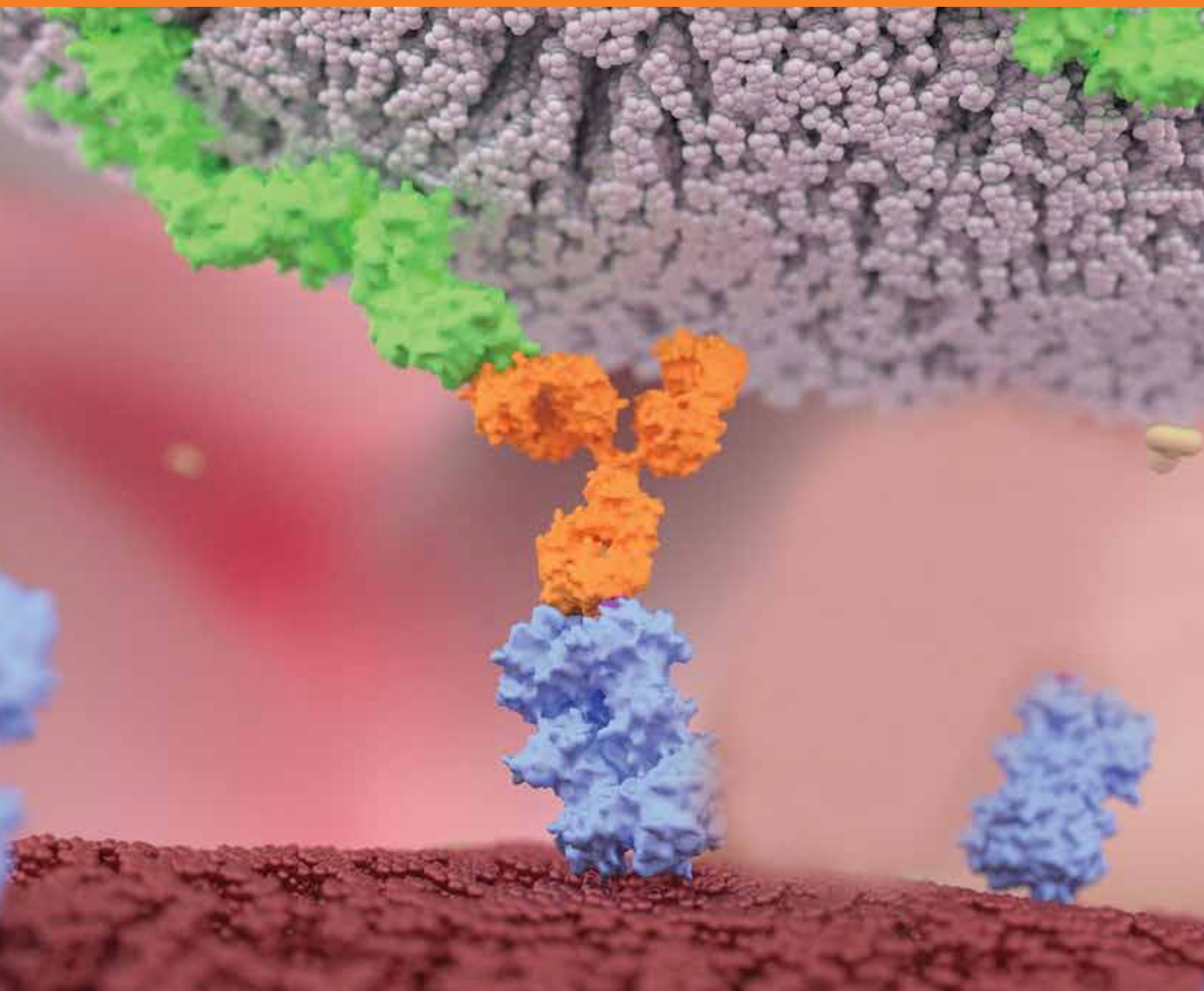


ιατρικά ανάλεκτα

Τόμος Δ' Τεύχος 13 Ιανουάριος - Μάρτιος 2019



Αφιέρωμα στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου

 **ΟΜΙΛΟΣ ΥΓΕΙΑ**
Με ευθύνη για τη ζωή.

 **ΥΓΕΙΑ**  **ΜΗΤΕΡΑ**  **ΑΠΩ**

ISSN 1790-4045
Τριμηνιαία Έκδοση των Νοσοκομείων του Ομίλου ΥΓΕΙΑ

Διανέμεται δωρεάν

ιατρικά ανάλεκτα



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

Επιτροπή Σύνταξης

Κωστής Γεωργιλής

Παθολόγος - Λοιμωσιολόγος,
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ

Ελπιδοφόρος Δουράτσος

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΛΗΤΩ

Γεώργιος Καλλιπολίτης

Μαιευτήρας - Γυναικολόγος,
Πρόεδρος Επιστημονικού Συμβουλίου του ΜΗΤΕΡΑ

Βασίλειος Πρασόπουλος

Πυρηνικός Ιατρός, Πρόεδρος
Επιστημονική Ένωσης Ιατρών ΥΓΕΙΑ

Ελευθερία Κρικέλη

Παθολόγος, Διευθύντρια
Α' Παθολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

Μένι Σακλαμάκη - Κοντού

Νεογνολόγος Παιδίατρος, Διευθύντρια Μονάδας
Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών ΜΗΤΕΡΑ

Διευθυντής Σύνταξης

Ιωάννης Αποστολάκης

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

Βοηθοί Διευθυντή Σύνταξης

Ιωάννης Πατούλης

Χειρουργός του ΥΓΕΙΑ
(ipatoulis@hygeia.gr)

Εμμανουήλ Δ. Παπαδάκης

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

Δημοσιογραφική Επιμέλεια

Μαριλένα Καραμήτρου

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

www.hygeia.gr, www.mitera.gr, www.letto.gr

Εκδόσεις

Media2day Εκδοτική Α.Ε.

Υπεύθυνος

Χρήστος Ζαρίφης (zarifis@media2day.gr)

Δημιουργικός

Τάσος Λοβέρδος, Άντζελα Σοφιανοπούλου

Παραγωγή

MEDIA2DAY ΕΚΔΟΤΙΚΗ Α.Ε.

Παπανικόλη 50, Χαλάνδρι 15232

Τηλ.: 210 6856120 | fax: 210 6843704

Άρθρα

612

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο

Πάρις Α. Κοσμίδης

613

Μηχανισμοί δράσης

της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο

Στέφανος Λαμπρόπουλος

617

Η ανοσοθεραπεία

του καρκίνου του πνεύμονα

Πάρις Κοσμίδης

621

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου

κεφαλής και τραχήλου

Αθανάσιος Αργύρης, Φλωρεντία Αθανασάκη

626

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου

του νεφρού

Μαντώ Νικολαΐδη

629

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου

της ουροδόχου κύστης

Χαράλαμπος Μπακογιάννης

632

Η ανοσοθεραπεία

των γυναικολογικών καρκίνων

Ιωάννης Σύριος

636

Η ανοσοθεραπεία των καρκίνων

του πεπτικού συστήματος

Νικόλαος Μητσιμπόνας, Ανδρέας Πετούνης

641

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου

του μαστού

Αθανάσιος Αλεξόπουλος,

Ευαγγελία Μοιρογιώργου

644

Η ανοσοθεραπεία των όγκων

του κεντρικού νευρικού συστήματος

Γεώργιος Ρηγάκος,

Ναταλία Ασημακοπούλου, Ευαγγελία Ραζή

648

Η ανοσοθεραπεία του μελανώματος

Ηλίας Αθανασιάδης

652

Ανεπιθύμητες ενέργειες της

ανοσοθεραπείας των νεοπλασιών

Ιωάννης Αποστολάκης

655

Εκπαιδευτές και εκπαιδευόμενοι

στη νοσοκομειακή ιατρική:

μια αμφίδρομη σχέση

Αθανάσιος Γ. Πιπιλής

658

Ομίλος ΥΓΕΙΑ - Συνέδρια

Εικόνα εξωφύλλου: Η αναγνώριση ενός καρκινικού κυττάρου από ένα λεμφοκύτταρο

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

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

Για να λαμβάνετε ταχυδρομικά το περιοδικό στο χώρο όπου επιθυμείτε:

1. Ταχυδρομήστε τα πλήρη στοιχεία σας (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, τηλέφωνο, e-mail) στη διεύθυνση: Δ.Θ.Κ.Α. ΥΓΕΙΑ Α.Ε., Ερυθρού Σταυρού 4 & Κηφισίας, Τ.Κ. 15123, Μαρούσι, Αθήνα - υπόψη κ. Μαριλένας Καραμήτρου

2. Συμπληρώστε τα στοιχεία σας στην ηλεκτρονική φόρμα που θα βρείτε στο www.hygeia.gr, στην ενότητα «Το ΥΓΕΙΑ / Περιοδικά του Ομίλου ΥΓΕΙΑ»

3. Στείλτε τα πλήρη στοιχεία σας στο e-mail m.karamitrou@hygeia.gr

Για περισσότερες πληροφορίες, καλέστε το 210 6867044

Σε περίπτωση που επιθυμείτε να διαγραφείτε από τη λίστα των παραληπτών του περιοδικού, παρακαλούμε όπως αποστείλετε σχετικό αίτημα στο e-mail: m.karamitrou@hygeia.gr

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

Γράμμα από τη σύνταξη

Η ανοσοθεραπεία έχει πλέον καθιερωθεί ως ένας αποτελεσματικός και ανεκτά ασφαλής τρόπος αντιμετώπισης πολλών νεοπλασιών. Αποτελεί μέρος της στοχευμένης θεραπείας και έχει αρκετά από τα χαρακτηριστικά της εξατομίκευσης και της ακριβούς ιατρικής.

Η συντακτική επιτροπή των «Ιατρικών Αναλέκτων» θεώρησε σκόπιμη την ενημέρωση του αναγνωστικού τους κοινού σχετικά με το θέμα αυτό, όσον αφορά μερικούς από τους συμπαγείς όγκους.

