0.05% cream)
- **Μη κατασταλτικά αντισταμινικά 2ης ή 3ης γενιάς**.
- Σε σοβαρές αντιδράσεις **συστηματικά κορτικοειδή** 0.2-0.5 mg/κιλό πρεδνιζολόνης με αύξηση της δόσης έως και 1 mg/kg/ημέρα σε περίπτωση μη ανταπόκρισης.

2. ΚΝΗΣΜΟΣ

Ο κνησμός έχει σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Μπορεί να συνοδεύεται από εξάνθημα ή από φυσιολογικό δέρμα. Συχνά παρατηρούνται εκδορές ή αποκεφαλισμένες βλατίδες ως αποτέλεσμα του ξεσμού.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- Αντιμετώπιση πιθανής ξηροδερμίας ή άλλου συνυπάρχοντος εξανθήματος
- **Ψυχρά Επιθέματα, σκευάσματα Μενθόλης**.
- **Ισχυρά ή πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή** (π.χ betamethasone dipropionate 0.05%, triamcinolone 0.1% ή clobetasol 0.05% cream) στις περιοχές που εμφανίζουν κνησμό
- **Μη κατασταλτικά αντισταμινικά 2ης ή 3ης γενιάς**.
- **Αντισταμινικά 1ης γενιάς** (πχ hydroxizine/Atarax) τα οποία έχουν και ηρεμιστική δράση για ασθενείς με διαταραχές στον ύπνο ή νυκτερινό κνησμό.

Σε περίπτωση μη ανταπόκρισης

- **Συστηματικά κορτικοειδή** για μικρό χρονικό διάστημα (7-10 ημέρες, 0.5-1mg/kg, π.χ. prednisone 0.5–1 mg/kg qd)
- **GABA analogs** (πχ Gabapentin 100–300 mg tid ή Pregabalin, 50–100 mg tid)
- **Neurokinin 1 receptor antagonists** π.χ. aprepitant 125 mg day 1, 80 mg day 3, 80 mg day 5)
- **Παραπομπή σε ειδικό** για χρήση βιολογικών θεραπειών (π.χ. **dupilumab, omalizumab**)

3. ΦΩΤΟΤΟΞΙΚΟΥ ΤΥΠΟΥ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ

Τόσο οι χημειοθεραπείες όσο και οι στοχεύουσες θεραπείες μπορεί να οδηγήσουν σε φωτοτοξικού τύπου αντιδράσεις. Αυτές διεγείρονται εκτός από την UVB και από την UVA η οποία διαπερνά τα τζάμια. Οι ασθενείς εμφανίζουν ερύθημα, οίδημα απολέπιση σε φωτοεκτεθειμένες περιοχές (πχ πρόσωπο, άκρες χείρες)

Αντιμετώπιση

- **Μέτριας ισχύος τοπικά κορτικοειδή** στο πρόσωπο, ισχυρά ή πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή στον υπόλοιπο κορμό (π.χ betamethasone dipropionate 0.05%, triamcinolone 0.1% ή clobetasol 0.05% cream)
- **Συστηματικά κορτικοειδή** π.χ. prednisone 0.5–1 mg/kg qd έως υποχώρησης του εξανθήματος
- Σύσταση για καθημερινή **χρήση αντηλιακού** με ευρέως φάσματος UVA και UVB προστασία (SPF>30).

4. STEVENS JOHNSON SYNDROME /TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

Πρόκειται για σπάνιες αλλά δυνητικά θανατηφόρες φαρμακευτές αντιδράσεις. Οι ασθενείς εμφανίζουν αρχικά πρόδρομα συμπτώματα όπως πυρετός και γριππώδη συνδρομή 1-3 ημέρες πριν την εμφάνιση του εξανθήματος/ενανθήματος. Οι βλάβες είναι ασαφώς αφοριζόμενες ερυθηματώδεις κηλίδες με πορφυρικό κέντρο οι οποίες πρωτοεμφανίζονται στο πρόσωπο και στον θώρακα και σταδιακά επεκτείνονται συμμετρικά στον κορμό. Το δέρμα είναι ευαίσθητο, επώδυνο. Με την πρόοδο της νόσου εμφανίζονται φυσαλίδες, πομφόλυγες και αποκόλληση της επιδερμίδας
(Nikolsky sign +).

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

- **Άμεση διακοπή του φαρμακευτικού παράγοντα και εισαγωγή σε νοσοκομείο** (μονάδα εγκαυμάτων)

ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΗ ΑΓΩΓΗ

- **Περιποίηση δέρματος**
- **Αποκατάσταση υγρών-ηλεκτρολυτών**
- ***Αντιμετώπιση πόνου***:
  - Ήπιο άλγος: **Παρακεταμόλη, Ακεταμινοφένη, Ιβουπροφένη**
  - Έντονο άλγος: **Οπιοειδή**
- ***Αντιμετώπιση λοιμώξεων***: **Κ/α από το δέρμα, καθετήρες, αίμα κάθε 24 ώρες**
- **Περιποίηση ουρογεννητικών/ οφθαλμικών βλεννογόνων** για αποφυγή συμφύσεων

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- **Συστηματικά κορτικοειδή**: Φαίνεται ότι έχουν θετική επίδραση στην πορεία της νοσου, prednisone 1 mg/kg qd έως υποχώρησης του εξανθήματος
- **Κυκλοσπορίνη**: 3 mg/kg
- Οι **αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων άλφα** (Tumor Necrosis Factor-α, TNF-α), όπως η etanercept, έχουν μελετηθεί σε μικρές κλινικές σειρές με ενδείξεις πιθανής ωφέλειας, ωστόσο το επίπεδο τεκμηρίωσης παραμένει χαμηλό
- Η **πλασμαφαίρεση** μπορεί να εξεταστεί σε ανθεκτικές περιπτώσεις, αν και η αποτελεσματικότητά της δεν έχει ακόμη αποδειχθεί

5. ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Τα κηλιδώδη εξανθήματα, ο κνησμός, οι φωτοτοξικού τύπου αντιδράσεις αποτελούν τις συχνότερες ΔΑΕ της χημειοθεραπείας (κεφ. Γ1-3).

Ο **Πίνακας 1** συνοψίζει ειδικές αντιδράσεις σε χημειοθεραπευτικούς παράγοντες και την αντιμετώπισή τους.

Πίνακας 1. Δερματική τοξικότητα χημειοθεραπείας

Δερματική τοξικότητα	Κλινικά Χαρακτηριστικά	Αντιμετώπιση
Αλωπεκία	Αποτέλεσμα της άμεσης τοξικότητας της ΧΜΘ στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα του τριχικού θυλάκου. Η συνολική επίπτωση της αλωπεκίας μετά από χορήγηση χημειοθεραπείας υπολογίζεται στο 65%. Η αλωπεκία είναι	Χρήση κάσκας ψύξης. - Μείωση της διήθησης του φαρμάκου στον τριχικό θύλακο και καθυστέρηση ή μείωση της εμφάνισης της αλωπεκίας.

	συχνότερη και σοβαρότερη σε συνδυασμό δύο ή περισσοτέρων κυτταροτοξικών φαρμάκων. - Εμφανίζεται συνήθως 7-10 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας - Η απώλεια των τριχών γίνεται πιο εμφανής 1 με 2 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας - Οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι χημειοθεραπείας οδηγούν σε ολική αλωπεκία. - Η αλωπεκία είναι αναστρέψιμη. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη μικρή πιθανότητα μόνιμης ή εμμένουσας αλωπεκίας (<5%), η οποία έχει συσχετιστεί κυρίως με αλκυλιωτικούς παράγοντες, ταξάνες και ανθρακυκλίνες.	- Απαγορεύεται σε ασθενείς με αιματολογικά νοσήματα ή μεταστατική νόσο στο δέρμα της κεφαλής. <u>Τοπική χρήση λοσιόν Μινοξιδίλης 5%</u> - Μη αποτελεσματική. Πιθανόν να μειώνει τη διάρκεια της αλωπεκίας.
Εξαγγείωση	Διαφυγή του φαρμάκου από τα αγγεία στους γύρω ιστούς. Συχνότητα εμφάνισης 0.1 – 6%, συχνότερο στα παιδιά. Οι ΧΜΘ παραγόντες κατατάσσονται ανάλογα με την αντίδραση στους ιστούς: <u>Φλυκταινώδεις / Φυσαλιδώδεις (vesicant) παράγοντες</u>: Χαρακτηρίζονται από έντονες καυστικές και διαβρωτικές ιδιότητες και οδηγούν συχνά σε σοβαρή ιστική καταστροφή <u>Αποφολιδωτικοί (exfoliant) παράγοντες</u>: Προκαλούν φλεγμονή και αποφολίδωση του δέρματος, όχι όμως και ιστική νέκρωση <u>Ερεθιστικοί (irritant) παράγοντες</u>: Προκαλούν πόνο, αίσθημα βάρους και επιπολής θρομβοφλεβίτιδα, με ή χωρίς σημεία ιστικής φλεγμονής. Σπανίως οδηγούν σε νέκρωση. <u>Φλεγμονώδεις (inflammitant) παράγοντες</u>: Προκαλούν συνήθως ήπια φλεγμονή με ερυθρότητα του δέρματος <u>Ουδέτεροι (neutral) παράγοντες</u>: Δεν προκαλούν ουσιώδεις ιστικές αλλοιώσεις	Η θεραπεία της εξαγγείωσης εξαρτάται από ον τύπο της αντίδρασης που αυτό προκαλεί: <u>Γενικές οδηγίες:</u> -Άμεση διακοπή της θεραπείας. Δεν αφαιρείται άμεσα ο φλεβοκαθετήρας - Ανύψωση του προσβεβλημένου άκρου - Αποφεύγουμε άσκηση πίεσης στην περιοχή. - Αναρρόφηση μέσω του φλεβοκαθετήρα όσο το δυνατόν περισσότερο υγρό εξαγγειώθηκε. –Χορήγηση αντιδότου μέσω του φλεβοκαθετήρα εάν υπάρχει. Διαφορετικά, χορηγείται dexamethasone 8mg IV. -Αφαιρούμε στη συνέχεια τον φλεβοκαθετήρα. -Χορηγούμε το αντίδοτο ή dexamethasone 8mg υποδόρια SC στην περιοχή της εξαγγείωσης γύρω από την είσοδο του φλεβοκαθετήρα -Εφαρμογή ψυχρού ή θερμού επιθέματος ανάλογα με το εξαγγειωθέν φάρμακο. -Εφαρμογή κορτιζονούχας αλοιφή δύο φορές το 24ωρο μέχρι να υποχωρήσει ο ερεθισμός. - Εκτίμηση από πλαστικό χειρουργό για τον προγραμματισμό επανορθωτικών επεμβάσεων σε περίπτωση σοβαρών βλαβών.
Radiation Recall Dermatitis	Φλεγμονώδη δερματική αντίδραση, που αναπτύσσεται μετά από τη χορήγηση αντινεοπλασματικών παραγόντων, σε	- Μέτριας ισχύος τοπικά κορτικοειδή στο πρόσωπο, ισχυρά ή πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή στον υπόλοιπο κορμό

	ανατομικές περιοχές που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να έχει προηγηθεί από λίγες εβδομάδες έως και 15 έτη πριν την ανάπτυξη της φλεγμονώδους αυτής αντίδρασης <u>Δερματικά ευρήματα</u>: - Ερύθημα, κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, φυσσαλίδες, απολέπιση, νέκρωση (σπάνια) - Εξάνθημα σαφώς αφοριζόμενο στη περιοχή της ακτινοθεραπείας - Βλεννογονίτιδα, οισοφαγίτιδα, πνευμονίτιδα, εάν οι ανατομικές αυτές εντοπίσεις είχαν περιληφθεί στο πεδίο ακτινοβόλησης	- Αντιισταμινικά Η επαναχορήγηση του ίδιου χημειοθεραπευτικού παράγοντα δεν οδηγεί πάντα σε επανεμφάνιση των συμπτωμάτων.
Ερύθημα των άκρων	Αποτελεί συχνή ΔΑΕ μετά από χορήγηση Docetaxel, Capecitabine, 5-FU - Παρατηρούνται πρόδρομα συμπτώματα δυσαισθησίας – αίσθημα νυγμού στις παλάμες και στα πέλματα. - Εμφάνιση ερυθηματωδών, ερυθροϊωδών ή οιδηματώδων πλακών στις παλάμες και τα πέλματα - Τα χέρια προσβάλλονται συχνότερα από τα πόδια -Οι βλάβες υποχωρούν συνήθως εντός 3 εβδομάδων μετά από μία φάση αποφολίδωσης	- Μείωση της δόσης του φαρμάκου, αύξηση του χρόνου μεταξύ των θεραπειών. - Κρύες κομπρέσες - Ισχυρά ή πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή bid - Αναλγητικά - Ενυδατικοί παράγοντες.
Βλάβες της ονυχαίας πλάκας/ περιονυχίου /υπονυχίου	Ιδιαίτερα συχνές αντιδράσεις κυρίως μετά από χορήγηση ταξανών. -Μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των νυχιών - Ευθραυστότητα - Γραμμές του Mee/ Γραμμές του Beau - Παρονυχία - Πυογόνα κοκκιώματα - Υπονύχια αποστήματα - Φωτοονυχόλυση - Υπερμελάγχρωση	○ Συμπτωματική θεραπεία πιθανών επιμολύνσεων – Αντιμετώπιση πυογόνων κοκκιωμάτων με επεμβατικές μεθόδους (π.χ. κρυοθεραπεία)

6. ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΣΤΟΧΕΥΟΥΣΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Ο **πίνακας 2** συνοψίζει τις συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρούνται σε ασθενείς υπό στοχεύουσες θεραπείες και την αντιμετώπισή τους. Τα ακμοειδή εξανθήματα είναι οι συχνότερες ΔΑΕ στις

στοχεύουσες θεραπείες. Συχνά παρατηρούνται κηλιδώδη εξανθήματα (Γ1) και φωτοξικού τύπου αντιδράσεις (Γ3).

Πίνακας 2. Συχνότερες δερματικές τοξικότητες στοχεύουσων θεραπειών, συχνότερα ενοχοποιούμενοι παράγοντες, αντιμετώπιση.

Δερματική Τοξικότητα/ Φαρμακευτικοί παράγοντες	**Κλινικά Χαρακτηριστικά**	**Αντιμετώπιση**
Ακμοειδή εξανθήματα * ***EGFR inhibitors*** ***MEK inhibitors***	- Εντοπίζεται συνήθως στην κεφαλή και στον ανώτερο θώρακα - Θυλακικές βλατίδες και φλύκταινες, χωρίς φαγέσωρες - Δοσοεξαρτώμενο εξάνθημα	<u>Grade 1</u> - Γέλη Κλινδαμυκίνης ή Ερυθρομυκίνης +/- Ήπιας ισχύος τοπικά κορτικοειδή <u>Grade 2-3</u> - Τετρακυκλίνη pos (Δοξυκυκλίνη 100mg bid, Μινοκυκλίνη 100mg qd ή bid) - Ισοτρετινοίνη 10-20 mg σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στις τετρακυκλίνες με στενή παρακολούθηση
Ξηροδερμία ***EGFR inhibitors*** ***MEK inhibitors*** ***BRAF inhibitors*** ***MKI inhibitors***	- Εντοπίζεται σε ανατομικές θέσεις που δεν εμφανίζουν συνήθως βλατιδοφλυκταινώδες εξάνθημα. - Οι βλάβες μπορεί να επιμολυνθούν ή το δέρμα μπορεί να εποικιστεί με ανθεκτικούς μικροοργανισμούς.	- Ενυδατικά σκευάσματα χωρίς αρώματα - Τοπικά κορτικοειδή σε περίπτωση εκζεματοποίησης των βλαβών.
Παρονυχία ***EGFR inhibitors*** ***MEK inhibitors***	- Είσφρυση όνυχος, ερύθημα, οίδημα του περιονυχίου, πυορροή. - Μπορεί να αναπτυχθεί πυογόνο κοκκίωμα. - Η δευτεροπαθής επιμόλυνση από βακτήρια δεν είναι σπάνια. - Οι βλάβες είναι ανθεκτικές στην θεραπεία όταν εγκατασταθούν.	<u>Grade 1</u> ○ Τοπική εφαρμογή αντιβιοτικών και αντισηπτικών (χλωρεξιδίνη, υπερμαγγανικό κάλιο, ιωδιούχος ποβιδόνη, διάλυμα χλωρίνης) ○ Τοπική χρήση ισχυρών ή πολύ ισχυρών κορτικοστεροειδών <u>Grade 2-3</u> - Τετρακυκλίνες (βλ ακμοειδή εξανθήματα) - Λήψη κ/ας και συστηματική αντιβιοτική θεραπεία ανάλογα με τα αποτελέσματα - Αντιμετώπιση πυογόνων κοκκιωμάτων με επεμβατικές μεθόδους (π.χ.κρυοθεραπεία)
Διαταραχές τριχών. Τριχομεγαλία, υπερτριχωση, αλωπεκία ***EGFRis*** ***MKIs***	- Αλωπεκία με εύθραυστες τρίχες, σγουρές, σε ξηρό κνησμώδες κρανίο - Αλλαγή χρώματος τριχών - Τριχομεγαλία, σγουρές βλεφαρίδες - Χνοώδες τρίχωμα στις γυναίκες	- Ξύρισμα, αποτρίχωση με κερί ή χρήση laser. - Σε περίπτωση αραίωσης λοσιον Μινοξιδίλης

Hand Foot Skin Reaction BRAF inhibitors ***MKIs*** ***FGFRi*** ***Anti-angniogenesis agents***	- Επώδυνες, συμμετρικές, ερυθηματώδεις και οιδηματώδεις περιοχές στις παλάμες και στα πέλματα, που συνοδεύονται από παραισθησία. Μετά από μερικές εβδομάδες, οι βλάβες γίνονται υπερκερατωσικές και επώδυνες. - Παρουσία πομφολύγων στα σημεία πίεσης	- Ημερήσια εφαρμογή κρέμας με ουρία 10-20% - Ισχυρά ή πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή bid - Αναισθητικά φάρμακα (λιδοκαΐνη) στις επώδυνες περιοχές στις παλάμες και τα πέλματα - Αναλγητικά για την ανακούφιση του πόνου
Μυρμηκιώδη θηλώματα – κερατοακανθώματα – ***BRAF inhibitors***	- Μυρμηκιώδεις βλάβες - Καλώς διαφοροποιημένα ακανθοκυτταρικά καρκινώματα και κερατοακανθώματα. -Δεν έχει περιγραφεί μετάσταση από τους όγκους αυτούς.	- Χειρουργική αφαίρεση βλαβών - Διαθερμία – κρυοθεραπεία θηλωμάτων
Υποδερματίτιδα **BRAFis** **MKIs**	- Επώδυνα υποδόρια οζίδια κάτω άκρων	-ΜΣΑΦ - Συστηματικά κορτικοειδή (prednisone 0,5-1 mg/kg qd έως υποχώρησης του εξανθήματος
Λεύκη ***CDK4/6 inhibitors***	- Υπολευκες κηλίδες, ασυμπτωματικές - Μπορεί να εντοπίζονται στις φωτοεκτεθειμένες περιοχές	- Παρακολούθηση - Τοπικά κορτικοειδή - Κρέμα πιμεκρόλιμους-τακρόλιμους - Φωτοθεραπεια με UVB-NB

* Σε ασθενείς που θα ξεκινήσουν ***EGFRi*** συστήνεται **προφυλακτική αγωγή**:

- **Τετρακυκλίνες:** Η χορήγηση δοξυκυκλίνης ή μινοκυκλίνης (100mg BID) για τις πρώτες 6 με 8 εβδομάδες της θεραπείας μπορεί να περιορίσει τη συχνότητα και βαρύτητα του ακμοειδούς εξανθήματος.
- **Τοπικά κορτικοστεροειδή**: Ήπια ή μέτριας ισχύος στεροειδή (π.χ. κρέμα υδροκορτιζόνης 1%) μπορεί να εφαρμοστεί προφυλακτικά για τον έλεγχο του εξανθήματος

7. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟ ANTIBODY–DRUG CONJUGATES (ADCS)

Enfortumab vedotin (ADC έναντι Nectin-4): Το αντίσωμα στοχεύει την πρωτεΐνη Nectin-4, η οποία εκφράζεται και σε φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα.

Οι πιο συχνές εκδηλώσεις είναι το κηλιδώδες εξάνθημα (27%), η αλωπεκία (29%), ο κνησμός (26%) και η ξηροδερμία (22%). **Απαιτείται στενή παρακολούθηση λόγω του κινδύνου σοβαρών αντιδράσεων** όπως το σύνδρομο Stevens-Johnson και η τοξική επιδερμική νεκρόλυση (10% των ασθενών).

Διαχείριση

βλ. Γ4

8. ΔΕΡΜΑΤΙΚΕΣ ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΕΣ ΑΠΟ BISPECIFIC ANTIBODIES

Amivantamab (Διπλός αναστολέας EGFR και MET): Δερματικές τοξικότητες παρόμοιες με αυτές των EGFR inhibitors. Συχνότερη εμφάνιση σοβαρών (Grade 3) ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ελκωτικών, διαβρωτικών

πλακών στο τριχωτό της κεφαλής (erosive pustular dermatosis like eruption) ή ελκώσεων στους βλεννογόνους.

Διαχείριση

Συνιστάται χρήση προφυλακτικής αγωγής με **τετρακυκλίνες** (δοξυκικλίνη ή μινοκυκλίνη BID) ξεκινώντας την Ημέρα 1 για τις πρώτες 12 εβδομάδες θεραπείας

Συνιστάται **τακτική εξέταση** του τριχωτού της κεφαλής και των βλεννογόνων.

9. ΣΥΧΝΟΤΕΡΕΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η ανοσοθεραπεία μπορεί να οδηγήσει σε πολλές διαφορετικές δερματικές τοξικότητες που προσομοιάζουν πολλά κοινά δερματολογικά νοσήματα όπως ο ομαλός λειχήνας , η ψωρίαση και το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Σπανιότερα έχουν περιγραφεί βλάβες τύπου ιχθύασης, λύκου, σκληροδερμίας, ηωσινοφιλικής περιτονίτιδας, σαρκοείδωσης. Αν και σπανίως είναι σοβαρής τοξικότητας εντούτοις έχουν σημαντική επίδραση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Συχνότερες αντιδράσεις είναι τα κηλιδώδη εξανθήματα (Γ1) τα οποία συνήθως εμφανίζονται πρώτα και ο κνησμός (Γ2). Η διάγνωση και διαχείρησή τους χρειάζεται εμπειρία καθώς στόχος είναι η συνέχιση της ογκολογικής θεραπείας.

Γενική διαχείριση ΔΑΕ – Επαγρύπνηση για πιθανότητα σοβαρής αντίδρασης

Όταν τα ΔΑΕ φθάσουν στον Grade 3 ή 4 (ή μη ανεκτό Grade 2), η θεραπεία θα πρέπει να διακόπτεται έως ότου τα συμπτώματα μειωθούν σε Grade 0 ή 1. Στη συνέχεια, συνιστάται νέα πρόκληση σε χαμηλότερη δόση ή υπό δερματολογική αγωγή.

Οι στοχευμένες θεραπείες και η ανοσοθεραπεία σπάνια ευθύνονται για ***σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή φαρμακευτικές αντιδράσεις, όπως σύνδρομο Steven-Johnson/τοξική επιδερμική νεκρόλυση***. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, τα σημάδια μιας πιο σοβαρής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν:

- διάχυτο, πορφυρικό και επώδυνο εξάνθημα
- οίδημα προσώπου
- φυσαλίδων ή φλύκταινων
- βλάβες του βλεννογόνου
- πυρετός
- ουδετεροφιλία, υπερηωσινοφιλία ή αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων. Απαιτείται έγκαιρη αναγνώριση και κατάλληλη διαχείριση

Πίνακας 3. Κλινική εικόνα, θεραπεία συχνότερων φαρμακευτικών αντιδράσεων από την ανοσοθεραπεία

Δερματική	**Κλινικά Χαρακτηριστικά**	**Αντιμετώπιση**

Τοξικότητα/ Φαρμακευτικοί παράγοντες		
Κηλιδοβλατιδώδη εξανθήματα	Βλ Γ1	Βλ Γ1
Κνησμός	Βλ Γ2	Βλ Γ2
Εκζεματικού τύπου αντιδράσεις	- Ερυθηματώδεις πλάκες με ήπια απολέπιση -Εντόπιση κυρίως στα άκρα -Συνοδεύεται από έντονο κνησμό	- Τοπική χρήση ισχυρών η πολύ ισχυρών κορτικοειδών - Μαλακτικά σκευάσματα - Αντιϊσταμινικά - Συστηματικά κορτικοειδή σε σοβαρά εξανθήματα (0,2-0,5 mg/kgr prednisolone)
Ψωρίαση	-Καλά περιεγραμμένες, κυκλικές, ερυθρές πλάκες με ασημόχρωο λέπι. -Κατανομή στους αγκώνες, τα γόνατα, το τριχωτό. - Όλοι οι τύποι ψωρίασης έχουν αναφερθεί ως ΔΑΕ της ανοσοθεραπείας -Αυξημένη πιθανότητα αθσενείς με προσωπικό ή οικογενειακό ιστορικό ψωρίασης	<u>Τοπικές θεραπείες</u> - Τοπική χρήση ισχυρών η πολύ ισχυρών κορτικοειδών - Ανάλογα της Βιταμίνης D - Tazarotene 0.05% - Πισσούχα σκευάσματα - Τοπικά σκευάσματα με ουρία ή σαλικυλικό οξύ - UVB narrowband <u>Συστηματικές Θεραπείες 1ης γραμμής</u> - Acitretin 10–30 mg qd - Methotrexate 10–25 mg/ week - Apremilast 30 mg bid <u>Συστηματικές Θεραπείες 2ης γραμμής</u> - anti-TNFa (infliximab, adalimumab) - IL-23 targeting agents (risarkizumab, guselkumab, ustekinumab) - IL-17 targetingagents (Guselkumab, Bimekizumab, Ixekizumab)
Λειχηνοειδείς αντιδράσεις	- Ερυθρές – ερυθροιώδεις βλατίδες με λευκό λεπτό δίκτυο στην επιφάνεια (Whickham striae). - Εντόπιση κυρίως στα άκρα - Συνοδεύονται συνήθως από σοβαρό κνησμό. - Οι βλεννογόνοι στου στόματος – γεννητικών οργάνων μπορεί να προσβληθούν.	- Τοπική χρήση ισχυρών η πολύ ισχυρών κορτικοειδών - Μαλακτικά σκευάσματα - Αντιϊσταμινικά - Συστηματικά κορτικοειδή σε σοβαρά εξανθήματα (0,2-0,5 mg/kgr prednisolone) - Acitretin 10–30 mg qd - Methotrexate 10–25 mg/ week
Πομφολυγώδες Πεμφιγοειδές	- Εμφάνιση πεμφολύγων πάνω σε ερυθηματώδη βάση - Μπορεί να προηγείται κνησμός ή κηλιδώδες , μη ειδικό εξάνθημα	- Πολύ ισχυρά τοπικά κορτικοειδή (30–40 g/day κρέμας κλομπεταζόλης bid, σε όλη την επιφάνεια του δέρματος για 15 ημέρες μετά τον έλεγχο της νόσου). - Συστηματικά κορτικοειδή σε μη ανταπόκριση (0.5-1 mg/kg/day prednisolone)

	- Μπορεί να προσβληθεί ο βλεννογόνος του στόματος	**- Παραπομπή σε ειδικό κέντρο** για έναρξη **Dupilumab**
Λεύκη	Βλ Πίνακας 2	Βλ Πίνακας 2

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alley E, Green R, Schuchter L. Cutaneous toxicities of cancer therapy. Curr Opin Oncol. 2002;14(2):212.
2. Apalla Z, Lallas A, Delli F et al. Management of immune checkpoint inhibitor–induced bullous pemphigoid. J Am Acad Dermatol 2021; 84: 540–543.
3. Apalla Z, Nikolaou V, Fattore D, et al. European recommendations for management of immune checkpoint inhibitors-derived dermatologic adverse events. The EADV task force 'Dermatology for cancer patients' position statement. J Eur Acad Dermatol Venereol 2022; 36, 332–350
4. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. Eur J Cancer 2016; 60: 12–25.
5. Belum VR, Marulanda K, Ensslin C, Gorcey L, Parikh T, Wu S, Busam KJ, Gerber PA, Lacouture ME . Alopecia in patients treated with molecularly targeted anticancer therapies. Ann Oncol. 2015;26(12):2496.
6. Burris HA 3rd, Hurtig J . Radiation recall with anticancer agents. Oncologist. 2010;15(11):1227-37.
7. Castellano D, Hitt R, Cortés-Funes H, Romero A, Rodriguez-Peralto JL . Side effects of chemotherapy. Case 2. Radiation recall reaction induced by gemcitabine. J Clin Oncol. 2000;18(3):695.
8. de Golian E, Kwong BY, Swetter SM, Pugliese SB. Cutaneous complications of targeted melanoma therapy. Curr Treat Options Oncol 2016; 17: 57.
9. Garden BC, Wu S, Lacouture ME . The risk of nail changes with epidermal growth factor receptor inhibitors: a systematic review of the literature and meta-analysis. J Am Acad Dermatol. 2012;67(3):400.
10. Geisler AN, Phillips GS, Barrios DM et al. Immune checkpoint inhibitor–related dermatologic adverse events. J Am Acad Dermatol 2020; 83: 1255–1268.
11. Inno A, Metro G, Bironzo P et al. Pathogenesis, clinical manifestations and management of immune checkpoint inhibitors toxicity. Tumori 2017; 103: 405–421.
12. Jacot W, Bessis D, Jorda E, Ychou M, Fabbro M, Pujol JL, Guillot B . Acneiform eruption induced by epidermal growth factor receptor inhibitors in patients with solid tumours. Br J Dermatol. 2004;151(1):238.
13. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, LoRusso P, Sekulic A . Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. J Am Acad Dermatol. 2015;72(2):203.
14. Nikolaou V, Sibaud V, Fattore D et al. Immune checkpoint-mediated psoriasis: A multicenter European study of 115 patients from the European Network for Cutaneous Adverse Event to Oncologic Drugs (ENCADO) group. J Am Acad Dermatol 2021; 84: 1310–1320.

15. Pereira MP, Steinke S, Zeidler C et al. European academy of dermatology and venereology European prurigo project: expert consensus on the definition, classification and terminology of chronic prurigo. J Eur Acad Dermatology Venereol 2018; 32: 1059–1065

16. Piraccini BM, Tosti A . Drug-induced nail disorders: incidence, management and prognosis. Drug Saf. 1999;21(3):187.

17. Reyes-Habito CM, Roh EK . Cutaneous reactions to chemotherapeutic drugs and targeted therapies for cancer: part I. Conventional chemotherapeutic drugs. J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):203.e1-203.e12;

18. 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;

19. Rosen AC, Balagula Y, Raisch DW, Garg V, Nardone B, Larsen N, Sorrell J, West DP, Anadkat MJ, Lacouture ME . Life-threatening dermatologic adverse events in oncology. Anticancer Drugs. 2014;25(2):225.

20. Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. Am J Clin Dermatol 2018; 19: 345– 361.

21. Sibaud V. Anticancer treatments and photosensitivity. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022;36 Suppl 6:51.

22. Ingen-Housz-Oro S, Elshot YS, Segura S, et al. Skin toxicity of enfortumab vedotin: Proposal of a specific management algorithm. J Eur Acad Dermatol 2024; 38:e99-e101.

23. Basse C, Chabanol H, Bonte PE, Fromantin I, Girard N. Management of cutaneous toxicities under amivantamab (anti MET and anti EGFR bispecific antibody) in patients with metastatic non-small cell lung cancer harboring EGFR Exon20ins: towards a proactive, multidisciplinary approach. Lung Cancer 2022:173:116-123.

24. Apalla Z, Freites-Martinez A, Grafanaki K, Management of human epidermal growth factor receptor inhibitors-related acneiform rash: A position paper based on the first Europe/USA Delphi consensus process. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2025 Apr;39(4):730-741.

25. Cho BC, Li W, Spira AI et al, Enhanced Versus Standard Dermatologic Management With Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC: The COCOON Global Randomized Controlled Trial. J Thorac Oncol. 2025 Jul 22:S1556-0864(25)00939-6.

26. ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗ ΤΩΝ ΓΝΑΘΩΝ

ΣΕ (ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΣΧΕΤΙΚΑ) ΦΑΡΜΑΚΑ (MEDICATION-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW, MRONJ)

ΟΡΙΣΜΟΣ

Η οστεονέκρωση των γναθων σε φάρμακα (Medication-related osteonecrosis of the jaw - MRONJ) είναι ασυνήθης επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο, που λαμβάνουν αντι-απορροφητικά φάρμακα ή/και αναστολείς αγγειογένεσης και άλλους στοχευτικούς πράγοντες, χωρίς να έχουν υποβληθεί σε ακτινοθεραπεία καρκίνου κεφαλής - τραχήλου. Χαρακτηρίζεται από προοδευτική καταστροφή και θάνατο του οστού της άνω ή κάτω γνάθου[1-6].

Η διάγνωση της οστεονέκρωσης άνω ή κάτω γνάθου τίθεται εφόσον ο ασθενής (**α**) λαμβάνει ή έχει λάβει παράγοντες στόχευσης των οστών ή/και αντιαγγειογεντικούς παράγοντες, (**β**) εμφανίζει κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα προοδευτικής οστικής καταστροφής, και (**γ**) δεν έχει ιστορικό ακτινοθεραπείας Κεφαλής/Τραχήλου ή παρουσία πρωτοποαθούς κακοήθους ή μεταστατικής νόσου στις γνάθους [1-6].