Ανέθεσε τον συντονισμό αυτού του αφιερώματος στον παθολόγο-ογκολόγο κ. Π. Κοσμίδη, τον οποίο ευχαριστούμε και από τη θέση αυτή.

Το τεύχος ολοκληρώνεται με ένα άρθρο του καρδιολόγου κ. Αθ. Πιπιλή για την ιατρική εκπαίδευση.

Ιωάννης Αποστολάκης

Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο

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

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

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

νικού κυττάρου, που έχει σαν αποτέλεσμα τη διαφυγή του.

Οι δυνάμεις αυτές γίνονται και ελέγχονται δια μέσου ορισμένων ρυθμιστικών «σημείων», που έχουν διάφορα ονόματα. Τα πλέον γνωστά και μελετημένα είναι τα PD-1, PD-L1, CTLA-4, που παίζουν ρόλο ανασταλτικό στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν ερευνηθεί αναστέλλουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών σημείων PD-1, PD-L1, CTLA-4, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων, που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Έχει γίνει μεγάλη προσπάθεια να ανακαλυφθούν και να χρησιμοποιηθούν βιολογικοί δείκτες, που θα καθορίσουν ποιοι ασθενείς θα έχουν καλύτερα αποτελέσματα από την ανοσοθεραπεία. Τέτοιοι δείκτες είναι το PD-L1 και το TMB. Βεβαίως, οι έρευνες συνεχίζονται για να βελτιωθούν και για να αξιοποιηθούν οι δείκτες καλύτερα.

Έχω τη μεγάλη χαρά να συντονίσω την παρουσίαση και αναφορά στο τεύχος αυτό των «Ιατρικών Αναλέκτων» όλων των τελευταίων δεδομένων, αλλά και των αναμενόμενων από τις έρευνες που αφορούν την ανοσοθεραπεία. Εκλεκτοί συνάδελφοι εκθέτουν με λεπτομέρειες όλες τις τελευταίες πληροφορίες για την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας στους καρκίνους πνεύμονα, κεφαλής - τραχήλου, νεφρού, ουροδόχου κύστης, γεννητικών οργάνων, γαστρεντερικού συστήματος, μαστού, κεντρικού νευρικού συστήματος και μελανώματος. Επίσης, αναφέρονται οι μηχανισμοί δράσης και οι παρενέργειες της ανοσοθεραπείας.

Ευχαριστώ πολύ όλους τους συναδέλφους για την ευγενική τους συμμετοχή.

Πάρις Α. Κοσμίδης

Παθολόγος - Ογκολόγος,
Διευθυντής Β' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
Συντονιστής έκδοσης

Μηχανισμοί δράσης της ανοσοθεραπείας του καρκίνου

Στέφανος Λαμπρόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπλ. Διευθυντής Γ' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

slabropoulos@yahoo.com

Το 2013, το πλέον έγκριτο επιστημονικό περιοδικό «Science» θεώρησε ότι η ανοσοθεραπεία του καρκίνου είναι η σημαντικότερη ανακάλυψη του έτους στην ιατρική. Αυτό δεν θα ήταν δυνατό χωρίς τη βασική έρευνα αρκετών δεκαετιών σε τομείς όπως η ανοσολογία, η μοριακή και κυτταρική βιολογία και η φαρμακολογία.

Είναι αξιοσημείωτο ότι η πρώτη αναφορά και μελέτη της επίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος στη θεραπεία των όγκων έγινε τον 19ο αιώνα από τον William Coley, ο οποίος συνδύασε τη μετεγχειρητική λοίμωξη με καλύτερη έκβαση του καρκίνου και δοκίμασε χορήγηση τοπικών λοιμογόνων παραγόντων σε όγκους κεφαλής τραχήλου.

Τον 20ό αιώνα οι πρώτες επιτυχημένες χρήσεις ανοσοθεραπείας ήταν με την ενδοκυστική χρήση του εμβολίου BCG για τον καρκίνο του ουροθηλίου και της ιντερλευκίνης 2 και της ιντερφερόνης-γ, για το μελάνωμα και τον καρκίνο του νεφρού.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου αξιοποιεί τους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος για την αναγνώριση, τη στόχευση και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Πρόσδος έχει σημειωθεί στην κατανόηση των μοριακών μηχανισμών της αντιγονοπαρουσίωσης, της ρύθμισης, αλλά και της ενεργοποίησης της ανοσιακής απάντησης, όπως επίσης και στον τρόπο με τον οποίο ο όγκος υποκρύπτεται και διαφεύγει του ανοσιακού ελέγχου του οργανισμού.

Ρόλος του ανοσιακού συστήματος είναι η προφύλαξη από ξένη εισβολή, π.χ. μικροβιακή ή ένα ξένο κύτταρο, με διατήρηση της ανοχής σε συστατικά που θεωρούνται «του εαυτού». Η φυσική ανοσία είναι η πρώτη γραμμή άμυνας, με τα κύτταρά της [δενδριτικά, μακροφάγα, κύτταρα φυσικοί φονείς - Natural Killer (NK)] να εκφράζουν υποδοχείς (Toll like receptors), που αναγνωρίζουν καλά συντηρημένες από τη φύση αλληλουχίες γουανίνης-κυτοσίνης CpG DNA που απαντούν χαρακτηριστικά στα μικρόβια, αλλά όχι στους ανθρώπινους ιστούς. Με την ενεργοποίηση μέσω αυτών των υποδοχέων, ξεκινά ο καταρράκτης της παραγωγής κυτταροκινών, η ενεργοποίηση της κυτταρικής κυτταροτοξικότητας και του συμπληρώματος και η παραγωγή οξειδίου του αζώτου (NO). Με τις δράσεις

αυτές λύνονται τα μικροβιακά κύτταρα, ενώ δημιουργείται ευνοϊκό περιβάλλον για τη συμμετοχή και ενεργοποίηση περαιτέρω ειδικών μηχανισμών άμυνας.

Μικροβιακά ή κυτταρικά θραύσματα που προήλθαν από τη δράση του μη ειδικού μηχανισμού άμυνας, στη συνέχεια προσλαμβάνονται από τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (δενδριτικά, μακροφάγα) για να παρουσιαστούν στα ειδικά κύτταρα άμυνας, τα T και τα B λεμφοκύτταρα. Αυτά εκφράζουν στην επιφάνειά τους μια τεράστια ποικιλία υποδοχέων, ειδικών για κάθε πιθανό αντιγόνο, τους T-cell Receptors (TCRs) και B-cell Receptors (BCRs), που προέρχονται από τυχαίο ανασυνδυασμό των TCR και γονιδίων ανοσοσφαιρίνης αντίστοιχα. Η ενεργοποίηση της ειδικής ανοσίας καταλήγει στη δημιουργία υψηλά διαφοροποιημένου για το συγκεκριμένο αντιγόνο πληθυσμού T και B λεμφοκυττάρων, που σε σύγκριση με τη φυσική ανοσία πρώτης γραμμής, είναι ειδική και ενέχει το στοιχείο της μνήμης για οποιαδήποτε μελλοντική προσβολή. Η επιτυχής παρουσίαση απαιτεί και τη συνύπαρξη του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας -MHC- και παράλληλα συνδιεγερτικών μορίων.

Η φυσική (μη ειδική) καθώς και η ειδική επίκτητη ανοσία ελέγχονται από διάφορες κυτταροκίνες και κατηγορίες κυττάρων. Ρυθμιστικά T-λεμφοκύτταρα (T-Reg) και κυτταροκίνες προστατεύουν ταυτόχρονα από τυχόν υπερβολική απόκριση στο αντιγόνο, που θα μπορούσε να οδηγήσει σε καταστροφή ιδίων κυττάρων του οργανισμού.

Επομένως, προκύπτει το ερώτημα γιατί το ανοσοποιητικό μας σύστημα δεν αναγνωρίζει και δεν καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα.

Η διαφυγή από την ανοσοεπιτήρηση (immunosurveillance) όπως λέγεται, γίνεται μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται ανοσοδιαμόρφωση του καρκίνου (cancer immunoediting), που περιλαμβάνει τρεις διαδοχικές φάσεις: τη φάση εξάλειψης των καρκινικών κυττάρων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (elimination), τη φάση ισορροπίας (equilibrium), όπου το ανοσοποιητικό σύστημα ελέγχει και επιτρέπει τα καρκινικά κύτταρα διατηρώντας τα σε ανενεργό κατάσταση (tumor dormancy) και τελικά τη φάση της ανοσοδιαφυγής (escape), η οποία

καταλήγει στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων (εικόνα 1).

Η ανοσοεπιτήρηση των καρκινικών όγκων επιβεβαιώνεται με την ύπαρξη CD-8 + T λεμφοκυττάρων πέριξ, αλλά και μέσα στις βιοψίες. Τα κύτταρα αυτά λέγονται διεθνώς Tumor Infiltrating Lymphocytes - TIL, και σε κάποια νεοπλασμάτα η ύπαρξή τους αποτελεί θετικό προγνωστικό στοιχείο, όπως ο καρκίνος ωοθηκών, μελάνωμα, παχύ έντερο και ο HER2+ και τριπλά αρνητικός καρκίνος μαστού. Όμως, ανάμεσα σε αυτά τα T-λεμφοκύτταρα υπάρχουν και υποπληθυσμοί όπως τα T-reg, που αναστέλλουν την ανοσιακή απάντηση. Σημαντικός είναι και ο ρόλος των μακροφάγων στην περιοχή του όγκου (Myeloid derived macrophages), τα οποία συνήθως προέρχονται από το μυελό των οστών και έχουν και αυτά ανασταλτική δράση στην ανοσιακή απάντηση.

Έτσι, κάπως αδρά, οι όγκοι μπορεί να διαχωριστούν σε αυτούς που έχουν ανοσογονικότητα και τη δυνατότητα διέγερσης του ανοσοποιητικού συστήματος -φλεγμονώδη φαινότυπο- και εκείνους που δεν διεγείρουν καθόλου το ανοσοποιητικό και είναι ανοσιακά έρημοι -immune desert type.

Ακόμα, όμως, και στις περιπτώσεις όπου υπάρχει δυνατότητα ανοσιακής απάντησης, τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν εξελικτικά μηχανισμούς διαφυγής καθώς επάγουν την έκφραση πρωτεϊνών, όπως η πρωτεΐνη CTLA-4 cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 και η PD 1 programmed death protein 1, που καταστέλλουν τη λειτουργία των T-λεμφοκυττάρων. Οι μηχανισμοί αυτοί έχουν δημιουργηθεί ώστε να κατασταλεί η ανοσιακή υπερδιέγερση και η κυτταροτοξική απάντηση και να προφυλαχθεί ο ανθρώπινος οργανισμός από αυτοάνοσες φλεγμονώδεις παθήσεις. Τα καρκινικά κύτταρα εκμεταλλεύονται αυτά τα μονοπάτια ώστε να αποφύγουν την καταστροφή τους. Πιο συγκεκριμένα, τα καρκινικά κύτταρα επάγουν την εμφάνιση της πρωτεΐνης CTLA-4 στα T-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα την αναστολή της επαφής και σύνδεσης με την πρωτεΐνη B7 στα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα. Επίσης, τα καρκινικά κύτταρα επάγουν την έκφραση της πρωτεΐνης PD 1 στα T-λεμφοκύτταρα και την πρωτεΐνη συνδέτη PDL1 -ligand στον εαυτό τους. Τα δύο αυτά μονοπάτια προκαλούν αρνητική ρύθμιση και εξάντληση των T-κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων.

Η επαγόμενη από τον όγκο αρνητική ρύθμιση της λειτουργίας των T-λεμφοκυττάρων μπορεί να απενεργοποιηθεί χρησιμοποιώντας μόρια-αναστολείς των σημείων

ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (check point inhibitors) που παρεμποδίζουν τις πρωτεΐνες CTLA-4 και PD1/PDL1. Έτσι, σαν αποτέλεσμα επιτυγχάνεται η διατήρηση και η ενεργοποίηση T κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στο μικροπεριβάλλον του όγκου.

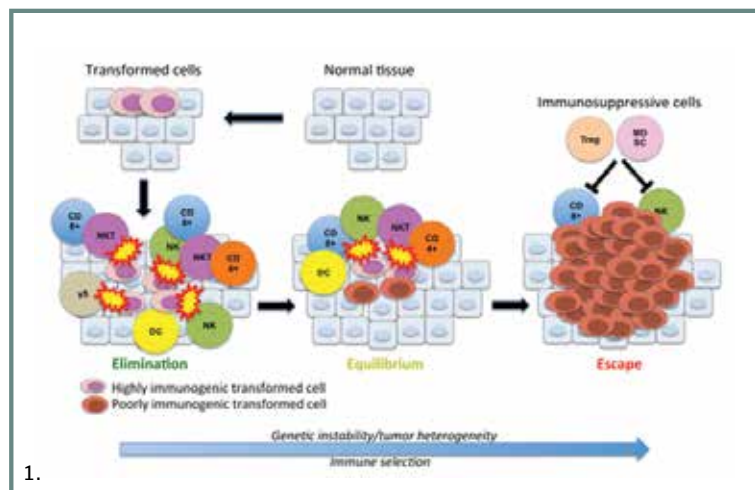
Η ανακάλυψη αυτών των δύο μονοπατιών είναι τόσο σημαντική που οι δύο βασικοί ερευνητές, οι James P. Allison και Tasuku Honjo, έλαβαν το βραβείο Nobel Ιατρικής το 2018.

Η ενεργοποίηση αυτή του ανοσοποιητικού συστήματος βέβαια μπορεί να επιφέρει και τις ανάλογες παρενέργειες και τοξικότητες μέσω μηχανισμών αυτοανοσίας. Χαρακτηριστικές παρενέργειες είναι η θυρεοειδίτιδα, η υποφυστίδα, η κολίτιδα, η ηπατίτιδα, ακόμα και η πνευμονίτιδα και η μυοκαρδίτιδα.

Μέχρι σήμερα έχουν λάβει έγκριση για ποικίλες νεοπλασίες ένας αναστολέας του CTLA-4, το ipilimumab, και πέντε αναστολείς του μονοπατιού PD1/PDL1: nivolumab, pembrolizumab/atezolizumab, durvalumab και avelumab.

Μάλιστα, μπορεί να γίνει και αναστολή ταυτόχρονα και των δύο πρωτεϊνών CTLA-4 και PD1, με αυξημένο κλινικό αποτέλεσμα σε κάποιους όγκους, όπως το μελάνωμα και ο καρκίνος του νεφρού, όμως αυτή η διπλή δράση μπορεί να αυξήσει και τα φαινόμενα αυτοανοσίας.

Ένας άλλος τρόπος για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου, ο οποίος έχει μελετηθεί από καιρό, είναι η μεταφορά αυτόλογων T-λεμφοκυττάρων που έχουν ενεργοποιηθεί και πολλαπλασιαστεί ex vivo, δηλαδή λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (tumor infiltrating lymphocytes - TILs). Τα TILs μπορούν να απομονωθούν μετά από ενζυματική



1.

Εικόνα 1. Ανοσοεπιτήρηση του καρκίνου.

πέψη τμημάτων του όγκου και πολλαπλασιάζονται *ex vivo* παρουσία υψηλής δόσης ιντερλευκίνης 2. Υποσχόμενα αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με μεταστατικό μελάνωμα, όπου η ανοσοθεραπεία με TILs οδήγησε σε μακρόχρονες αποκρίσεις. Τα Τ-λεμφοκύτταρα αποτελούν επιλογή στη θεραπεία του καρκίνου γιατί μπορεί να τροποποιηθούν γενετικά ώστε να εκφράζουν υποδοχέα Τα-κυττάρου (T-cell Receptor - TCR) με υψηλή συγγένεια για συγκεκριμένα καρκινικά αντιγόνα. Γονίδια του TCR κλωνοποιούνται σε ιικούς φορείς και χρησιμοποιούνται για τη γενετική τροποποίηση αυτόλογων Τ-κυττάρων ασθενών.

Οι χιμαιρικοί αντιγονικοί υποδοχείς (chimeric antigen receptors - CAR) είναι μεμβρανικές πρωτεΐνες, οι οποίες συνδυάζουν τη μονή αλυσίδα της μεταβλητής περιοχής (single chain Fv - scFV) ενός μορίου αντισώματος που αναγνωρίζει ένα καρκινικό αντιγόνο με τις ενδοκυττάρια σηματοδοτικές περιοχές του TCR. Η τεχνολογία των CAR T-cells έχει εξελιχθεί θεαματικά με τρεις γενιές υποδοχέων, που πλέον περιλαμβάνουν, εκτός από σύζευξη με την αλυσίδα CD3 για αποτελεσματική αναγνώριση, και συνδιεγερτικές περιοχές όπως τα μόρια CD28 και CD137, οι οποίες ενισχύουν την παραγωγή κυτταροκινών και τον χρόνο παραμονής των CAR T-κυττάρων στον οργανισμό του ασθενούς. Επόμενη γενιά έχει επιμολυνθεί και με το γονίδιο της ιντερλευκίνης 12, την οποία εκκρίνουν μετά τη διέγερση με το καρκινικό αντιγόνο. Για την παραγωγή τους θα πρέπει πρώτα να ληφθούν με λευκαφαίρεση αυτόλογα λεμφοκύτταρα, τα οποία θα καλλιεργηθούν *ex vivo* και θα διαμολυνθούν με τον υποδοχέα CAR για να γίνει έγχυση στον ασθενή.

Σήμερα η χρήση των CAR T-κυττάρων έχει δείξει εντυπωσιακά αποτελέσματα σε αιματολογικές κακοήθειες και μάλιστα σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο, όπως η οξεία λεμφοκυτταρική λευχαιμία και τα λεμφώματα υψηλής κακοήθειας. Βέβαια, η θεραπεία αυτή έχει πολύ μεγάλο κόστος, αλλά και ανεπιθύμητες ενέργειες, με συχνό το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και νευρολογικές επιπλοκές. Ήδη γίνονται μελέτες για τη χρήση τους και σε συμπαγείς όγκους και ταυτόχρονα γίνεται προσπάθεια για ελάττωση των ανεπιθύμητων ενεργειών με ρύθμιση της υπερδραστηριότητας, ενσωματώνοντας γονίδια αυτορρύθμισης, αλλά και συγχορήγηση με αναστολείς κυτταροκινών και αναστολείς σημείων ελέγχου (check point inhibitors).

Για πολλά χρόνια έχει μελετηθεί η χορήγηση εμβολίων με πεπτίδια ογκοσχετιζόμενων αντιγόνων, με πενιχρά αποτελέσματα, πιθανά λόγω φτωχής αναγνώρισης από το ανοσοποιητικό σύστημα και της γενικευμένης ανοσοκαταστολής που επάγουν τα καρκινικά κύτταρα. Η προσπάθεια, όμως, έχει επεκταθεί με τη χρήση δενδριτικών κυττάρων ως φορείς εμβολίων. Γίνεται υβριδοποίηση δενδριτικών κυττάρων με αυτόλογα καρκινικά κύτταρα και χρήση συνδιεγερτικών μορίων για πιο αποτελεσματική ανοσοποιητική απάντηση. Με τον τρόπο αυτό έχουν παραχθεί αυτόλογα εμβόλια για τον καρκίνο του προστάτη και πιο πρόσφατα για το γλοιοβλάστωμα.