Η συνεργασία των παθολόγων ογκολόγων με τους λοιπούς επαγγελματίες υγείας: the team approach

Η συνεργασία των παθολόγων ογκολόγων με τους οδοντιάτρους, τους νοσηλευτές και τους λοιπούς επαγγελματίες υγείας, που μετέχουν στην αντιμετώπιση του ασθενή με καρκίνο και η εγρήγορση και εκπαίδευση όλων, συμπεριλαμβανομένου του ασθενούς είναι σημαντική για την πρόληψη, τη θεραπεία και τη συνολική υποστήριξη του ασθενή.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα στοιχεία σχετικά με την επίπτωση της οστεονέκρωσης των γνάθων σε φάρμακα είναι δύσκολο να συγκριθούν [1, 7-9].

Τα επιδημιολογικά δεδομένα ποικίλουν ανάλογα με την ομάδα των ασθενών, όπως:

1. Ασθενείς με καρκίνο και μεταστατική νόσο, που λαμβάνουν υψηλής δόσης αντιαπορροφητικά φάρμακα, έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο οστεονέκρωσης, μεταξύ 1% - >20%. Ο κίνδυνος αυξάνεται με το χρόνο λήψης και τη δόση του φαρμάκου.
2. Ο κίνδυνος οστεονέκρωσης κυμαίνεται μεταξύ 0%- 5% σε ασθενείς με καρκίνο μαστού ή προστάτη, οι οποίοι λαμβάνουν αντιαπορροφητικά φάρμακα ως θεραπεία για την πρόληψη της οστεοπόρωσης (Cancer Treatment Induced Bone Loss).
3. Η επίπτωση είναι αυξημένη σε συγχορήση των αντιαπορροφητικών φαρμάκων με αντι-αγγειογενετικούς παράγοντες.

Αλλοι παράγοντες που δυσκολεύουν τον ακριβή υπολογισμό της οστεονέκρωσης των γνάθων σε φάρμακα είναι

(**α**) η συνεχής αλλαγή στην εξελισσόμενη θεραπεία των ασθενών με οστική μετάσταση και (**β**) οι διαφορές στον ορισμό αλλά και τη σταδιοποίηση της οστεονέκρωσης ανάμεσα στους ερευνητές [9].

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

Για τη διάγνωση της οστεονέκρωσης συναξιολογούνται τα κλινικά και απεικονιστικά χαρακτηριστικά [1- 6].

Κλινικά χαρακτηριστικά και συμπτώματα:

Αποκάλυψη οστού, ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα, συρίγγιο του οστού, που προβάλλει στα ούλα η στο δέρμα, πόνος, μούδιασμα, κινητικότητα δοντιού, που δεν συνάδει με την περιοδοντική κατάσταση, αυτόματη απόπτωση δοντιού**.**

Σχετικά πρόσφατα έχει ταξινομηθεί, ως οστεονέκρωση και η «οστεονέκρωση των γνάθων χωρίς αποκαλυμμένο οστούν-nonexposed variant» που χαρακτηρίζεται από συμπτώματα, όπως πόνος, που δεν μπορεί να συσχετιστεί με οδοντιατρική αιτιολογία, κινητικότητα δοντιών, μη συνδεόμενη με γενικευμένη περιοδοντίτιδα, αιμωδία, κάταγμα κάτω γνάθου [4, 9].

Είναι σημαντικό να έχουμε υπόψη μας ότι όλα τα πιο πάνω κλινικά σημεία και συμπτωματα απαντώνται και σε οδοντιατρικά προβλήματα/ νοσήματα, μη σχετιζόμενα με οστεονέκρωση. Επομένως, τα οδοντιατρικά νοσήματα πρέπει να αποκλειστούν, ώστε να διαγνωστεί, ακολούθως η οστεονέκρωση.

Ακτινολογικά χαρακτηριστικά

Όπως και η κλινική εικόνα, τα ακτινολογικά χαρακτηριστικά δεν είναι ειδικά για την οστεονέκρωση και δεν μπορούν να αξιολογηθούν από μόνα τους για τη διάγνωση της οστεονέκρωσης.

Τα ακόλουθα χαρακτηριστικά είναι συμβατά με οστεονέκρωση, εφόσον ο ασθενής λαμβάνει τα σχετικά φάρμακα:

Διάβρωση του φλοιώδους οστού, εστιακή ή διάχυτη οστεοσκλήρυνση της μυελώδους μοίρας της γνάθου, θόλωση του ιγμορείου, οστεολυτικές βλάβες, οστεόλυση τοιχώματος ιγνορείου, διεύρυνση της περιοδοντικής μεμβράνης, υποπεριοστική εναπόθεση οστού, μη επουλούμενο μετεξακτικό φατνίο, οστικό απόλυμα, συρίγγιο ιγμορείου, πάχυνση της φατνιακής απόφυσης, πάχυνση της περιοδοντικής μεμβράνης, πάχυνση του κάτω φατνιακού πόρου, πάχυνση των οστικών δοκίδων, παθολογικό κάταγμα.

Για την ακτινολογική αξιολόγηση συστήνεται η οπισθοφατνιακή οδοντιατρική και η πανοραμική ακτινογραφία, και η αξονική τομογραφία, και κατά κανόνα, η Cone Beam Computed Tomography (CBCT), η οποία προσφέρει σημαντική διαγνωστική ακρίβεια [1- 6, 9-12] .

ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ

Η σταδιοποίηση έχει στόχο την την αξιολόγηση και τη σχετική, σε κάθε στάδιο, πρόταση της θεραπευτικής δυνατότητας.

Η ταξινόμηση της American Association of Oral and Maxillofacial Suregons' position paper on medication-related osteonecrosis of the jaws – 2022 και της συνεργασίας MASCC/ISOO/ ASCO ορίζει 4 στάδια (0, 1, 2 και 3) [2, 3]. Η ταξινόμηση αυτή βασίζονται κυρίως στην κλινική εικόνα και τη συμπτωματολογία.

Η European Task Force και τα Κέντρα της Ευρώπης έχουν ορίσει 3 στάδια, με βάση την κλινική και ακτινολογική εικόνα [1, 4]. Σύμφωνα με την EU Task Force και το Ιταλικό Consensus [1, 4] η ακτινολογική εικόνα και η έκταση της οστικής πύκνωσης στη γνάθο θα προσδιορίσει το στάδιο και όχι η κλινική εικόνα και τα συμπτώματα.

Άλλη σημαντική διαφορά μεταξύ των επιστημόνων είναι η μη αναγνώριση, ακόμη, της οστεονέκρωσης του τύπου «μη αποκαλυμένου οστούν-non-exposed variant» από την American Association of Oral and Maxillofacial Suregons' position paper και τη συνεργασία των MASCC/ISOO/ ASCO [2, 3].

Οι Fusco et al έχουν σχολιάσει εκτενώς τις διαφορές στον ορισμό και τη σταδιοδοποίηση [9].

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η οστεονέκρωση των γνάθων σε φάρμακα αποτελεί πολυπαραγοντική νόσο και η αιτιολογιία της δεν εχει, ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της οστεονέκρωσης είναι τα αντιπορροφητικά φάρμακα, η δόση και η διάρκεια χορήγησης, άλλες αντικαρκινικές θεραπείες, που λαμβάνονται ταυτόχρονα, ορμονικοί χειρισμοί, κορτικοειδή, σακχαρώδης διαβήτης, άλλα νοσήματα και συννοσηρότητες.

Τα οδοντιατρικά προβλήματα, όπως η παρουσία οδοντικής/περιοδοντικής λοίμωξης (ουλίτιδα, περιοδοντίτιδα και οδοντικό απόστημα), κακή στοματική υγιεινή, αποτελούν επιπλέον παράγοντες, που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης της οστεονέκρωσης.

Οδοντική/περιοδοντική λοίμωξη

Η οδοντική/περιοδοντική λοίμωξη, και όχι η οδοντική εξαγωγή, φαίνεται πως είναι ο κύριος τοπικός παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης της οστεονέκρωσης [1, 4, 5, 13- 21].

Σημαντικός αριθμός περιπτώσεων οστεονέκρωσης, που πιστεύεται ότι εμφανίστηκαν με αιτία την εξαγωγή, στην πραγματικότητα φαίνεται ότι αποτελούν περιπτώσεις οστεονέκρωσης χωρίς αποκάλυψη οστού, που είχαν αναπτυχθεί πριν τη διενέργεια της εξαγωγής, σε θέσεις οδοντικής η περιοδοντικής λοίμωξης. Μάλιστα η European Task Force στο άρθρο της αναφέρει ότι η οδοντική και περιοδοντική λοίμωξη, σε ορισμένες περιπτώσεις, φαίνεται πως είναι η πρώτη φάση/στάδιο οστεονέκρωσης, πριν την αποκάλυψη του νεκρού οστού [4, 17]. Στη μελέτη μας, κατά τον ιστολογικό έλεγχο, μετά από βιοψία του περιοδοντικού οστού, κατά τη διάρκεια της εξαγωγής, το γύρω του δοντιού, κατά την εξαγωγή, ήταν ήδη νεκρό στο 70% των δοντιών [17].

Η αντιμετώπιση και εξάλειψη της οδοντικής λοίμωξης πριν την έναρξη αλλά και κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι κρίσιμης σημασίας για τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης της ΟΝΓ [22]. Αυτό είναι

σημαντικό, διότι οι οδοντιατρικοί παράγοντες μπορούν να ελεγχθούν εύκολα, πριν την έναρξη της θεραπείας με τη συνεργασία του οδοντίατρου.

Η Ομάδα των Ιταλών expert επιβεβαιώνει ότι η οδοντική, περιακριρριζική, περιοδοντική και περι-εμφατευματική λοίμωξη αποτελούν τους κύριους τοπικούς, στο στόμα, παράγοντες κινδύνου [1]. Μάλιστα, η καθυστέρηση της εξαγωγής μπορεί να επιδεινώσει η να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης [23].

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

Το καθαρό και γερό στόμα αποτελεί το κύριο μέτρο πρόληψης της οστεονέκρωσης [22]

Πριν την έναρξη της αντιαπορροφητικής αγωγής και των λοιπών σχετιζόμενων φαρμάκων, αλλά και γενικότερα της θεραπείας:

1. Συστήνεται οδοντιατρικός κλινικός και ακτινογραφικός έλεγχος και αποκατάσταση των οδοντιατρικών προβλημάτων, με ιδιαίτερη έμφαση στη θεραπεία ουλίτιδας/περιοδοντίτιδας.

   Αν χρειάζεται εξαγωγή δοντιού, διενεργείται σε συνεργασία και αφού ενημερωθεί ο παθολόγος ογκολόγος. Η αναμονή 2 μηνών συστήνεται (by expert opinion) πριν αρχίσει η χορήγηση του αντι-απορροφητικού φαρμάκου. Καλό είναι να παρακολουθείται η πορεία του μετεξακτικού φατνίου, ειδικά στην κάτω γνάθο. Για την έναρξη του Bevacizumab ή/και άλλων αναστολέων αγγειογένεσης, συστήνεται η αναμονή έως και 6 εβδομάδων, εφόσον το επιτρέπει η υποκείμενη νόσος.
2. Ο ασθενής εκπαιδεύεται στην τήρηση των μέτρων καλής στοματικής υγιεινής.
3. Ακόμη, ενημερώνεται για τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης και συστήνεται να αναφέρει άμεσα τυχόν πόνο στο στόμα ή ουλορραγία.

Κατά τη διάρκεια της χορήγησης της αντιαπορροφητικής αγωγής

1. Αποφεύγονται οι χειρουργικές οδοντιατρικές θεραπείες, εκτός αν υπάρχει οδοντική/περιοδοντική λοίμωξη.
2. Δε συστήνονται τα εμφυτεύματα, εκτός ειδικών περιπτώσεων.
3. Εμφράξεις, ενδοδοντικές θεραπείες, θεραπεία ουλίτιδας/περιοδοντίτιδας, και προσθετικές εργασίες, συστήνονται με την τήρηση του κανόνα των μη τραυματικών χειρισμών.
4. Σε περίπτωση οδοντικής/περιοδοντικής λοίμωξης, που δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική αγωγή, συστήνεται η άμεση εξαγωγή του δοντιού, από οδοντίατρο ή στοματικό χειρουργό, με εμπειρία στην αντιμετώπιση των οδοντιατρικών προβλημάτων των ασθενών με καρκίνο και ειδικότερα της οστεονέκρωσης [5].
5. Καλό είναι, κατά την εξαγωγή, να ελέγχεται η ζωτικότητα του φατνιακού οστού με τη διενέργεια βιοψίας.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ/ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΝΕΚΡΩΣΗΣ

Εχει επετευχθεί μεγάλη πρόοδος σχετικά με τις γνώσεις μας όσον αφορά στην αιτιολογία, τους παράγοντες κινδύνου, την παθοβιολογία, την πρώιμη διάγνωση και την αποτελεσματική θεραπεία της οστεονέκρωσης, ενώ η θεραπευτική αντιμετώπιση έχει μετατοπιστεί από την συντηρητική στην χειρουργική αντιμετώπιση.

Οι Schiodt et al [2018], σε πολυκεντρική, κλινική μελέτη/καταγραφή, αναφέρουν ότι οι περισσότεροι ασθενείς με οστεονέκρωση της γνάθου (92%) αντιμετωπίζονταν συντηρητικά με «ιατρική» θεραπεία (medical therapy) και μόνο το 17% των ασθενών αντιμετωπίζονταν χειρουργικά [23].
Ένα χρόνο αργότερα, οι Schiodt et al, Eu Task Force, ανέφεραν ότι η μη χειρουργική θεραραπεία μπορεί να οδηγήσει σε εξέλιξη της οστεονέκρωσης σύμφωνα με τη δική τους εμπειρία και άλλες μελέτες [4, 24].

Οι συγγραφείς συστήνουν τη χειρουργική θεραπεία όσο πιο πρώιμα μπορούμε (*treat surgically and early*). Ακολούθως, οι Bedogni et al [1] συστήνουν η χειρουργική θεραπεία ως την πιο αξιόπιστη πρακτική. Χαρακτηρισιτκά αναφέρουν ότι «*Δεν χειρουργείται μόνο ο ασθενής, που δεν θέλει η δεν μπορεί να χειρουργηθεί*».

Οι συγγαφείς παρουσίασαν ένα λεπτομερή πίνακα με τον αλγόριθο της χειρουργικής θεραπείας, ανάλογα με το στάδιο.

Η ιατρική θεραπεία, αντιβίωση, laser, κ.α., μπορεί, σε κάθε στάδιο, να συμπληρώσει τη χειρουργική.

Σήμερα, από τη σύσταση της καθυστέρησης ή της αποφυγής της οδοντικής εξαγωγής με στόχο την πρόληψη της οστεονέκρωσης, έχουμε προχωρήσει στη σύσταση της οδοντικής εξαγωγής χωρίς καθυστέρηση, πάλι με στόχο την πρόληψη της οστεονέκρωσης. [4, 13, 14, 15, 24]. Όπως, πλέον, γνωρίζουμε η οδοντική εξαγωγή είναι το αποτέλεσμα και όχι η αιτία της λοίμωξης και νέκρωσης του περιοδοντικού οστού, που υποστηρίζει το δόντι. [17]. Η ανάγκη συνέχισης χορήγησης η της διακοπής των παραγόντων στόχευσης των οστών, συζητείται με τον παθολόγο ογκολόγο του ασθενούς. Αξιολογείται η βαρύτητα και η πορεία/εξέλιξη της οστεονέκρωσης, η υποκείμενη ογκολογική νόσος και συνοδά νοσήματα, αλλά και η επιθυμία του ασθενούς.

Αντίθετα με τους Ευρωπαίους συναδέλφους, η Αμερικανική Εταιρεία Γναθοπροσωπικών Χειρουργών, συστήνει τη συντηρητική αγωγή για τα στάδια 1 και 2, που περιλαμβάνει:

1. τήρηση καλής στοματικής υγιεινής
2. εξάλειψη ενεργού οδοντικής και περιοδοντικής νόσου
3. χρήση αντιβακτηριακών στοματικών διαλυμάτων. Προσοχή απαιτείται στη χρήση των στοματοπλυμάτων, διότι θα ερεθίσουν το βλεννογόνο, αν περιέχουν οινόπνευμα, ως πρόσθετο ή ως διαλύτη, ειδικά αν ο ασθενής έχει ευαισθησίες στο βλεννογόνο, πχ σε χημειοβλεννογονίτιδα.
4. αντιβίωση από του στόματος, συστηματικά
5. περιορισμένοι χειρουργικοί χειρισμοί, όπως η αφαίρεση επιφανειακού οστικού απολύματος, που εμφανίζει κινητικότητα.
6. Η χειρουργική θεραπεία προτείνεται μόνο για τις ανθεκτικές περιπτώσεις της οστεονέκρωσης, στάδιο 3.

Οι Fusco et al έχουν σχολιάσει την πιο πανω σύσταση της χειρουργικής αντιμετώπισης μόνο σε περιπτώσεις σταδίου 3 [9].

ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ

Η οστεονέκρωση των γνάθων έχει αρνητική επίπτωση στην ποιότητα ζωής [25, 26].

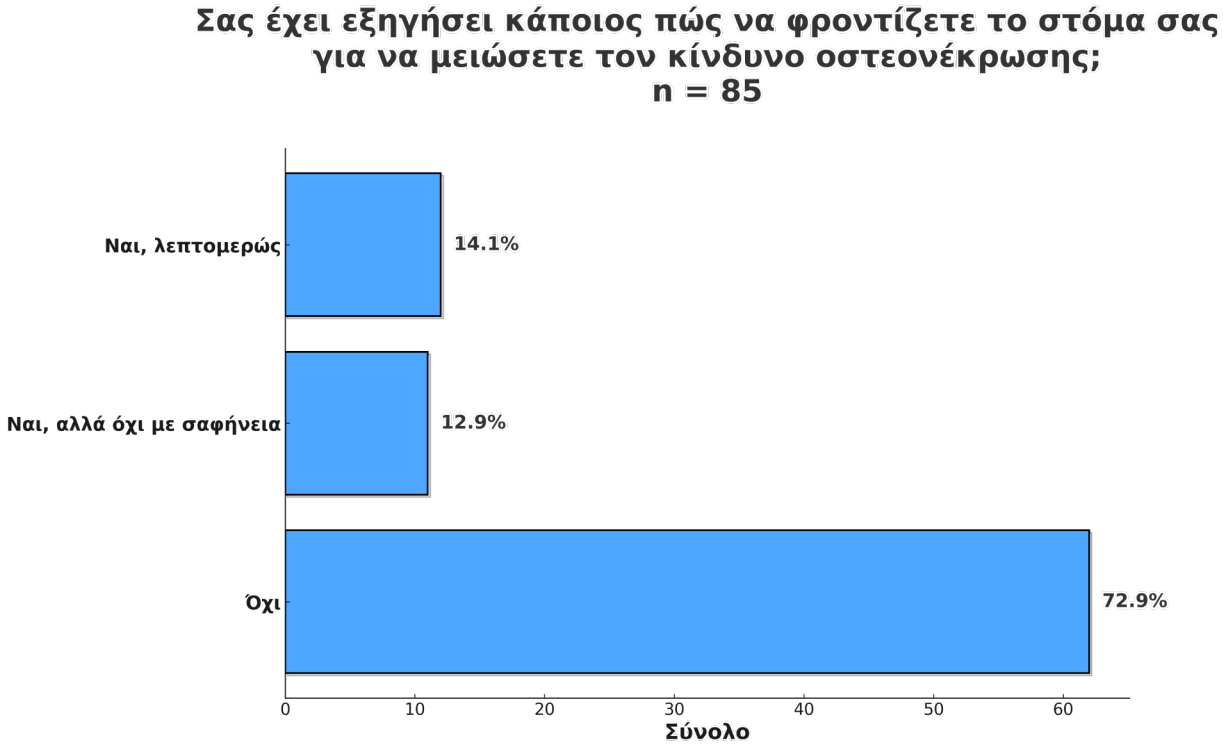
Στις λίγες μελέτες, που υπάρχουν, η ποιότητα ζωής βελτιώνεται με τη χειρουργική αντιμετώπιση, η οποία αναφέρεται και ως ανώτερη της συντηρητικής θεραπείας, ακόμη και στο πρώιμο στάδιο 1[27- 31].

Στο πλαισιο αυτό, ερευνητές προτείνουν ένα καλά οργανωμένο πρόγραμμα ενημέρωσης και εκπαίδευσης προς τους ίδιους τους ασθενείς, αλλά και όλη τη διεπιστημονική ομάδα, ογκολόγους, οδοντιάτρους, νοσηλευτές, και λοιπούς επαγγελματίες υγείας, που φροντίζουν ασθενείς με καρκίνο, μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αύξηση της εγρήγορσης, σχετικά με την πρόληψη και την πρώιμη αναγνώριση της επιπλοκής, με στόχο την έγκαιρη και αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Η ενημέρωση των ασθενών όπως δείχνουν 2 σχετικές μελέτες, που δημοσιεύθηκαν το 2020 και 2024, είναι περιορισμένη και το πρόγραμμα εκπαίδευσης των ασθενών προτείνεται ως επείγουσα ανάγκη [31, 32]. Τα ποστοστά των ασθενών, που δήλωσαν, στις πιο πάνω μελέτες, ότι είχαν ενημερωθεί για τον κίνδυνο εμφάνισης και την πρόληψη της οστεονέκρωσης, ήταν 19% και 33% αντίστοιχα.

Σήμερα, η ηλεκτρονική συλλογή των δεδομένων, των συμπτωμάτων και της κλινικής έκβασης από τους ίδιους τους ασθενείς, μπορεί να συμβάλλει στην πληρέστερη αξιολόγηση των αναγκών εκπαίδευσης, των παραγόντων κινδύνου και των θεραπευτικών πρωτοκόλλων αλλά και τυχόν παράγοντες συμπεριφοράς υγείας που μπορεί να επηρεάζουν την πορεία της οστεονέκρωσης.

Σε δική μας εφαρμογή «διαδικτυακό τεστ» , σε ασθενείς με καρκίνο, σχετικά με την ενημέρωση για τον κίνδυνο εμφάνισης οστεονέκρωσης και τα μέτρα πρόληψης, μόνο το 14% των ασθενών δήλωσαν ότι είχαν ενημερωθεί επαρκώς όπως φαίνεται στην πιο κάτω εικόνα.



Συχνές ερωτήσεις

- **Θα γίνει ή όχι η εξαγωγή**, όταν ο ασθενής λαμβάνει αντιαπορροφητική αγωγή;

Διενεργείται, εφόσον εμφανίζεται οδοντική/περιοδοντική λοίμωξη, που δεν ανταποκρίνεται σε συντηρητική οδοντιατρική θεραπεία, πχ ενδοδοντική ή περιοδοντική θεραπεία;

Τα σημεία οδοντικής/περιοδοντικής λοίμωξης που θα αξιολογηθουν είναι: πόνος, οίδημα, πυόρροια, κινητικότητα. Τα σημεία αυτά φαίνεται ότι αποτελούν, στις περισσότερες περιπτώσεις πρώιμη οστεονέκρωση [4, 17].

- **Θα διακοπεί η αντιαπορροφητική αγωγή** πριν την εξαγωγή του δοντιού;

Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες. Κάθε Κέντρο λειτουργεί με βάση τη δική του εμπειρία. Γενικά, για το ζολενδρονικό οξύ συστήνεται η αναμονή για ένα μήνα, πριν την εξαγωγή. Για τη δενοσουμάμπη ίσως περισσότερο. Πολλά κέντρα λειτουργούν με βάση την κάθε περίπτωση, χωριστά.

Επανέναρξη της αντιαπορροφητικής αγωγής μετά την εξαγωγή: Αν η εξαγωγή έγινε στην άνω γνάθο, περιμένουμε δύο μήνες μετά τη διενέργεια της εξαγωγής.

Αν η εξαγωγή έγινε στην κάτω γνάθο, τότε περιμένουμε δύο μέχρι και 4 μήνες μετά την εξαγωγή, πριν επαναχορηγήσουμε το αντιαπορροφητικό φάρμακο. Ο λογος είναι (μάλλον) ότι η άνω γναθος έχει σπογγώδες, κυριως, οστούν και καλή αιματωση, ενώ η κάτω γνάθος έχει περισσότερο συμπαγές οστούν, με πτωχότερη αγγείωση και είναι,(ίσως), πιο δυσκολη στην επούλωση.

- Πότε μπορεί να γίνει επανέναρξη της αντιαπορροφητικής θεραπείας **μετά τη θεραπεία οστεονέκρωσης**;

Δεν υπάρχει ειδική οδηγία ή επαρκείς μελέτες.

Σχετικά με την επαναχορήγηση του αντιαπορροφητικού φαρμάκου, μετά από θεραπεία και επούλωση οστεονέκρωσης, η EU Expert Task Force for Medication Related Osteonecrosis of the Jaw – MRONJ συστήνει την επανέναρξη της αντιαπορροφητικής αγωγής, εφόσον ο ασθενής εμφανίζει επιθετική μεταστατική οστική νόσο. Αν όμως εμφανιστεί σύμπτωμα υποτροπής η αντιαπορροφητική αγωγή διακόπτεται.

Γενικά, η τελική απόφαση λαμβάνεται από τον ογκολόγο, αφού συζητήσει με τους experts, την κατάσταση του ασθενούς.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bedogni A, Mauceri R, Fusco V, et al (2024). Italian position paper (SIPMO-SICMF) on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Oral Disieases, 00:1-31.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Agbaloo T, et al (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon's posision paper on medication-related osteonecrosis of the jaws-2022 update.
3. Yarom N, Shapiro CL, Peterson D, et al. (2019) Medication-Realated osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO clinical practice guideline. J Clin Oncol 37:1-21.
4. Schiodt M, Otto S, Fedele S, et al (2019). Workshop of European task force on medication-related osteonecrosis of the jaw-Current challenges. Oral Dis 25:1815-1821
5. Nicolatou-Galitis, O, Schiodt M, Mendes RA, et al (2019a). Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol 127:117-135. Doi:10.1016/j.oooo.2018.09.008.
6. Nicolatou-Galitis O, Kouri M, Papadopoulou E, et al (2019b). Osteonecrosis of the jaw related to non-antiresorptive medications: A systematic review. Support Care Cancer 27:383-394.
7. Fusco V, et al (2022). One changing and challenging scenario: the treatment of cancer patients with bone metastasis by bisphosphonates and denosumab, the cost-benefit evaluation of different options, and the risk of medication-related osteonecrosis of he jaw (MRONJ). Supportive Care in Cancer, doi.org/10.1007/s00520-022-06982-y.
8. Van Cann T, Loyson T, Verbiest A, et al (2017). Incidence of medication-related osteonecrosis of the jaw in patients treated with both bone resorptive inhibitors and vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. Support Care Cancer DOI 10.1007/s00520-017-3903-5
9. Fusco V, Santini D, Campisi G, et al (2020). Comment on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline Summary. JCO Oncol Pract 16:142-145, doi: 10.1200/JOP.19.00645.
10. Yarom N, Abdalla-Aslan R, Migliorati C, et al (2025). MASCC/ISOO clinical Practice Statement: imaging and clinical laboratory tests in the diagnosis and management of medication-related osteonecrosis of the jaw. Support Care Cancer 33:852.
11. Ristow O, et al (2021b). Diagnostic accuracy comparing OPG and CBCT in the detection of non-vital bone changes before tooth extractions in patients with antiresorptive intake. Oral Diseases, 2021:00:1-11, 7 October 2021.
12. Galiti D, Karayianni A, Tsiklakis K, Psyrri A. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ. Review and recent advances. FCO 13, 2022, 38–47.
13. Otto S, et al (2021). Infection as an important factor in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ). Medicina 57:463.

14. Otto S, Troltzsch M, Jambrovic V, et al (2015). Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A triger for BRONJ development? J Cranio-Maxillo-Facial Surgery 43, 847-854.

15. Nicolatou-Galitis O, Razis E, Galiti D, et al (2015). Periodontal disease preceding osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients receiving antiresorptives alone or combined with targeted therapies: repsot of 5 cases and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol, 120, 699-706.

16. Otto S, Pautke C, Van den Wyngaert T, et al (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: Prevention, diagnosis and management in patients with cancer and bone metastases. Cancer Treatment Reviews 69:177-187.

17. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Vardas E, et al (2020) Alveolar bone histological necrosis observed prior to extractions in patients, who receive bone-targeting agents. Oral Dis 26: 955-966.

18. Soutome S, Otsuru M, Hayashida, S, et al. (2021) Realtionship between tooth extraction and deveiopment of medication-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Scietific Reports, 11:17226.

19. Ristow O, et al (2021a). Wound closure and alveoloplasty after preventive tooth extractions in patients with antiresorptive intake-A randomized pilot study. Oral Diseases 27:532-546.

20. Kwoen MJ, Park JH, Kim KS, et al (2023). Association between periodontal disease, tooth extraction, and medication-related osteonecrosis of the jaw in women receiving bisphosphonates: A national cohort-based study. J Periodontology, 94:98-107.

21. Mauceri R, Coppini M, Attanasio M, et al (2023). MRONJ in breast cancer patients under boen modifying agents for cancer treatment-induced bone loss (CTBL): a multi-hospital-based case series. BMC Oral Health, 23, 71.

22. Owosho AA, Liang STY, Sax AZ, et al (2018). Medication-related osteonecrosis of the jaw: An update on the Memorial Sloan Kettering cancer center experience and the role of premedication dental evaluation in prevention. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 125:440-445. doi: 10.1016/j.oooo.2018.02.003.

23. Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, et al (2018). A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. Support Care Cancer 26: 1905-1915, Doi:10.1007/s00520-017-4003-2.

24. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, et al (2019). Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. J Craniomaxillofac Surg 47(3):491-499.

25. Tenore, G., Mohsen, A., Rossi, A., F., et al (2020). Does medication-related osteonecrosis of the jaw influence the quality of life of cancer patients? Biomedicines, 8, 95.

26. Winter, A., Schulz, S.M., Schmitter, M., et al (2022). Oral-health quality of life in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective clinical study. International Journal of Environmental Research and Public Health, 19, 11709.

27. Bissinger, O, Greiser, J, Maier, E, et al (2025). How does medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) influence the health-related quality of life after surgery?, BMC Oral Health, 25:951.

28. Polyakov, K, A, Popova, S, V, Shamanaeva, L, S., et al. (2021). Assessment of quality of life in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw following reconstructive and restorative surgery. Applied Sciences 2021, 11, 11950.

29. Oteri G, De Ponte FS, Runci M, et al (2018). Oral-Health-Related Quality of Life After Surgical Treatment of Osteonecrosis of the Jaws. J Craniofac Surg. 2018, 29:403-408.

30. Moll, S., Mueller, S., Meier, et al (2021). Patients' quality of life improves after surgical intervention of stage III medication-related osteonecrosis of the jaw. Oral Maxillofac Surg, 2021, 25: 359–366.

31. Ruckschlob T, Smielowski M, Moratin J, et al (2023). Comparing the influence of surgical and conservative therapy on quality of life in patients with early-stage medication-related osteonecrosis of the jaw-A longitudinal prospective study.

32. Mauceri R., Arduini S., Coppini M, et al (2024). Drug assumption and awareness about adverse drug reactions. The right to know. The case of the bone-modyfing agents: a systematic review. Front Oral Health, 2024, 5.1441601. System. Review osteoporosis and cancer patients, doi 103389/front 1441601.

33. Abdullateef Al, A, Alhareky, M. (2020). Awareness among patient at risk of developing medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) – A primary prevention strategy. Saudi Pharmaceutical Journal, 28, 771-778.

27. ΟΓΚΟΙ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΩΣ ΠΡΟΕΛΕΥΣΗΣ (Tumor Agnostic)

1. ***Ασθενείς με NTRK fusion*** (ανίχνευση με FISH, NGS, PCR) :

Larotrectinib 100 mg, PO, δις ημερησίως

Entrectinib 600 mg, PO, μία φορά

Repotrectinib 160 mg/ημέρα για 14 μέρες, 160 mg BID στη συνέχεια

2. ***Ασθενείς με MSI-H, dMMR*** (ανίχνευση με IHC, NGS, PCR) *(εγκρίσεις από τον FDA)*

Pembrolizumab

200 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες

ή 400 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

Dostarlimab-gxly

500 mg IV, κάθε 3 εβδομάδες για τις 4 πρώτες δόσεις και έπειτα 1000 mg IV, κάθε 6 εβδομάδες

Μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές επιλογές

3. ***Ασθενείς με TMB-H*** (>10mut/Mb, ανίχνευση με NGS), *(έγκριση από τον FDA)*

Pembrolizumab

200 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 21 ημέρες

ή 400 mg, IV, ημέρα 1, κάθε 42 ημέρες

Εναλλακτική επιλογή χορήγησης Pembrolizumab: υποδορίως 395 mg κάθε 3 εβδομάδες (χορήγηση σε 1 λεπτό) ή 790 mg κάθε 6 εβδομάδες (χορήγηση σε 2 λεπτά)

4. ***Ασθενείς με RET Fusion*** (ανίχνευση με NGS):

Selpercatinib Εάν ΣΒ < 50 kg: 120 mg PO, δις ημερησίως

Εάν ΣΒ >50 kg: 160 mg PO, δις ημερησίως

5. ***Ασθενείς με HER2 IHC +3***

Trastuzumab deruxtecan 5.4 mg/kg, IV, ημέρα 1,

Κάθε 21 ημέρες

6. ***Για ασθενείς με BRAF V600E μεταλλάξεις*** *(έγκριση από τον FDA)*

μετά από αποτυχία προηγούμενης θεραπείας και εφόσον δεν υπάρχουν ικανοποιητικές εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές

Dabrafenib + Trametinib

Dabrafenib 150 mg PO δις ημερησίως

Trametinib 2 mg PO μία φορά ημερησίως

Σημείωση. *Θα πρέπει επίσης να γίνει αναφορά στον αυξανόμενο αριθμό εγκρίσεων σε μία σειρά όγκων που το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η παρουσία βιοδεικτών, όπως για παράδειγμα MSI-H/MMR-D, είτε η ανίχνευση γενετικών μεταλλαγών, όπως για παράδειγμα στο γονίδιο BRAF (μελάνωμα, καρκίνος παχέος εντέρου, θυρεοειδούς, Erdheim-Chester ιστιοκυττάρωση), ή στα γονίδια του ομόλογου ανασυνδυασμού (καρκίνος ωοθηκών, μαστού, παγκρέατος, προστάτη) για τις αντίστοιχες θεραπείες, όπως η ανοσοθεραπεία (pembrolizumab, nivolumab, nivolumab/ipilimumab, dostarlimab), οι αναστολείς BRAF (vemurafenib, dabrafenib, encorafenib με ή χωρίς αναστολείς MEK cobimentinib, trametinib, binimetinib), οι αναστολείς PARP (olaparib, niraparib, talazoparib, rucaparib, iniparib), και ούτω καθεξής. Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα παραπάνω εντοπίζονται στα επιμέρους κεφάλαια.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. N Engl J Med. 2015;372(26):2509. Epub 2015 May 30
2. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site - When a Biomarker Defines the Indication. N Engl J Med. 2017 Oct 12;377(15):1409-1412. doi: 10.1056/NEJMp1709968.
3. André T, Berton D, Curigliano G, et al. Antitumor Activity and Safety of Dostarlimab Monotherapy in Patients With Mismatch Repair Deficient Solid Tumors: A Non-randomized Controlled Trial. JAMA Netw Open. 2023 Nov 1;6(11):e2341165. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.41165.
4. A. Drilon, T.W. Laetsch, S. Kummar et al. Efficacy of Larotrectinib in TRK-fusion-positive cancers in adults and children. N Engl J Med. 2018 Feb 22; 378(8): 731–739.
5. Hong DS, DuBois SG, Kummar S,et al. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. Lancet Oncol. 2020 Feb 24. pii: S1470-2045(19)30856-3. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3
6. Rolfo CD, De Braud FG, Doebele RC, et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients (pts) with NTRK-fusion positive (NTRK-fp) solid tumors: an updated integrated analysis. Journal Clinical Oncol.2020;38(suppl15):3605. doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.3605
7. Updated Efficacy And Safety Data Of Entrectinib In Patients With Locally Advanced/Metastatic Ntrk Fusion-Positive (Fp) Solid Tumours. Esmo 2023, 666p, Shun Lu Et Al
8. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6
9. Ami Vijay Desai, Giles W. Robinson, Ellen M. Basu, et al. Updated entrectinib data in children and adolescents with recurrent or refractory solid tumors, including primary CNS tumors. Journal of Clinical Oncology 2020 38:15_suppl, 107-107
10. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol. 2020;21(10):1353. Epub 2020 Sep 10
11. Vivek Subbiah, Jorgen Wolf, Bhavana Konda, et al. Tumour-agnostic efficacy and safety of selpercatinib in patients with RET fusion-positive solid tumours other than lung or thyroid tumours (LIBRETTO-001): a phase 1/2, open-label, basket trial PMID: 36108661 DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1, doi: 10.1016/S1470-2045(22)00541-1. Epub 2022 Sep 12. Clinical Trial Lancet Oncol. 2022 Oct;23(10):1261-1273.

12. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients With HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. J Clin Oncol. 2024 Jan 1;42(1):47-58. PMID: 37870536; PMCID: PMC10730032.

13. Salama AKS, Wang V, Macrae ER, et al. Phase II Study of Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With *BRAF*^{V600E}Mutations: Updated Results From NCI-MATCH ECOG-ACRIN Trial (EAY131) Subprotocol H. JCO Precis Oncol. 2026 Jan;10:e2500338. doi: 10.1200/PO-25-00338.

14. Besse B, Lin JJ, Bazhenova L, Goto K, et al. Repotrectinib in NTRK fusion-positive advanced solid tumors: a phase 1/2 trial. Nat Med. 2026 Feb;32(2):682-689. doi: 10.1038/s41591-025-04079-7.

28. ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Ανακουφιστική Φροντίδα ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization, 2014) ως «μια προσέγγιση που αποσκοπεί στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που αντιμετωπίζουν προβλήματα σχετιζόμενα με νόσο απειλητική για τη ζωή, καθώς και των οικογενειών τους, μέσω της πρόληψης και της ανακούφισης του υποφέρειν. Αυτό επιτυγχάνεται με την έγκαιρη αναγνώριση, τη διεξοδική αξιολόγηση και τη βέλτιστη αντιμετώπιση του πόνου και άλλων σωματικών, ψυχοκοινωνικών και πνευματικών συμπτωμάτων».

<u>Η Ανακουφιστική Φροντίδα:</u>

- Παρέχει ανακούφιση από τον πόνο και άλλα επιβαρυντικά συμπτώματα, ανεξαρτήτως αιτιολογίας.
- Επικυρώνει τη ζωή και αντιμετωπίζει τον θάνατο ως φυσιολογική και αναπόφευκτη διεργασία.
- Δεν αποσκοπεί στην επίσπευση ούτε στην καθυστέρηση του θανάτου.
- Ενσωματώνει τις ψυχολογικές, κοινωνικές και πνευματικές διαστάσεις της φροντίδας του ασθενούς.
- Διασφαλίζει την ύπαρξη ολοκληρωμένου συστήματος υποστήριξης με στόχο τη διατήρηση της μέγιστης δυνατής λειτουργικότητας και αυτονομίας του ασθενούς.
- Παρέχει υποστήριξη στην οικογένεια του ασθενούς, προκειμένου να αντιμετωπίσει τις προκλήσεις της νόσου, της φροντίδας και της διαδικασίας του πένθους.
- Υιοθετεί ολιστική και διεπιστημονική προσέγγιση, λαμβάνοντας υπόψη τις βιοϊατρικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και πνευματικές ανάγκες των ασθενών και των οικογενειών τους, συμπεριλαμβανομένης της παροχής ψυχοκοινωνικής και συμβουλευτικής υποστήριξης κατά τη διάρκεια και μετά το τέλος της ζωής.
- Στοχεύει στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και ενδέχεται να συμβάλλει θετικά στην έκβαση της νόσου μέσω της ανακούφισης του στρες και της προαγωγής της ευεξίας.
- Πρέπει να εφαρμόζεται έγκαιρα, παράλληλα με θεραπείες που στοχεύουν στην παράταση της ζωής (π.χ. χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία ή στοχευμένες θεραπείες), και να υποστηρίζεται από τεκμηριωμένη επιστημονική έρευνα που αποσκοπεί στην καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση των πολύπλοκων συμπτωμάτων και επιπλοκών της νόσου.

Σημείωση 1. *Η ανακουφιστική φροντίδα θα πρέπει να ενσωματώνεται στην κλινική πορεία όλων των ογκολογικών ασθενών, ανεξαρτήτως σταδίου της νόσου, και να επεκτείνεται στην οικογένειά τους.*

Σημείωση 2. *Η ογκολογική ομάδα οφείλει να εντάσσει την ανακουφιστική φροντίδα ως αναπόσπαστο τμήμα της συνολικής θεραπευτικής στρατηγικής, μέσω εξατομικευμένης, ασθενοκεντρικής προσέγγισης που λαμβάνει υπόψη τις ανάγκες, τις αξίες και τις προτεραιότητες του ασθενούς.*

Σημείωση 3. *Οι ανάγκες των ογκολογικών ασθενών σε θέματα ανακουφιστικής φροντίδας πρέπει να αξιολογούνται συστηματικά και επαναλαμβανόμενα σε κάθε επαφή με την ογκολογική ομάδα, με στόχο τη δυναμική προσαρμογή του θεραπευτικού σχεδίου*

Α. ΔΥΣΠΝΟΙΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΤΕΛΙΚΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

Ο ευρέως χρησιμοποιούμενος και διεθνώς αποδεκτός ορισμός της δύσπνοιας από την Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (American Thoracic Society) περιγράφει τη δύσπνοια ως «υποκειμενική εμπειρία δυσάρεστης αίσθησης αναπνοής, η οποία μπορεί να ποικίλλει σε βαρύτητα. Η εμπειρία αυτή αποτελεί μια σύνθετη αλληλεπίδραση φυσιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών και περιβαλλοντικών παραγόντων και μπορεί να προκαλέσει δευτερογενείς φυσιολογικές και συμπεριφορικές αντιδράσεις».
Η συχνότητα εμφάνισης δύσπνοιας στο τελικό στάδιο της νόσου ανέρχεται περίπου στο 53,4%, με υψηλότερα ποσοστά σε καρκίνο του πνεύμονα, όγκους του μεσοθωρακίου και του υπεζωκότα (74,3%).

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η μη φαρμακολογική αντιμετώπιση αποτελεί βασικό και ασφαλές συμπλήρωμα της φαρμακευτικής αγωγής στη δύσπνοια ασθενών με προχωρημένη ή τελικού σταδίου νόσο.
Συνιστώνται:

- Η χρήση φορητού ανεμιστήρα με κατευθυνόμενη ροή αέρα στο πρόσωπο
- Η εφαρμογή τεχνικών ελεγχόμενης αναπνοής (π.χ. pursed-lip breathing, diaphragmatic breathing)
- Η εκμάθηση στάσεων ανακούφισης (π.χ. καθιστή θέση με ελαφρά κλίση προς τα εμπρός, στήριξη των άνω άκρων).

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η θεμελιώδης αρχή στην αντιμετώπιση της δύσπνοιας τελικού σταδίου είναι η κατάλληλη χορήγηση οπιοειδών, με στόχο τη βελτιστοποίηση της ανακούφισης χωρίς πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια, όπου ενδέχεται να απαιτείται προσαρμογή της δόσης (πίνακας 1) ή επιλογή εναλλακτικού οπιοειδούς (πίνακας 2).

Σε ορθή (“lege artis”) χρήση των οπιοειδών για τη δύσπνοια στο τελικό στάδιο, δεν υπάρχουν ενδείξεις καταστολής του αναπνευστικού κέντρου.

Πίνακας 1. Χειρισμός δοσολογίας οπιοειδών ανάλογα με το βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας

Βαθμός νεφρικής ανεπάρκειας	***Χειρισμός οπιοειδών***
Ήπια – μέτρια: GFR 30 – 89 ml/min	– Αναλόγως του οπιοειδούς, μείωση της δόσης ή συχνότητας χορήγησης – Στενή παρακολούθηση μεταβολών στη νεφρική λειτουργία, ή έγκαιρη αλλαγή τάξεως οπιοειδούς σε ταχέως επιδεινούμενη ΟΝΑ – Προσοχή! Η GFR μπορεί να είναι ακόμα χαμηλότερη σε συνυπάρχουσα καχεξία, υποπρωτεϊναιμία, οιδήματα
Προχωρημένη – τελική: GFR <30 ml/min	– Κατά προτίμηση χορήγηση ταχέως δρώσας υδρομορφόνης ή φαντανύλης/ βουπρενορφίνης

	– Ιδιαίτερη προσοχή στη χορήγηση βραδείας αποδέσμευσης και διαδερμικών σκευασμάτων

Πίνακας 2. Επίδραση οπιοειδών στη νεφρική λειτουργία και συστάσεις για ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια

Οπιούχο	***Ενεργοί, νεφρικώς αποβαλλόμενοι μεταβολίτες***	***Απομακρύνεται με την αιμοδιάλυση***	***Ασφαλές και αποτελεσματικό σε αιμοκαθαιρόμενους***
Μορφίνη	Ναι	Ναι	Να αποφεύγεται όσο γίνεται
Υδρομορφόνη	(Ναι)	Ναι	Ναι, με προσοχή
Οξυκωδόνη	Ναι	(Ναι)	Άγνωστο
Φεντανύλη	Οχι	Όχι	Ναι, με προσοχή
Βουπρενορφίνη	(Ναι)	Όχι	Ναι, με προσοχή

Δεν είναι εύκολο να προταθεί εξ αρχής συγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα, καθώς αυτό εξαρτάται από το είδος του οπιοειδούς, την προϋπάρχουσα ή μη λήψη οπιοειδών, καθώς και από τη νεφρική και ηπατική λειτουργία του ασθενούς. Ως γενικός κανόνας, σε ασθενείς που δεν έχουν προηγουμένως λάβει οπιοειδή και εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις, η αρχική δόση μορφίνης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 2,5 mg παρεντερικά ή το ισοδύναμο 1–2,5 mg από του στόματος (p.o.). Σε εμμένουσα συμπτωματολογία, μπορεί να επαναληφθεί η χορήγηση μετά από μία ώρα, ενώ σε μη ικανοποιητική ανταπόκριση στην αρχική δόση, συνιστάται αύξηση της δόσης κατά 30–50%.

Οι βενζοδιαζεπίνες έχουν ένδειξη στη δύσπνοια τελικού σταδίου όταν δεν έχει επιτευχθεί επαρκής έλεγχος με οπιοειδή. Μπορούν επίσης να συνδυαστούν με οπιοειδή σε ασθενείς με ιδιαιτέρως προχωρημένη νόσο ή στο τελικό στάδιο ζωής. Σε ανθεκτική συμπτωματολογία, μπορεί να εφαρμοστεί συνδυαστική αγωγή οπιοειδών και βενζοδιαζεπινών μέσω συνεχούς έγχυσης (κατά προτίμηση υποδόριας) ή ως συνδυασμός διαδερμικού επιθέματος με βενζοδιαζεπίνη. Σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει οπιοειδή στο παρελθόν, πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην πρόληψη οπιοειδο-επαγόμενης ναυτίας, μέσω χορήγησης μετοκλοπραμίδης ή αλοπεριδίνης.

Επιπλέον, off-label μπορεί να χρησιμοποιηθούν κορτικοστεροειδή (ιδίως δεξαμεθαζόνη), τα οποία ενδέχεται να προσφέρουν ανακούφιση σε επιλεγμένες περιπτώσεις.

Η χορήγηση οξυγόνου δεν ενδείκνυται σε ασθενείς χωρίς υποξυγοναιμία, καθώς δεν έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την υποκειμενική αίσθηση δύσπνοιας.

Β. ΚΑΡΚΙΝΙΚΟΣ ΠΟΝΟΣ

Παθοφυσιολογικά, ο καρκινικός πόνος διακρίνεται σε δύο κύριους τύπους: αισθητικό και νευροπαθητικό.

Ο αισθητικός πόνος προκύπτει από ενεργοποίηση των υποδοχέων του πόνου (νοσιυποδοχέων), με ακέραιη νευρική δομή, και υποδιαιρείται περαιτέρω σε:

- Σωματικό πόνο, ο οποίος είναι εντοπισμένος, συνεχής ή παροξυσμικός, και σχετίζεται με βλάβη οστών, μαλακών μορίων ή δέρματος.
- Σπλαχνικό πόνο, ο οποίος είναι αμβλύς, διάχυτος και συχνά αντανακλάται σε απομακρυσμένες περιοχές, προερχόμενος από εσωτερικά όργανα.

Αντίθετα, ο νευροπαθητικός πόνος οφείλεται σε βλάβη ή δυσλειτουργία του περιφερικού ή/και του κεντρικού νευρικού συστήματος, και συχνά περιγράφεται από τον ασθενή ως καύσος, ηλεκτρική εκκένωση ή υπερευαισθησία.

Η επιλογή της αναλγητικής αγωγής πρέπει να βασίζεται στη σωστή αναγνώριση του τύπου του πόνου, λαμβάνοντας υπόψη τόσο τη φυσιοπαθολογία όσο και την υποκειμενική ένταση των συμπτωμάτων.

Σύμφωνα με την αναλγητική κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ), η αντιμετώπιση του καρκινικού πόνου καθοδηγείται από την ένταση του πόνου και την προοδευτική κλιμάκωση της φαρμακοθεραπείας, από μη οπιοειδή αναλγητικά έως ισχυρά οπιοειδή, με ή χωρίς επικουρικά φάρμακα.

ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΗ ΚΛΙΜΑΚΑ ΠΟΥ



Η επιλογή του οπιοειδούς εξαρτάται από την ένταση του πόνου, καθώς και από την ύπαρξη νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Σε νεφρική ανεπάρκεια, προτιμώνται η φεντανύλη, η υδρομορφόνη και η βουπρενορφίνη, λόγω μειωμένου κινδύνου συσσώρευσης ενεργών μεταβολιτών. Σε ηπατική ανεπάρκεια, αντενδείκνυται η χρήση οξυκωδόνης και λεβομεθαδόνης, ενώ η μορφίνη μπορεί να χορηγείται με επιμήκυνση του μεσοδιαστήματος χορήγησης.

Τα μη οπιοειδή αναλγητικά μπορούν να συνδυάζονται τόσο με ασθενή όσο και με ισχυρά οπιοειδή, όπως περιγράφεται στην αναλγητική κλίμακα του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας. Ο συνδυασμός όμως ασθενών με ισχυρά οπιοειδή αντενδείκνυται, καθώς τα ασθενή οπιοειδή (κωδεΐνη, τραμαδόλη, τιλιδίνη) εμφανίζουν ανώτατο όριο ημερήσιας δόσης (π.χ. τραμαδόλη 400 mg/ημέρα), πέραν του οποίου δεν παρατηρείται περαιτέρω αναλγητική δράση, ενώ αυξάνεται η πιθανότητα ανεπιθύμητων ενεργειών. Πριν την κλιμάκωση της οπιοειδούς αγωγής, κρίνεται σκόπιμο να εξεταστεί εάν το μη οπιοειδές αναλγητικό χορηγείται σε επαρκή δοσολογία και με τη σωστή συχνότητα.

Η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (ΜΣΑΦ) πρέπει να γίνεται με προσοχή και μόνο αφού έχει επιτευχθεί ικανοποιητική δόση του βασικού (baseline) οπιοειδούς, λόγω του αυξημένου κινδύνου νεφροτοξικότητας, γαστρεντερικής αιμορραγίας και καρδιαγγειακών επιπλοκών σε ασθενείς με προχωρημένη κακοήθεια.

Με την έναρξη χορήγησης οπιοειδών πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στην πιθανή ανάπτυξη δυσκοιλιότητας, ναυτίας/εμέτου, καθώς και παραισθησιών ή μείωσης του επιπέδου συνείδησης. Σε ασθενείς υπό αγωγή με ισχυρά οπιοειδή, συνιστάται προληπτική συγχορήγηση οσμωτικών υπακτικών (π.χ. λακτουλόζη, πολυαιθυλενογλυκόλη).

Για την αντιμετώπιση του παροξυσμικού καρκινικού πόνου, προτείνεται η χορήγηση οπιοειδούς βραχείας αποδέσμευσης και ταχείας δράσης, κατά προτίμηση με την ίδια φαρμακευτική ουσία του βασικού οπιοειδούς, σε δόση ίση με το 1/6–1/10 της συνολικής ημερήσιας δόσης.

Η προσέγγιση αυτή ενδείκνυται σε ασθενείς που λαμβάνουν:

- τουλάχιστον 60 mg μορφίνης από του στόματος ημερησίως
- τουλάχιστον 25 μικρογραμμάρια/ώρα διαδερμικής φεντανύλης
- τουλάχιστον 30 mg οξυκωδόνης ημερησίως
- τουλάχιστον 8 mg υδρομορφόνης από του στόματος ημερησίως

ή ισοδύναμη δοσολογία αναλγητικού κάποιου άλλου οπιοειδούς για διάστημα μίας εβδομάδας ή και περισσότερο. Εάν ξεπεραστεί το ισοδύναμο της συνολικής ημερήσιας δοσολογίας, θα πρέπει να αυξηθεί η δόση του βασικού (baseline) οπιοειδούς.

Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν αλλάζει η οδός χορήγησης των οπιοειδών. Η μετάβαση από την από του στόματος (p.o.) οδό σε υποδόρια (s.c.) ή ενδοφλέβια (i.v.) γίνεται με αρχική χορήγηση του 30% της αντίστοιχης p.o. δόσης, με σταδιακή τιτλοποίηση ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

	Αναλγητική σχέση	***Βαθμός σύστασης***
PO μορφίνη σε PO οξυκωδόνη	1,5 : 1	Ισχυρός
PO μορφίνη σε βουπρενορφίνη TTS	75 : 1	Ασθενής
PO μορφίνη σε φεντανύλη TTS	100 : 1	Ισχυρός

Γ. ΤΕΛΙΚΗ ΦΑΣΗ

Για να εκτιμηθεί κατά πόσον η τελική φάση ενός ασθενούς με μη ιάσιμο καρκίνο έχει αρχίσει, μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ακόλουθα κλινικά κριτήρια (αφού έχουν αποκλειστεί πιθανά αναστρέψιμα αίτια):

- Αλλαγές στο πρότυπο αναπνοής (π.χ. αναπνοή Cheyne–Stokes, ρόγχος).
- Μεταβολές στη συναισθηματική κατάσταση και στο επίπεδο συνείδησης.
- Μείωση της παραγωγής ούρων κάτω από 100 ml/24h.
- Μη ψηλαφητός σφυγμός της κερκιδικής αρτηρίας.
- Αυξανόμενη αδυναμία και σημαντική επιδείνωση της γενικής κατάστασης.
- Αλλαγές στο χρώμα και στη θερμοκρασία του δέρματος, σύγχυση, απώλεια ενδιαφέροντος για λήψη τροφής και υγρών.
- Κλινική διαίσθηση των επαγγελματιών υγείας που συμμετέχουν στη φροντίδα του ασθενούς

Η διαδικασία του θανάτου δεν πρέπει να επιταχύνεται ούτε να παρατείνεται τεχνητά. Το επίκεντρο της φροντίδας πρέπει να παραμένει ο ασθενής, ενώ η φροντίδα πρέπει να εστιάζει τόσο στον ετοιμοθάνατο όσο και στους οικείους του, λαμβάνοντας υπόψη τις σωματικές, ψυχολογικές, κοινωνικές και πνευματικές διαστάσεις της εμπειρίας του θανάτου και τις προσωπικές επιθυμίες του ασθενούς. Σε ασθενείς που δεν μπορούν πλέον να επικοινωνήσουν προφορικά ή μόνο σε περιορισμένο βαθμό, απαιτείται προσεκτική παρατήρηση των εκφράσεων του προσώπου, των χειρονομιών, της αναπνοής, του μυϊκού τόνου, της βλεμματικής επαφής και των κινητικών προτύπων, με στόχο την ερμηνεία των μη λεκτικών εκφράσεων δυσφορίας από την ομάδα φροντίδας.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ

- Οι μετρήσεις αρτηριακής πίεσης, σφυγμού, αναπνευστικού ρυθμού, γλυκόζης, κορεσμού οξυγόνου και θερμοκρασίας σώματος πρέπει να διακόπτονται εφόσον δεν συμβάλλουν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων.
- Ορισμένα φάρμακα που ήταν χρήσιμα σε προηγούμενα στάδια της νόσου μπορούν να διακοπούν στην τελική φάση. Αυτά περιλαμβάνουν: αντιβιοτικά, αντικαταθλιπτικά, αντιπηκτικά, αντινεοπλασματικές θεραπείες, διουρητικά, ινσουλίνες, καρδιακά φάρμακα, κορτικοστεροειδή, καθαρτικά, οξυγόνο ή παράγωγα αίματος.
- Φάρμακα εκλογής: εκείνα που συμβάλλουν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής κατά την τελική φάση, δηλαδή: οπιοειδή, αντιψυχωσικά, βενζοδιαζεπίνες και αντιχολινεργικά.
- Όπου είναι εφικτό, προτιμάται η από του στόματος χορήγηση φαρμάκων.
- Σύγχυση / ανησυχία: αντιμετώπιση με αλοπεριδίνη ή βενζοδιαζεπίνες.
- Ρόγχος: περιορισμός χορήγησης υγρών, ημικαθιστή ή πλάγια θέση, αποφυγή συχνών αναρροφήσεων, χορήγηση αντιχολινεργικών .
- Ξηροστομία: τακτική εφύγρανση στοματικής κοιλότητας, χρήση παγάκια ή κομματάκια κατεψυγμένου ανανά για ενυδάτωση και ανακούφιση.

- Η **ανακουφιστική καταστολή** θα πρέπει να εφαρμόζεται μόνο από ιατρούς και νοσηλευτές με εμπειρία και επάρκεια στην ανακουφιστική φροντίδα, και μόνο όταν η αντιμετώπιση βαρέων και βασανιστικών συμπτωμάτων δεν είναι δυνατή με άλλες θεραπευτικές παρεμβάσεις.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AWMF-Leitlinien-Register 128/001OL, Atemnot, 08/2019
2. AWMF-Leitlinien-Register 128/001OL, Tumorschmerz, 08/2019
3. AWMF-Leitlinien-Register 128/001OL, Sterbephase, 08/2019
4. C.Ostgathe, R. Rolke, R. Sabatowksi, B. Maier, Palliativmedizin 1000 Fragen, Thieme, 2018
5. WHO, Palliative care. Geneva, 2007
6. Reddy, S.K., et al., Characteristics and correlates of dyspnea in patients with advanced cancer. J PalliatMed, 2009. 12(1): p. 29-36.
7. Parshall, M.B., et al., An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. Am J RespirCrit Care Med, 2012. 185(4): p. 435-52. 88.
8. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. Am J RespirCrit Care Med, 1999. 159(1): p. 321-40.
9. Caraceni, A., A. Pigni, and C. Brunelli, Is oral morphine still the first choice opioid for moderate to severe cancer pain? A systematic review within the European Palliative Care Research Collaborative guidelines project. Palliat Med, 2011. 25(5): p. 402-9.
10. Corli, O., et al., Are strong opioids equally effective and safe in the treatment of chronic cancer pain? A multicenter randomized phase IV 'real life' trial on the variability of response to opioids. AnnOncol., 2016. 27(6): p. 1107-15.
11. Papavasiliou, E.E., S. Payne, and S. Brearley, Current debates on end-of-life sedation: an international expert elicitation study. SupportCareCancer, 2014.
12. G.B. Crawford, T. Dzierżanowski, K. Hauser et al., ESMO Clinical and practice guidelines: supportive and palliative care, 2021

Δ. ΝΑΥΤΙΑ - ΕΜΕΤΟΣ

Η ναυτία και ο έμετος αποτελούν συχνά συμπτώματα σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο, ανεξάρτητα από την έκθεση σε χημειοθεραπεία. Περίπου το 60% των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο αναφέρουν ναυτία και το 30% αναφέρουν επεισόδια εμέτου.

ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΙΕΜΕΤΙΚΩΝ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

- Οι ανταγωνιστές 5-HT_3 (όπως **ονδανσετρόνη, γρανισετρόνη, παλονοσετρόνη**) αποτελούν φάρμακα εκλογής για τη θεραπεία της οξείας ναυτίας και του εμέτου που σχετίζονται με χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.
- Για την καθυστερημένη ναυτία και τον έμετο σχετιζόμενους με χημειοθεραπεία ή χημειοακτινοθεραπεία, ενδείκνυνται οι **ανταγωνιστές 5-HT_3, η μετοκλοπραμίδη και η δεξαμεθαζόνη.**
- Οι ανταγωνιστές NK_1 (π.χ. **απρεπιτάντη, φοσαπρεπιτάντη**) είναι χρήσιμοι σε χημειοθεραπευτικά σχήματα υψηλής εμετογόνου δράσης.
- Τα κορτικοστεροειδή (ιδίως η **δεξαμεθαζόνη**) είναι αποτελεσματικά τόσο στην οξεία όσο και στην καθυστερημένη φάση της ναυτίας και του εμέτου.
- Η λεβομεπρομαζίνη (**levomepromazine**) είναι αντιεμετικό ευρέος φάσματος, κατάλληλο για ναυτία πολυπαραγοντικής αιτιολογίας σε προχωρημένο καρκίνο.

ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΥ

- Εκτίμηση του κινδύνου εμφάνισης συμπτωμάτων και επιλογή κατάλληλων αντιεμετικών με βάση την αιτιολογία.
- Σύσταση για τακτική και επαρκή λήψη των αντιεμετικών, σύμφωνα με το προτεινόμενο δοσολογικό σχήμα.
- Πρακτικά μέτρα: αποφυγή έντονων οσμών, μικρά και συχνά γεύματα, διατήρηση καλής στοματικής υγιεινής, ήρεμο περιβάλλον, αποφυγή αλκοόλ.
- Αρχική αντιμετώπιση με ένα αντιεμετικό φάρμακο, επιλεγμένο βάσει της εικαζόμενης αιτίας.
- Χρήση κάθε αντιεμετικού στη μέγιστη ανεκτή δόση πριν την αλλαγή ή προσθήκη άλλου φαρμάκου.
- Οποιοδήποτε πρόσθετο αντιεμετικό πρέπει να έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από το αρχικό.
- Σε ναυτία ή έμετο πολυπαραγοντικής αιτιολογίας, προτιμάται η χρήση αντιεμετικών ευρέος φάσματος (π.χ. λεβομεπρομαζίνη) ή κατάλληλων συνδυασμών.
- Μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις: βελονισμός, τεχνικές χαλάρωσης, διατροφική υποστήριξη και ψυχολογική παρέμβαση, όπου ενδείκνυται.

Κατηγορίες αντιεμετικών φαρμάκων

- **Ανταγωνιστές 5-HT_3**: ονδανσετρόνη (ondansetron), γρανισετρόνη (granisetron), παλονοσετρόνη (palonosetron)

- **Ανταγωνιστές NK_1**: απρεπιτάντη (aprepitant), φοσαπρεπιτάντη (fosaprepitant)
- **Κορτικοστεροειδή**: δεξαμεθαζόνη (dexamethasone)
- **Ανταγωνιστές υποδοχέων ντοπαμίνης**: αλοπεριδίνη (haloperidol), προκινητικά (μετοκλοπραμίδη, δομπεριδόνη)
- **Ελάσσονα ηρεμιστικά / άτυπα αντιψυχωσικά**: λοραζεπάμη (lorazepam), ολανζαπίνη (olanzapine)

Ε. ΔΥΣΚΟΙΛΙΟΤΗΤΑ

Η δυσκοιλιότητα αποτελεί συχνό σύμπτωμα σε ασθενείς με προχωρημένη κακοήθη νόσο και μπορεί να επηρεάσει σημαντικά την ποιότητα ζωής. Η πρόληψη και η έγκαιρη αντιμετώπισή της είναι ζωτικής σημασίας.

ΑΙΤΙΕΣ / ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- Φάρμακα, ιδιαίτερα οπιοειδή, αντιχολινεργικά (π.χ. αντικαταθλιπτικά, αντισπασμωδικά), ονδανσετρόνη.
- Αδράνεια, ακινησία, μυϊκή αδυναμία.
- Αφυδάτωση λόγω μειωμένης πρόσληψης υγρών, εμέτου, πολυουρίας ή πυρετού.
- Μειωμένη πρόσληψη φυτικών ινών στη διατροφή.
- Υπερασβεστιαιμία.
- Συμπίεση του νωτιαίου μυελού ή άλλες νευρολογικές διαταραχές.

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

- Εξετάστε πρώιμα πιθανές αναστρέψιμες αιτίες δυσκοιλιότητας.
- Εφόσον η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, ενθαρρύνετε την κινητοποίηση και την επαρκή πρόσληψη υγρών.
- Χρησιμοποιήστε μαλακτικά καθαρτικά εάν τα κόπρανα είναι σκληρά, και διεγερτικά καθαρτικά εάν τα κόπρανα είναι μαλακά αλλά δεν αποβάλλονται επαρκώς.
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν τακτική οπιοειδή αγωγή χρειάζονται πρώιμη προφυλακτική χορήγηση καθαρτικών. Η διαδερμική χορήγηση οπιοειδών σχετίζεται με μικρότερο κίνδυνο δυσκοιλιότητας.
- Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων οπιοειδών (π.χ. μεθυλναλτρεξόνη, ναλοξέγολη) προορίζονται για ανθεκτικές περιπτώσεις δυσκοιλιότητας που δεν ανταποκρίνονται στη συνήθη καθαρτική αγωγή.
- Σε ανθεκτική οπιοειδο-επαγόμενη δυσκοιλιότητα (OIC), ενδείκνυται η χρήση περιφερικά δρώντων ανταγωνιστών των μ-υποδοχέων οπιοειδών (PAMORAs), όπως μεθυλναλτρεξόνη, ναλοξέγολη ή νάλντεμεδίνη, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις (π.χ. υποψία απόφραξης εντέρου). Οι PAMORAs δρουν περιφερικά, χωρίς να επηρεάζουν την αναλγητική δράση των οπιοειδών, και θεωρούνται θεραπεία εκλογής σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε συμβατικά καθαρτικά.

Διεγερτικά καθαρτικά	• Bisacodyl • Senna ***Προσεκτική χρήση εάν υπάρχει πιθανότητα εντερικής απόφραξης***
Μαλακτικά κοπράνων	• Sodium docusate • Liquid paraffin
Ωσμωτικά καθαρτικά	• Macrogol • Lactulose

ΣΤ. ΚΑΚΟΗΘΗΣ ΕΝΤΕΡΙΚΗ ΑΠΟΦΡΑΞΗ

Η κακοήθης εντερική απόφραξη αποτελεί συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με προχωρημένους ενδοκοιλιακούς όγκους, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου (≈10%) και ο καρκίνος των ωοθηκών (≈25%).
Το σημείο απόφραξης εντοπίζεται:

- στο λεπτό έντερο σε ποσοστό περίπου 50%,
- στο παχύ έντερο σε ποσοστό 30%,
- και στα δύο σε ποσοστό 20% των περιπτώσεων.