Μια άλλη προσπάθεια για την ανοσοθεραπεία του καρκίνου είναι η χρήση ογκολυτικών ιών, οι οποίοι προκαλούν άμεση λύση των καρκινικών κυττάρων και απελευθέρωση περισσότερων ιών και καρκινικών αντιγόνων, με αποτέλεσμα την επαύξηση της ανοσιακής απάντησης. Η γενετική τροποποίηση των ογκολυτικών ιών τους κατευθύνει αποκλειστικά στα καρκινικά κύτταρα. Παράδειγμα είναι το φάρμακο talimogen laherparepvec (T-VEC), που είναι εγκεκριμένο για τη θεραπεία του μελανώματος. Πρόκειται για τροποποιημένη μορφή του ιού του απλού έρπητα 1 διαμολυσμένη με το γονίδιο του αυξητικού παράγοντα λευκοκυττάρων GM-CSF, που μολύνει και λύει επιλεκτικά μόνο τα καρκινικά κύτταρα με ταυτόχρονη παραγωγή GM-CSF. Ενδιαφέρον είναι ότι το φάρμακο μπορεί να διεγείρει το ανοσοποιητικό και πέραν της τοπικής εφαρμογής του και να συνδυαστεί με αναστολείς σημείων ελέγχου.

Καθώς ένα μεγάλο ποσοστό των καρκίνων είναι ανοσοέρμητοι, δηλαδή δεν επάγουν τη διέγερση των λεμφοκυττάρων, μεγάλη προσπάθεια γίνεται να δημιουργηθεί ικανοποιητική απάντηση με συνδυασμό ανοσοτροποποιητικών μορίων, αλλά και με χρήση πριν ή και ταυτόχρονα με την ανοσοθεραπεία κλασικής χημειο-ακτινοθεραπείας. Επίσης, παράγοντες όπως η αντι-αγγειογένεση μπορεί να συνδυαστούν επιτυχώς με την ανοσοθεραπεία. Καθώς είναι γνωστή η ανασταλτική δράση μακροφάγων και κυττάρων από τον μυελό των οστών που διηθούν το μικροπεριβάλλον του όγκου, η έρευνα στον τομέα αυτό έχει ήδη δώσει κλινικά αποτελέσματα, με χρήση αναστολέων σημείου ελέγχου μακροφάγων, όπως ο CD47, σε ανθεκτικά λεμφώματα.

Σήμερα, παρά τη συνεχή έρευνα για την κατανόηση των μηχανισμών δράσης της ανοσοθεραπείας, υπάρχουν σημαντικά ερωτήματα και προβληματισμοί. Δεν έχουν α-

κόμα βρεθεί ικανοποιητικοί βιοδείκτες για την επιλογή των ασθενών που θα έχουν όφελος από την ιδιαιτέρως ακριβή αυτή θεραπεία. Οι προσπάθειες με τη χρήση της έκφρασης της πρωτεΐνης PDL1 στα καρκινικά κύτταρα ή στα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο, αλλά και με τη μελέτη του φορτίου μεταλλάξεων του όγκου (tumor mutational burden) είναι ακόμα ημιτελείς και δεν δίνουν πλήρη απάντηση στην επιλογή των ασθενών. Παράλληλα, οι μηχανισμοί αντίστασης στην ανοσοθεραπεία είναι

πεδίο έρευνας καθώς ορισμένοι ασθενείς αρχικά αποκρίνονται, αλλά αργότερα εμφανίζουν επιδείνωση της νόσου γιατί τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσουν παράλληλους μηχανισμούς διαφυγής.

Η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν την ανοσοθεραπεία του καρκίνου, αλλά και των βιοδεικτών για τη βέλτιστη χρήση της είναι τα κύρια κλειδιά για την προσπάθεια αποτελεσματικής αντιμετώπισης των νεοπλασιών και της εξατομικευμένης θεραπείας του καρκίνου.

Abstract

Lampropoulos S. Mechanisms of action in cancer immunotherapy. Iatrika Analekta, 2019; 13: 613-616

Immunotherapy is evolving as a major therapeutic strategy for cancer treatment. The immune system has the ability to control cancer but the well-defined mechanisms of immuno-editing may lead to tumor escape. Some forms of cancer are immunogenic and have an inflammatory component while others are immunedesert. The discovery of check point inhibitors, CTLA-4 and PDL-PDL1 has lead to impressive tumor responses in some patients with solid tumors. Adoptive cell therapy with genetically engineered chimeric antigen receptors -CAR T cell therapy has shown complete responses in resistant hematologic malignancies, while oncolytic virus and dendritic cell vaccines are entering clinical practice. The challenge remains to gain basic knowledge in biomarkers predicting response, to minimize serious side effects and to overcome tumor resistance.

Βιβλιογραφία

1. Ribas, et al. Cancer *Immunotherapy using check point blockade*. Science 2018; 359: 1.350-1.355.
2. Αργυρίου Α. και συνεργάτες. *Ο ρόλος της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου*. Archives of Hellenic Medicine 2018; 35: 337-350.
3. Ferro S, et al. *Mechanisms of tumor immunotherapy, with a focus on thoracic cancers*. J Thorac Dis 2018; 10: 4.619-4.631.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα

Πάρις Κοσμίδης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Β' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

parkosmi@otenet.gr

Ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο στον κόσμο. Περίπου 80% των καρκίνων αυτών ανήκουν στην κατηγορία του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, με συχνότερο εκπρόσωπο το αδενοκαρκίνωμα. Η μέγιστη πλειονότητα των ασθενών αυτών παρουσιάζονται με γενικευμένη νόσο μη χειρουργήσιμη.

Η χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα για δεκαετίες αποτελούσε την κύρια θεραπευτική επιλογή. Η στοχευμένη θεραπεία προστέθηκε στην αντιμετώπιση των ασθενών αυτών σε μια μικρή ομάδα (15%) που εμφάνισαν στο καρκινικό τους κύτταρο ειδικές μεταλλάξεις, οι οποίες έγιναν στόχος συγκεκριμένων φαρμάκων. Τέτοιοι στόχοι είναι το EGFR, το ALK, το ROS-1, το B-raf, το MET, το Her-2 κ.λπ. Η πρόοδος με τη στοχευμένη θεραπεία υπήρξε σημαντική.

Τα τελευταία χρόνια, η ανοσοθεραπεία έχει ενταχθεί, σαν τρίτος πυλώνας, στις θεραπευτικές επιλογές του ογκολόγου. Η ανοσοθεραπεία, είτε μόνη της είτε σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα, έχει καταφέρει να προσθέσει όφελος σε μια επιπλέον ομάδα ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα.

Ο μηχανισμός δράσης της ανοσοθεραπείας

Η δημιουργία του καρκινικού κυττάρου αποτελεί ερέθισμα εγρήγορης του ανοσοποιητικού μηχανισμού. Το καρκινικό κύτταρο φέρει στην επιφάνειά του ουσίες που λέγονται αντιγόνα. Τα αντιγόνα αυτά προσλαμβάνονται και προσροφώνται από τα δενδριτικά κύτταρα, που μετατρέπονται σε αντιγόνοπαρουσιαστικά.

Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούν τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα οποία μαθαίνουν να αναγνωρίζουν τα αντιγόνα. Έτσι, τα Τ-λεμφοκύτταρα, μέσω της γνωριμίας τους με τα αντιγόνα, αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα και προσκολλώνται επάνω τους. Κατά την ένωση του Τ-λεμφοκυττάρου και του καρκινικού κυττάρου αναπτύσσονται δυνάμεις που άλλες ενισχύουν αυτήν την ένωση και άλλες την αναστέλλουν. Έτσι, αναπτύσσεται μια ισορροπία, που άλλοτε γέρνει προς το μέρος του Τ-λεμφοκυττάρου, που έχει σαν αποτέλεσμα την ισχυροποίησή του και έτσι την καταστροφή του καρκινικού κυττάρου, και άλλοτε γέρνει προς το μέρος

του καρκινικού κυττάρου, που έχει σαν αποτέλεσμα τη διαφυγή του.

Οι δυνάμεις αυτές γίνονται και ελέγχονται δια μέσου ορισμένων ρυθμιστικών «σημείων», που έχουν διάφορα ονόματα. Τα πλέον γνωστά και μελετημένα είναι το PD-1, PD-L1, CTLA-4, που παίζουν ρόλο ανασταλτικό στην καταστροφή των καρκινικών κυττάρων από τα Τ-λεμφοκύτταρα. Ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που έχουν ερευνηθεί, αναστέλλουν τη λειτουργία των ρυθμιστικών σημείων PD-1, PD-L1, CTLA-4 με αποτέλεσμα την ενίσχυση της λειτουργίας των Τ-λεμφοκυττάρων, που έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων.

Ανοσοθεραπεία με ένα φάρμακο

Φάρμακα που αναστέλλουν το PD-1, όπως το Nivolumab και Pembrolizumab, καθώς επίσης και φάρμακα που αναστέλλουν το PD-L1, όπως το Atezolizumab, έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικά στους ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο (πλακώδες και αδενοκαρκίνωμα) επιμηκύνοντας τη ζωή τους. Η έγκριση για τη χορήγηση των φαρμάκων βασίστηκε στις έρευνες με τις οποίες συγκρίθηκαν οι παραπάνω ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες με χημειοθεραπευτικά φάρμακα, όπως το Taxotere, σε ασθενείς που είχαν ήδη λάβει πλατίνα. Ως εκ τούτου τα φάρμακα αυτά χρησιμοποιήθηκαν κατ' αρχάς σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία. Μάλιστα, το Pembrolizumab χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση που ο δείκτης PD-L1 ήταν θετικός σε ποσοστό άνω του 1%.

Ακολούθως, το Pembrolizumab αποδείχθηκε αποτελεσματικό και σαν πρώτης γραμμής θεραπεία. Αυτό βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης KEYNOTE-024, στην οποία ασθενείς που είχαν πλακώδες ή αδενοκαρκίνωμα και τον δείκτη PD-L1 άνω του 50%, χωρίς μοριακές μεταλλάξεις, έλαβαν είτε Pembrolizumab είτε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα.

Στους ασθενείς που έλαβαν Pembrolizumab ανεστάλη η εξέλιξη της νόσου σημαντικά περισσότερο συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που έλαβε την πλατίνα (10,3 μήνες vs 6 μήνες). Επιπλέον, η ζωή τους επιμηκύνθηκε χωρίς ιδιαίτερες παρενέργειες.

Ανοσοθεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων

1. Με χημειοθεραπεία

Υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις ότι η χημειοθεραπεία αυξάνει την έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα, που γίνονται έτσι πιο ευάλωτα στην ανοσοθεραπεία. Με την γνώση αυτή, ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας και χημειοθεραπείας είναι ελκυστικός.

Μία από τις πρώτες μελέτες, η Checkmate 012 φάσης I, έδειξε ότι το Nivolumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία προσέφερε σημαντικές αποκρίσεις. Ακολούθως η μελέτη φάσης II KEYNOTE-021 έδωσε την ευκαιρία να δοκιμαστεί το Pembrolizumab με Carboplatin και Pemetrexed. Ο συνδυασμός αυτός έδειξε αποκρίσεις στο 55% των ασθενών, ενώ η εξέλιξη του καρκίνου επιβραδύνθηκε (13 μήνες vs 8,9 μήνες) και η συνολική επιβίωση αυξήθηκε σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο χημειοθεραπεία.

Η πιο πειστική μελέτη είναι η KEYNOTE-189, που είναι φάσης III, τυχαιοποιημένη, με 619 ασθενείς που έλαβαν είτε Pembrolizumab και Platinum - Pemetrexed είτε χημειοθεραπεία μόνη της. Ελήφθη υπόψη και το επίπεδο έκφρασης PD-L1. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ο συνδυασμός ανοσο-χημειοθεραπείας ήταν υπέρτερος από τη χημειοθεραπεία μόνη της. Η βελτίωση ήταν εμφανής στις αποκρίσεις και τις επιβιώσεις.

Τα αποτελέσματα ήταν εμφανώς καλύτερα στους ασθενείς εκείνους που η έκφραση του PD-L1 ήταν άνω του 1%. Οι παρενέργειες ήταν παρόμοιες, ίσως λίγο περισσότερες στη διάρροια και το εξάνθημα στον συνδυασμό της ανοσο-χημειοθεραπείας.

Η μελέτη IMPOWER 130 έγινε σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα, ήταν φάσης III, τυχαιοποιημένη. Έγινε σύγκριση του Atezolizumab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας μόνη της. Η ανάλυση της μελέτης έδειξε υπεροχή του συνδυασμού έναντι της χημειοθεραπείας τόσο στην εξέλιξη της νόσου (7 μήνες vs 5,5 μήνες) όσο και στην συνολική επιβίωση, με όφελος 4,7 μηνών. Τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του PD-L1.

2. Με χημειοθεραπεία και αντι-αγγειογενετικό παράγοντα

Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αγγειογενετικός παράγοντας VEGF προάγει την ανοσοκαταστολή. Έτσι, αναστολή της λειτουργίας του VEGF με Bevacizumab μπορεί να ενδυναμώσει την ανοσοθεραπευτική δράση.

Η μελέτη IMPOWER 150 είναι φάσης III κλινική ερευνητική σε μια προσπάθεια να συγκριθεί ο συνδυασμός Atezolizumab, bevacizumab και χημειοθεραπείας έναντι bevacizumab και χημειοθεραπείας έναντι Atezolizumab και χημειοθεραπείας. Τα αποτελέσματα έδειξαν υπεροχή του συνδυασμού Atezolizumab, Bevacizumab και χημειοθεραπείας. Η υπεροχή αυτή ήταν ανεξάρτητη από την έκφραση PD-L1 και μοριακών μεταλλάξεων.

3. Με ανοσοθεραπεία

Η μελέτη φάσης I Checkmate 012 έγινε αρχικά για να ερευνηθεί ο συνδυασμός Nivolumab με το Ipilimumab που αναστέλλει το CTLA-4. Η μικρή αυτή μελέτη έδειξε υποσχόμενα αποτελέσματα. Ακολούθησε η Checkmate 227, που είναι φάσης III, τυχαιοποιημένη, και απέδειξε ότι ο συνδυασμός Nivolumab και Ipilimumab σε πρώτης γραμμής θεραπεία είναι καλύτερος από τη χημειοθεραπεία.

Τα αποτελέσματα ήταν ανεξάρτητα του PD-L1, αλλά εξαρτώμενα από το μέγεθος των μεταλλάξεων στον όγκο (TMB). Όσοι ασθενείς είχαν υψηλό TMB άνω του 10, είχαν το μεγαλύτερο όφελος. Οι αποκρίσεις ήταν 45,3% έναντι 26,9%, η εξέλιξη της νόσου 7,2 μήνες έναντι 5,5 μήνες.

Δεν παρατηρήθηκε παρόμοιο όφελος σε ασθενείς με TMB κάτω του 10. Η τοξικότητα ήταν πλέον εμφανής στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό.

Βιοδείκτες

Η έκφραση του PD-L1 με ανοσοϊστοχημεία αποτελεί σήμερα τον συνηθέστερο και βασικότερο βιοδείκτη στον οποίο βασίζεται η απόφαση για χορήγηση ανοσοθεραπείας. Έκφραση άνω του 50 και κάτω του 50 προσδιορίζουν τη χορήγηση Pembrolizumab μόνου του ή με συγχορήγηση χημειοθεραπείας.

Ένας δεύτερος βιοδείκτης είναι το TMB (Tumor Mutation Burden), που έχει ιδιαίτερη αξία όταν η έκφραση PD-L1 είναι μηδενική. Τότε αυξημένο TMB άνω του 10 προβλέπει όφελος από τον συνδυασμό Ipilimumab και Nivolumab.

Πρώτης γραμμής ανοσοθεραπεία

Με βάση τους βιοδείκτες καθορίζεται σήμερα η ανοσοθεραπεία πρώτης γραμμής. Ο καθορισμός γίνεται σε σχέση με τα αποτελέσματα των μελετών KEYNOTE και CHECKMATE. Σε έκφραση PD-L1 άνω των 50, ενδείκνυται μονοθεραπεία με Pembrolizumab. Στην περίπτωση έντονων συμπτωμά-

των η προσθήκη χημειοθεραπείας έχει λογική. Σε έκφραση PD-L1 από 1 έως 50, η συγχρόνηση Pembrolizumab και χημειοθεραπείας αποτελεί την καλύτερη επιλογή.

Στις περιπτώσεις μηδενικής έκφρασης PD-L1 και σε αυξημένη έκφραση TMB άνω των 10, η συγχρόνηση Ipilimumab και Nivolumab έχει αποδείξει όφελος για τους ασθενείς.

Ένας άλλος συνδυασμός Atezolizumab και χημειοθεραπείας με την προσθήκη ή μη του Bevacizumab έχει δείξει όφελος στις μελέτες IMpower, ανεξάρτητα από PD-L1. Ανάλογα με τις επιλογές της θεραπείας στην πρώτη γραμμή, διαμορφώνεται η θεραπεία δεύτερης γραμμής. Nivolumab ή χημειοθεραπεία και αντι-αγγειογενετικός παράγοντας είναι χρήσιμες επιλογές.

Εισαγωγική ανοσοθεραπεία και θεραπεία συντήρησης

Νέα δεδομένα που δοκιμάζονται σήμερα στην ανοσοθε-

ραπεία δημιουργούν αισιοδοξία. Σε αρχικές μορφές καρκίνου πνεύμονα μη χειρουργήσιμες, υπάρχει δυνατότητα εισαγωγικής ανοσοθεραπείας με αποτέλεσμα τη σμίκρυνση του όγκου και τη δυνατότητα χειρουργικής επέμβασης. Επίσης, μετά χημειοακτινοθεραπεία σε τοπικά εκτεταμένο καρκίνο, η χορήγηση Durvalumab έχει αποδειχθεί ωφέλιμη στους ασθενείς.

Συμπεράσματα

Η ανοσοθεραπεία έχει σήμερα καθιερωθεί σαν μια σημαντική θεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα με μακροχρόνιες επιβιώσεις. Χρησιμοποιείται σαν πρώτης ή δεύτερης γραμμής θεραπεία, καθώς επίσης και σαν συντήρηση έπειτα από ακτινο-χημειοθεραπεία σε τοπικά εκτεταμένο καρκίνο.

Οι παρενέργειες είναι ήπιες, αλλά ακόμη και σε πιο επικίνδυνες τοξικότητες αντιμετωπίζονται επιτυχώς με την πείρα που έχει αποκτηθεί.

Abstract

Kosmidis P. Immunotherapy in Lung Cancer. Iatrika Analekta, 2019; 13: 617-620

Lung cancer is a leading cause of death, worldwide, among different types of cancer. Especially when this cancer is advanced non-operable. Different modes of treatments are available today. Chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy are the commonest. Efforts, always, are undertaken to personalize the therapeutic decisions based upon the precise medicine. Genomic alteration and/or immune markers play an important role in this decision. As about immunotherapy, novel check-points inhibitors have been included in our daily practice. As first line or second line treatment. Either as monotherapy or in combination with chemotherapy. As maintenance or as neoadjuvant treatment. There is no doubt that we have entered a new exciting era of therapy in Lung cancer with very promising results.