Η εντερική απόφραξη μπορεί να είναι αναστρέψιμη σε ορισμένους ασθενείς στα αρχικά στάδια. Ωστόσο, η προηγούμενη ακτινοθεραπεία, η πολλαπλού επιπέδου απόφραξη του λεπτού εντέρου, η γενικευμένη μεταστατική νόσος και η σοβαρή καχεξία αποτελούν δυσμενείς προγνωστικούς παράγοντες και συνιστούν αντένδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η χορήγηση φαρμάκων θα πρέπει, όπου είναι δυνατόν, να γίνεται με εναλλακτικές οδούς, όπως υποδόρια, διαδερμικά, ορθικά ή υπογλώσσια, ώστε να διασφαλίζεται η απορρόφηση και η συμμόρφωση του ασθενούς.

Κορτικοστεροειδή

Δεξαμεθαζόνη (Dexamethasone) 8–16 mg ημερησίως. Εφόσον δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από 5–7 ημέρες ή εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες, η αγωγή πρέπει να διακόπτεται.

Αντιμετώπιση ναυτίας ± εμέτου

- Λειτουργική ή μερική απόφραξη:

Μετοκλοπραμίδη (Metoclopramide) – αντενδείκνυται σε πλήρη απόφραξη. Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση εμφάνισης κολικοειδών πόνων.

- Πλήρης απόφραξη:

Κυκλιζίνη (Cyclizine)
Αλοπεριδίνη (Haloperidol)
Λεβομεπρομαζίνη (Levomepromazine)

Αντιμετώπιση πόνου

Υοσκίνη βουτυλοβρωμίδιο (Hyoscine butylbromide)

Μορφίνη (Morphine sulphate), με προσαρμογή της δόσης ανάλογα με την ένταση του πόνου και το επίπεδο απόφραξης.

Αντιμετώπιση δυσκοιλιότητας

Διακοπή διεγερτικών καθαρτικών (π.χ. senna, bisacodyl).

Χορήγηση μαλακτικών κοπράνων (π.χ. sodium docusate).

Υπόθετα γλυκερίνης, εφόσον δεν υπάρχουν ενδείξεις πλήρους μηχανικής απόφραξης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. NECN Palliative and End of Life Care Symptoms Control Guidelines 2021(Fifth edition). Northern Cancer alliance, UK
2. Guidelines for symptom control. Department of palliative care. The Royal Marsden
3. Molassiotis, A., Aapro, M., Herrstedt, J., Gralla, R., &Roila, F. (2017). MASCC/ESMO Antiemetic Guidelines: Introduction to the 2016 guideline update. *Supportive Care in Cancer*, *25*(1), 267-269.

Ζ. ΚΑΧΕΞΙΑ

Η καχεξία αποτελεί σύνηθες και πολυπαραγοντικό σύμπτωμα των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο.

Χαρακτηρίζεται από ανορεξία και απώλεια σωματικού βάρους λόγω ελάττωσης της μυϊκής μάζας και, ενίοτε, του λιπώδους ιστού (1).

Οδηγεί σε κόπωση, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αυξημένο κίνδυνο φαρμακευτικής τοξικότητας και επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής και στην ολική επιβίωση (2).

Η εκτίμηση της βαρύτητας της καρκινικής καχεξίας μπορεί να γίνει με τη χρήση εξειδικευμένων διαγνωστικών εργαλείων και ταξινομήσεων (3).

Η διαχείριση πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να λαμβάνει υπόψη την πρόγνωση, τη γενική κατάσταση και τους στόχους φροντίδας του ασθενούς (4).

Παράγοντες που επηρεάζουν τη λήψη τροφής — όπως ναυτία, έμετος, δυσφαγία, πόνος και κατάθλιψη — πρέπει να αναγνωρίζονται και να αντιμετωπίζονται έγκαιρα (5).

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΗ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ

Η αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας πρέπει να εστιάζει στη μέγιστη δυνατή από του στόματος πρόσληψη τροφής, προσαρμοσμένη στις επιθυμίες, τις προτιμήσεις και τις συνήθειες του ασθενούς, υπό την καθοδήγηση ειδικού διαιτολόγου (6).

Διατροφικές παρεμβάσεις:

- Μετά από διατροφική αξιολόγηση και συμβουλευτική, μπορεί να εφαρμοστεί υποστηρικτική διατροφή με τροφές υψηλής θερμιδικής και/ή πρωτεϊνικής περιεκτικότητας, εμπλουτισμό των τροφών (με σκευάσματα λίπους ή πρωτεϊνών) και χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής από του στόματος (7).
- Για την πρόληψη του συνδρόμου επανασίτισης, απαιτείται η διόρθωση ηλεκτρολυτικών διαταραχών και η αποκατάσταση του ενδοαγγειακού όγκου πριν από την έναρξη της διατροφικής υποκατάστασης.
- Η θερμιδική χορήγηση πρέπει να αυξάνεται σταδιακά, ξεκινώντας ενδεικτικά από ~1000 kcal/ημέρα.
- Η εντερική σίτιση μέσω σωλήνα και η παρεντερική σίτιση δεν ενδείκνυνται για τη ρουτίνα αντιμετώπιση της καρκινικής καχεξίας.
- Η εντερική σίτιση πρέπει να συνεχίζεται εφόσον ήδη εφαρμόζεται, ενώ βραχέα σχήματα παρεντερικής σίτισης μπορούν να εξεταστούν σε περιπτώσεις δυσαπορρόφησης, όπως σύνδρομο βραχέος εντέρου ή αναστρέψιμη εντερική απόφραξη (8).

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις:

- **Προγεστερονοειδή**: Η μεγεστρόλη (megestrol acetate) και η μεδροξυπρογεστερόνη (medroxyprogesterone acetate) έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες μελέτες ότι αυξάνουν την όρεξη και βελτιώνουν τη θρέψη σε ασθενείς με μη ορμονοεξαρτώμενους όγκους (9).
  Η δράση της μεγεστρόλης είναι δοσοεξαρτώμενη· συστήνεται έναρξη με 160 mg ημερησίως και σταδιακή αύξηση έως 800 mg ημερησίως, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση. Η συνιστώμενη δόση μεδροξυπρογεστερόνης είναι 500 mg δύο φορές ημερησίως. Τα προγεστερονοειδή πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, λόγω του κινδύνου θρομβοεμβολικών επεισοδίων.
- **Κορτικοστεροειδή**: Χρησιμοποιούνται ευρέως για βελτίωση της όρεξης σε ασθενείς με καρκινική καχεξία, αν και δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να τεκμηριώνουν αύξηση σωματικού βάρους (10). Ένα βραχύ σχήμα μπορεί να περιλαμβάνει δεξαμεθαζόνη 4 mg ημερησίως από του στόματος, χωρίς ωστόσο να έχει καθοριστεί ιδανική δόση ή διάρκεια βάσει μελετών.
- **Κανναβινοειδή και κυπροεπταδίνη**: Ενδέχεται να αυξάνουν την όρεξη, ωστόσο δεν υπάρχουν ισχυρά κλινικά δεδομένα που να υποστηρίζουν αύξηση σωματικού βάρους (11,12). Πρέπει να χορηγούνται με προσοχή, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς, λόγω του κινδύνου εμφάνισης παραληρήματος.
- Ολανζαπίνη, ανδρογόνα και αναμορελίνη δεν υποστηρίζονται από επαρκή κλινικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητά τους στην καρκινική καχεξία (13–15).
- Η υποστήριξη της διατροφής με φαρμακευτικά συμπληρώματα (υπερθερμιδικά ή υπερπρωτεϊνούχα) μπορεί να συμβάλει στη σταθεροποίηση του σωματικού βάρους και να βελτιώσει ορισμένες παραμέτρους της ποιότητας ζωής (16).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. J Gastroenterol. 2013 May;48(5):574-94.
2. Eric J. Roeland, Kari Bohlke, Vickie E. Baracos, Eduardo Bruera, Egidio del Fabbro, Suzanne Dixon, Marie Fallon, JørnHerrstedt, Harold Lau, Mary Platek, Hope S. Rugo, Hester H. Schnipper, Thomas J. Smith, Winston Tan, and Charles L. Loprinzi Journal of Clinical Oncology 2020 38:21, 2438-2453
3. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, Strasser F, Thoresen L, Jagoe RT, Chasen M, Lundholm K, Bosaeus I, Fearon KH, Baracos VE. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. J ClinOncol. 2015 Jan 1;33(1):90-9. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894. Epub 2014 Nov 24.
4. Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, Strasser F, Fearon K. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer patients. Aachen, Department of Palliative Medicinen/European Palliative Care Research Collaborative. 2010.
5. Mantovani G, Macciò A, Madeddu C, Serpe R, Massa E, Dessì M, et al. Randomized Phase III Clinical Trial of Five Different Arms of Treatment in 332 Patients with Cancer Cachexia. *Oncologist.* 2010;15(2):200–211.
6. Kumar NB, Kazi A, Smith T, Crocker T, Yu D, Reich RR, et al. Cancer cachexia: traditional therapies and novel molecular mechanism-based approaches to treatment. *Curr Treat Options Oncol.* 2010;11(3–4):107–117.
7. Lee JLC, Leong LP, Lim SL. Nutrition intervention approaches to reduce malnutrition in oncology patients: a systematic review. Support Care Cancer. 2016;24(1):469-480.
8. Lundholm K, Daneryd P, Bosaeus I, et al: Palliative nutritional intervention in addition to cyclooxygenase and erythropoietin treatment for patients with malignant disease: Effects on survival, metabolism, and function. Cancer 100:1967-1977, 2004
9. Argiles JM, Meijsing SH, Pallarés-Trujillo J, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev.* 2000;21(1):83–101.
10. John M. Appetite stimulants. In: Nicholson JR, Hofbauer KG, Anker SD, Inui A, editors. Pharmacotherapy of cachexia. Boca Raton: CRC Press; 2005. p. 291–302.
11. Argiles JM, Meijsing SH, Pallarés-Trujillo J, Guirao X, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev.* 2000;21(1):83–101
12. Hammond S, Erridge S, Mangal N, Pacchetti B, Sodergren MH. The Effect of Cannabis-Based Medicine in the Treatment of Cachexia: A Systematic Review and Meta-Analysis. Cannabis Cannabinoid Res. 2021 Dec;6(6):474-487. doi: 10.1089/can.2021.0048. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34664988; PMCID: PMC8713261.

13. Navari RM, Brenner MC. Treatment of cancer-related anorexia with olanzapine and megestrol acetate: a randomized trial. Support Care Cancer. 2010;18(8):951-956.

14. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, Mailliard JA, Krook JE, Wilwerding MB, Rowland KM Jr, Camoriano JK, Novotny PJ, Christensen BJ. Randomized comparison of megestrol acetate versus dexamethasone versus fluoxymesterone for the treatment of cancer anorexia/cachexia. J ClinOncol. 1999;17(10):3299.

15. Currow D, Temel JS, Abernethy A, Milanowski J, Friend J, Fearon KC. .ROMANA 3: a phase 3 safety extension study of anamorelin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients with cachexia.AnnOncol. 2017;28(8):1949.

16. Baldwin C, Spiro A, Ahern R, Emery PW. Oral nutritional interventions in malnourished patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2012 Mar 7;104(5):371-85

Η. ΚΟΠΩΣΗ

Η κόπωση σχετιζόμενη με τον καρκίνο (Cancer-Related Fatigue, CRF) είναι μια οδυνηρή, επίμονη και υποκειμενική αίσθηση σωματικής, συναισθηματικής ή/και γνωστικής εξάντλησης, που σχετίζεται με τον καρκίνο ή/και τη θεραπεία του και είναι δυσανάλογη προς το επίπεδο της πρόσφατης δραστηριότητας, επηρεάζοντας σημαντικά τη λειτουργικότητα και την ποιότητα ζωής του ασθενούς (1).

Για τη διάγνωση της κόπωσης σχετιζόμενης με τον καρκίνο, πρέπει να πληρούνται τουλάχιστον 6 από τα 11 ειδικά διαγνωστικά κριτήρια, όπως ορίζονται από τη 10η αναθεωρημένη έκδοση του ICD-10 (2).

Παράγοντες που συμβάλλουν στην εμφάνιση κόπωσης σχετιζόμενης με τον καρκίνο περιλαμβάνουν:

- την πρόοδο της νόσου,
- τις παρενέργειες των αντικαρκινικών θεραπειών,
- τον πόνο,
- την αναιμία,
- τις ορμονικές διαταραχές,
- την κατάθλιψη,
- τις διαταραχές ύπνου,
- και τη συννοσηρότητα.

Η αντιμετώπιση αυτών των παραγόντων αποτελεί θεμελιώδες στοιχείο της συνολικής διαχείρισης της κόπωσης.

ΦΥΣΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

Ένα εξατομικευμένο πρόγραμμα φυσικής άσκησης συνιστάται για ασθενείς που δεν παρουσιάζουν καρκινική καχεξία (1). Η καρδιολογική εκτίμηση πριν την έναρξη προγράμματος άσκησης είναι απαραίτητη σε ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου.

Η ήπια έως μέτρια αερόβια άσκηση (π.χ. περπάτημα, ποδήλατο, κολύμβηση) και ασκήσεις ενδυνάμωσης μπορούν να βελτιώσουν τη φυσική κατάσταση, την ψυχολογία και την αίσθηση ευεξίας.

ΑΛΛΕΣ ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Προσεγγίσεις όπως η γιόγκα, ο βελονισμός, η μουσικοθεραπεία και άλλες τεχνικές χαλάρωσης δεν έχουν τεκμηριωμένο όφελος βάσει ισχυρών μελετών, ωστόσο μπορούν να εφαρμοστούν λόγω της σχετικής ασφάλειας και της θετικής επίδρασης τους στην ψυχολογική κατάσταση και στη συνολική εμπειρία του ασθενούς.

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η χρήση ψυχοδιεγερτικών φαρμάκων, όπως μοδαφινίλη (modafinil), αρμοδαφινίλη (armodafinil), μεθυλφαινιδάτη (methylphenidate) και δεξμεθυλφαινιδάτη (dexmethylphenidate), καθώς και

αντικαταθλιπτικών όπως η παροξετίνη (paroxetine), δεν ενδείκνυται ή δεν υποστηρίζεται από επαρκή κλινικά δεδομένα (3,4,5).

Σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο και έντονη κόπωση σχετιζόμενη με τη νόσο, μπορεί να χορηγηθεί **βραχύ σχήμα κορτικοστεροειδών**, π.χ. δεξαμεθαζόνη 4 mg από του στόματος ημερησίως για διάστημα έως 14 ημερών, λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές παρενέργειες της μακροχρόνιας χρήσης (6).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bower JE, Bak K, Berger A, Breitbart W, Escalante CP, Ganz PA, Schnipper HH, Lacchetti C, Ligibel JA, Lyman GH, Ogaily MS, Pirl WF, Jacobsen PB, American Society of Clinical Oncology. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: an American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline adaptation. J Clin Oncol. 2014;32(17):1840. Epub 2014 Apr 14
2. Cella D, Davis K, Breitbart W, Curt G, Fatigue Coalition. Cancer-related fatigue: prevalence of proposed diagnostic criteria in a United States sample of cancer survivors.J Clin Oncol. 2001;19(14):3385.
3. Bruera E, Valero V, Driver L, Shen L, Willey J, Zhang T, Palmer JL . Patient-controlled methylphenidate for cancer fatigue: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. J Clin Oncol. 2006;24(13):2073.
4. Spathis A, Dhillan R, Booden D, Forbes K, Vrotsou K, Fife K. Modafinil for the treatment of fatigue in lung cancer: a pilot study. Palliat Med. 2009;23(4):325.
5. Centeno C, Rojí R, Portela MA, et al Improved cancer-related fatigue in a randomised clinical trial: methylphenidate no better than placebo BMJ Supportive & Palliative Care 2022;12:226-234.
6. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, Okamoto K, Matsumoto Y, Kaneishi K, Odagiri T, Sakurai H, Katayama H, Mori I, Yamada H, Watanabe H, Yokoyama T, Yamaguchi T, Nishi T, Shirado A, Hiramoto S, Watanabe T, Kohara H, Shimoyama S, Aruga E, Baba M, Sumita K, Iwase S. Predictors of Responses to Corticosteroids for Cancer-Related Fatigue in Advanced Cancer Patients: A Multicenter, Prospective, Observational Study. J Pain Symptom Manage. 2016;52(1):64

Θ. ΠΑΡΑΛΗΡΗΜΑ

Οι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο εμφανίζουν παραλήρημα με αυξημένη συχνότητα, ιδίως κατά το τελικό στάδιο της νόσου.

Πολλαπλοί παράγοντες κινδύνου εμφάνισης παραληρήματος έχουν αναγνωριστεί, όπως:

- Μεταστατική νόσος στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ)
- Παρενέργειες των αντικαρκινικών θεραπειών
- Λοιμώξεις
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
- Ηλικία
- Προϋπάρχουσες γνωστικές διαταραχές, κ.ά. (1)

Κάθε δυνητικά αναστρέψιμη αιτία πρέπει να αναγνωρίζεται και να αντιμετωπίζεται έγκαιρα. Φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν παραλήρημα (π.χ. κορτικοστεροειδή, αντιχολινεργικά) θα πρέπει να περιορίζονται ή να διακόπτονται όπου είναι εφικτό.

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Η ψυχολογική υποστήριξη, η ψυχοθεραπεία και οι τεχνικές χαλάρωσης ενδέχεται να έχουν ευεργετική επίδραση στη διαχείριση του άγχους και μπορούν να συμβάλουν προληπτικά στη μείωση της συχνότητας εμφάνισης παραληρήματος (2).

Ο αποπροσανατολισμός μπορεί να περιοριστεί μέσω:

- Διασφάλισης ήρεμου και σταθερού περιβάλλοντος,
- Παρουσίας οικείων προσώπων και αντικειμένων,
- Πρόσβασης σε ρολόι, ημερολόγιο ή άλλα μέσα προσανατολισμού στο χρόνο και στο χώρο (3).

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

- Η **αλοπεριδίνη (Haloperidol)** αποτελεί το φάρμακο εκλογής.
  Χορηγείται από του στόματος, ενδομυϊκά ή ενδοφλεβίως σε αρχική δόση 0,5–1 mg. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί κάθε 45–60 λεπτά, ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση (4).
- Η **λοραζεπάμη (Lorazepam),** σε μεμονωμένη χρήση, έχει συσχετιστεί με επιδείνωση του παραληρήματος σε μελέτες σύγκρισης με την αλοπεριδίνη και τη χλωροπρομαζίνη, ωστόσο φαίνεται να ενισχύει την αποτελεσματικότητα της αλοπεριδίνης όταν χορηγείται συνδυαστικά (5,6).
- Τα άτυπα αντιψυχωσικά, όπως η **αριπιπραζόλη (Aripiprazole), η ολανζαπίνη (Olanzapine) και η ρισπεριδόνη (Risperidone),** μπορούν να αντικαταστήσουν την αλοπεριδίνη, ανάλογα με την ανεκτικότητα και την κλινική ανταπόκριση (7).

- Πρόσφατα δεδομένα (ESMO 2024) έδειξαν ότι ο **συνδυασμός αλοπεριδίνης και λοραζεπάμης** μειώνει σημαντικά τα συμπτώματα διεγερτικού παραληρήματος σε ασθενείς τελικού σταδίου, σε σύγκριση με την αλοπεριδίνη μόνη της (8)
- Σε ανθεκτικό παραλήρημα που προκαλεί έντονη δυσφορία σε ασθενείς στο τέλος της ζωής, μπορεί να εφαρμοστεί **ελεγχόμενη (proportional) καταστολή**, μετά από αξιολόγηση ειδικού ανακουφιστικής φροντίδας ή/και ψυχιάτρου, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες NCCN.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kang JH, Shin SH, Bruera E. Comprehensive approaches to managing delirium in patients with advanced cancer. Cancer Treat Rev 2013; 39: 105–112
2. Scottish Partnership for Palliative Care. Scottish Palliative Care Guidelines – Delirium. Scotland: NHS Scotland, Healthcare Improvement Scotland 2014
3. Lipowski ZJ Delirium (acute confusional states).JAMA. 1987;258(13):1789.
4. Massie MJ, Holland J, Glass E. Delirium in terminally ill cancer patients. Am J Psychiatry 1983; 140:1048 .
5. Breitbart W, Marotta R, Platt MM, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. Am J Psychiatry 1996; 153:231.
6. Hui D, Frisbee-Hume S, Wilson A, et al. Effect of Lorazepam With Haloperidol vs Haloperidol Alone on Agitated Delirium in Patients With Advanced Cancer Receiving Palliative Care: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2017; 318:1047.
7. Boettger S, Jenewein J, Breitbart W. Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. Palliat Support Care. 2015 Aug;13(4):1079-85
8. Hui D. et al., RECORD trial, Ann Oncol 2024;35(Suppl 6):S912. Abstract 1476O.
9. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Palliative Care (Version 1.2026).

29. ΕΜΒΟΛΙΑ

ΒΑΣΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

- Οι ογκολογικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο νόσησης και σοβαρών επιπλοκών από συνήθη παθογόνα που μπορούν να προληφθούν μέσω εμβολιασμού.
- Ο ογκολογικός ασθενής είναι ανοσοκατασταλμένος, σε ποικίλο βαθμό, είτε μέσω λειτουργικών και ανατομικών επιδράσεων του ιδίου του όγκου, είτε, κυρίως, μέσω της τοξικότητας της θεραπευτικής αγωγής (τα περισσότερα σχήματα επάγουν βαθμό ανοσοκαταστολής).
- **Ο ανοσοκατασταλμένος ογκολογικός ασθενής μπορεί να εμβολιαστεί με τα περισσότερα εμβόλια, πλην αυτών που περιέχουν ζώντα εξασθενημένο παθογόνο.**
- Ο βέλτιστος χρονισμός του εμβολιασμού κινείται εκτός του διαστήματος της **θεραπείας (>2 εβδομάδες πριν την έναρξη και >3 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας).** Εναλλακτικά, εμβολιασμός μπορεί να διενεργηθεί και σε συγκεκριμένες ημέρες της θεραπείας, ανάλογα με τον τύπο του όγκου, το είδος του εμβολίου και το είδος της χορηγουμένης αγωγής.
- Ο **ετήσιος εμβολιασμός για γρίπη** οφείλει να στοχεύει σε μέγιστη δυνατή κάλυψη των ασθενών. Η απάντηση στο εμβόλιο της γρίπης μπορεί να είναι περιορισμένη σε ογκολογικούς ασθενείς, καθιστώντας αναγκαία τη διατήρηση των λοιπών μέτρων ατομικής προστασίας. Οι ογκολογικοί ασθενείς άνω των 65 ετών μπορούν να εμβολιαστούν με κάποιο απο τα διαθέσιμα "**ενισχυμένα**" εμβόλια (με ανοσοενισχυτικό ή τετραπλάσιας δόσης), εφόσον ο θεράπων κρίνει ικανοποιητικό το ισοζύγιο οφέλους/παρενεργειών. Τα εμβόλια της γρίπης παραμένουν ασφαλή παρά τους αρχικούς φόβους για ασθενείς υπό αγωγή με checkpoint inhibitors, ενδέχεται μάλιστα να βελτιώνουν την επιβίωση αντίστοιχων ασθενών.
- Η βαρύτητα της διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ογκολογικούς ασθενείς είναι τεράστια (έως και 33 φορές πάνω σε σχέση με το γενικό πληθυσμό). Ο εμβολιασμός με αποτελεσματικά και ασφαλή εμβόλια προλαμβάνει κατά πολύ τη νοσηρότητα και θνητότητα, και βασίζεται πλέον στην άπαξ χορήγηση του **PCV20** (με την κατάλληλη χρονική απόσταση αν έχει προηγηθεί εμβολιασμός με τα PCV13 και/η PPSV23).
- Εμβολιασμός για άλλα παθογόνα εξατομικεύεται, όπως για παράδειγμα σε περίπτωση ασπληνίας (αιμόφιλος και μηνιγγιτιδιόκοκκος), άλλης προϋπάρχουσας παθολογίας (εμβόλια για ηπατίτιδα Α και Β), η σε συνέχεια αναμνηστικού εμβολιασμού του γενικού πληθυσμού (εμβόλια τετάνου).
- Από το 2023 διατίθεται και στην Ελλάδα το νεότερο εμβόλιο για τον **έρπητα ζωστήρα** (Shingrix) που μπορεί να χορηγηθεί και σε ανοσοκατασταλμένους. Το εμβόλιο διατίθεται για κάθε ενήλικο ασθενή με ανοσοκαταστολής (όπως ο ογκολογικός ασθενής), σε δυο δόσεις.
- Από το 2024 επεκτείνεται ηλικιακά η σύσταση για εμβολιασμό των ενηλίκων ασθενών με κακοήθη νεοπλάσματα για τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (**HPV**). Συστήνεται ο εμβολιασμός και στις ηλικίες 18-45 ετών, ανεξαρτήτως φύλου, με 3 δόσεις για περιπτώσεις ανοσοκαταστολής.
- Ο συνεχιζόμενος εμβολιασμός για **SARS-CoV-2** κρίνεται απαραίτητος εφόσον συνεχίζεται η κυκλοφορία του ιού στην κοινότητα, άνευ εποχικότητας. Το μονοδύναμο επικαιροποιημένο εμβόλιο (κατά του στελέχους

XBB.1.5) κυκλοφορεί από τον Οκτώβριο του 2023. Για την περίοδο 2025-2026 κυκλοφορεί το επικαιροποιημένο εμβόλιο **LP.8.1**[1]. Χορηγείται άπαξ αλλά συστήνεται επιπλέον μια επαναληπτική δόση μετά από 6 μήνες σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής.

- Ο ογκολογικός ασθενής απαιτεί τη δημιουργία ενός εμβολιασμένου **περιβάλλοντος**. Ειδικά για παθογόνα για τα οποία δεν μπορεί να εμβολιαστεί ο ίδιος, θα πρέπει να μεγιστοποιηθεί η ανοσιακή κάλυψη του περιβάλλοντός του. Η μέγιστη περιβαλλοντική εμβολιαστική κάλυψη περιλαμβάνει αναπόφευκτα τους υγειονομικούς χώρους (αλλά και κάθε πάροχο φροντίδας ογκολογικών ασθενών).
- Ο επαγγελματίας υγείας οφείλει να πρωτοστατεί στην καταπολέμηση της διστακτικότητας απέναντι στον εμβολιασμό , ειδικά μετά την γιγάντωση της στην εποχή της πανδημίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με αρτιότητα ενημέρωσης, καταπολέμηση της παραπληροφόρησης, και διάχυση των επιστημονικών δεδομένων στον ασθενή και την κοινότητα.

Σημείωση. *Η περιορισμένη γνώση για παραμέτρους των ζητημάτων αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού σε ογκολογικούς ασθενείς οφείλεται εν μέρει στον κατακερματισμό της έρευνας σε πολλές, μικρές, στατιστικά μη σημαντικές μελέτες. Ως εκ τούτου, απαιτούνται πρωτοβουλίες ενοποίησης της έρευνας και συλλογής επιστημονικής πληροφορίας σε διακρατικό επίπεδο, υπό την αιγίδα αντιστοίχων επιστημονικών οργανισμών.*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η συνεχιζόμενη πρόοδος στην αντιμετώπιση των νεοπλασιών συμπαγών οργάνων έχει βελτιώσει την επιβίωση και ταυτόχρονα έχει διευρύνει το πλαίσιο θεραπευτικής και προληπτικής αντιμετώπισης των αντιστοίχων ασθενών, καθώς πέραν της άμεσης αγωγής απέναντι στη νόσο, γίνεται απαραίτητη πλέον και η εναργής φροντίδα για όλες τις άλλες παραμέτρους υγείας των ασθενών, οι οποίες ενδέχεται να έχουν κομβικό ρόλο στη γενικότερη πορεία του ασθενούς. Μια από αυτές τις παραμέτρους είναι η ευαισθησία των ογκολογικών ασθενών σε λοιμώξεις, η οποία ενδέχεται να συνοδεύεται και από δυσχερέστερη πρόγνωση.

Η πρόληψη λοιμώξεων μέσω του εμβολιασμού αποτελεί μια από τις σημαντικότερες κατακτήσεις της δημόσιας υγείας, και η ανάπτυξη εμβολίων αποτελεί έναν ραγδαία εξελισσόμενο ερευνητικό τομέα, τα ευεργετήματα του οποίου επεκτείνονται πέραν της αμιγούς πρόληψης λοιμώξεων και περιλαμβάνουν την πρόληψη νεοπλασιών που επάγονται από λοιμώξεις[2] αλλά και την υπόσχεση για θεραπευτική χρήση στην ογκολογία κάποιων από τις νεότερες μεθόδους ανάπτυξης εμβολίων , όπως τα εμβόλια που αναπτύσσονται με τεχνολογία mRNA.

1. ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗΣ ΚΑΙ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ

Οι ογκολογικοί ασθενείς εμφανίζουν αυξημένη ευαισθησία σε προσβολή από λοιμώξεις, και κυρίως δυσμενέστερη πρόγνωση σε περίπτωση νόσησης, ακόμα και για λοιμώξεις οι οποίες υπό κανονικές συνθήκες δεν θα αποτελούσαν απειλή (ευκαιριακές λοιμώξεις). Όπως θα αναλυθεί στη συνέχεια, μεγάλες επιδημιολογικές μελέτες κατέδειξαν τη σημαντικά αυξημένη νοσηρότητα των ασθενών με συμπαγείς όγκους σε περίπτωση προσβολής τους από γρίπη η πνευμονόκοκκο.

Η σημασία αυτών των επεισοδίων λοίμωξης εκτείνεται πέρα από την άμεση επίδρασή τους στη νοσηρότητα και θνητότητα: κάθε επεισόδιο λοίμωξης μπορεί να καθυστερήσει (συχνά για όχι ευκαταφρόνητο χρονικό διάστημα) το ογκολογικό θεραπευτικό σχήμα, με αρνητικές συνέπειες. Οι επιπτώσεις της ιδίας της λοίμωξης επιπρόσθετα, μπορούν να απορυθμίσουν κρίσιμα οργανικά συστήματα (ελαττώνοντας π.χ. τις εφεδρείες του αναπνευστικού σε μια πνευμονία από γρίπη η πνευμονόκοκκο, ελαττώνοντας τον ουδό της φαρμακευτικής καρδιοτοξικότητας, όπως πιθανώς σε ασθενείς με λοίμωξη από SARS-CoV-2, και επιδρώντας στη γενικότερη ευπάθεια [frailty] των ασθενών).

Σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό , η παρουσία συμπαγούς όγκου αποτελεί μια κατάσταση ανοσοκαταστολης, που μπορεί να επάγεται, λειτουργικά ή ανατομικά από την ίδια τη νεοπλασία, ή να είναι απότοκη των θεραπευτικών παρεμβάσεων. Ορισμένες, και μάλιστα συχνότατες, από αυτές τις λοιμώξεις, μπορούν να προληφθούν μέσω εμβολιασμού .

2. ΑΙΤΙΕΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΜΠΑΓΕΙΣ ΟΓΚΟΥΣ

Η ίδια η παρουσία όγκου, ειδικά σε περιπτώσεις νεοπλασιών σε προχωρημένα στάδια, μπορεί να επιδράσει στη γενικότερη ανοσολογική ετοιμότητα του οργανισμού. Για παράδειγμα, σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, έχει περιγραφεί μια ενίοτε υποκλινική, αύξηση στη συστηματική κυκλοφορία της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών και πρωτεϊνών οξείας φάσεως[3] που μπορούν να δράσουν αρνητικά στην ανοσολογική ετοιμότητα του οργανισμού απέναντι σε μείζονα λοιμώδη ερεθίσματα. Αντίστοιχα, σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, έχει περιγραφεί ανοσολογική απορρύθμιση με αύξηση κατασταλτικών κυττάρων μυελικής προέλευσης (MDSC, myeloid-derived suppressor cells), ρυθμιστικών T-λεμφοκυττάρων, και ανοσοκατασταλτικών κυτταροκινών[4], το ανοσολογικό αυτό προφίλ συσχετίζεται (προάγει η επάγεται; δεν έχει αποσαφηνιστεί) δε με την εμφάνιση εγκεφαλικών μεταστάσεων σε αυτούς τους ασθενείς. Αντίστοιχες, επαγόμενες από τον ίδιο τον όγκο, ανοσοκατασταλτικές οδοί έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς με μελάνωμα[5]. Η λειτουργική ανοσοαπορρύθμιση των ογκολογικών ασθενών μπορεί ενίοτε να αποτελέσει θεραπευτικό στόχο (βλέπε κύτταρα που εκφράζουν τον programmed death-ligand 1 (PD-L1), αλλά και τη γενικότερη πρόοδο στο επίπεδο των ανοσοθεραπειών). Η νεοπλασία τέλος, μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική ανοσοκαταστολή έμμεσα, μέσω της επίδρασης της στη γενική θρέψη του οργανισμού , ή μέσω της προϋπάρχουσας ανοσοκατασταλτικής επίδρασης ορισμένων καταστάσεων που επάγουν το νεόπλασμα (π.χ. το κάπνισμα)[6].