Βιβλιογραφία

1. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. *Global cancer statistics*. CA Cancer J Clin 2011; 61: 69-90.
2. American Cancer Society. *Non-small cell lung cancer*. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer.html>
3. Malhotra J, Jabbour SK, Aisner J. *Current state of immunotherapy for non-small cell lung cancer*. Transl Lung Cancer Res 2017; 6: 196-211.
4. Voong KR, Feliciano J, Becker D, et al. *Beyond PD-L1 testing-emerging biomarkers for immunotherapy in non-small cell lung cancer*. Ann Transl Med 2017; 5: 376.
5. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. *Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
6. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. *Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2008; 26: 3.543-3.551.
7. Scagliotti G, Brodowicz T, Shepherd FA, et al. *Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer*. J Thorac Oncol 2011; 6: 64-70.
8. Hotta K, Matsuo K, Ueoka H, et al. *Meta-analysis of randomized clinical trials comparing cisplatin to carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2004; 22: 3.852-3.859.
9. Tan EH, Szczensa A, Krzakowski M, et al. *Randomized study of vinorelbine-gemcitabine versus vinorelbine-carboplatin in patients with*

- advanced non-small cell lung cancer*. Lung Cancer 2005; 49: 233-240.
10. Pujol JL, Breton JL, Gervais R, et al. *Gemcitabine-docetaxel versus cisplatin-vinorelbine in advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: A phase III study addressing the case for cisplatin*. Ann Oncol 2005; 16: 602-610.
11. Sandler A, Gray R, Perry MC, et al. *Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2006; 355: 2.542-2.550.
12. Patel JD, Socinski MA, Garon EB, 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: 4.349-4.357.
13. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. *Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): A phase 3, open-label, multicenter randomized controlled trial*. Lancet 2017; 389: 255-265.
14. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. *Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2015; 373: 1.627-1.639.
15. Herbst RS, Baas P, Kim DW, et al. *Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): A randomized controlled trial*. Lancet 2016; 387: 1.540-1.550.
16. Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG, et al. *Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2016; 375: 1.823-1.833.
17. Apetoh L, Ladoire S, Coukos G, et al. *Combining immunotherapy and anticancer agents: The right path to achieve cancer cure?* Ann Oncol 2015; 26: 1.813-1.823.
18. Galluzzi L, Buque A, Kepp O, et al. *Immunological effects of conventional chemotherapy and targeted anticancer agents*. Cancer Cell 2015; 28: 690-714.
19. Rizvi NA, Hellmann MD, Brahmer JR, et al. *Nivolumab in combination with platinum-based doublet chemotherapy for first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer*. J Clin Oncol 2016; 34: 2.969-2.979.
20. Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. *Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: A randomized, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study*. Lancet Oncol 2016; 17: 1.497-1.508.
21. Gandhi L, Rodriguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. *Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer*. N Engl J Med 2018; 378: 2.078-2.092.
22. Reck M, Socinski MA, Cappuzzo F, et al. *Primary PFS and safety analyses of a randomized phase III study of carboplatin + paclitaxel +/- bevacizumab, with or without atezolizumab in 1L non-squamous metastatic NSCLC (IMpower 150)*. Presented at ESMO Immuno Oncology Congress 2017, Geneva, Switzerland, December 7-10, 2017.
23. Kowanetz M, Socinski MA, Zou W, et al. *IMpower 150: Efficacy of atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in 1L metastatic nonsquamous NSCLC across key subgroups*. Presented at American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018, Chicago, IL, April 14-18, 2018.
24. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. *Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. N Engl J Med 2015; 372: 2.006-2.017.
25. Hodi FS, Chesney J, Pavlick AC, et al. *Combined nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab alone in patients with advanced melanoma: 2-year overall survival outcomes in a multicenter, randomized, controlled, phase 2 trial*. Lancet Oncol 2016; 17: 1.558-1.568.
26. Hellmann MD, Rizvi NA, Goldman JW, et al. *Nivolumab plus ipilimumab as first-line treatment for advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 012): Results of an open-label, phase 1, multicohort study*. Lancet Oncol 2017; 18: 31-41.
27. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. *Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition*. N Engl J Med 2017; 377: 2.500-2.501.
28. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. *Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden*. N Engl J Med 2018; 378: 2.093-2.104.
29. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, et al. *Necitumumab plus gemcitabine and cisplatin versus gemcitabine and cisplatin alone as first-line therapy in patients with stage IV squamous non-small-cell lung cancer (SQUIRE): An open-label, randomized, controlled phase 3 trial*. Lancet Oncol 2015; 16: 763-774.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου κεφαλής και τραχήλου

Αθανάσιος Αργύρης

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

Φλωρεντία Αθανασάκη

Ανειδίκευτη Ιατρός ΥΓΕΙΑ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου συνιστά μια από τις θεραπευτικές προκλήσεις στον χώρο της ογκολογίας, καθώς προκαλεί πολλαπλές λειτουργικές δυσχέρειες στον ασθενή λόγω της ανατομικής του εντόπισης. Για την ορθή αντιμετώπισή του χρειάζεται τη συμμετοχή και στενή συνεργασία πολλών ιατρικών ειδικοτήτων. Ο καρκίνος αυτός προέρχεται από επιθηλιακά κύτταρα της στοματικής κοιλότητας, του φάρυγγα και του λάρυγγα και έχει συνδεθεί με παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα και η κατανάλωση αλκοόλ, αλλά και με ογκογόνους ιούς, όπως ο ιός των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και ο ιός Epstein-Barr (EBV). Όταν ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου είναι τοπικά προχωρημένος, αντιμετωπίζεται με συνδυαστική θεραπεία, στην οποία μπορεί να περιλαμβάνεται χειρουργική αντιμετώπιση, ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία. Παρ' όλα αυτά, τουλάχιστον το ήμισυ των ασθενών αυτών θα υποτροπιάσει και θα αντιμετωπιστεί με παρηγορητική θεραπεία.

Μια πολλά υποσχόμενη θεραπεία για τον υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου είναι η ανοσοθεραπεία. Η ανοσοθεραπεία με αντισώματα έναντι ανοσιακών σημείων ελέγχου έχει σημειώσει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στην έκβαση της θεραπείας των όγκων κεφαλής και τραχήλου. Συγκεκριμένα, οι λεγόμενοι Αναστολείς Σημείων Ελέγχου (ΑΣΕ) στοχεύουν σε μοριακούς στόχους εντοπιζόμενους στα Τ-λεμφοκύτταρα, οι οποίοι αξιοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα προκειμένου να αποφευχθεί η ανίχνευση και η εξόντωσή τους από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι μοριακοί στόχοι των ΑΣΕ συμπεριλαμβάνουν το κυτταροτοξικό αντιγόνο-4 του Τ-λεμφοκυττάρου, τον υποδοχέα της πρωτεΐνης προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (PD-1), καθώς και τον συνδέτη της πρωτεΐνης PD-1, το PD-L1, με το τελευταίο να εντοπίζεται τόσο στα Τ-λεμφοκύτταρα όσο και στα καρκινικά κύτταρα. Κατά συνέπεια, τα ειδικά αυτά αντισώματα, δρώντας έναντι των ανοσιακών σημείων ελέγχου, προσπαθούν να αφυ-

πνίσουν το ανοσοποιητικό σύστημα, ώστε να στραφεί εκ νέου έναντι των καρκινικών κυττάρων.

Κύριοι εκπρόσωποι των ΑΣΕ είναι η νιβολουμάμπη (nivolumab) και η πεμπρολιζουμάμπη (pembrolizumab). Τα προαναφερόμενα φάρμακα έχουν λάβει έγκριση από τις ΗΠΑ και την Ευρώπη για ασθενείς με υποτροπιάζοντα/μεταστατικό καρκίνο κεφαλής και τραχήλου από πλακώδες επιθήλιο ως θεραπεία δεύτερης γραμμής έπειτα από θεραπεία με πλατίνα. Πιο πρόσφατα, η ανοσοθεραπεία έχει μελετηθεί στην πρώτη γραμμή θεραπείας, όπως και σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Μελετώνται επίσης μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του PD-L1, όπως το durvalumab και το avelumab, αλλά και νεότεροι παράγοντες που στοχεύουν είτε ανοσοκατασταλτικά (π.χ. LAG3) είτε ανοσοδιεγερτικά (π.χ. CD137, OX-40) μόρια.

Κλινικά δεδομένα σε δεύτερη γραμμή θεραπείας

Οι ΑΣΕ αρχικά μελετήθηκαν και έλαβαν έγκριση για ασθενείς που είχαν ήδη λάβει πλατίνα (δηλαδή για θεραπεία δεύτερης ή και περαιτέρω γραμμής, συμπεριλαμβανομένων ασθενών με τοπικά προχωρημένη νόσο που υποτροπίασαν εντός 6 μηνών έπειτα από ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία με πλατίνα). Επίσης, πρέπει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που πήραν θεραπεία σε αυτές τις κλινικές μελέτες είχαν καλή φυσική κατάσταση (performance status 0 ή 1).

Αξιοσημείωτα ήταν τα αποτελέσματα της τυχαιοποιημένης φάσης III μελέτης CheckMate 141 με τη νιβολουμάμπη. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη περιλάμβανε 361 ασθενείς με ανθεκτικό στην πλατίνα υποτροπιάζοντα/μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν είτε το μονοκλωνικό αντίσωμα νιβολουμάμπη (3 mg/Kg) κάθε 2 εβδομάδες, είτε μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη, δοσιταξέλη ή σετουξιμάμπη κατ' επιλογή του θεράποντος ιατρού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη είχαν σημαντικό όφελος στην επιβίωση, καθώς σημειώθηκε ότι

η μονοθεραπεία με νιβολουμάμπη προσέφερε μεγαλύτερη διάμεση συνολική επιβίωση 7,5 μήνες έναντι 5,1 μηνών με τα καθιερωμένα θεραπευτικά σχήματα (HR=0,70, p=0,01). Ωστόσο, αν και το διάμεσο χρονικό διάστημα επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν περίπου το ίδιο και στα δύο σκέλη -2 μήνες υπό νιβολουμάμπη και 2,3 μήνες με καθιερωμένες θεραπείες (HR=0,89, p=0,32)- είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι στους 6 μήνες το ποσοστό ασθενών με επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 19,7% με νιβολουμάμπη και 9,9% με την καθιερωμένη θεραπεία,

ενώ στο 1 έτος η συνολική επιβίωση ήταν 36% και 16,6% αντιστοίχως. Θα πρέπει επίσης να τονιστεί ότι οι ασθενείς που έλαβαν νιβολουμάμπη παρουσίασαν λιγότερες παρενέργειες συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών που έλαβαν καθιερωμένες θεραπείες.