Ο όγκος μπορεί να επάγει ανοσοκαταστολή, άμεσα ή έμμεσα και ανατομικά . Στην πρώτη περίπτωση περιλαμβάνεται η διήθηση του μυελού από κάποια νεοπλάσματα, ενώ στη δεύτερη περιλαμβάνονται ανατομικές διαταραχές που κάνουν ευκολότερη την προσβολή από παθογόνα (ανατομική ανοσοκαταστολή, όπως π.χ. σε περιπτώσεις ρήξης της συνέχειας ανατομικών φραγμών, όπως του δέρματος και των βλεννογόνων).

Η συνηθέστερη όμως επαγωγή ανοσοκαταστολής σε ασθενείς με συμπαγείς νεοπλασίες είναι η φαρμακευτική, απότοκη της ιδίας της αντι-νεοπλασματικής αγωγής.

ΠΩΣ ΟΡΙΖΕΤΑΙ Η ΕΠΑΓΟΜΕΝΗ ΑΠΟ ΤΗΝ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΚΑΙ ΣΕ ΠΟΙΟ ΕΥΡΟΣ;

Ο ορισμός της σοβαρής ανοσοκαταστολής περιλαμβάνει αίτια μη σχετιζόμενα με συμπαγείς όγκους (μη ελεγχόμενη HIV λοίμωξη, μεταμοσχεύσεις, αιματολογικές κακοήθειες, απλαστική αναιμία, συγγενείς ανοσοανεπάρκειες κ.ο.κ.), αλλά και αίτια άμεσου ενδιαφέροντος για την ογκολογία συμπαγών οργάνων[7].

Έτσι, ως σοβαρή ανοσοκαταστολή θεωρείται επίσης:

- κάθε γενικευμένη κακοήθεια,
- κάθε πρόσφατη ακτινοθεραπεία,
- κάθε πρόσφατη αγωγή με checkpoint inhibitors (εξαιτίας πιθανώς και της συμπληρωματικής αγωγής για αποφυγή αυτοάνοσων επιπλοκών τους),
- αλλά και η χρήση συγκεκριμενών φαρμάκων, όπως:
  - κορτικοστεροειδή σε υψηλή δόση (≥20 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή κάθε αντιστοίχου, π.χ. 16 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, για διάστημα ≥2 εβδομάδων)
  - αλκυλιούντες παράγοντες όπως κυκλοφωσφαμίδη
  - αντιμεταβολίτες όπως μεθοτρεξάτη (με την πιθανή εξαίρεση μεμονωμένης χρήσης τους σε μικρές δόσεις)
  - ανοσοκατασταλτικά φάρμακα τύπου everolimus
  - αλλά και κάθε χημικοθεραπευτικός παράγοντας, εφόσον η χρήση των περισσοτέρων έχει συσχετισθεί ιστορικά με ευκαιριακέςς λοιμώξεις και ελλιπή ανοσολογική απάντηση σε εμβολιασμό

Θα πρέπει να εξατομικεύεται, τόσο σε επίπεδο ασθενούς όσο και λοίμωξης, η εκτίμηση κινδύνου εξαιτίας της ανοσοκαταστολης που επάγεται από νεότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται ως ανοσοθεραπείες. Τα φάρμακα αυτά ενίοτε επάγουν στοχευμένη ανοσοκαταστολη και συνεπώς η χρήση τους μπορεί επίσης να θεωρηθεί ως επάγουσα σοβαρή ανοσοκαταστολή, για συγκεκριμένες λοιμώξεις. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ότι η συγχορήγηση ορισμένων φαρμάκων μπορεί να επάγει αθροιστικά σοβαρή ανοσοκαταστολή, ακόμη και αν τα φάρμακα, μεμονωμένα, δεν επάγουν τέτοια. Δεν θεωρείται σημαντική ανοσοκαταστολή η χορήγηση χημειοθεραπείας στο παρελθόν, σε διάστημα **≥3 μηνών,** εφόσον πρόκειται για νόσο που βρίσκεται πλέον σε ύφεση.

3. ΙΔΙΟΜΟΡΦΙΕΣ ΚΑΙ ΣΤΟΧΕΥΣΕΙΣ ΣΤΟΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ

Είναι περιορισμένη η ύπαρξη αποδεικτικών στοιχείων σχετικά με τη χρήση εμβολίων σε ογκολογικούς ασθενείς, επειδή τέτοιοι ασθενείς δεν περιλαμβάνονται συνήθως (σε ικανοποιητικούς αριθμούς τουλάχιστον) σε μελέτες πριν την αδειοδότηση, αλλά και επειδή οι επακόλουθες μελέτες εμφανίζουν τεράστια ετερογένεια: περιλαμβάνουν συχνά ασθενείς τόσο με συμπαγείς όγκους όσο και με αιματολογικές νεοπλασίες, με διαφορετική ενεργότητα και διαφορετικά στάδια νόσου, υπό χημικοθεραπευτική αγωγή και άνευ αγωγής ή και με σημαντική ετερογένεια χημικοθεραπευτικής αγωγής[8], ενώ παραμένει περιορισμένη η γνώση σχετικά με την αλληλεπίδραση των νεότερων θεραπειών με την ανοσοεπαρκή απάντηση σε εμβολιασμό. Πέραν της ετερογένειας του πληθυσμού των μελετών σε ογκολογικούς ασθενείς, οι υπάρχουσες μελέτες παραμένουν μικρού δείγματος και συνεπώς τα συμπεράσματά τους περιορίζονται τόσο από την επίδραση συννοσηροτήτων,

όσο και από τη σπανιότητα κάποιων λοιμώξεων (π.χ. πώς να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα αναμνηστικού αντιτετανικού εμβολιασμού) ή την εποχικότητα άλλων (όπως η γρίπη). Στο πλαίσιο αυτών των μικρών μελετών, καθίσταται αδύναμη και η διάκριση μεταξύ αποτελεσματικότητας του εμβολιασμού στην πρόληψη λοίμωξης και της αποτελεσματικότητας απέναντι σε σοβαρή νόσηση.

Είναι συνεπώς απαραίτητο να ληφθεί κάποια σχετική πρωτοβουλία από επιστημονικές ενώσεις (εθνικές και διακρατικές, π.χ. ESMO) ώστε να ενοποιηθεί η ακανόνιστη και κατατετμημένη πληροφόρηση περί κινδύνων από παθογόνα και προστασίας από τα εμβόλια. Η δημιουργία μιας ευρύτερης πλατφόρμας καταγραφής σχετικών δεδομένων, η προώθηση μεγάλων πολυκεντρικών μελετών και η αποσύνδεση της ανάγκης συλλογής επιστημονικής πληροφορίας από τη χρήση της έρευνας ως όχημα ατομικής ακαδημαϊκής εξέλιξης, θα επιτρέψουν καταρχήν την αρτιότερη και μεγαλύτερης βεβαιότητας επιστημονική πληροφόρηση, και σε δεύτερη φάση την έκδοση κατευθυντηρίων οδηγιών με αδιάσειστη επιστημονική τεκμηρίωση.

4. ΒΑΣΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΣΕ ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

- **Είδη εμβολίων:** Κατά τη διάρκεια ενεργού ανοσοκαταστολής, επιτρέπεται η χρήση εμβολίων με απενεργοποιημένα παθογόνα (που δεν έχουν την ικανότητα να πολλαπλασιαστούν), όπως της γρίπης. Επιτρέπεται επίσης η χρήση αντιγονικών εμβολίων (που περιέχουν τμήμα του παθογόνου, συχνά τεχνητά δημιουργηθέντος), ανασυνδυασμένων εμβολίων (βλέπε π.χ. εμβόλια πνευμονόκοκκου, ενίοτε με την παράλληλη χρήση ανοσοενισχυτικών ουσιών). Τέλος, επιτρέπεται η χορήγηση εμβολίων νεότερης τεχνολογίας (π.χ. mRNA εμβόλια). **ΔΕΝ επιτρέπεται η χρήση εμβολίων με εξασθενημένα ζώντα παθογόνα** (όπως το MMR εμβόλιο ιλαράς – ερυθράς - παρωτίτιδας και το εμβόλιο της ανεμευλογιάς).

- **Χρονισμός:** Κάθε εμβόλιο απενεργοποιημένου παθογόνου ή αντιγονικό, χορηγείται κατά προτίμηση **≥2 εβδομάδες πριν** την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ώστε να υπάρχει χρόνος επαρκούς ανοσολογικής απόκρισης στο εμβόλιο. Κάθε εμβόλιο "ζώντος" εξασθενημένου παθογόνου, όταν κρίνεται απαραίτητη η χορήγησή του, χορηγείται τουλάχιστον ≥4 εβδομάδες πριν την έναρξη ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Μετά την λήξη κάποιας ανοσοκατασταλτικής αγωγής, ο ιδανικός χρόνος για εμβολιασμό **είναι ≥3 μήνες μετά**, διάστημα που μπορεί να παραταθεί σε ≥6 μήνες για συγκεκριμένες στοχευμένες θεραπείες, ΄ να ώστε να επιτευχθεί αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση. Σε περίπτωση χρήσης κορτικοειδών σε δόση ανοσοκαταστολης (≥20 mg πρεδνιζόνης ημερησίως ή κάθε αντιστοίχου, π.χ. 16 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, για διάστημα ≥2 εβδομάδων), προτείνεται εμβολιασμός ≥1 μήνα μετά , για την επίτευξη επαρκούς απάντησης.

Α. ΑΝΑΛΥΤΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΚΑΤΗΓΟΡΙΩΝ ΕΜΒΟΛΙΩΝ ΓΙΑ ΕΝΗΛΙΚΕΣ, ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΟ ΕΘΝΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ 2025-2026

ΕΜΒΟΛΙΟ ΓΡΙΠΗΣ

Η γρίπη είναι η συχνότερη μεταδοτική νόσος του αναπνευστικού συστήματος και οφείλεται στον ιό της γρίπης. Προκαλεί από πολύ ήπια έως πολύ σοβαρή νόσο, ενώ μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο. Τα μικρά παιδιά, οι ηλικιωμένοι και άτομα με χρόνια νοσήματα (συμπεριλαμβανομένων των ογκολογικών

ασθενών) έχουν αυξημένο κίνδυνο νοσηρότητας και θνητότητας. Επιπλέον, στους ογκολογικούς ασθενείς η λοίμωξη με γρίπη μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την απορρύθμιση - καθυστέρηση του χορηγουμένου θεραπευτικού σχήματος. Η συστηματική εφαρμογή μέτρων ατομικής υγιεινής έχει περιορισμένη μόνο αποδοτικότητα και ο πιο αποτελεσματικός τρόπος πρόληψης είναι ο εμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο, η χρήση του οποίου συστήνεται ετησίως σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς, στο άμεσο περιβάλλον τους καθώς και στους θεράποντες ιατρούς.

Στοιχεία από τα τέλη του 20ου αιώνα κατέδειξαν σχεδόν 6πλάσια συχνότητα νοσηλείας από γρίπη σε ογκολογικούς ασθενείς κάτω των 65 ετών σε σχέση με υγιείς κατά τα άλλα ενήλικες 50-64 ετών[10], και 13 φορές μεγαλύτερη θνησιμότητα στους ίδιους πληθυσμούς. Επιδημιολογικά δεδομένα έχουν καταδείξει την αυξημένη ευπάθεια των ογκολογικών ασθενών στη γρίπη με αναφερόμενα ποσοστά θνητότητας σε επίπεδα 9% επί νοσηλευόμενων ασθενών[11]. Σε μεγάλη μελέτη με 648 ασθενείς με συμπαγείς όγκους (και 201 ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες), οι παράγοντες αύξησης της θνητότητας από γρίπη περιλάμβαναν τον καρκίνο του πνεύμονα ή καρκίνους άλλων οργάνων ΠΛΗΝ μαστού και παχέος εντέρου (όπως παγκρέατος, κεφαλής/τραχήλου), αλλά και τη χρήση στεροειδών για >14 ημέρες και το γενικό αριθμό ημερών νοσηλείας το προηγούμενο ετος[12].

Η μελέτη αυτή αποτελεί και μια από τις ενδεικτικότερες αποδείξεις της προστασίας που προσφέρει ο εμβολιασμός, με στατιστικά σημαντική ελάττωση της θνητότητας σε εμβολιασμένους (odds ratio 2,3). Μια αντίστοιχη παλαιότερη μελέτη, μικρότερου δείγματος, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου[13] κατέδειξε επίσης οφέλη του εμβολιασμού τόσο στην εμφάνιση πνευμονίας, όσο και στη θνητότητα, αλλά και στην απρόσκοπτη συνέχιση της ογκολογικής θεραπείας. Η αποτελεσματικότητα του εμβολίου όμως οφείλει να κρίνεται σε ογκολογικούς ασθενείς συγκριτικά και με την αντίστοιχη του γενικού πληθυσμού σε μια συγκεκριμένη εποχή. Για παράδειγμα, μια πρόσφατη Καναδική μελέτη κατέδειξε χαμηλή αποτελεσματικότητα (25% σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους), αλλά σχετικά χαμηλή ενδέχεται να ήταν η αποτελεσματικότητα και στο γενικό πληθυσμό. Παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δεν επηρέασε την έκβαση η ενεργός χημειοθεραπεία[14]. Η Cochrane μετα-ανάλυση[8] που πραγματοποιήθηκε υπογράμμισε την απουσία επαρκών δεδομένων από τις πολλές, μικρές, και διαφορετικών κριτηρίων και πληθυσμών μελέτες, καθώς και το αναπόφευκτο του να μην υπάρξουν μελλοντικά προοπτικές μελέτες με εμβόλιο έναντι placebo (θα ήταν μη ηθικές).

Παρά τα περιορισμένα δεδομένα από την επιδημιολογική παρατήρηση, τα οφέλη του εμβολιασμού για γρίπη σε ογκολογικούς ασθενείς μπορούν να αξιολογηθούν έμμεσα από μελέτες ανοσομετατροπής, με το ποσοστό ορομετατροπής πάνω από ένα όριο αντισωμάτων που είναι κοινώς αποδεκτό ως προστατευτικό. Τέτοιες μελέτες, που συνοψίζονται σε πρόσφατες οδηγίες της Ιταλικής Ογκολογικής Εταιρείας[15], σε μικρά δείγματα ασθενών (9-133 ασθενείς), με ποικίλους όγκους (κυρίως πνεύμονα ή μαστού), κατά κανόνα σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία, κατέδειξαν ανοσολογική απάντηση (είτε τίτλο αιμοσυγκολλητίνης >1:40, είτε τετραπλασιασμό του τίτλου αυτού) σε ποσοστά ευρύτατης διακύμανσης (από 21% έως 89%) [16,17,18,19,20,21,22]. Οι περισσότερες τέτοιες μελέτες, δείχνουν επαρκή ορομετατροπή των ασθενών με συμπαγείς όγκους. Στις μελέτες αυτές, όταν όμως έγινε σύγκριση ανοσομετατροπής με ομάδα ελέγχου υγιών, τα ποσοστά ανοσομετατροπής ήταν

υποδεέστερα στους ογκολογικούς ασθενείς (από 11% έως και 43%). Η Cochrane μετα-ανάλυση κατέδειξε ότι το όποιο όφελος από τον εμβολιασμό ογκολογικών ασθενών για γρίπη, ακόμη και μικρό, υπερβαίνει τους κίνδυνους του εμβολίου και ως εκ τούτου ο εμβολιασμός οφείλει να προτείνεται[8]. Η χρήση νεότερων θεραπευτικών προσεγγίσεων όπως των αναστολέων κινάσης, δεν φαίνεται να επιδρά στην ανοσολογική απάντηση στον εμβολιασμό για γρίπη, όπως κατέδειξε μελέτη σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του νεφρού[23].

Επηρεάζεται η ανοσογονικότητα από την ταυτόχρονη χημειοθεραπεία; Είθισται, με βάση την λογική, να προτείνεται ο εμβολιασμός είτε πριν την έναρξη ενός χημικοθεραπευτικού σχήματος, ή , αν αυτό έχει ήδη ξεκινήσει, στο μέσον του θεραπευτικού κύκλου. Οι υπάρχουσες μελέτες όμως δεν έχουν καταδείξει διαφορά στην ανοσοαπόκριση ανάλογα με το σημείο του θεραπευτικού κύκλου στο οποίο έγινε ο εμβολιασμός. Δεν καταγράφηκε μάλιστα καν αρνητική επίδραση της χημειοθεραπείας στο βαθμό της ανοσοαπόκρισης, όπως πχ στην προαναφερθείσα καναδική μελέτη. Θεωρητικός προβληματισμός έχει υπάρξει και για τη χρήση εμβολίου σε άτομα που λαμβάνουν checkpoint inhibitors, εφόσον ο εμβολιασμός θα επάγει μια Th4 απάντηση ενώ το ζητούμενο της θεραπείας είναι μια Th8 απάντηση. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα (στην ανοσοαπόκριση) των εμβολίων στους συγκεκριμένους ασθενείς έχει καταδειχθεί από πολλές σειρές ενώ σε κάποιες από αυτές παρατηρήθηκε μάλιστα και αυξημένη επιβίωση, στατιστικά σημαντική, των ασθενών που εμβολιάστηκαν, σε σχέση με ανεμβολίαστους, φέρνοντας στο προσκήνιο μια συζήτηση σχετικά με την πιθανή δευτερογενή θεραπευτική αντικαρκινική διάσταση του εμβολιασμού[24]. (Μια αντίστοιχη μελέτη κατέδειξε ότι ο εμβολιασμός για γρίπη σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ελάττωσε τον κίνδυνο μεταγενέστερης εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στα άτομα αυτά[25]).

Ποιο είναι το καλύτερο επομένως διάστημα για να χορηγηθεί το εμβόλιο για τη γρίπη σε ογκολογικούς ασθενείς; Αν δεν είναι εφικτή η χορήγησή του τουλάχιστον 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ογκολογικής αγωγής, το εμβόλιο μπορεί να χορηγηθεί και ενδιάμεσα. Εδώ ποικίλουν τα αποτελέσματα από μικρές μελέτες σχετικά με τον κατάλληλο χρονισμό. Για παράδειγμα, μια μελέτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού έδειξε καλύτερα αποτελέσματα αν το εμβόλιο χορηγηθεί την 4η ημέρα μετά την αγωγή σε σχέση με την 16η ημέρα[26], εύρημα που αναπαρήγαγε και άλλη μελέτη για τον καρκίνο του μαστού[22] με υπεροχή της 5ης ημέρας έναντι της 16ης. Στην τελευταία αυτή μελέτη όμως δεν παρατηρήθηκε διαφοροποίηση της ανοσολογικής απάντησης με την ημέρα, σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μια άλλη μελέτη με ασθενείς με καρκίνο του μαστού η του πνεύμονα, η χορήγηση του εμβολίου είτε την 1η ημέρα της χημειοθεραπείας ή μετά από 11 ημέρες, έδωσε το ίδιο αποτέλεσμα ανοσοαπόκρισης[27].

Συμφώνα με την επιδημιολογική επιτήρηση στην Ελλάδα[28], η δραστηριότητα της εποχικής γρίπης συνήθως αυξάνεται τον Ιανουάριο και κορυφώνεται μέχρι το Μάρτιο, ο χρόνος έναρξης βέβαια του επιδημικού κύματος δεν μπορεί να προβλεφθεί ακριβώς. Με βάση την **ετήσια έκθεση του ΕΟΔΥ** για την περίοδο 2024-2025 ο δείκτης γριπώδους συνδρομής άρχισε να αυξάνεται από τις 11.11.2024 ενώ η μείωση αντίστοιχα ξεκίνησε από τις 03.03.2025. Για την περίοδο 2024-2025 στην κοινότητα κυκλοφόρησαν και οι δυο τύποι γρίπης, Α και Β, **με συνολική υπεροχή του τύπου Α.** Χρονικά προηγήθηκε η κυκλοφορία του τύπου Α, ενώ ο τύπος Β επικράτησε μετά τα μέσα Φεβρουάριου. Οι υπότυποι **Α(Η1)pdm09** και **Α(Η3)** ανιχνεύθηκαν συνολικά σε παρόμοιο βαθμό. Αρχικά επικράτησε ο υπότυπος Α(Η1)pdm09, ενώ απο τον Φεβρουάριο του 2025 ο Α(Η3) στις ανιχνεύσεις στην

κοινότητα. Συνολικά νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ 196 άτομα με επιβεβαιωμένη γρίπη, τα 175 από τα οποία άνηκαν στον τύπο Α και τα 21 στον τύπο Β. 51 στελέχη τύπου Α υποτυποποιήθηκαν, 40 από αυτά βρέθηκε ότι άνηκαν στον υπότυπο A(H1)pdm09 και 11 στον A(H3). Συνολικά καταγράφηκαν 86 θάνατοι από εργαστηριακά επιβεβαιωμένη γρίπη (76 τύπου Α, 10 τύπου Β). **Η πλειοψηφία των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία σε ΜΕΘ ή απεβίωσαν δεν είχαν κάνει το αντιγριπικό εμβόλιο, ενώ ανήκαν σε ομάδα υψηλού κινδύνου,**

Σύμφωνα με την ετήσια έκθεση του ΕΟΔΥ για την περίοδο 2024-2025[28] ο γενετικός χαρακτηρισμός κατέδειξε την κυκλοφορία των υποτύπων **A(H1)pdm09, A(H3) και B/Victoria**. Κάθε χρόνο η σύσταση του εμβολίου τροποποιείται και περιλαμβάνει τα επικαιροποιημένα στελέχη με βάση τις συστάσεις του ΠΟΥ και του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων. Για την περίοδο 2025-2026 αναμένεται ότι ο ιός της γρίπης θα κυκλοφορήσει παράλληλα με τον ιό SARS-CoV-2, πρόβλεψη που εντείνει την ανάγκη για εμβολιασμό των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου με στόχο τη μείωση της πιθανότητας ταυτόχρονης προσβολής και με τους δυο ιούς.

Για την περίοδο 2025-2026 τα αντιγριπικά εμβόλια που κυκλοφορούν στην Ελλάδα είναι τα εξής[29]:

- Τριδύναμο αδρανοποιημένο συμβατικό εμβόλιο παρασκευαζόμενο με επώαση σε ώα ορνίθων (**TIVe**)
- Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο παρασκευαζόμενο σε κυτταροκαλλιέργειες (**TIVc**)
- Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο υψηλής δόσης (**TIV-HD**)
- Τριδύναμο αδρανοποιημένο εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό (**aTIV**)
- Τριδύναμο εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό γρίπης (ρινικό) (**LAIV**)

Το "**συμβατικό**" εμβόλιο της γρίπης είναι τύπου αδρανοποιημένου ιού και για την περίοδο 2025-2026 καλύπτει τρία στελέχη του ιού , δηλαδή τα δυο γνωστά στελέχη γρίπης τύπου Α (H1N1 και H3N2) και ένα στέλεχος γρίπης Β (το Victoria, καθώς το στέλεχος Yamagata που περιλαμβανόταν στα τετραδύναμα ετήσια εμβόλια των τελευταίων ετών έχει εξαφανιστεί την τελευταία τετραετία και η πιθανότητα επανεμφάνισης του φαίνεται αμελητέα) **(Vaxigrip TIV, Influvac**). Από το 2025 κυκλοφορεί στην Ελλάδα και ρινικό εμβόλιο με ζώντα εξασθενημένο ιό γρίπης (**Fluenz**) αλλά με ένδειξη επί του παρόντος μόνο για παιδιά 2-5 ετών. Επιπλέον, λόγω των εξασθενημένων ιών που περιέχει αντενδείκνυται σε άτομα με οποιουδήποτε τύπου ανοσοκαταστολή.

Το εμβόλιο της γρίπης πρέπει να χορηγείται πριν από την έναρξη της περιόδου έξαρσης των κρουσμάτων, αφού χρειάζονται περίπου δυο εβδομάδες για την επίτευξη ανοσολογικής απάντησης. Συνήθως ο εμβολιασμός διενεργείται από τα μέσα Οκτώβριου έως το τέλος Νοεμβρίου, μπορεί όμως να πραγματοποιηθεί εναλλακτικά σε όλη τη διάρκεια της εποχικής γρίπης**. Ο εμβολιασμός περιλαμβάνει μόνο μία δόση ετησίως**.

Η αποτελεσματικότητα των εμβολίων για τη γρίπη, ειδικά απέναντι στη λοίμωξη, είναι δυστυχώς χαμηλή στο γενικό πληθυσμό , με ετήσιες διακυμάνσεις. Οι διακυμάνσεις αυτές συνήθως οφείλονται στο πόσο καλά προσαρμόζεται το εμβόλιο στο στέλεχος H3N2 που τελικά κυκλοφορεί. Είναι κανόνας να μη γίνεται επιτυχής πρόβλεψη, με αποτέλεσμα ελαττωμένη αποτελεσματικότητα απέναντι στη λοίμωξη από το H3N2 στέλεχος της κυκλοφορίας. Οφείλει δε να σημειωθεί ότι τα στελέχη H3N2 είναι αυτά που τις περισσότερες χρονιές προκαλούν το ετήσιο επιδημικό κύμα, και, πιθανώς εξαιτίας και του αποτυχημένου συνταιριάσματος με το

εμβόλιο, προκαλούν και τη μεγαλύτερη νοσηρότητα και θνησιμότητα.

Το Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης Νοσημάτων στην ετήσια επιδημιολογική του έκθεση υπολόγισε ότι η αποτελεσματικότητα του εμβολίου για την περίοδο **2024-2025** στην πρόληψη νόσου ήταν 32-53% στην πρωτοβάθμια φροντίδα και 33-56% σε επίπεδο νοσοκομείου[30]. Η αποτυχία στην πρόβλεψη οφείλεται και σε εγγενή χαρακτηριστικά του ιού, ο οποίος έχει τάση να μεταλλάσσει τα δυο βασικά αντιγόνα του, την αιμοσυγκολλητίνη Η και τη νευραμινιδαση Ν, με αποτέλεσμα ελαττωμένη αναγνώριση από τα αντισώματα που έχει επάγει ο εμβολιασμός. Άλλες φορές η πρόβλεψη μπορεί να είναι άστοχη επειδή διαφορετικό στέλεχος κυκλοφόρησε στο Νότιο Ημισφαίριο το προηγούμενο εξάμηνο (και βάσει του οποίου τυπικά αποφασίζεται η σύσταση του εμβολίου για το Βόρειο Ημισφαίριο) και διαφορετικό στέλεχος κυκλοφόρησε τελικά στο Βόρειο. Τέλος, η ιδια η διαδικασία παραγωγής του εμβολίου, που απαιτεί επώαση του ιού σε αυγά, διαδικασία εργώδης και χρονοβόρα, μπορεί να επιτρέψει μεταλλάξεις του ιού που να αποκλίνουν σημαντικά από τον αρχικό σχεδιασμό.

Θα μπορούσε να βελτιωθεί η ανοσολογική απάντηση των ογκολογικών ασθενών (ή άλλων αντίστοιχα ευπαθών ομάδων) με κάποιον τρόπο; Η μελέτη VACANCE εξέτασε εάν, κάνοντας μια δεύτερη δόση, 3 εβδομάδες μετά, σε ογκολογικούς ασθενείς υπό αγωγή, θα είχαμε καλύτερη ανοσολογική απάντηση και το αποτέλεσμα υπήρξε θεαματικό (αύξηση ανοσομετατροπής από 44% σε 73%). Όμως, επρόκειτο για μελέτη που έγινε με εμβόλιο για το τότε πανδημικό στέλεχος H1N1 και με εμβόλιο που περιείχε ανοσοενισχυτικό[31], οπότε τα συμπεράσματα δεν μπορούν να γενικευθούν. Μια άλλη προσέγγιση θα ήταν η χορήγηση υψηλότερης δόσης εμβολίου, η οποία έχει δοκιμασθεί με ασφάλεια όσον αφορά στις επαγόμενες παρενέργειες και με ενθαρρυντικά αποτελέσματα (για τετραπλάσια δόση εμβολίου) σε ογκολογικούς ασθενείς κάτω των 65 ετών[32]. Ειδικά η τελευταία προσέγγιση, όπως και η ανάπτυξη νεότερων μορφών εμβολίων κατά της γρίπης με διαφορετικές τεχνολογίες, ενδέχεται να αυξήσουν την επαγομένη προστασία στο άμεσο και μεσο-μακροπρόθεσμο μέλλον.

Από την περίοδο 2023-2024 διατίθενται και στην Ελλάδα τα **"ενισχυμένα"** εμβόλια γρίπης με δυο υποκατηγορίες, το **εμβόλιο υψηλής δόσης** (60 mcg αδρανοποιημένου ιού εναντι 15 mcg του κλασσικού) και το **εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό** (15 mcg αδρανοποιημένου ιού μαζί με ανοσοενισχυτικό MF59). Το ενισχυμένο τριδύναμο εμβόλιο υψηλής δόσης (Efluelda) και το εμβόλιο με MF59 (Fluad) έχουν υψηλή ανοσογονικότητα και ενδείκνυνται σε όλους τους ενήλικες από την ηλικία των 65 ετών και άνω καθώς και στους 18-64 ετών σε περίπτωση μεταμόσχευσης συμπαγών οργάνων. **Επί του παρόντος δεν έχει ενταχθεί η κατηγορία των ογκολογικών ασθενών για ηλικίες κάτω των 65 ετών.**

Τα αντιγριπικά εμβόλια έχουν ικανοποιητικό προφίλ ασφάλειας. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών είναι μεγαλύτερη με τα ενισχυμένα σε σχέση με τα κλασσικά αλλά στο σύνολό της είναι χαμηλή. Πέραν των τοπικών η συστηματικών συνηθώς ήπιων αντιδράσεων, σπάνια ενέχεται στην ανάπτυξη συνδρόμου Guillain-Barre (το σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα μετά από νόσηση από γρίπη). Στις αντενδείξεις περιλαμβάνεται ουσιαστικά μόνο η ύπαρξη αλλεργίας έναντι κάποιων από τα συστατικά του. Από την περίοδο 2023-2024 κυκλοφορεί και στην Ελλάδα ένα αδρανοποιημένο εμβόλιο (**Flucelvax** - τριδύναμο για την περίοδο 2025-2026) που παρασκευάζεται σε κυτταροκαλλιέργειες και επομένως μπορεί να χορηγηθεί σε άτομα που έχουν

ιστορικό αναφυλαξίας μετά από έκθεση σε αυγά ή τα προϊόντα τους.

Η χρήση του **εμβολίου με ανοσοενισχυτικό MF59** (**Fluad**) έχει αξιολογηθεί σε σχετική έκθεση του ECDC[33] και πρόσφατη μελέτη επικαιροποίησε τα δεδομένα[34] της βιβλιογραφίας, ειδικά για άτομα άνω των 65 ετών. Αρκετές μελέτες έδειξαν υπεροχή του εμβολίου με ανοσοενισχυτικό σε σχέση με τον μη εμβολιασμό στην πρόληψη νόσου: η αποτελεσματικότητα έφτασε το 60% για στελέχη H1N1, αλλά μόνο το 10% για στελέχη H3N2. Λιγότερες από τις μισές μελέτες έδειξαν υπεροχή του εμβολίου με ανοσοενισχυτικό έναντι του απλού (σημειώνεται ότι οι περισσότερες μελέτες έγιναν συγκρίνοντας τριδύναμα εμβόλια, με ένα στέλεχος γρίπης Β, αυτό όμως δεν αλλάζει την προσαρμογή των δεδομένων στα τετραδύναμα). Η υπεροχή του εμβολίου με ανοσοενισχυτικό ενδέχεται να έχει κλινική σημασία σε συγκεκριμένους πληθυσμούς για τους οποίους είναι σημαντική η αποφυγή βαριάς νόσησης από γρίπη (έχει καταγραφεί αυξημένη κατά 22% προστασία σε σχέση με το απλό εμβόλιο για εμφάνιση πνευμονίας από γρίπη), ή σε συγκεκριμένες συνθήκες όπως δομές φροντίδας ηλικιωμένων (έχει αναφερθεί υπεροχή έναντι του απλού εμβολίου, κατά 22%, στην πρόληψη συρροών). Σε γενικότερες συνθήκες, η υπεροχή του έναντι του απλού εμβολίου μπορεί να είναι μόνο στα επίπεδα του 13%.