Εν συνεχεία, ενδιαφέρον παρουσιάζουν μελέτες με τον δεύτερο προαναφερόμενο ανοσοθεραπευτικό παράγοντα, την πεμπρολιζουμάμπη. Αναλυτικότερα, σε μη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης 1b, την KEYNOTE-012, χορηγήθηκε πεμπρολιζουμάμπη (10 mg/kg) ανά 2 εβδομάδες σε 60

Πίνακας 1 Κλινικές μελέτες φάσης III με Αναστολείς Σημείων Ελέγχου (ΑΣΕ) στη θεραπεία πρώτης γραμμής για υποτροπιάζον/μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου				
Όνομα μελέτης (NCT #)	Ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες που μελετώνται	Φάση	Πληθυσμός	Σκέλη
CheckMate 651 (NCT02741570)	Νιβολουμάμπη, Ιπιλιμουμάμπη (Nivolumab, Ipilimumab)	3	Ασθενείς με υποτροπιάζον / μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής τραχήλου που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία εκτός από προηγούμενη θεραπεία με πλατίνα ≥6 μήνες στο πλαίσιο συνδυαστικής θεραπείας για τοπικά προχωρημένη νόσο.	Νιβολουμάμπη+ ιπιλιμουμάμπη vs EXTREME (Nivolumab + Ipilimumab Vs EXTREME)
KEYNOTE-048 (NCT02358031)	Πεμπρολιζουμάμπη (Pembrolizumab) ER(+)	3		Πεμπρολιζουμάμπη vs Πεμπρολιζουμάμπη + CT vs EXTREME (Pembrolizumab vs Pembrolizumab + CT vs EXTREME)
KESTREL (NCT02551159)	Ντουρβαλουμάμπη, Τρεμελιμουμάμπη (Durvalumab, Tremelimumab) HER-2(+)	3		Ντουρβαλουμάμπη vs Τρεμελιμουμάμπη + Ντουρβαλουμάμπη vs EXTREME (Durvalumab vs Durvalumab + Tremelimumab vs EXTREME)

ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου με έκφραση PD-L1, ενώ ακολούθως 132 ασθενείς με υποτροπιάζον/μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου, ανεξαρτήτως έκφρασης του PD-L1 στον όγκο τους, έλαβαν το ίδιο φάρμακο σε σταθερή δόση των 200 mg, κάθε 3 εβδομάδες. Στην πρώτη ομάδα η διάμεση συνολική επιβίωση ήταν 13 μήνες, ενώ στη δεύτερη ομάδα ασθενών 8 μήνες. Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στη θεραπεία και στις 2 ομάδες ήταν 18%, ενώ το μέσο διάστημα επιβίωσης χωρίς πρόοδο νόσου ήταν 2 μήνες. Επίσης, μόνο το 13% των αρρώστων παρουσίασε σημαντική τοξικότητα από τη χορήγηση του συγκεκριμένου ανοσοθεραπευτικού παράγοντα.

Η KEYNOTE-040 ήταν μία μελέτη φάσης III με την πεμπρολιζουμάμπη, παρόμοια σε σχεδιασμό με την CheckMate 141, η οποία περιλάμβανε 495 ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου που είχαν ανθεκτική νόσο στην πλατίνη. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν είτε σε μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη, είτε σε ένα καθιερωμένο θεραπευτικό σχήμα με μεθοτρεξάτη, docetaxel ή σετουξιμάμπη. Στη μελέτη αυτή οι ασθενείς που έλαβαν πεμπρολιζουμάμπη είχαν μεγαλύτερη συνολική επιβίωση συγκριτικά με εκείνους που έλαβαν καθιερωμένη θεραπεία: η διάμεση συνολική επιβίωσή τους ήταν 8,4 μήνες έναντι 6,9 μηνών ($p=0,016$).

Επίσης, ενδιαφέρουσα ήταν η παρατήρηση ότι οι ασθενείς με έκφραση του PD-L1 σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% παρουσίασαν ακόμα πιο σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωσή τους αφού είχαν διάμεση επιβίωση 11,6 μήνες έναντι 7,9 μηνών αντίστοιχα ($HR=0,54$ με $p=0,017$).

Συνεπώς σε δύο παρόμοια σχεδιασμένες κλινικές μελέτες τόσο η νιβολουμάμπη όσο και η πεμπρολιζουμάμπη προσέδωσαν κλινικό όφελος σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα κεφαλής και τραχήλου που λαμβάνουν θεραπεία δεύτερης γραμμής. Σημειώνουμε ότι στην Ευρώπη η πεμπρολιζουμάμπη έλαβε έγκριση μόνο για την υποομάδα ασθενών με υψηλή έκφραση του PD-1 (ίση ή μεγαλύτερη του 50%).

Μελέτη στην πρώτη γραμμή θεραπείας

Τον ρόλο της πεμπρολιζουμάμπης ως πρώτης γραμμής θεραπείας στο υποτροπιάζον ή μεταστατικό πλακώδες καρ-

κίνωμα κεφαλής και τραχήλου εξέτασε η πολυκεντρική, φάσης III μελέτη KEYNOTE-048. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ένα από τα εξής τρία σκέλη: α) μονοθεραπεία με πεμπρολιζουμάμπη, β) συνδυασμό πεμπρολιζουμάμπης με πλατίνη (carboplatin ή cisplatin) και φθοριοουρακίλη (5-FU) και γ) καθιερωμένη θεραπεία με πλατίνη (carboplatin ή cisplatin), 5-FU και σετουξιμάμπη (σχήμα «EXTREME»). Στη μελέτη αυτή η έκφραση του PD-L1 υπολογίστηκε με το combined positive score (CPS) που ορίστηκε ως ο συνολικός αριθμός κυττάρων που εκφράζουν το PD-L1, περιλαμβανομένων καρκινικών, λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, διαιρούμενα με τον συνολικό αριθμό βιώσιμων καρκινικών κυττάρων σε ένα οπτικό πεδίο, πολλαπλασιαζόμενο επί τοις εκατό. Οι ασθενείς με $CSP \geq 20\%$ που έλαβαν μονοθεραπεία με pembrolizumab, είχαν διάμεση συνολική επιβίωση 14,9 μήνες έναντι 10,7 μηνών που παρουσίασαν οι ασθενείς που έλαβαν στήνταρντ EXTREME ($p=0,00007$). Αξιοσημείωτο, επίσης, ήταν το γεγονός πως, ανεξαρτήτως του CPS score, όλοι οι ασθενείς με προσθήκη της πεμπρολιζουμάμπης στον συνδυασμό πλατίνης και 5-FU παρουσίασαν αύξηση της συνολικής επιβίωσης συγκριτικά με την ομάδα ασθενών που έλαβαν EXTREME, με διάμεση συνολική επιβίωση 13 μήνες έναντι 10,7 μηνών ($p=0,0034$). Τα πλήρη αποτελέσματα αυτής της μελέτης δεν έχουν δημοσιευθεί ακόμα, αλλά αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον, καθώς θα αλλάξουν τον θεραπευτικό αλγόριθμο στη θεραπεία πρώτης γραμμής.

Περαιτέρω εξελίξεις στην πρώτη γραμμή θεραπείας πρόκειται να μας παράσχουν τα αποτελέσματα της τρέχουσας μελέτης φάσης III (CheckMate 651), κατά την οποία μελετάται η νιβολουμάμπη σε συνδυασμό με την ιπιλιμουμάμπη (αντίσωμα έναντι της πρωτεΐνης CTLA-4) σε σύγκριση με το εδραιωμένο σχήμα EXTREME. Ο πίνακας 1 περιλαμβάνει τις τρέχουσες μελέτες φάσης III με ανοσοθεραπεία στην πρώτη γραμμή θεραπείας.

Παρότι τα αποτελέσματα αρκετών μελετών συγκλίνουν στο συμπέρασμα ότι η έκφραση του PD-L1 στον όγκο σχετίζεται με καλύτερη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία με ΑΣΕ, και ιδιαίτερα με πεμπρολιζουμάμπη, δεν έχει ανευρεθεί άλλος αξιόπιστος βιοδείκτης που να βοηθά στην επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από την ανοσοθεραπεία. Η εύρεση νέων βιοδεικτών για την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας βρίσκεται στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος.

Ανοσοθεραπεία σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία

Ένα από τα επόμενα βήματα για την εισαγωγή της ανοσοθεραπείας στη θεραπεία του δυνητικά ιάσιμου καρκίνου κεφαλής και τραχήλου είναι η χρήση της σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία. Η συνδυαστική αυτή θεραπεία υποστηρίζεται από εργαστηριακά δεδομένα, ενώ τα πρώτα κλινικά αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά. Η μελέτη φάσης II της GORTEC 2015-01 («PembroRad»), όπως και η μελέτη που παρουσιάστηκε από τους Powell και συνεργάτες, αναφέρουν πως ο συνδυασμός ανοσοθεραπείας και ακτινοθεραπείας συνιστά έναν ασφαλή τρόπο θεραπείας σε τοπικά προχωρημένη νόσο.