Η ασφάλεια του εμβολίου με ανοσοενισχυτικό έχει εκτιμηθεί από την προαναφερθείσα μελέτη του ECDC: αναμένονται στατιστικά περισσότερες τοπικές αντιδράσεις, όπως πόνος, και περισσότερες συστηματικές αντιδράσεις όπως πυρετός, ρίγη, και κόπωση, ενώ είναι ελάχιστες οι αναφορές σοβαρών ανεπιθύμητων συμβαμάτων που μπορεί να σχετίζονται με το συγκεκριμένο εμβολιασμό (ένα μεμονωμένο περιστατικό πιθανά σχετιζόμενου συνδρόμου Guillain-Barre, που αποτελεί έτσι κι αλλιώς πιθανή σπάνια παρενέργεια και των απλών αντιγριπικών εμβολίων και της ίδιας της νόσησης με γρίπη). Σε πρόσφατη πολυεθνική μελέτη με τετραδύναμο εμβόλιο με ανοσοενισχυτικό , μόνο το 6,2% των ασθενών ανέφερε ανάγκη χρήσης αναλγητικού για κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια[35]. Εφόσον οι παρενέργειες είναι κυρίως τοπικές, δεν αναμένονται ιδιαίτεροι κίνδυνοι σε άτομα με εύθραυστη υγεία (frail), άτομα που αναμένεται να ωφεληθούν περισσότερο από την όποια αυξημένη προστασία αυτό μπορεί να επάγει. Για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκε στην Ιταλία το **1997**, και στην τετραδύναμη μορφή του είναι εγκεκριμένο σε Ευρώπη και ΗΠΑ από το **2020**. Το ανοσοενισχυτικό μόριο ήταν το πρώτο νέο ανοσοενισχυτικό που εγκρίθηκε μετα από 70 ολόκληρα χρόνια, και έχει στη βάση του το σκουαλένιο, φυσική λιπώδη ουσία (συστατικό του σμήγματος μεταξύ άλλων καθώς και ενδιάμεσο προϊόν στη σύνθεση χοληστερόλης). Δρα αυξάνοντας το εύρος και την ένταση της ανοσοαπόκρισης (οπότε θεωρητικά θα είναι εν μέρει αποτελεσματικότερο ΚΑΙ στις χρονιές που υπάρχει αστοχία στην επιλογή του στελέχους H3N2). Η ασφάλεια του σκουαλενίου είναι αναμφισβήτητη, εφόσον πρόκειται για μια ουσία που παράγεται σε ποσότητα άνω του 1 γραμμαρίου ημερησίως από το ανθρώπινο ήπαρ, ενώ 50-200 mg ημερησίως προσλαμβάνονται και με την δίαιτα. Βιομηχανικά προέρχεται από καρχαριοειδή (80% των ελαιών του ήπατός τους είναι σκουαλένιο) και χρησιμοποιείται κυρίως σε καλλυντικά[36]. Κάθε ανησυχία για την ασφάλειά του συνεπώς δεν έχει βάση. Το ίδιο ισχύει και για τους δυο επιφανειοδραστικούς παράγοντες που περιέχονται στο MF59 μαζί με το σκουαλένιο, τους Tween 80 και Span 85, φυτικής προέλευσης και εκτεταμένης χρήσης σε άλλα προϊόντα. Τέλος, όσον αφορά στην ασφάλεια του ανοσοενισχυτικού, πρέπει να σημειωθεί ότι το συγκεκριμένο είχε χρησιμοποιηθεί σε εμβόλια κατά την πανδημία του H1N1 το 2009, με πάνω από 36 εκατομμύρια δόσεις στην Ευρώπη και κανένα σήμα ανησυχίας στην φαρμακοεπαγρύπνηση.

Αντίστοιχα δεδομένα υπάρχουν από τη χρήση **του εμβολίου υψηλής δόσης** (Efluelda). Η προαναφερθείσα έκθεση του ECDC περιλαμβάνει μια σχετική μελέτη που δείχνει ανωτερότητα αποτελεσματικότητας απέναντι στα συνήθη εμβόλια, αλλά και μελέτη όπου ο εμβολιασμός δεν ήταν αποτελεσματικός, ακόμη και με εμβόλιο υψηλής δόσης, σε περιπτώσεις που υπήρχε ασυμφωνία με το στέλεχος H3N2 που κυκλοφορούσε στην κοινότητα. Θεωρητικά, μπορεί κανείς να πει ότι στο σημείο αυτό ο συγκεκριμένος τύπος εμβολίου υπολείπεται αυτού με ανοσοενισχυτικό, καθώς όπως ήδη αναφέρθηκε, το τελευταίο επάγει μεσώ του ανοσοενισχυτικού και αύξηση του ανοσιακού εύρους και αρα περισσότερη διασταυρουμένη ανοσία. Περισσότερα δεδομένα υπάρχουν σχετικά με την ασφάλεια του συγκεκριμένου εμβολίου: παρατηρούνται στατιστικά σημαντικά περισσότερες τοπικές αντιδράσεις (πέραν του πόνου περιλαμβάνονται οίδημα και σκληρία) καθώς και συστηματικές αντιδράσεις όπως πυρετός, κόπωση, κεφαλαλγία, όμως η ένταση αυτών των αντιδράσεων είναι κατά κανόνα από ήπια έως μέτρια. Οι ελάχιστες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν δυνητικά συσχετισθεί με το συγκεκριμένο τύπο εμβολίου περιλαμβάνουν μεμονωμένα περιστατικά νευροπάθειας μικρών ινών και οξείας διάχυτης εγκεφαλομυελίτιδας. Ενδέχεται βέβαια σε ασθενείς με εύθραυστη γενική κατάσταση, οι συστηματικές αντιδράσεις αμφοτέρων των νέων εμβολίων να έχουν μεγαλύτερη βαρύτητα, ακόμη και αν αυτοί ακριβώς οι ασθενείς είναι που χρήζουν της μεγαλύτερης προστασίας που επάγει το συγκεκριμένο εμβόλιο. Ο θεράπων ογκολόγος είναι ο πλέον αρμόδιος να κρίνει την ισορροπία μεταξύ οφέλους και ευθραυστότητας και να προτείνει το κοινό ή το "ενισχυμένο" εμβόλιο γρίπης στους ασθενείςς του.

Πρόσφατη ανασκόπηση επιδίωξε να συγκρίνει τα δύο "ενισχυμένα" εμβόλια[37]. Η μελέτη κατέδειξε ότι σε γενικές γραμμές η αποτελεσματικότητά τους είναι παρόμοια, και η όποια υπεροχή του ενός έναντι του άλλου σε κάποια μελέτη εξαρτάται από το σχεδιασμό , τις παραμέτρους αποτελεσματικότητας που εκτιμήθηκαν (πώς ορίστηκε π.χ. μια γριπώδης συνδρομή ή πώς τεκμηριώθηκε μια συσχέτιση με εξω-αναπνευστικές παραμέτρους). Μελέτες ανεξάρτητες από τη φαρμακοβιομηχανία έδειξαν οριακή ανωτερότητα των δυο ενισχυμένων εμβολίων σε σχέση με τα κοινά εμβόλια γρίπης, και χονδρική ισοδυναμία μεταξύ τους. Μελέτες που υποστηρίχθηκαν από τη φαρμακοβιομηχανία έδωσαν περισσότερο θεαματικά αποτελέσματα, τόσο απέναντι στα κοινά εμβόλια όσο και έναντι του εκάστοτε έτερου ενισχυμένου**. Θα πρέπει εδώ να σημειωθεί ότι το ελληνικό πλαίσιο συνταγογράφησης δεν διαχωρίζει τα δύο ενισχυμένα εμβόλια:** ανεξάρτητα αν ο θεράπων συνταγογραφήσει αυτό που περιέχει ανοσοενισχυτικό ή το τετραπλάσιας δόσης, ο φαρμακοποιός που εκτελεί τη συνταγή έχει το δικαίωμα να επιλέξει ο ίδιος, ποιο από τα δυο θα χορηγήσει.

<u>Ασφάλεια του εμβολίου της γρίπης σε άτομα που λαμβάνουν αγωγή με PD-1 ή PD-L1 inhibitors</u>

Τα τελευταία χρόνια υπήρξε προβληματισμός για τη χρήση του αντιγριπικού εμβολίου σε ασθενείς που λαμβάνουν κάποιες από τις νεότερες ογκολογικές θεραπείες, τύπου checkpoint inhibitors, και συγκεκριμένα PD-1 η PD-L1 inhibitors. Μια Ελβετική μελέτη παρατήρησε ότι σε ασθενείς που λάμβαναν PD-1 inhibitors[38] σημειώθηκε μια δυσανάλογα υψηλή επίπτωση επιπλοκών ανοσολογικής φύσεως μετά τον εποχικό εμβολιασμό για γρίπη, με ποσοστό εμφάνισης τέτοιων επιπλοκών >50%, και σχεδόν τις μισές αυτών των επιπλοκών να κατατάσσονται ως σοβαρές. Οι ερευνητές θεώρησαν ότι ο εμβολιασμός μπορεί να λειτούργησε ως αντιγονική

πυροδότηση αυτών των ανοσολογικών φαινομένων και υπήρξε γενικότερος προβληματισμός για την ασφάλεια του εμβολίου σε τέτοιους ασθενείς. Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της ασφάλειας του εμβολίου της γρίπης σε άτομα που λαμβάνουν checkpoint inhibitors[39] , συνθέτοντας τα αποτελέσματα από δέκα σχετικές μελέτες, κατέληξε στο ότι η επίπτωση τέτοιων σοβαρών ανοσολογικών φαινομένων ήταν μικρότερη, κοντά στο 7,5% (με συνολική επίπτωση 28,9%). Μια πολύ πρόσφατη μελέτη από τον Καναδά σε πολύ μεγάλο αριθμό ασθενών (1133) υπό αγωγή με checkpoint inhibitors συνέκρινε το διάστημα 6 εβδομάδων μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό με το διάστημα πριν αυτόν αλλά και το απώτερο διάστημα, έως και 2 έτη (ή την διακοπή των checkpoint inhibitors) και κατέληξε ότι δεν υπήρχε αρνητική επίδραση ή μη αναμενομένη παρενέργεια από τον εμβολιασμό, που να οδηγήσει στην ανάγκη επισκέψεως στα επείγοντα νοσοκομείου ή σε νοσηλεία[40]. Κατά τα άλλα, παρατηρήθηκε επαρκής ανοσομετατροπής στις περισσότερες από αυτές τις μελέτες, ενώ μια νεότερη μελέτη κατέδειξε και βελτίωση της επιβίωσης σε εμβολιασμένους ασθενείς υπό αγωγή με PD-1 inhibitors σε σχέση με αντίστοιχους ανεμβολίαστους[41]. Τα πρόσφατα ανακοινωθέντα αποτελέσματα της INVIDIa-2, που εκτίμησε την επίδραση του αντιγριπικού εμβολιασμού σε σχεδόν 1000 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο που λάμβαναν immune checkpoint inhibitors, έδειξαν ότι ο εμβολιασμός συσχετίσθηκε ευεργετικά τόσο με τη συνολική επιβίωση (27 μήνες έναντι 20,9 των ανεμβολίαστων), όσο και με το διάστημα ελεύθερο εξέλιξης της νόσου (12,5 μήνες έναντι 9,6), καθώς και με την ανταπόκριση στην ογκολογική αγωγή (74,7% έναντι 66,5%)[24]. **Ως εκ τούτου, ο εμβολιασμός των ογκολογικών ασθενών που βρίσκονται υπό αγωγή με PD-1/ PD-L1 inhibitors, συνεχίζει να προτείνεται από τους αρμόδιους φορείς.**

Ιδιαίτερη σημασία λοιπόν πρέπει να δοθεί στον αντιγριπικό εμβολιασμό, ενώ η σημασία του θεράποντος ογκολόγους στην καταπολέμηση των δισταγμών των ασθενών σχετικά με τον εμβολιασμό για την γρίπη αναδείχθηκε σε μελέτη από το Ισραήλ[41], όπου η σύσταση για εμβολιασμό από τον θεράποντα ογκολόγο δεκαπλασίασε την πιθανότητα εμβολιασμού για γρίπη. Διαχρονικά τα ποσοστά εμβολιασμού παραμένουν χαμηλά τόσο στις ΗΠΑ όσο και στην Ευρώπη. Ιδιαίτερη σημασία επίσης έχει ο εμβολιασμός του περιβάλλοντος του ασθενούς, ο οποίος τεκμηριωμένα ελαττώνει την πιθανότητα να μολυνθεί ο ίδιος ο ασθενής[42]. Ο εμβολιασμός του περιβάλλοντος προβλέπεται και αποζημιώνεται από την ελληνική πολιτεία και πρέπει να υπογραμμίζεται η αναγκαιότητά του στους συγγενείς και φροντιστές κάθε ογκολογικού ασθενή.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΠΝΕΥΜΟΝΟΚΟΚΚΟΥ ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟ (PCV20)

Ο πνευμονόκοκκος, Streptococcus pneumoniae, αποτελεί το συνηθέστερο μικροβιακό αίτιο πνευμονίας και μηνιγγίτιδας των ενηλικών, καθώς και ένα μείζον αίτιο μικροβιαιμίας και θνητότητας. Ειδικά σε ογκολογικούς και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η επίδραση του είναι δυσανάλογα βαρύτερη: η συχνότητα διηθητικής πνευμονοκοκκικής νόσου (με απομόνωση του παθογόνου από το αίμα ή άλλη, φυσιολογικά στείρα, περιοχή) υπολογίζεται σε 8,8 ανά 100.000 υγιών ενηλίκων, αλλά εκτοξεύεται στο 300,4 ανά 100.000 ογκολογικών ασθενών, σχεδόν 23 φορές πάνω, κι ακόμη περισσότερο για αιματολογικούς ασθενείς)[43]. Μια πρόσφατη Ολλανδική μελέτη κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο ιδιαίτερα για ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα και του παγκρέατος[44]. Η παρουσία συμπαγούς όγκου ήταν ένας από τους μείζονες προγνωστικούς παράγοντες θνητότητας σε πρόσφατη ανάλυση δυο μεγάλων Γαλλικών μελετών κοορτής[45], ενώ μια άλλη πρόσφατη

Ιαπωνική μελέτη κατέδειξε την παρουσία συμπαγούς όγκου ως παράγοντα που αυξάνει κατά 5,3 φορές τον κίνδυνο θανάτου σε διηθητική πνευμονοκοκκική νόσο[46].

Η ανάπτυξη εμβολίων κατά του πνευμονόκοκκου αποτέλεσε μια σημαντική κατάκτηση της δημόσιας υγείας, και η αρχική εφαρμογή του εμβολιασμού στα παιδιά οδήγησε στην ελάττωση του κινδύνου και για τους ογκολογικούς ενήλικες, μέσω ελαττωμένης κυκλοφορίας του πνευμονόκοκκου στην κοινότητα και ελαττωμένης μετάδοσης από παιδιά σε ενήλικες. Πιο συγκεκριμένα, ήδη με την εφαρμογή του παλαιοτέρου εμβολίου PCV7 σε παιδιά, παρατηρήθηκε ελάττωση της επίπτωσης της πνευμονοκοκκικής νόσου σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους κατά 49%, με επιπρόσθετη ελάττωση κατά 38% μετά την εισαγωγή στο πρόγραμμα εμβολιασμού των παιδιών του PCV13, το οποίο έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα τα προηγούμενα χρόνια[47]. Στην Ελλάδα, μέχρι και το 2022 κυκλοφορούσαν δυο ειδη εμβολίου, το **πολυσακχαριδικό PPSV23** που κάλυπτε 23 ορότυπους του Streptococcus pneumoniae αλλά ήταν μικρότερης ανοσογονικής δυναμικής (ως πολυσακχαριδικό), και το συζευγμένο, πρωτεϊνικού οχήματος **PCV13** που κάλυπτε μεν λιγότερους ορότυπους αλλά είχε πολύ μεγαλύτερη ανοσογονική δυναμική[48]. Από το 2023 είναι διαθέσιμο το πλέον εξελιγμένο, **συζευγμένο πρωτεϊνικό PCV20**, το οποίο επιφέρει επιπρόσθετη προστασία απέναντι σε νέους ορότυπους διατηρώντας όλα τα ανοσογονικά πλεονεκτήματα του PCV13.

<u>Το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού για το 2025-2026 συστήνει για όλους τους ενήλικες 65 ετών και άνω[9]:</u>

- **1 δόση PCV20 ΑΠΑΞ**
- Αν έχει προηγηθεί PCV13 συστήνεται 1 δόση PCV20 τουλάχιστον μετά από 1 έτος
- Αν έχει προηγηθεί PPSV23 συστήνεται 1 δόση PCV20 τουλάχιστον μετά από 1 έτος
- Αν έχουν προηγηθεί και τα δύο (PCV13, PPSV23) συστήνεται 1 δόση PCV20 τουλάχιστον μετά από 5 έτη

Σε άτομα ηλικίας **18-64 ετών** συστήνεται η χορήγηση 1 δόσης PCV20 εφόσον ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι παρακάτω: ανοσοκαταστολή (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), διαφυγή ΕΝΥ, κοχλιακό εμφύτευμα, χρόνια καρδιοπάθεια/πνευμονοπάθεια, ΧΝΝ, ΣΔ, αιθυλισμός, βαρείς καπνιστές.

Όσον αφορά στον χρονισμό του εμβολιασμού με PCV20 σε σχέση με την ογκολογική θεραπεία, μπορεί κανείς να βασιστεί στη διαθέσιμη εμπειρία από τη χορήγηση του PCV13: μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα ακόμη και την 1η ημέρα της χημειοθεραπείας (αν δεν έχει γίνει νωρίτερα) όπως παρατηρήθηκε σε μελέτη ασθενών με καρκίνους του γαστρεντερικού υπό επικουρική χημειοθεραπεία[53]. Στην κλινική πράξη εφόσον υπάρχει δυνατότητα συστήνεται ο εμβολιασμός να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 14 ημέρες πριν την έναρξη οποιουδήποτε θεραπευτικού σχήματος.

Αυτή τη στιγμή κυκλοφορεί το 20δύναμο συζευγμένο εμβόλιο (**PREVENAR 20**), αναμένεται όμως η κυκλοφορία 21δύναμου αντίστοιχου εμβολίου με στόχο την προστασία από περισσότερους ορότυπους υπευθύνους για διηθητική πνευμονοκοκκική νόσο. Δεν αναμένονται παρενέργειες, πέραν των συνήθων τοπικών ή συστηματικών αντιδράσεων, και ο εμβολιασμός αντενδείκνυται μόνο σε περιπτώσεις γνώστης αλλεργίας σε κάποιο από τα συστατικά του εμβολίου (περιλαμβανομένης της τοξίνης της διφθερίτιδας, αφού το PCV20

χρησιμοποιεί πρωτεΐνη της διφθερίτιδας ως όχημα).

ΕΜΒΟΛΙΟ ΤΕΤΑΝΟΥ-ΔΙΦΘΕΡΙΤΙΔΑΣ ΚΑΙ ΑΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΟΚΚΥΤΗ (TD/TDAP/TDAP-IPV)

Δεν υπάρχουν, προφανώς, επαρκή στοιχεία για την επίπτωση των συγκεκριμένων νοσημάτων σε ογκολογικούς ασθενείς. Υπάρχει μόνο μια πρόσφατη ανασκόπηση της επίπτωσης του κοκκύτη σε ογκολογικούς ασθενείς, αλλά μόνο οι 8 από τους 27 ανασκοπούμενους ασθενείς ήταν με συμπαγείς όγκους[49], οπότε δεν μπορούν να εξαχθούν επαρκή συμπεράσματα. Στην κυκλοφορία υπάρχουν τρεις μορφές του εμβολίου για ενήλικες: **Tdap** (τετάνου, διφθερίτιδας και ακυτταρικό κοκκύτη), **Tdap-IPV** (τετάνου, διφθερίτιδας, ακυτταρικό κοκκύτη, πολιομυελίτιδας), **Td** (τετάνου, διφθερίτιδας). Σε ενήλικες που έχουν εμβολιαστεί πλήρως προτείνεται μια δοση Tdap η Tdap-IPV μεταξύ 18-25 ετών και ακολούθως Td η Tdap ανά δεκαετία. **Ο αναμνηστικός εμβολιασμός ανά δεκαετία προτείνεται σε όλους τους ενηλίκους** και μπορεί να γίνει με ασφάλεια και σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, ενώ οι παρενέργειες και οι αντενδείξεις είναι οι συνήθεις. Η ανοσογονικότητα του σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

Σε περίπτωση που ασθενής υπό ανοσοκαταστολη εμφανίσει ακόμη και μικρό επιμολυσμένο τραύμα (συμπεριλαμβάνονται δήγματα ζώων, εγκαύματα, κρυοπαγήματα), προτείνεται ο αναμνηστικός εμβολιασμός με Td η Tdap (επί ελλείψεως με Tdap-IPV), με το θεράποντα να κρίνει αν μπορεί να αναβληθεί εφόσον υπήρξε αναμνηστική δόση εντός της τελευταίας 5ετίας η 10ετίας, ανάλογα και με το πρότερο συνολικό ιστορικό εμβολιασμού για τέτανο. Σε κάθε περίπτωση, προτείνεται η παράλληλη χορήγηση και ανθρώπινης αντιτετανικής ανοσοσφαιρίνης (**TIG**) σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς σε τέτοιες περιπτώσεις.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΑΙΜΟΦΙΛΟΥ ΙΝΦΛΟΥΕΝΖΑΣ ΤΥΠΟΥ Β, ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟ (HIB)

Ο Haemophilus influenzae αποτελεί ένα σύνηθες αίτιο μικροβιακής πνευμονίας της κοινότητας, αλλά η γνώση μας για την επίπτωση του σε ογκολογικούς ασθενείς περιορίζεται μόνο σε μεμονωμένα περιστατικά και κάποιες μικρότερες σειρές σε αιματολογικούς ασθενείς[50]. Το εμβόλιο για τον αμμόφιλο ινφλουένζας τύπου b χορηγείται πλέον στην παιδική ηλικία. Σε ενήλικες έχει ένδειξη μόνο σε περιπτώσεις ανατομικής ή λειτουργικής **ασπληνίας** σε περίπτωση ατελούς η αγνώστου εμβολιασμού, καθώς και σε άτομα που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (**HSCT**), ανεξαρτήτως προηγηθέντος εμβολιασμού.

Η ασπληνία αποτελεί μια ιδιαίτερη κατάσταση λίαν αυξημένης ευπάθειας απέναντι σε παθογόνα με πολυσακχαριδική κάψα (αιμόφιλος, πνευμονόκοκκος και μηνιγγιτιδόκοκκος). Η ασπληνία σε ογκολογικούς ασθενείς μπορεί να είναι ανατομική (π.χ. μετά από χειρουργική επέμβαση για γειτονικό, τοπικά εκτεταμένο νεόπλασμα) ή λειτουργική (συνήθως προϋπάρχουσα). Σε περιπτώσεις προϋπάρχουσας ασπληνίας, ο ασθενής ήδη βρίσκεται σε πρόγραμμα κατάλληλου περιοδικού εμβολιασμού που μπορεί να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια της αγωγής του, εφόσον χρειάζεται κάποια επαναληπτική δόση (π.χ. για πνευμονόκοκκο).

Σε περίπτωση που απαιτείται χειρουργική επέμβαση αντιμετώπισης γειτονικού νεοπλάσματος που ενδέχεται να επιπλακεί από σπληνεκτομή, ο θεράπων ογκολόγος/ χειρουργός οφείλει να το λάβει υπόψη προληπτικά και

να επικαιροποιήσει την εμβολιαστική κάλυψη για τα συγκεκριμένα προαναφερθέντα παθογόνα, ή να προχωρήσει σε άμεση εμβολιαστική κάλυψη μετά την επέμβαση**. Σε περίπτωση προγραμματισμένης επέμβασης ο εμβολιασμός συστήνεται να γίνεται τουλάχιστον 14 μέρες προεγχειρητικά.**

Το εμβόλιο κατά του αιμόφιλου δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες αντενδείξεις (αναφέρεται ως αντένδειξη η αλλεργία σε latex) και δεν αναμένεται να προκαλέσει σημαντικές παρενέργειες. Η ανοσογονικότητα του σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή, αναφέρεται μόνο ελαττωμένου εύρους απάντηση σε παιδιά με συμπαγείς όγκους[51].

ΕΜΒΟΛΙΟ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ ΤΕΤΡΑΔΥΝΑΜΟ, ΣΥΖΕΥΓΜΕΝΟ (MENACWY)

Το τετραδύναμο συζευγμένο εμβόλιο έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου χορηγείται ανεξαρτήτως προηγηθέντος εμβολιασμού σε ενήλικες που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου έκθεσης ή λοίμωξης όπως οι παρακάτω: ταξίδι σε υπερενδημικές περιοχές, προσωπικό μικροβιολογικών εργαστήριων, στρατιώτες, ανατομική η λειτουργική ασπληνία, ανεπάρκεια κλασμάτων συμπληρώματος, HIV λοίμωξη, θεραπεία με eculizumab ή ravulizumab ή ζιλουκοπλάνιο καθώς και σε άτομα που μπορεί να είναι σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια επιδημικών εξάρσεων (π.χ. φοιτητές, με βάση τις εκάστοτε οδηγίες του ΕΟΔΥ).

Τα συγκεκριμένα εμβόλια καλύπτουν τους περισσότερους ορότυπους της Neisseria meningitidis, και εμπεριέχονται στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού των παιδιών. Σε περίπτωση προγραμματισμένης σπληνεκτομής ο εμβολιασμός πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 14 ημέρες προεγχειρητικά. Τα εμβόλια μπορούν να χορηγηθούν και σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, ενώ το προφίλ αντενδείξεων η ανεπιθύμητων αντιδράσεων περιλαμβάνει τα συνήθη. Η ανοσογονικότητα τους σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΜΗΝΙΓΓΙΤΙΔΟΚΟΚΚΟΥ ΟΜΑΔΑΣ Β, ΠΡΩΤΕΪΝΙΚΟ (MENB-4C Η MENB-FHBP)

Συνίσταται σε ενήλικες που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου έκθεσης ή λοίμωξης όπως οι παρακάτω: προσωπικό μικροβιολογικών εργαστηρίων, ανατομική ή λειτουργική ασπληνία, ανεπάρκεια κλασμάτων συμπληρώματος, HIV λοίμωξη, θεραπεία με eculizumab ή ravulizumab ή ζιλουκοπλανιο και σε άτομα που είναι δυνητικά σε κίνδυνο κατά τη διάρκεια επιδημικών εξάρσεων (π.χ. φοιτητές, με βάση τις εκάστοτε οδηγίες του ΕΟΔΥ). **Τα δύο πρωτεϊνικά εμβόλια του μηνιγγιτιδόκοκκου δεν είναι εναλλάξιμα μεταξύ τους**, μπορεί βέβαια να γίνει συγχορήγηση αλλά σε διαφορετικό ανατομικό σημείο. Το προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών είναι το συνηθισμένο, ενώ η ανοσογονικότητα σε ογκολογικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β (HEPB)

Ο ιός της ηπατίτιδας Β (HBV) και η χρόνια νόσος η οποία επάγει αποτελούν το κυριότερο αίτιο ηπατοκυτταρικού καρκίνου, ενώ ένας σημαντικός αριθμός ασθενών εμφανίζουν λανθάνουσα HBV λοίμωξη η οποία ενδέχεται να αναζωπυρωθεί κατά τη διάρκεια ανοσοκατασταλτικής αγωγής για οποιοδήποτε λόγο.

Δεν υπάρχει ειδική σύσταση εμβολιασμού των ογκολογικών ασθενών (είτε σε πρώτη είτε σε αναμνηστική δόση) για τον HBV. Εμβολιασμός, πέραν του τακτικού που γίνεται πλέον στην παιδική ηλικία, προτείνεται στην Ελλάδα μόνο σε ομάδες αυξημένου κινδύνου, όπως οι παρακάτω: άτομα με πάνω από 1 συντρόφους τους τελευταίους 6 μήνες, MSM, χρήση ναρκωτικών ουσιών, ΣΜΝ, άτομα που μπορεί να εκτεθούν σε μολυσμένα βιολογικά υλικά λόγω επαγγέλματος, ταξίδι σε χώρες υψηλής ενδημικότητας, τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, χρόνιες ηπατικές παθήσεις, στενό περιβάλλον πασχόντων με HBV λοίμωξη και ύπαρξη σακχαρώδους διαβήτη.

Το εμβόλιο κατά του HBV δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες αντενδείξεις (αναφέρεται ως αντένδειξη η αλλεργία στη μαγιά) και δεν αναμένεται να προκαλέσει σημαντικές παρενέργειες. Η ανοσογονικότητα του σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς δεν είναι γνωστή. Σε μια πρόσφατη Ινδική μελέτη παρατηρήθηκε ικανοποιητική ανοσολογική απάντηση, της τάξης του 76% μετά από ένα επισπευσμένο σχήμα χορήγησης τριών δόσεων σε ενήλικες που διαγνώστηκαν με καρκίνο και έχρηζαν χημειοθεραπείας[52], προφανώς όμως πρόκειται για διαφορετικό επιδημιολογικό υπόβαθρο, όπως καταδεικνύεται και από το αξιοσημείωτο ποσοστό ατόμων που νόσησαν παρά τον εμβολιασμό εντός του επομένου ετους (1,5%).

ΕΜΒΟΛΙΟ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Α (HEPA)

Ο ιός της ηπατίτιδας Α (HAV) δεν προκαλεί χρόνια νόσο, και ο εμβολιασμός γι' αυτόν δεν προτείνεται επί τούτου σε ογκολογικούς ασθενείς, ούτε προαπαιτείται κάποιας αγωγής. Ο εμβολιασμός προτείνεται σε συγκεκριμένες ομάδες πληθυσμών υψηλού κινδύνου, όπως οι παρακάτω: MSM, χρήστες ναρκωτικών ουσιών, HIV λοίμωξη, άστεγοι, άτομα που μπορεί να εκτεθούν σε μολυσμένα βιολογικά υλικά λόγω επαγγέλματος, ενασχόληση με επεξεργασία ή διακίνηση τροφίμων, ενασχόληση με πειραματόζωα, χρόνια ηπατική νόσος ή λήψη παραγόντων πήξης, ταξίδι σε ενδημική περιοχή, υιοθεσία παιδιού προερχομένου από ενδημική περιοχή και σε ενήλικες κάτω των 40 ετών προφυλακτικά σε περίπτωση πρόσφατης πιθανής έκθεσης στον ιό.

Το εμβόλιο χορηγείται με ασφάλεια και χωρίς να αναμένει κάποιος ιδιαίτερες παρενέργειες ή να υπάρχουν ιδιαίτερες αντενδείξεις. Οφείλουμε εδώ να σημειώσουμε ότι σε αντίθεση με την Ελληνική οδηγία, μια πρόσφατη οδηγία από την Γερμανική Εταιρεία Αιματολογίας και Κλινικής Ογκολογίας[53] σημειώνει τη χρησιμότητα του εμβολιασμού απέναντι στον HAV (ως προλαμβάνοντα μια δυνητικά παρατεταμένη νόσο που μπορεί να απορυθμίσει το ογκολογικό θεραπευτικό πρόγραμμα), αναφέροντας παράλληλα ότι υπάρχει και επιπρόσθετη οδηγία από την STIKO (Standigen Impfkommission), την Γερμανική Επιτροπή Εμβολιασμών, που προτείνει τον

εμβολιασμό για HAV σε άτομα σε ανάγκη μεταγγίσεων, όπως θεωρητικά οι ασθενείς με συμπαγείς καρκίνους, ιδίως όσοι υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΙΟΥ ΤΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΩΝ ΘΗΛΩΜΑΤΩΝ (HPV)

Στην Ελλάδα κυκλοφορεί το 9δύναμο εμβόλιο **HPV9** (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58). Συστήνεται για ενήλικες 19- 45 ετών που δεν έχουν εμβολιαστεί στην παιδική ηλικία και ανήκουν στις παρακάτω ομάδες αυξημένου κινδύνου: ανοσοκαταστολη (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), κακοήθη νεοπλάσματα, HIV λοίμωξη, μεταμόσχευση, αυτοάνοσα νοσήματα υπό θεραπεία, οποιαδήποτε ανοσοκατασταλτική αγωγή, κωνοειδής εκτομή τραχήλου, MSM.

Η χρήση του συστήνεται ισχυρά στους ογκολογικούς ασθενείς, εφόσον δεν έχει ολοκληρωθεί ο εμβολιασμός. Το εννεαδύναμο εμβόλιο που προτείνεται, δεν παρουσιάζει ιδιαίτερες παρενέργειες ή αντενδείξεις, αλλά η ανοσογονικότητά του σε ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς είναι άγνωστη, όπως ουσιαστικά άγνωστη παραμένει και η επίπτωση και η βαρύτητα της HPV λοίμωξης σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Το εμβολιαστικό σχήμα σε περίπτωση ανοσοκαταστολής περιλαμβάνει 3 δόσεις (0,1-2, 6 μήνες), σε αντίθεση με το κλασσικό σχήμα 2 δόσεων (0, 6 μήνες).

ΕΜΒΟΛΙΟ ΙΛΑΡΑΣ-ΕΡΥΘΡΑΣ-ΠΑΡΩΤΙΤΙΔΑΣ (MMR)

Πρόκειται για εμβόλιο εξασθενημένων ιών, οπότε η χορήγησή του σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς όπως οι ογκολογικοί, αντενδείκνυται. Σε περίπτωση ανάγκης επιτρέπεται η χορήγηση του μόνο 4 ή και περισσότερες εβδομάδες πριν την έναρξη αγωγής και 3 η περισσότερους μήνες μετά την ολοκλήρωσή της. Η αντένδειξη αυτή καταδεικνύει τη σημασία της κοινωνικής παραμέτρου του εμβολιασμού: ο μαζικός εμβολιασμός όσων δύνανται για την ιλαρά επιτρέπει την επίτευξη ανοσίας της κοινότητας **("ανοσίας αγέλης")** με αποτέλεσμα την έμμεση προστασία και των μη δυνάμενων να εμβολιαστούν ογκολογικών ασθενών. Σε περίπτωση που υπάρχει η χρονική δυνατότητα των περισσότερων των 4 εβδομάδων πριν την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να συζητηθεί η χορήγηση τουλάχιστον της πρώτης δόσης, σε άτομα που έχουν γεννηθεί μετά το **1970** και δεν έχουν ιστορικό χορήγησης δύο δόσεων (τα άτομα που γεννήθηκαν πριν το 1970 θεωρούνται άνοσα, ενώ η χορήγηση μιας δόσης για νεαρότερα άτομα πρέπει να συμπληρωθεί για να θεωρείται πλήρης ο εμβολιασμός). Ελάχιστη είναι η βιβλιογραφία σχετικά με τη νόσηση ογκολογικών ασθενών από ιλαρά, με μια Ιαπωνική μελέτη να καταγράφει 14 τέτοιους ασθενείς, σε ένα σύνολο 1037 νοσηλειών. Είναι όμως χαρακτηριστικό ότι και οι 3 θάνατοι που καταγράφηκαν στο σύνολο των 1037 ήταν σε ασθενείς με συμπαγή όγκο (θνητότητα περίπου 21%)[54].

Το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών και για το 2025-2026 υπογραμμίζει τη σημασία του εμβολιασμού του περιβάλλοντος, τονίζοντας ότι απαιτείται εμβολιασμός για όλα τα επίνοσα άτομα (που δεν έχουν αποδεικτικό νόσησης ή πρότερου εμβολιασμού), ανεξαρτήτως ηλικίας, εφόσον ανήκουν στο οικογενειακό περιβάλλον ατόμων με ανοσοκαταστολη. Η σύσταση επεκτείνεται και περιλαμβάνει και το υγειονομικό προσωπικό που βρίσκεται σε στενή επαφή με τέτοια άτομα, οπότε αντίστοιχα αναφέρεται και σε όλο το προσωπικό υγειονομικών μονάδων που φροντίζουν ή παρακολουθούν ογκολογικούς ασθενείς.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΑΝΕΜΕΥΛΟΓΙΑΣ (VAR)

Πρόκειται επίσης για εμβόλιο εξασθενημένου ιού, οπότε η χορήγησή του σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς όπως οι ογκολογικοί, αντενδείκνυται. Είναι σώφρον να εκτιμάται η πρότερη ανοσία του ασθενούς (με μέτρηση τίτλου αντισωμάτων) ώστε να προσαρμοστεί αντίστοιχα η εμβολιαστική κάλυψη του περιβάλλοντός του, ειδικά εφόσον ένας ανοσοκατασταλμένος ασθενής μπορεί να εμφανίσει βαριά μορφή της νόσου.

Το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού και για το 2025-2026 τονίζει τη σημασία του εμβολιασμού όλων των επίνοσων ατόμων, ανεξαρτήτως ηλικίας που ανήκουν στο οικογενειακό περιβάλλον ατόμων με ανοσοκαταστολη καθώς και του υγειονομικού προσωπικού. Όλοι οι ενήλικες που γεννήθηκαν μετά το **1990** και δεν έχουν αποδεδειγμένη ανοσία στην ανεμευλογιά πρέπει να εμβολιάζονται με 2 δόσεις, εκτός επί αντενδείξεων.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ (HZV)

Μετά από νόσηση από τον ιό της ανεμευλογιάς, ο ιός παραμένει επί μακρόν σε λανθάνουσα κατάσταση στα αισθητικά νευρικά γάγγλια και επανενεργοποιείται σε περιπτώσεις έκπτωσης της κυτταρικής ανοσίας του οργανισμού προκαλώντας έρπητα ζωστήρα.

Υπάρχει διχογνωμία σχετικά με το αν οι ασθενείς με συμπαγείς όγκους παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης έρπητα ζωστήρα. Μια μεγάλη μελέτη σε ασθενείς δικαιούχους του Medicare κατέδειξε αυξημένο κίνδυνο σε αιματολογικούς ασθενείς (adjusted risk ratio 2,36) αλλά όχι και σε ασθενείς με συμπαγή νεοπλάσματα (adjusted risk ratio 1,19, ελάχιστα αυξημένος δηλαδή ο κίνδυνος)[55]. Μια άλλη αμερικανική μελέτη όμως κατέδειξε αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης έρπητα ζωστήρα κατά 1,9 φορές σε ογκολογικούς ασθενείς σε σχέση με το γενικό πληθυσμό αντίστοιχου φύλου και ηλικίας (και για τους αιματολογικούς ασθενείς η πιθανότητα ήταν 4,8 φορές μεγαλύτερη)[56]. Ένα επιπρόσθετο ερώτημα είναι κατά πόσον η όποια αυξημένη συχνότητα εμφάνισης έρπητα ζωστήρα αποδίδεται στον ίδιο τον όγκο ή στη σχετιζόμενη θεραπεία[57].

Στην Ελλάδα επί μακρόν κυκλοφορούσε μόνο ένα **εμβόλιο εξασθενημένου ιού (Zostavax)**, που αυτόματα αντενδείκνυται για ασθενείς με ανοσοκαταστολη όπως οι ογκολογικοί. Από το 2023 όμως και μετά κυκλοφορεί το **αδρανοποιημένο ανασυνδυασμένο εμβόλιο (RZV) (Shingrix)**. Γνωρίζουμε ότι το συγκεκριμένο εμβόλιο είναι αποτελεσματικότερο του Zostavax στην προστασία από έρπητα ζωστήρα (το δεύτερο έχει αποτελεσματικότητα της τάξεως του 51% ενώ οι μελέτες πραγματικής ζωής του Shingrix δίνουν αποτελεσματικότητα 70-85%[58,59]. Οι περιορισμοί της χρήσης του Zostavax, σε συνδυασμό με την ελαττωμένη, συγκριτικά, αποτελεσματικότητά του, οδήγησαν την παραγωγό εταιρεία σε οριστική διακοπή της παραγωγής του εμβολίου στα τέλη του 2023. Το **RZV** (Shingrix) χορηγείται σε 2 δόσεις σε άτομα άνω των 18 ετών με ανοσοκαταστολη και σε υγιείς ενήλικες άνω των 60 ετών. Για τις περιπτώσεις ανοσοκαταστολής το μεσοδιάστημα είναι 1-2 μήνες, ενώ για τους υγιείς ενήλικες 2-6 μήνες. Το RZV μπορεί να χορηγηθεί με ασφάλεια **1 χρόνο μετά** από νόσηση από έρπητα ζωστήρα και τουλάχιστον **5 χρόνια μετά** από προηγηθέντα εμβολιασμό με ZVL (με ζώντα εξασθενημένο ιό). Σε άτομα όμως άνω των 70 ετών το διάστημα των 5 ετών από προηγούμενο

εμβολιασμό μπορεί να συντομευτεί με βάση την κρίση του θεράποντος ιατρού.

Δεν αναμένει κανείς ιδιαίτερες παρενέργειες από το Shingrix, πέραν των συνήθων τοπικών και συστηματικών αντιδράσεων διάρκειας 2-3 ημερών. Οι αντιδράσεις αυτές μπορεί να είναι εντονότερες λόγω των περιεχομένων ανοσοενισχυτικών. Στο παρελθόν διερευνήθηκε η πιθανότητα πρόκλησης συνδρόμου Guillain-Barre από το εμβόλιο, μετά από ασαφή τέτοια σήματα σε κάποιες σειρές φαρμακοεπαγρύπνησης. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι και ο ίδιος ο έρπητας ζωστήρας συσχετίζεται με την εμφάνιση Guillain-Barre[60], με εξαπλασιασμό της πιθανότητας εμφάνισης σε άτομα κάτω των 65 ετών, και τετραπλασιασμό σε άτομα άνω των 65, τις πρώτες έξι εβδομάδες μετά το επεισόδιο έρπητα ζωστήρα. Σύμφωνα με εκτίμηση ομάδας εργασίας του Ann Arbor[61], ο εμβολιασμός με Shingrix αποτρέπει δεκάδες χιλιάδες επιπλεγμένα επεισόδια έρπητα ζωστήρα σε βάθος 20ετίας (επιπλοκές τύπου μεθερπητικής νευραλγίας ή οφθαλμικής προσβολής), με "αντίτιμο", στην χειρότερη περίπτωση, την εμφάνιση 3-6 περιπτώσεων Guillain-Barre ανά εκατομμύριο εμβολιασθέντων (επιπρόσθετα αυτών που αναμένονται στατιστικά και αυτών που αναμένονται από την ιδια τη νόσηση).

ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΚΟΡΩΝΟΪΟΥ (SARS-COV-2)

Το ταχέως μεταβαλλόμενο πλαίσιο της πανδημίας δεν επιτρέπει κάποια συγκεκριμένη, τακτή, εμβολιαστική σύσταση, εφόσον η ενδημική εξισορρόπηση που θεωρητικά έχει επέλθει (με βάση την λήξη από τον ΠΟΥ του εκτάκτου της κατάστασης) παραμένει ταχέως μεταβαλλόμενη. Η συνεχής ανάδυση νεών στελεχών του ιού, ορισμένα από τα οποία με σημαντική ανοσιακή διαφυγή, σημαίνει ότι η ανοσολογική κάλυψη μετά τον εμβολιασμό θα φθίνει, τουλάχιστον όσον αφορά στο σκέλος της συμπτωματικής νόσου (η προστασία από σοβαρή νόσο φθίνει πολύ λιγότερο).

Οι ογκολογικοί ασθενείς τοποθετούνται ενδιάμεσα των ανοσοεπαρκών και των σημαντικά ανοσοκατασταλμένων όσον αφορά στην απόκριση στον εμβολιασμό: οι περισσότεροι από αυτούς εμφανίζουν ανάπτυξη αντισωμάτων και άλλων παραμέτρων της ανοσίας, σε αντίθεση με τους ασθενείς με αιματολογικό καρκίνο για παράδειγμα, που σε σημαντικό ποσοστό δεν παράγουν αντισώματα. Από την άλλη όμως, οι ογκολογικοί ασθενείς εμφανίζουν μικρότερου μεγέθους ανοσολογική απάντηση σε σχέση με ανοσοεπαρκή άτομα, που σημαίνει ότι εμφανίζουν και έκπτωση της παρουσίας αντισωμάτων νωρίτερα. **Συμπερασματικά, οι ογκολογικοί ασθενείς οφείλουν να ακολουθούν άμεσα τις συστάσεις των επίσημων επιτροπών εμβολιασμού σχετικά με την ανάγκη αναμνηστικών δόσεων, σε όποιο χρονικό διάστημα κρίνεται απαραίτητο βάσει της τρέχουσας κατάστασης της πανδημίας.**

Το **επικαιροποιημένο εμβόλιο για τον SARS-CoV-2** διατίθεται στην Ελλάδα από τα μέσα Οκτώβριου του 2023. Πρόκειται για ένα εμβόλιο που επάγει ανοσία έναντι της πρωτεΐνης- ακίδας της παραλλαγής του ιού XBB.1.5, παραλλαγή που κυκλοφόρησε εκτεταμένα τους προηγούμενους μήνες. Η συγκεκριμένη παραλλαγή είναι απόγονος 5ης γενιάς του Όμικρον BA.2 που είχε κυριαρχήσει την άνοιξη του 2022, ενδεικτικό της συνεχιζόμενης κυκλοφορίας και μεταβλητότητας του ιού. Η κυκλοφορία του ιού στην κοινότητα συνεχίζεται απρόσκοπτα, επομένως ο κίνδυνος για τους ογκολογικούς ασθενείς παραμένει αυξημένος, ιδίως κατά την περίοδο εποχικής έξαρσης της γρίπης οπότε υπάρχει πιθανότητα συν-λοίμωξης και άρα μεγαλύτερης βαρύτητας και δυνητικών

επιπλοκών.

Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι συνεχίζει να παρατηρείται, με μικρότερη συχνότητα, επαγωγή χρόνιας νοσηρότητας με τη μορφή του Long Covid αλλά και με αυξημένη πιθανότητα για εμφάνιση μεσοπρόθεσμα (εντός του επομένου έτους τουλάχιστον) σημαντικής παθολογίας από τα διάφορα συστήματα, όπως: καρδιαγγειακό (καρδιακή ισχαιμία, πνευμονική εμβολή), νευρικό (ισχαιμικά επεισόδια, πυροδότηση εκφυλιστικών νευρολογικών νοσημάτων), ενδοκρινικό (αύξηση της συχνότητας εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη), καθώς και από πλευράς αυτογνωσίας (αύξηση κατά 2-3 φορές της πιθανότητας εμφάνισης χρονιών ρευματολογικών παθήσεων).

Με βάση το εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού για το **2025-2026** χορηγείται **1 δόση του επικαιροποιημένου μονοδύναμου εμβολίου** κατά της covid-19 (**Cominarty, LP.8.1**)[1] σε άτομα ηλικίας άνω των 60 ετών και σε όσους ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι παρακάτω: χρόνιες καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, ηπατοπάθειες, χρόνιες παθήσεις νευρικού συστήματος, ανοσοκαταστολη (πρωτοπαθής ή δευτεροπαθής), σακχαρώδης διαβήτης, μεταμόσχευση, σύνδρομο Down, νοσογόνος παχυσαρκία, αιμοσφαιρινοπάθειες, διαμονή σε μονάδες φιλοξενίας ηλικιωμένων, επαγγελματίες υγείας.

Το ελάχιστο μεσοδιάστημα για εμβολιασμό από προηγούμενη νόσηση ή εμβολιασμό είναι 3 μήνες. Σε ηλικία άνω των 75 ετών προτείνεται 1 επιπλέον δόση εμβολίου με μεσοδιάστημα 6 μηνών από την προηγούμενη. Σε άτομα με ανοσοκαταστολη που έχουν συμπληρώσει τον βασικό εμβολιασμό με 3 δόσεις, χορηγείται 1 δόση του νέου επικαιροποιημένου μονοδύναμου εμβολίου και επιπλέον 1 δόση 6 μήνες μετά. Μπορεί να γίνει συγχορήγηση με το αντιγριπικό εμβόλιο την ίδια μέρα, σε διαφορετικά όμως ανατομικά σημεία, (όπως και οποιαδήποτε άλλη μέρα πριν και μετά τον αντιγριπικό εμβολιασμό).

Όσον αφορά στην ασφάλεια των εμβολίων κατά του SARS-CoV-2, μια πρόσφατη πολύ μεγάλη σειρά 99 εκατομμυρίων εμβολιασθέντων, ανέδειξε βασικά τις γνώστες **παρενέργειες** (κίνδυνος μυοκαρδίτιδας/ περικαρδίτιδας με τα mRNA εμβόλια [γνωστή παρενέργεια σε νέους άρρενες], και νευρολογικές επιπλοκές, περιλαμβανομένης θρόμβωσης σηραγγώδους κόλπου του εγκέφαλου, μετά το εμβόλιο της Astra Zeneca [παρενέργειες επίσης γνωστές, και που εν μέρει οδήγησαν στην απόσυρση του συγκεκριμένου εμβολίου που χρησιμοποιούσε φορέα αδενοιό]). Άλλα σήματα παρενεργειών δεν ξεπερνούσαν τα όρια του στατιστικού λάθους ή ήταν εξαιρετικά σπάνια και ως εκ του του πιθανά αποτελέσματα υπερ-καταγραφής (όπως η συσχέτιση του εμβολίου της Moderna με οξεία διάχυτη εγκεφαλομυελίτιδα)[62].

Ειδικά για τον εμβολιασμό με το επικαιροποιημένο εμβόλιο όμως, σε μια σειρά 900.000 ασθενών, δεν καταγράφηκε κανένα σήμα αυξημένου κινδύνου εμφάνισης κάποιων από 28 διαφορετικές παρενέργειες (αντίθετα, για ορισμένες από αυτές, η επίπτωση μετά τον εμβολιασμό ήταν μικρότερη του αναμενομένου: για αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, καρδιακές αρρυθμίες, εν τω βάθει φλεβοθρομβώσεις, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, καρδιακή ανεπάρκεια, και οξεία ηπατική ανεπάρκεια, τα όρια της στατιστικής διακύμανσης ήταν κάτω της μονάδας)[63].

Απο τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων έχουν εγκριθεί τα δύο επικαιροποιημένα mRNA εμβόλια, Comirnaty της κοινοπραξίας Pfizer/ BioNTech και Spikevax της Moderna, και το επικαιροποιημένο πρωτεϊνικό εμβόλιο

Nuvaxovid της Novavax**. Διαθεσιμότητα ουσιαστικά υπάρχει μόνο για το επικαιροποιημένο Comirnaty**.

ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΝΑΝΤΙ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΓΚΥΤΙΑΚΟΥ ΙΟΥ (RSV)

Ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός ή ιός της βρογχιολίτιδας (respiratory syncytial virus, RSV) αποτελεί παραγνωρισμένο κίνδυνο πέραν της παιδικής ηλικίας. Τα τελευταία χρόνια όμως έχει καταδειχθεί η σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα που επιφέρει σε άτομα μεγάλης ηλικίας, αλλά και σε ανοσοκατασταλμένους ενήλικες. Το μέγεθος αυτής της νοσηρότητας δεν είναι εύκολο να καταγραφεί καθώς στο πρόσφατο παρελθόν δεν υπήρχαν αξιόπιστα γρήγορα διαγνωστικά τεστ που θα επέτρεπαν ευρεία και άμεση διάγνωση. Ο ιός επάγει εποχικά επιδημικά κύματα, μπορεί να προκαλέσει βαριά πνευμονία, για την οποία δεν υπάρχει συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή , τόσο σε άτομα άνω των 65 ετών όσο και σε άτομα με βαριά ανοσοκαταστολη (εμπειρία από άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών, αλλά και σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση πνευμόνων, όπου η λοίμωξη προδιαθέτει σε απόρριψη του μοσχεύματος). Όσον αφορά ειδικά στους ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς η εμπειρία είναι ελάχιστη, όμως μια μεγάλη σχετικά αναδρομική ελβετική σειρά δεκαετίας[64] κατέδειξε ότι ο κίνδυνος νοσηλείας εξαιτίας RSV λοίμωξης ήταν πενταπλάσιος για ασθενείς με συμπαγείς όγκους, σε σχέση με ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Εντός του 2023, οι ρυθμιστικές αρχές τόσο των ΗΠΑ όσο και της Ευρωπαϊκής Ένωσης, αδειοδότησαν για πρώτη φορά αποτελεσματικά εμβόλια εναντίον του RSV. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ενέκρινε την χορήγηση του εμβολίου **Arexvy** για χορήγηση σε άτομα άνω των 60 ετών με βάση μεγάλη κλινική μελέτη που κατέδειξε αποτελεσματικότητα 82,6% έναντι λοίμωξης του κατώτερου αναπνευστικού και 94,1% έναντι βαριάς λοίμωξης. Το εμβόλιο είναι πρωτεϊνικό εμβόλιο με συνοδό ανοσοενισχυτικό (το AS01E)**.** Ο EMA ενέκρινε επίσης το εμβόλιο **Abrysvo (RSVpref)** για άτομα άνω των 60 ετών, εμβόλιο το οποίο περιέχει δύο πρωτεΐνες του ιού χωρίς ανοσοενισχυτικό, και το οποίο σε μεγάλη κλινική μελέτη εμφάνισε αποτελεσματικότητα 66,7% έναντι λοίμωξης κατώτερου αναπνευστικού με δύο τουλάχιστον τυπικά σημεία και συμπτώματα, και αποτελεσματικότητα 85,7% έναντι αντίστοιχης λοίμωξης με τρία τουλάχιστον τυπικά σημεία/ συμπτώματα.

Από το 2024-2025 στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού έχει ενταχθεί ο εμβολιασμός για RSV και συνεχίζεται για το **2025-2026**. Συστήνεται για άτομα ηλικίας άνω των 75 ετών καθώς και για άτομα 60-74 ετών που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως οι παρακάτω: χρόνια νοσήματα αναπνευστικού /καρδιαγγειακού /νευρικού , ΧΝΝ, ΣΔ, νοσογόνος παχυσαρκία, ανοσοκαταστολή, χρόνιες ηπατοπάθειες, αιμοσφαιρινοπάθειες και διαμονή σε μονάδες φιλοξενίας. Επίσης, συμπεριλαμβάνεται οποιαδήποτε άλλη πάθηση που κατά την κρίση του θεράποντος μπορεί να προδιαθέσει για σοβαρή νόσο ή επιπλοκές μετά από RSV λοίμωξη. **Συστήνεται άπαξ χορήγηση, με τα μέχρι σήμερα δεδομένα βέβαια φαίνεται ότι τα διαθέσιμα εμβόλια προσφέρουν ανοσία διάρκειας 3 ετών.**

ΑΛΛΑ ΕΜΒΟΛΙΑ

- Δεν αναφέρονται αντενδείξεις στην, εξαιρετικά σπάνια, ένδειξη χορήγησης εμβολίου κατά της **λύσσας** σε ογκολογικούς ασθενείς.
- Ο εμβολιασμός με τα παραδοσιακά εμβόλια κατά της **ευλογιάς** ενδείκνυται πλέον μόνο σε προσωπικό αντίστοιχων εργαστηρίων και σε ομάδες πρώτης γραμμής απέναντι σε βιοτρομοκρατικά συμβάντα. Τα συγκεκριμένα παραδοσιακά εμβόλια προσέφεραν και προστασία απέναντι σε συγγενείς ιούς όπως ο **Mpox** (όπως πλέον ονομάζεται ο ιός monkeypox), η εξάπλωση του οποίου στις ανεπτυγμένες χώρες αποτέλεσε μείζον υγειονομικό γεγονός, παγκόσμιας επίπτωσης, κατά το δεύτερο εξάμηνο του 2022, και το οποίο πλέον βρίσκεται σε ύφεση. Όμως πρόκειται για εμβόλια εξασθενημένου ουσιαστικά ιού (vaccinia virus) ο όποιος μπορεί να επάγει μείζονα παθολογία σε ομάδες ασθενών, περιλαμβανομένων και των ανοσοκατασταλμένων. Ως εκ τούτου αντενδείκνυται στους ογκολογικούς ασθενείς. Για την ευλογιά (αλλά και για τον Mpox στις ΗΠΑ) έχει εγκριθεί από τον ΕΜΑ νεότερο εμβόλιο, τύπου εξασθενημένου ιού ο όποιος δεν αναπαράγεται, εμβόλιο που θεωρητικά μπορεί να χορηγηθεί σε ανοσοκατασταλμένους, παραμένει επί του παρόντος βέβαια σε περιορισμένη διαθεσιμότητα.
- Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών αποφασίζει (ή αναγκάζεται) να **ταξιδέψει**. Η προσαρμογή στις εμβολιαστικές απαιτήσεις του προορισμού δεν είναι πάντα εύκολες. Για παράδειγμα, το εμβόλιο για τον κίτρινο πυρετό είναι τύπου εξασθενημένου παθογόνου, οπότε δεν μπορεί να χορηγηθεί σε ογκολογικούς ασθενείς (η πρόσφατα θεραπευθέντες). Αντίστοιχου τύπου είναι και το από του στόματος εμβόλιο για την χολέρα, καθώς και το από του στόματος για τυφοειδή. Οι ογκολογικοί ασθενείς θα πρέπει είτε να επαναπροσαρμόζουν τα ταξιδιωτικά τους σχέδια είτε να εξασφαλίζουν εκ προοιμίου ότι η εξαίρεσή τους από τον εμβολιασμό θα γίνει αποδεκτή στον προορισμό τους και ότι έχουν πλήρη επίγνωση των εναλλακτικών τροπών αποφυγής της λοίμωξης από την οποία θα τους προστάτευε ο εμβολιασμός που αντενδείκνυται. Οι τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της American Society of Clinical Oncology (ASCO)[65] υπογραμμίζουν ότι σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους, τα διεθνή ταξίδια θα πρέπει να αποφεύγονται μέχρι να μπει η νόσος σε ύφεση και να έχει περάσει ένα διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών από την τελευταία χημειοθεραπεία, όπως άλλωστε προτείνεται και από το σχετικό εγχειρίδιο ταξιδιωτικών οδηγιών του Κέντρου Ελέγχου Νοσημάτων των ΗΠΑ (CDC Yellow Book)[7].

ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΣΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ

Ο ογκολογικός ασθενής είναι ελλιπώς προστατευμένος απέναντι σε σωρεία λοιμώξεών, ακόμη και όσων προλαμβάνονται με εμβόλια, είτε επειδή κάποια από τα εμβόλια αυτά αντενδείκνυνται, είτε επειδή εμφανίζει ελαττωμένη ανοσολογική απάντηση στα χορηγούμενα εμβόλια. Ως εκ τούτου, στην προφύλαξή του από αντίστοιχες λοιμώξεις, η χρήση επιπρόσθετων μέτρων (που έτσι κι αλλιώς οφείλουν να τηρούνται) γίνεται επιτακτική. Το σημαντικότερο ίσως μέτρο είναι η "αποστείρωση" του περιβάλλοντός του, με τον κατάλληλο εμβολιασμό αλλά και την αποφυγή έμμεσης έκθεσης σε εξασθενημένα παθογόνα.

Όσον αφορά στο περιβάλλον του ασθενούς, έχει σημασία ο πλήρης εμβολιασμός για αντίστοιχα νοσήματα, ειδικά για τη γρίπη. Ακόμη μεγαλύτερη σημασία έχει ο εμβολιασμός για νοσήματα για τα οποία δεν μπορεί να

εμβολιαστεί ο ασθενής, όπως η ιλαρά, ή η ανεμευλογιά. Οι συγκατοικούντες με τον ασθενή μπορούν να εμβολιαστούν με τέτοια εμβόλια τύπου εξασθενημένου παθογόνου, και απαιτείται απλά προσοχή για την περίπτωση που κάποιος εμφανίσει ως επιπλοκή εξάνθημα από το εμβόλιο της ανεμευλογιάς. Στην περίπτωση αυτή οφείλει να καλύπτει τις δερματικές βλάβες, από τις οποίες μπορεί δυνητικά να μεταδοθεί ο ιός. Το μέγεθος του σχεδιασμού και της πρόνοιας που απαιτούνται για την προστασία του ογκολογικού (και κάθε ανοσοκατασταλμένου) ασθενούς φαίνεται από "λεπτομέρειες": για παράδειγμα, αν υπάρχει στο σπίτι βρέφος που έχει εμβολιασθεί για τον ιό Rota, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην έρθει σε επαφή ο ογκολογικός ασθενής με τις χρησιμοποιημένες πάνες του βρέφους, καθώς μπορεί να έρθει σε επαφή με εξασθενημένο ιό σε βάθος 4-6 εβδομάδων.

Σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες της ASCO[65], αντένδειξη εμβολιασμού στο περιβάλλον του ασθενούς υπάρχει μόνο για το εξασθενημένο εμβόλιο της γρίπης και το από του στόματος εμβόλιο πολιομυελίτιδας. Σε περίπτωση που τεθεί ανάγκη εμβολιασμού για Mpox στο περιβάλλον ογκολογικού ασθενούς, θα πρέπει να γίνεται με το νεότερο εμβόλιο (εξασθενημένου ιού που δεν αναπαράγεται). Ο εμβολιασμός με "ταξιδιωτικά" εμβόλια τύπου εξασθενημένου παθογόνου σε άτομα που βρίσκονται στο περιβάλλον ογκολογικών ασθενών, μπορεί να γίνει με ασφάλεια για το εμβόλιο του κίτρινου πυρετού και το από του στόματος εμβόλιο για τον τυφοειδή, αλλά οχι για το από του στόματος εμβόλιο για την χολέρα.

Αντίστοιχη εμβολιαστική κάλυψη θα πρέπει να υπάρχει για κάθε άτομο που σχετίζεται με τη φροντίδα ογκολογικών ασθενών, στο σπίτι, σε μονάδες φροντίδας, ή σε υγειονομικούς χώρους. Ειδικά για τους υγειονομικούς, η πλήρης εμβολιαστική κάλυψη για τα νοσήματα αυτά είναι απαραίτητη, τόσο για ουσιαστικούς επιδημιολογικούς λόγους (ώστε να μην αποτελέσουν εκκίνηση ή μέρος αλυσίδας μετάδοσης ενός παθογόνου που μπορεί να συμπεριλάβει και ογκολογικούς ασθενείς)[42], όσο και για συμβολικούς λόγους.

ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗ

Είναι ανάγκη να μεγιστοποιηθεί η εμβολιαστική κάλυψη των ογκολογικών ασθενών, και ο δρόμος γι' αυτό περιλαμβάνει την καταπολέμηση της διστακτικότητας απέναντι στον εμβολιασμό. Είναι χαρακτηριστικό, ότι ακόμη και σε χώρες με ιδιαίτερα θετική εμβολιαστική κουλτούρα όπως η Δανία, η εμβολιαστική κάλυψη των ογκολογικών ασθενών για γρίπη παραμένει χαμηλή, φτάνοντας μόλις το 51% για ασθενείς με καρκίνο άνω των 65 ετών και μόλις το 14% για ασθενείς κάτω των 65[66]. Αντίστοιχα στοιχεία για την Ελλάδα δεν υπάρχουν. Υπάρχουν όμως στοιχεία που καταδεικνύουν την απογοητευτική κάλυψη του ελληνικού πληθυσμού με το επικαιροποιημένο εμβόλιο για τον κορωνοϊό, που σύμφωνα με τα στοιχεία του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης Νοσημάτων κυμάνθηκε πολύ κάτω του 10%, ακόμη και για τις ηλικίες άνω των 70 ετών, για το πρώτο τρίμηνο στο οποίο ήταν διαθέσιμο το επικαιροποιημένο εμβόλιο, την χρονική περίοδο δηλαδή από 16 Οκτώβριου 2023 (οπότε και άρχισαν οι εμβολιασμοί στην Ελλάδα) έως και 15 Ιανουαρίου 2024[67]. Πρέπει να σημειωθεί ότι κατά τη διάρκεια αυτής της χρονικής περιόδου παρατηρήθηκε νέα αύξηση κρουσμάτων, νοσηλειών και θανάτων, ήταν δηλαδή περίοδος στην οποία έπρεπε να έχει επιτευχθεί ευρεία εμβολιαστική κάλυψη ως μέτρο ανάσχεσης του πανδημικού κύματος.

Υπάρχουν πολλοί παράγοντες που μπορεί να επηρεάζουν την προδιάθεση για εμβολιασμό, περιλαμβανομένων κοινωνικών, οικογενειακών, θρησκευτικών, πολιτισμικών, και μορφωτικών παραγόντων[68]. Η διστακτικότητα γιγαντώθηκε κατά την διάρκεια της πανδημίας[69] και αναμένεται να τροφοδοτήσει μια γενικότερη διστακτικότητα απέναντι στην ίδια την επιστήμη. Η απάντηση του ογκολόγου οφείλει να είναι η πληροφόρηση. Η γνώση και η διάχυση της στην κοινωνία και στον ασθενή τον οποίο καλείται να προφυλάξει είναι καίριας σημασίας[70]. Η καταπολέμηση της εκούσιας ή ακουσίας παραπληροφόρησης, η αύξηση της εμβολιαστικής κάλυψης και ο περιορισμός της διστακτικότητας στον χώρο αυτό, αποτελούν καθήκοντα εφάμιλλης βαρύτητας της επιλογής της ορθής θεραπείας.

Πίνακας 1. **Νοσήματα προλαμβανόμενα με εμβολιασμό, συστάσεις για τη χρήση τους και το εμβολιαστικό σχήμα σε ογκολογικούς ασθενείς.**

Εμβόλιο	Εμπορική ονομασία εμβολίου	Σύσταση	Εμβολιαστικό σχήμα	Παρατηρήσεις
Γρίπης (aTIV, TIV-HD, TIVe, TIVc)	Influvac, Vaxigrip TIV, Fulcelvax, Fluad, Eflueldа, Fluenz	**Ετήσιος εμβολιασμός για όλους.** Δυνητικά με "**ενισχυμένο**" εμβόλιο για ≥65 ετών	Μια δόση αρχές φθινοπώρου, κατά προτίμηση **2 εβδ. πριν** την έναρξη ή 4 εβδ. μετά τη λήξη ΧΜΘ	Σε επείγουσα χρήση εν μέσω θεραπείας, χορήγηση στις ημέρες ελάχιστης ανοσοκαταστολής (π.χ. 1η,4η,5η, αντί για 11η, 16η)
Πνευμονιόκοκκου συζευγμένο (PCV20)	Prevenar20 (PCV20)	**Εφάπαξ εμβολιασμός με PCV20.** Αν έχει προηγηθεί PCV13 και/ ή PPSV23, εφάπαξ εμβολιασμός με PCV20 σε απώτερο χρονικό διάστημα	Μια δόση κατά προτίμηση **2 εβδ. πριν** την έναρξη η 4 εβδ. μετά τη λήξη ΧΜΘ	Σε επείγουσα χρήση μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά ακόμη και την 1η ημέρα της θεραπείας
Τετάνου/ διφθερίτιδας/ ακυτταρικό κοκκύτη (Td/Tdap/Tdap-IPV)	Boostrix, Triaxis	Αναμνηστικός εμβολιασμός ανά 10ετια	Σε περίπτωση επιμολυσμένου τραύματος, μια αναμνηστική δόση ανάλογα με πρότερο ιστορικό μαζί με **TIG**	
Αιμόφιλου ινφλουένζας τύπου b (Hib)	ACT-HIB	Μόνο σε ασθενείς με λειτουργική ή ανατομική ασπληνία	Σε περίπτωση προγραμματισμένης σπληνεκτομής σε ογκολογικό χειρουργείο, εμβολιασμός με μια δόση **τουλάχιστον 2 εβδ. πριν**	Σε επείγον χειρουργείο, άμεσα μετεγχειρητικά
Μηνιγγιτιδοκόκκου συζευγμένο 4δύναμο (A,C, W, Y στελέχη)	Menveo, Nimenrix	Σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου (ασπληνία, HIV, επαγγελματική έκθεση, αγωγή με eculizumab)	Σε περίπτωση προγραμματισμένης σπληνεκτομής σε ογκολογικό χειρουργείο, ολοκλήρωση εμβολιασμού (δυο δόσεις, 0 και 2 μήνες) **τουλάχιστον 2 εβδ. πριν**	Σε επείγον χειρουργείο, άμεσα μετεγχειρητικά

Μηνιγγιτιδοκόκκου ομάδας Β πρωτεϊνικό (MenB-4C, MenB-FHbp)	Bexsero, Trumenba	Σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου (ασπληνία, επαγγελματική έκθεση, αγωγή με eculizumab)	Σε περίπτωση προγραμματισμένης σπληνεκτομής σε ογκολογικό χειρουργείο, ολοκλήρωση εμβολιασμού (δυο δόσεις, 0 και 1 μήνας για Bexsero) **τουλάχιστον 2 εβδ. πριν**	Το σκεύασμα Trumenba απαιτεί 3 δόσεις (0, 1-2, 6 μήνες) , οπότε δεν είναι πρακτικό για προγραμματισμένες σπληνεκτομες. Σε επείγον χειρουργείο άμεσα μετεγχειρητικά
Ηπατίτιδας Β (HBV)	Engerix	Σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου (σεξουαλική, επαγγελματική, περιβαλλοντική έκθεση, χρήση ναρκωτικών, χρόνια ηπατοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη)	Τρεις δόσεις (0,1, και 6 μήνες)	
Ηπατίτιδας Α (HAV)	Havrix, Vaqta	Σε ασθενείς με άλλους παράγοντες κινδύνου (σεξουαλική, επαγγελματική, περιβαλλοντική έκθεση, χρήση ναρκωτικών, χρόνια ηπατοπάθεια, ή μετά από πρόσφατη έκθεση για μη εμβολιασμένους ηλικίας 40 ετών και κάτω)	Δυο δόσεις (0 και 6-12 μήνες)	
Ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV)	Gardasil 9	Προτείνεται σε όλους τους ενήλικες ασθενείς με κακοήθες νεόπλασμα ηλικίας **έως 45 ετών**, ανεξαρτήτως φύλου	Τρεις δόσεις (0,1-2, και 6 μήνες)	

Ιλαράς/ Ερυθράς/ Παρωτίτιδας (MMR)	Priorix, M-M-RVAXPRO	**Αντενδείκνυται** σε ογκολογικούς ασθενείς ως εμβόλιο εξασθενημένου, "ζώντος" ιού. Στο γενικό πληθυσμό σύσταση για μια δόση σε άτομα που έχουν γεννηθεί μετά το **1970** και δεν έχουν εμβολιαστεί	Επιτρέπεται η χορήγηση **μόνο** σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδ. πριν την έναρξη και 3 μηνών μετά τη λήξη της θεραπείας	
Ανεμευλογιάς (VAR)	Varivax	**Αντενδείκνυται** σε ογκολογικούς ασθενείς ως εμβόλιο εξασθενημένου, "ζώντος" ιού. Στο γενικό πληθυσμό σύσταση για μια δόση σε άτομα που έχουν γεννηθεί μετά το **1990** και δεν έχουν εμβολιαστεί	Επιτρέπεται η χορήγηση **μόνο** σε διάστημα μεγαλύτερο των 4 εβδ. πριν την έναρξη και 3 μηνών μετά τη λήξη της θεραπείας	
Έρπηρα Ζωστήρα (HZV)	Shingrix	Συστήνεται η χορήγηση σε κάθε ενήλικο με ανοσοκαταστολή	Δυο δόσεις (0, 1-2 μήνες)	
Έναντι του κορωνοϊού (SARS-CoV-2)	Comirnaty Omicron XBB.1.5	Συστήνεται η χορήγηση επικαιροποιημένου εμβολίου, σε όλους τους ενήλικες με ανοσοκαταστολη ή συννοσηρότητες	Μια δόση κατά προτίμηση **2 εβδ. πριν** την έναρξη ή 4 εβδ. μετά τη λήξη ΧΜΘ και μια επαναληπτική σε 6 μήνες	
Έναντι του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)	Abrysvo, Arexsvy	**Εφάπαξ εμβολιασμός** συστήνεται σε όλους άνω των 75 και άνω των 60 επί ανοσοκαταστολής και συννοσηροτήτων	Μια δόση άπαξ κατά προτίμηση **2 εβδ. πριν** την έναρξη η 4 εβδ. μετά τη λήξη ΧΜΘ	
"Ταξιδιωτικά" εμβόλια	Εμβόλια κίτρινου πυρετού, χολέρας, τυφοειδούς	**Αντενδείκνυνται** ως εμβόλια εξασθενημένου "ζώντος" ιού		

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Γενικές πληροφορίες. Εμβολιασμός με το επικαιροποιημένο εμβόλιο κατά της covid-19.
2. Ward EM, Flowers CR, Gansler T, Omer SB, Bednarczyk RA. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. CA Cancer J Clin. 2017;67(5):398-410. doi:10.3322/CAAC.21407
3. Tuomisto AE, Mäkinen MJ, Väyrynen JP. Systemic inflammation in colorectal cancer: Underlying factors, effects, and prognostic significance. World J Gastroenterol. 2019;25(31):4383-4404. doi:10.3748/WJG.V25.I31.4383
4. Li YD, Lamano JB, Lamano JB, et al. Tumor-induced peripheral immunosuppression promotes brain metastasis in patients with non-small cell lung cancer. Cancer Immunol Immunother. 2019;68(9):1501-1513. doi:10.1007/S00262-019-02384-Y
5. Yang Z, Qi Y, Lai N, et al. Notch1 signaling in melanoma cells promoted tumor-induced immunosuppression via upregulation of TGF-β1. J Exp Clin Cancer Res. 2018;37(1). doi:10.1186/S13046-017-0664-4
6. Rapoport BL, Cooksley T, Johnson DB, Anderson R, Shannon VR. Treatment of infections in cancer patients: an update from the neutropenia, infection and myelosuppression study group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). Expert Rev Clin Pharmacol. 2021;14(3):295-313. doi:10.1080/17512433.2021.1884067
7. Immunocompromised Travelers | Yellow Book | CDC. https://www.cdc.gov/yellow-book/hcp/travelers-with-additional-considerations/immunocompromised-travelers.html. Accessed November 4, 2025.
8. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, Zalmanovici Trestioreanu A, Leibovici L, Paul M. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. Cochrane database Syst Rev. 2018;2(2). doi:10.1002/14651858.CD008983.PUB3
9. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2025. Χρονοδιάγραμμα και Συστάσεις - Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών (ΕΠΕ) Ενηλίκων - Υπουργείο Υγείας. https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/13219-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2025-xronodiagramma-kai-systaseis. Accessed November 3, 2025.
10. El Ramahi R, Freifeld A. Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. J Oncol Pract. 2019;15(4):177-184. doi:10.1200/JOP.18.00567
11. Cooksley CD, Avritscher EBC, Bekele BN, Rolston K V., Geraci JM, Elting LS. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. Cancer. 2005;104(3):618-628. doi:10.1002/CNCR.21203

12. Vinograd I, Eliakim-Raz N, Farbman L, et al. Clinical effectiveness of seasonal influenza vaccine among adult cancer patients. Cancer. 2013;119(22):4028-4035. doi:10.1002/CNCR.28351

13. Earle CC. Influenza vaccination in elderly patients with advanced colorectal cancer. J Clin Oncol. 2003;21(6):1161-1166. doi:10.1200/JCO.2003.06.008

14. Blanchette PS, Chung H, Pritchard KI, et al. Influenza Vaccine Effectiveness Among Patients With Cancer: A Population-Based Study Using Health Administrative and Laboratory Testing Data From Ontario, Canada. J Clin Oncol. 2019;37(30):2795-2804. doi:10.1200/JCO.19.00354

15. Pedrazzoli P, Lasagna A, Cassaniti I, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal infection and SARS-CoV-2 in patients with solid tumors: recommendations of the Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). ESMO Open. 2023;8(3). doi:10.1016/j.esmoop.2023.101215

16. Loulergue P, Mir O, Alexandre J, Ropert S, Goldwasser F, Launay O. Low influenza vaccination rate among patients receiving chemotherapy for cancer. Ann Oncol. 2008;19(9):1658. doi:10.1093/annonc/mdn531

17. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, Machała M, Góźdź SS. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. Support Care Cancer. 2001;9(1):65-68. doi:10.1007/S005200000186

18. Responses of patients with neoplastic diseases to influenza virus vaccine - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/719604/. Accessed November 3, 2025.

19. Antibody response to influenza immunization in adult patients with malignant disease - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/498034/. Accessed November 3, 2025.

20. The influence of chemotherapy on response of patients with hematologic malignancies to influenza vaccine - PubMed. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/761165/. Accessed November 3, 2025.

21. Ramanathan RK, Potter DM, Belani CP, et al. Randomized trial of influenza vaccine with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor or placebo in cancer patients. J Clin Oncol. 2002;20(21):4313-4318. doi:10.1200/JCO.2002.02.041

22. Wumkes ML, Van Der Velden AMT, Los M, et al. Serum antibody response to influenza virus vaccination during chemotherapy treatment in adult patients with solid tumours. Vaccine. 2013;31(52):6177-6184. doi:10.1016/j.vaccine.2013.10.053

23. Mulder SF, Jacobs JFM, Olde Nordkamp MAM, et al. Cancer patients treated with sunitinib or sorafenib have sufficient antibody and cellular immune responses to warrant influenza vaccination. Clin Cancer Res. 2011;17(13):4541-4549. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0253

24. Bersanelli M, Verzoni E, Cortellini A, et al. Impact of influenza vaccination on survival of patients with advanced cancer receiving immune checkpoint inhibitors (INVIDIa-2): final results of the multicentre, prospective, observational study. eClinicalMedicine. 2023;61. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102044

25. Chen KY, Wu SM, Liu JC, Lee KY. Effect of annual influenza vaccination on reducing lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease from a population-based cohort study. Medicine (Baltimore). 2019;98(47). doi:10.1097/MD.0000000000018035

26. Meerveld-Eggink A, de Weerdt O, van der Velden AMT, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. Ann Oncol. 2011;22(9):2031-2035. doi:10.1093/annonc/mdq728

27. Keam B, Kim MK, Choi Y, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. Cancer. 2017;123(5):841-848. doi:10.1002/CNCR.30468

28. Η Δραστηριότητα της Γρίπης στην Ελλάδα. 2025.

29. Οδηγίες για την Εποχική Γρίπη 2025-2026 – Αντιγριπικός Εμβολιασμός - Εγκύκλιοι - Υπουργείο Υγείας. https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/c388-egkyklioi/13711-odhgies-gia-thn-epoxikh-griph-2025-2026-ndash-antigripikos-emboliasmos. Accessed November 3, 2025.

30. Γρίπη - Public Health - Ευρωπαϊκή Επιτροπή. https://health.ec.europa.eu/vaccination/influenza_el. Accessed November 5, 2025.

31. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: The VACANCE study. Ann Oncol. 2012;23(2):450-457. doi:10.1093/annonc/mdr141

32. Jamshed S, Walsh EE, Dimitroff LJ, Santelli JS, Falsey AR. Improved immunogenicity of high-dose influenza vaccine compared to standard-dose influenza vaccine in adult oncology patients younger than 65 years receiving chemotherapy: A pilot randomized clinical trial. Vaccine. 2016;34(5):630-635. doi:10.1016/j.vaccine.2015.12.037

33. Systematic review of the efficacy, effectiveness and safety of newer and enhanced seasonal influenza vaccines. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-systematic-review-efficacy-vaccines. Accessed November 3, 2025.

34. Gärtner BC, Weinke T, Wahle K, et al. Importance and value of adjuvanted influenza vaccine in the care of older adults from a European perspective – A systematic review of recently published literature on real-world data. Vaccine. 2022;40(22):2999-3008. doi:10.1016/j.vaccine.2022.04.019

35. Beran J, Reynales H, Poder A, et al. Prevention of influenza during mismatched seasons in older adults with an MF59-adjuvanted quadrivalent influenza vaccine: a randomised, controlled, multicentre, phase 3 efficacy study. Lancet Infect Dis. 2021;21(7):1027-1037. doi:10.1016/S1473-3099(20)30694-0

36. O'Hagan DT, Ott GS, Van Nest G, Rappuoli R, Del Giudice G. The history of MF59(®) adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. Expert Rev Vaccines. 2013;12(1):13-30. doi:10.1586/ERV.12.140

37. Domnich A, de Waure C. Comparative effectiveness of adjuvanted versus high-dose seasonal influenza

vaccines for older adults: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis. 2022;122:855-863. doi:10.1016/j.ijid.2022.07.048

38. Läubli H, Balmelli C, Kaufmann L, et al. Influenza vaccination of cancer patients during PD-1 blockade induces serological protection but may raise the risk for immune-related adverse events. J Immunother cancer. 2018;6(1). doi:10.1186/S40425-018-0353-7

39. Spagnolo F, Boutros A, Croce E, et al. Influenza vaccination in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors: A systematic review. Eur J Clin Invest. 2021;51(7). doi:10.1111/ECI.13604

40. Grima AA, Kwong JC, Richard L, et al. The safety of seasonal influenza vaccination among adults prescribed immune checkpoint inhibitors: A self-controlled case series study using administrative data. Vaccine. 2024;42(7):1498-1505. doi:10.1016/J.VACCINE.2024.01.023

41. Valachis A, Rosén C, Koliadi A, et al. Improved survival without increased toxicity with influenza vaccination in cancer patients treated with checkpoint inhibitors. Oncoimmunology. 2021;10(1). doi:10.1080/2162402X.2021.1886725

42. Rensink MJ, van Laarhoven HWM, Holleman F. Cocoon vaccination for influenza in patients with a solid tumor: a retrospective study. Support Care Cancer. 2021;29(7):3657-3666. doi:10.1007/S00520-020-05883-2

43. Kyaw MH, Rose CE, Fry AM, et al. The influence of chronic illnesses on the incidence of invasive pneumococcal disease in adults. J Infect Dis. 2005;192(3):377-386. doi:10.1086/431521

44. Garcia Garrido HM, Knol MJ, Heijmans J, et al. Invasive pneumococcal disease among adults with hematological and solid organ malignancies: A population-based cohort study. Int J Infect Dis. 2021;106:237-245. doi:10.1016/j.ijid.2021.03.072

45. Benadji A, Duval X, Danis K, et al. Relationship between serotypes, disease characteristics and 30-day mortality in adults with invasive pneumococcal disease. Infection. 2022;50(1):223-233. doi:10.1007/S15010-021-01688-5

46. Chen H, Matsumoto H, Horita N, Hara Y, Kobayashi N, Kaneko T. Prognostic factors for mortality in invasive pneumococcal disease in adult: a system review and meta-analysis. Sci Rep. 2021;11(1). doi:10.1038/S41598-021-91234-Y

47. Lee YJ, Huang YT, Kim SJ, et al. Trends in Invasive Pneumococcal Disease in Cancer Patients After the Introduction of 7-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine: A 20-year Longitudinal Study at a Major Urban Cancer Center. Clin Infect Dis. 2018;66(2):244-253. doi:10.1093/CID/CIX739

48. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine compared to a 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults. Vaccine. 2013;31(35):3577-3584. doi:10.1016/j.vaccine.2013.04.085

49. Robilotti E, Palazzolo M, Kamboj M. Epidemiology of Bordetella pertussis Among Patients With Cancer.

Clin Infect Dis. 2020;70(10):2237-2239. doi:10.1093/CID/CIZ815

50. Singh V, Nanjappa S, Pabbathi S, Greene JN. Invasive Haemophilus influenzae Infection in Patients With Cancer. Cancer Control. 2017;24(1):66-71. doi:10.1177/107327481702400111

51. Shenep JL, Feldman S, Gigliotti F, et al. Response of immunocompromised children with solid tumors to a conjugate vaccine for Haemophilus influenzae type b. J Pediatr. 1994;125(4):581-584. doi:10.1016/S0022-3476(94)70012-5

52. Sodhi JS, Raja W, Zargar SA, et al. The efficacy of accelerated, multiple, double-dose hepatitis B vaccine against hepatitis B virus infection in cancer patients receiving chemotherapy. Indian J Gastroenterol. 2015;34(5):372-379. doi:10.1007/S12664-015-0595-Y

53. Rieger CT, Liss B, Mellinghoff S, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). Ann Oncol. 2018;29(6):1354-1365. doi:10.1093/annonc/mdy117

54. Yasunaga H, Shi Y, Takeuchi M, et al. Measles-related hospitalizations and complications in Japan, 2007-2008. Intern Med. 2010;49(18):1965-1970. doi:10.2169/INTERNALMEDICINE.49.3843

55. Yenikomshian MA, Guignard AP, Haguinet F, et al. The epidemiology of herpes zoster and its complications in Medicare cancer patients. BMC Infect Dis. 2015;15(1). doi:10.1186/S12879-015-0810-6

56. Habel LA, Ray GT, Silverberg MJ, et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(1):82-90. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-0815

57. Lee PY, Lai JN, Chen SW, Lin YC, Chiu LT, Wei YT. Radiotherapy combined with chemotherapy increases the risk of herpes zoster in patients with gynecological cancers: a nationwide cohort study. J Gynecol Oncol. 2021;32(2):1-12. doi:10.3802/JGO.2021.32.E13

58. Sun Y, Kim E, Kong CL, Arnold BF, Porco TC, Acharya NR. Effectiveness of the Recombinant Zoster Vaccine in Adults Aged 50 and Older in the United States: A Claims-Based Cohort Study. Clin Infect Dis. 2021;73(6):949-956. doi:10.1093/CID/CIAB121

59. Izurieta HS, Wu X, Forshee R, et al. Recombinant Zoster Vaccine (Shingrix): Real-World Effectiveness in the First 2 Years Post-Licensure. Clin Infect Dis. 2021;73(6):941-948. doi:10.1093/CID/CIAB125

60. Anderson TC, Leung JW, Harpaz R, Dooling KL. Risk of Guillain-Barré syndrome following herpes zoster, United States, 2010-2018. Hum Vaccin Immunother. 2021;17(12):5304-5310. doi:10.1080/21645515.2021.1985890

61. Janusz CB, Anderson TC, Leidner AJ, Lee GM, Dooling K, Prosser LA. Projected risks and health benefits of vaccination against herpes zoster and related complications in US adults. Hum Vaccin Immunother.

2022;18(5). doi:10.1080/21645515.2022.2060668

62. Faksova K, Walsh D, Jiang Y, et al. COVID-19 vaccines and adverse events of special interest: A multinational Global Vaccine Data Network (GVDN) cohort study of 99 million vaccinated individuals. Vaccine. 2024;42(9):2200-2211. doi:10.1016/j.vaccine.2024.01.100

63. Andersson NW, Thiesson EM, Hviid A. Adverse Events After XBB.1.5-Containing COVID-19 mRNA Vaccines. JAMA. 2024;331(12):1057-1059. doi:10.1001/JAMA.2024.1036

64. Chatzis O, Darbre S, Pasquier J, et al. Burden of severe RSV disease among immunocompromised children and adults: a 10 year retrospective study. BMC Infect Dis. 2018;18(1). doi:10.1186/S12879-018-3002-3

65. Kamboj M, Bohlke K, Baptiste DM, et al. Vaccination of Adults With Cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol. 2024;42(14):1699-1721. doi:10.1200/JCO.24.00032

66. Amdisen L, Pedersen L, Abildgaard N, et al. The coverage of influenza vaccination and predictors of influenza non-vaccination in Danish cancer patients: A nationwide register-based cohort study. Vaccine. 2024;42(7):1690-1697. doi:10.1016/j.vaccine.2024.02.009

67. Interim COVID-19 vaccination coverage in the EU/EEA during the 2023–24 season campaigns, 1 September 2023 - 15 April 2024. https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/interim-covid-19-vaccination- coverage-eueea-during-2023-24-season-campaigns-1. Accessed November 5, 2025.

68. Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. Am J Infect Control. 2016;44(9):1016-1021. doi:10.1016/j.ajic.2016.03.024

69. Vinograd I, Baslo R, Eliakim-Raz N, et al. Factors associated with influenza vaccination among adult cancer patients: A case-control study. Clin Microbiol Infect. 2014;20(9):899-905. doi:10.1111/1469-0691.12625

70. Villarreal-Garza C, Vaca-Cartagena BF, Becerril-Gaitan A, et al. Attitudes and Factors Associated With COVID-19 Vaccine Hesitancy Among Patients With Breast Cancer. JAMA Oncol. 2021;7(8):1242-1244. doi:10.1001/JAMAONCOL.2021.1962

30. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτως Έγκρισης/Ένδειξης	**Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα**
Σημείωση 1. *Τα φάρμακα καταγράφονται σε αλφαβητική σειρά, ανά νεόπλασμα.* ***Σημείωση 2.*** *Φάρμακα που σχετίζονται με ανίχνευση tumor agnostic βιοδεικτών, δύνανται να αφορούν σε οποιοδήποτε νεόπλασμα. Σχετική λίστα με αυτά τα φάρμακα παρατίθεται στο τέλος του πίνακα.*		
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ		
	5-FU	Abemaciclib
	Ado-trastuzumab emtansine	Alpelisib
	Anastrozole	Atezolizumab
	Bevacizumab	Camizestrant
	Capecitabine	Capivasertib
	Carboplatin	Datopotamab deruxtecan
	Cisplatin	Elacestrant
	Cyclophosphamide	Imlunestrant
	Docetaxel	Inavolisib
	Doxorubicin	Neratinib
	Epirubicin	Olaparib
	Eribulin	Palbociclib
	Everolimus	Ribociclib
	Exemestane	Pembrolizumab (eTNBC)
	Fulvestrant	Pembrolizumab (mTNBC)
	Gemcitabine	Sacituzumab govitecan-hziy
	Lapatinib	Talazoparib
	Letrozole	
	Fam-trastuzumab deruxtecan-nkxi	
	Megestrol acetate	
	Methotrexate	
	Mitomycin-C	
	Nab-paclitaxel	
	Nano-liposomal doxorubicin	
	Paclitaxel	
	Pegylated liposomal doxorubicin	
	Pertuzumab	
	Pertuzumab + Trastuzumab SC (PH FDC SC)	
	Tamoxifen	
	Trastuzumab (IV ή SC)	
	Vinorelbine	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ		

	Albumin-bound paclitaxel	Docetaxel
	Anastrozole	Etoposide
	Bevacizumab	Ifosfamide
	Carboplatin	Irinotecan
	Cisplatin	Niraparib
	Cyclophosphamide	Olaparib
	Doxorubicin	Oxaliplatin
	Epirubicin	Pazopanib
	Exemestane	Pemetrexed
	Gemcitabine	Rucaparib
	Letrozole	Sorafenib
	Leuprolide acetate	Vinorelbine
	Megestrol acetate	
	Melphalan	
	Pegylated liposomal doxorubicin	
	Paclitaxel	
	Tamoxifen	
	Topotecan	
	Trabectedin	
	Vinorelbine	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ		
	Anastrozole	Albumin-bound paclitaxel
	Carboplatin	Bevacizumab
	Cisplatin	Carboplatin
	Docetaxel	Dostarlimab
	Doxorubicin	Nivolumab
	Epirubicin	Paclitaxel
	Fulvestrant	Pembrolizumab + Lenvatinib
	Gemcitabine	Temsirolimus
	Ifosfamide	Trastuzumab *(HER2+ serous)*
	Letrozole	
	Medroxyprogesterone acetate	
	Megestrol acetate	
	Paclitaxel	
	Pegylated liposomal doxorubicin	
	Tamoxifen	
	Topotecan	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ		
	5-FU	Albumin-bound paclitaxel
	Bevacizumab	Cemiplimab
	Carboplatin	Docetaxel
	Cisplatin	Irinotecan
	Cyclophosphamide	Mitomycin
	Doxorubicin	Pemetrexed

	Epirubicin	Tisotumab vedotin
	Gemcitabine	Vinorelbine
	Ifosfamide	
	Paclitaxel	
	Pembrolizumab	
	Topotecan	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ		
	Adriamycin	Afatinib
	Bevacizumab	Alectinib
	Carboplatin	Amivantamab
	Cisplatin	Atezolizumab
	Cyclophosphamide	Aumolertinib
	Docetaxel	Brigatinib
	Erlotinib	Capmatinib
	Etoposide	Cemiplimab
	Farmorubicin	Ceritinib
	Gemcitabine	Crizotinib
	Ifosfamide	Dabrafenib ± Trametinib
	Nab-paclitaxel	Durvalumab
	Nintedanib	Entrectinib
	Osimetrinib	Fam-trastuzumab deruxtecan-nkxi
	Paclitaxel	Gefitinib
	Pemetrexed	Lazertinib
	Topotecan	Lurbinectedin
	Vincristine	Nivolumab
	Vinorelbine	Nivolumab ± Ipilimumab
		Osimetrinib
		Pembrolizumab
		Pralsetinib
		Ramucirumab
		Repotrectinib
		Selpercatinib
		Tarlatamab
		Tepotinib
		Trastuzumab
		Vemurafenib ± Cobimetinib
ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ		
	Carboplatin	Bevacizumab
	Cisplatin	CRS-207
	Pemetrexed	Nivolumab ± Ipilimumab
		Raltitrexed
		Pembrolizumab
		Tremelimumab + Durvalumab
		Vinorelbine

ΘΥΜΩΜΑ & ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ		
	Capecitabine	Everolimus
	Carboplatin	Gemcitabine
	Cisplatin	Irinotecan
	Cyclophosphamide	Ocreotide
	Doxorubicin	Pemetrexed
	Etoposide	Sorafenib
	Ifosfamide	Sunitinib
	Paclitaxel	
	Vincristine	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ		
	5-FU	Fam-trastuzumab deruxtecan-nkxi
	Capecitabine	Nivolumab
	Carboplatin	Pembrolizumab
	Cisplatin	Toripalimab
	Docetaxel	
	Epirubicin	
	Irinotecan	
	Leucovorin	
	Oxaliplatin	
	Paclitaxel	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ		
	5-FU	Fam-trastuzumab deruxtecan-nkxi
	Capecitabine	Irinotecan
	Carboplatin	Nivolumab
	Cisplatin	Pembrolizumab
	Docetaxel	Ramucirumab
	Epirubicin	
	Irinotecan	
	Leucovorin	
	Oxaliplatin	
	Paclitaxel	
	Trastuzumab	
	Trifluridine/tipiracil	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ		
	5-FU	Daraxonrasib
	Capecitabine	Olaparib
	Carboplatin	
	Cisplatin	
	Docetaxel	
	Erlotinib	
	Gemcitabine	
	Irinotecan	

	Leucovorin	
	Nab-paclitaxel	
	Oxaliplatin	
	Pegylated liposomal irinotecan	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΩΝ		
	5-FU	Capecitabine
	Carboplatin	Docetaxel
	Cisplatin	Durvalumab
	Gemcitabine	Ivosidenib
	Oxaliplatin	Futibatinib
	Paclitaxel	Pemigatinib
	Irinotecan	Nab-Paclitaxel
		Tucatinib
		Trastuzumab
		Zanidatamab
ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ		
	Interferon	5-FU
	Sorafenib	Atezolizumab + Bevacizumab
		Cabozantinib
		Cisplatin
		Doxorubicin
		Durvalumab
		Gemcitabine
		Ipilimumab
		Lenvatinib
		Nivolumab
		Oxaliplatin
		Pembrolizumab
		Regorafenib
		Tremelimumab
NET		
	5-FU	
	Cisplatin	
	Doxorubicin	
	Etoposide	
	Everolimus	
	Interferon-a	
	Lanreotide autogel	
	Octreotide LAR	
	Streptozocin	
	Sunitinib	

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ		
	5-FU	Dabrafenib
	Aflibercept	Encorafenib
	Bevacizumab	Fam-trastuzumab deruxtecan-nkxi
	Capecitabine	Nivolumab
	Cetuximab	Pembrolizumab
	Irinotecan	Ramucirumab
	Leucovorin	Regorafenib
	Oxaliplatin	Trametinib
	Panitumumab	Trastuzumab
	Tegafur-uracil (UFT)	Tucatinib
	Trifluridine/tipiracil	
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΩΚΤΟΥ		
	5-FU	Oxaliplatin
	Cisplatin	
	Capecitabine	
	Mytomycin-C	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ		
	Cabazitaxel	Abiraterone
	Carboplatin,	Apalutamide
	Cisplatin	Darolutamide
	Docetaxel	Enzalutamide
	Estramustin	Niraparib
	Mitoxantrone	Olaparib
	Prednisolone	Pembrolizumab
	Vinorelbine	Radium-223
		Talazoparib
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ		
	Bleomycin	Gemcitabine
	Carboplatin	Irinotecan
	Cisplatin	Oxaliplatin
	Etoposide	
	Ifosfamide	
	Mesna	
	Methotrexate	
	Paclitaxel	
	Vinblastine	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ		
	Axitinib	Avelumab + Axitinib
	Bevacizumab	Belzutifan
	Cabozantinib	Carboplatin
	Everolimus	Cisplatin

	Interferon-a	Docetaxel
	Interleukin-2	Erlotinib
	Pazopanib	Gemcitabine
	Sorafenib	Ifosfamide
	Sunitinib	Lenvatinib + Everolimus
	Temsirolimus	Lenvatinib + Pembrolizumab
		Nivolumab ± Cabozantinib
		Nivolumab ± Ipilimumab
		Pembrolizumab + Axitinib
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ		
	5-FU	Atezolizumab
	Carboplatin	Avelumab
	Cisplatin	Docetaxel
	Cyclophosphamide	Durvalumab
	Doxorubicin	Sacituzumab govitecan-hziy
	Epirubicin	Erdafitinib (FGFR +)
	Gemcitabine	Enfortumab Vedotin
	Methotrexate	Nivolumab
	Mitomycin	nogapendekin alfa inbakicept
	Vinblastine	Pembrolizumab
	Vinflunine	Paclitaxel
		Pemetrexed
		TAR-200
ΜΕΛΑΝΩΜΑ		
	Carboplatin	Atezolizumab
	Cisplatin	Binimetinib
	DTIC	Cobimetinib
	Fotemustin	Dabrafenib
	Interferon-a	Encorafenib
	Interleukin-2	Ipilimumab
	Temozolomide	Lenvatinib
	Vinblastine	Nivolumab
	Vindesine	Paclitaxel
		Pembrolizumab
		Relatlimab
		Sorafenib
		T-VEC
		Trametinib
		Vemurafenib
ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ		
	Cyclophosphamide	Cabozantinib
	Dacarbazine	Cabozantinib + Nivolumab

	Docetaxel	Cabozantinib + Temozolomide
	Doxorubicin	Eribulin
	Epirubicin	Nirogacestat
	Eribulin	Vimseltinib *(TGCT)*
	Ifosfamide	Vinorelbine
	Liposomal doxorubicin	
	Mesna	
	Pazopanib	
	Paclitaxel	
	Trabectedin	
	Vincristine	
ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ		
	Actinomycin	
	Cisplatin	
	Cyclophosphamide	
	Irinotecan	
	Topotecan	
	Vincristine	
GIST		
	Imatinib	Avapritinib
	Regorafenib	Ripretinib
	Sunitinib	Sorafenib
ΚΑΡΟSI		
	Nab-Paclitaxel	Bortezomib
	Paclitaxel	Lenalidomide
	Pegylated liposomal doxorubicin	Pomalidomide
	Vinorelbine	
ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ		
	Actinomycin-D	
	Adriamycin	
	Bleomycin	
	Carboplatin	
	Cisplatin	
	Cyclophosphamide	
	Etoposide	
	Ifosfamide	
	Leucovorin	
	Mesna	
	Methotrexate	
	Mifamurtide	
ΣΑΡΚΩΜΑ EWING		
	Actinomycin-D	Cabozantinib

	Cyclophosphamide	Irinotecan
	Doxorubicin	Regorafenib
	Etoposide	Temozolimide
	Ifosfamide	Topotecan
	Mesna	
	Vincristine	
ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ		
	Carmustine	Bevacizumab
	Procarbazine	Irinotecan
	Temozolomide	Lomustine
	Vincristine	Mirdametinib (neurofibroma)
		Vorasidenib
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ & ΤΡΑΧΗΛΟΥ		
	5-FU	Nivolumab
	Adriamycin	Paclitaxel
	Carboplatin	Pembrolizumab
	Cetuximab	Tislelizumab
	Cisplatin	Toripalimab
	Cyclophosphamide	
	Docetaxel	
	Hydroxyourea	
	Ifosfamide	
	Methotrexate	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ		
	Cisplatin	Cabozantinib
	Doxorubicin	Dabrafenib ± Trametinib
		Doxorubicin
		Lenvatinib
		Paclitaxel
		Sorafenib
		Sunitinib
		Vandetanib
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ		
	Capecitabine	
	Carboplatin	
	Cisplatin	
	Docetaxel	
	Etoposide	
	Gemcitabine	
	Irinotecan	
	Oxaliplatin	

	Paclitaxel	
ΒΑΣΙΚΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ		
		Cemiplimab
		Sonidegib
		Vismodegib
ΠΛΑΚΩΔΕΣ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ		
	5-FU	Cemiplimab
	Capecitabine	
	Carboplatin	
	Cetuximab	
	Cisplatin	
	Paclitaxel	
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ MERKEL		
	Carboplatin	Avelumab
	Cisplatin	
	Cyclophosphamide	
	Doxorubicin	
	Epirubicin	
	Etoposide	
	Vincristine	
TUMOR AGNOSTIC *(βιοδείκτης)*		
		Dabrafenib + Trametinib *(BRAF V600E+)*
		Dostralimab-glxy *(MSI-H/dMMR)*
		Larotrectinib *(NTRK+)*
		Entrectinib *(NTRK+)*
		Fam-trastuzumab deruxtecan-nkxi *(HER2+)*
		Pembrolizumab *(TMB-H)*
		Pembrolizumab *(MSI-H, dMMR)*
		Repotrectinib *(NTRK+)*
		Selpercatinib *(RET+)*