Η τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II των McBride και συνεργατών διερεύνησε το πιθανό επιπρόσθετο όφελος με την προσθήκη στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας σε μεταστατική βλάβη σε ασθενείς με καρκίνο κεφαλής και τραχήλου που λαμβάνουν νιβολουμάμπη. Οι ερευνητές υπέθεσαν ότι η ακτινοθεραπεία θα μπορούσε να είχε διεγερτικό αποτέλεσμα στο ανοσοποιητικό σύστημα και να ενισχύσει τη δράση της νιβολουμάμπης μακράν του πεδίου της ακτινοθεραπείας (abscopal effect). Σε ένα σύνολο 53 ασθενών, οι 26 έλαβαν μονοθεραπεία με νιβολουμάμπη και 27 ασθενείς έλαβαν νιβολουμάμπη σε συνδυασμό με λήψη ακτινοθεραπείας 9 Gy x 3 δόσεις σε μία μεταστατική βλάβη. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως τα ποσοστά κλινικής απόκρισης στις μη ακτινοβολημένες

περιοχές δεν διέφεραν μεταξύ των δύο σκελών: 25,9% με προσθήκη στερεοτακτικής ακτινοθεραπείας έναντι 30,8% χωρίς ακτινοθεραπεία ($p=0,93$), ενώ η διάμεση επιβίωση χωρίς πρόοδο νόσου ανερχόταν στους 2,43 μήνες έναντι 1,87 μήνες, και το ποσοστό συνολικής επιβίωσης στο 1 έτος έφτανε στο 54% για την πρώτη κατηγορία ασθενών έναντι του 46% της δεύτερης. Συνεπώς, η μελέτη αυτή δεν έδειξε αποτελέσματα που να υποστηρίζουν τη δράση της ακτινοθεραπείας μακράν του πεδίου, δηλαδή δεν υποστηρίζει την ύπαρξη απόκρισης μακράν της ακτινοβολούμενης περιοχής (abscopal effect).

Περισσότερο φως στον ρόλο που θα διαδραματίσει ο συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου αναμένεται να ρίξουν τα αποτελέσματα ενός μεγάλου αριθμού κλινικών μελετών (φάσης I έως III) που διεξάγονται σήμερα.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, η ανοσοθεραπεία έχει προστεθεί στις καθιερωμένες θεραπείες για την αντιμετώπιση του υποτροπιάζοντος/μεταστατικού καρκίνου κεφαλής και τραχήλου, ενώ η χρήση της μελετάται σε λιγότερο προχωρημένα στάδια της νόσου. Μελλοντικές ερευνητικές προσπάθειες στρέφονται στην καλύτερη επιλογή των ασθενών με βάση τους μοριακούς βιοδείκτες, αλλά και στη συνδυασμένη χορήγηση της ανοσοθεραπείας με άλλες κατηγορίες αντικαρκινικών φαρμάκων.

Abstract

Argiris A, Athanasaki F. Immunotherapy for head and neck cancer. *Iatrika Analekta* 2019; 13: 621-625

A major breakthrough in the management of head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) has been the introduction of immune checkpoint inhibitors. Currently, pembrolizumab and nivolumab, two agents that target PD-1, are approved in both the US and Europe for the treatment of patients with recurrent or metastatic HNSCC with disease progression on or after platinum-containing therapy (i.e. in second-line therapy and beyond). Pembrolizumab and nivolumab have been shown to confer survival advantage over standard therapies (i.e. docetaxel, methotrexate, cetuximab) in two phase III clinical trials in platinum refractory HNSCC, the KEYNOTE-040 and CheckMate 141 trials, respectively. PD-L1 inhibitors, such as durvalumab and avelumab, are being tested in clinical trials in HNSCC as well. A further step in development was the investigation of immune checkpoint inhibitors either as monotherapy or in combination regimens in the first-line treatment of recurrent or metastatic HNSCC (i.e. chemo-naïve or platinum-sensitive setting). In the three-arm phase III KEYNOTE-048 trial, results of which were first presented at the ESMO 2018 meeting, pembrolizumab monotherapy showed survival benefit compared with the standard EXTREME regimen (platinum, 5-FU, cetuximab) in PD-L1 positive tumors. Moreover, in all patients, regardless of PD-L1 expression, pembrolizumab added to platinum and 5-FU resulted in longer OS versus the EXTREME regimen. This important study that will be changing standard treatment paradigms awaits final analysis and publication. Nivolumab has been under further investigation in combination with the CTLA-4 inhibitor ipilimumab in the first-line therapy setting. CheckMate 651 is a phase III trial in the first-line treatment of recurrent or metastatic HNSCC in which patients are randomized to receive either the standard of care EXTREME regimen or the combination of nivolumab and ipilimumab. This study recently completed accrual and results are pending. Finally, accumulating evidence suggests that the immune checkpoint inhibitors can work synergistically with radiation. Several phase III clinical trials that are investigating immune checkpoint inhibitors combined with radiation therapy for the treatment of locally advanced HNSCC. Combination approaches and the study of predictive biomarkers are of major interest in future development of immunotherapy strategies in HNSCC.

Βιβλιογραφία

1. Argiris A, Karamouzis MV, Raben D, Ferris RL. *Head and neck cancer*. Lancet 2008; 371: 1.695-1.709.
2. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. *Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck*. N Engl J Med 2016; 375: 1.856-1.867.
3. Seiwert TY, Burtress B, Mehra R, et al. *Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial*. Lancet Oncol 2016; 17: 956-965.
4. Chow LQ, Haddad R, Gupta S, et al. *Antitumor Activity of Pembrolizumab in Biomarker-Unselected Patients With Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Results From the Phase 1b KEYNOTE-012 Expansion Cohort*. J Clin Oncol 2016; 34: 3.838-3.845.
5. 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*. KEYNOTE-040 investigators. Lancet 2019; 393: 156-167.
6. Burtress B, Harrington K, Greil R, et al. *KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC)* OncologyPRO. in ESMO 2018. Available at: <https://oncologypro.esmo.org/Meeting-Resources/ESMO-2018-Congress/KEYNOTE-048-Phase-3-study-of-first-line-pembrolizumab-P-for-recurrent-metastatic-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma-R-M-HNSCC> [Accessed November 19, 2018].
7. Sun XS, Sire C, Tao Y, et al. *A phase II randomized trial of pembrolizumab versus cetuximab, concomitant with radiotherapy (RT) in locally advanced (LA) squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): First results of the GORTEC 2015-01 TMPembroRad trial*. J. Clin. Oncol 2018; 36: 6.018-6.018.
8. Powell SF, Gitau MM, Sumey CJ, et al. *Safety of pembrolizumab with chemoradiation (CRT) in locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck (LA-SCCHN)*. J.Clin.Oncol 2017; 35: 6.011-6.011.
9. McBride SM, Sherman EJ, Tsai CJ, et al. *A phase II randomized trial of nivolumab with stereotactic body radiotherapy (SBRT) versus nivolumab alone in metastatic (M1) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC)*. J.Clin Oncol 2018; 36: 6.009.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου του νεφρού

Μαντώ Νικολαΐδη

Παθολόγος - Ογκολόγος, Αναπλ. Διευθύντρια Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

mantonikolaidi@gmail.com

Ο καρκίνος του νεφρού αποτελεί το 3% των κακοήθων νεοπλασιών των ενηλίκων, ενώ αντιπροσωπεύει το 95% αυτών που παρουσιάζονται στο νεφρό.

Το 75% των καρκινωμάτων του νεφρού είναι διαυγοκυτταρικά, ενώ το υπόλοιπο 25% περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα νεοπλασμάτων με το θηλώδες και το χρωμόφοβο να είναι τα πιο συχνά.

Οι δυνατότητες θεραπευτικής παρέμβασης του ογκολόγου στον καρκίνο του νεφρού πριν μια δεκαετία ήταν πολύ περιορισμένες και με φτωχά αποτελέσματα. Τα τελευταία όμως χρόνια η ογκολογική θεραπευτική φαρέτρα εμπλουτίστηκε από μια σειρά εγκεκριμένων καινοτόμων θεραπειών, που άλλαξαν εντυπωσιακά τη συνολική επιβίωση των πασχόντων. Τώρα πλέον γνωρίζουμε την μεγάλη ετερογένεια του καρκίνου του νεφρού, τόσο στον πρωτοπαθή όγκο όσο και στις διάφορες μεταστατικές εστίες και γι αυτό έχει μεγάλη σημασία η κατανόηση της βιολογίας του όγκου και της γονιδιακής του υπογραφής στη λήψη της ενδεδειγμένης θεραπευτικής απόφασης. Η κατανόηση της ετερογένειας της νόσου και των μοριακών μονοπατιών

οδήγησε στην αντικατάσταση των πρώτων ανοσοδιεγερτικών θεραπειών, της ιντερφερόνης και της ιντερλευκίνης, που είχαν πτωχά αν και με διάρκεια σε ορισμένες περιπτώσεις αποτελέσματα, από νέα δραστικά μόρια.

Η αναγνώριση του μηχανισμού της αγγειογένεσης, ως καθοριστικού για την καρκινογένεση μηχανισμού, οδήγησε στην ανάπτυξη στοχευμένων θεραπειών για τον μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, τους μικρομοριακούς αναστολείς της τυροσινικής κινάσης, όπως το sunitinib, pazopanib, sorafenib και axitinib. Ο δεύτερος μηχανισμός που αναγνωρίστηκε μετά την αγγειογένεση, ως ευοδωτικός μηχανισμός για την εξέλιξη του καρκίνου του νεφρού ήταν η απορύθμιση του μονοπατιού PI3K-Akt-mTOR και είχε σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη των αναστολέων mTOR, του everolimus και του temsirolimus. Τέλος πρόσφατα η στόχευση του MET (mesenchymal epithelial transition) οδήγησε στην δημιουργία ενός νέου αναστολέα, του caprozinib.

Όλες οι προαναφερόμενες στοχευμένες θεραπείες οδήγησαν ή σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης (OS)

Πίνακας 1		Αποτελέσματα των μελετών χορήγησης ανοσοθεραπείας ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμούς στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο νεφρού							
Μελέτη		Αρ. ασθενών	PD-L1+	OS	OS PD-L1+	PFS	PFS PD-L1+	ORR	ORR PD-L1+
CHECKMATE 025									
Nivolumab/ everolimus	Προθεραπευμένοι με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο	410/411	94/87	25/20	21,8/ 18,8	4,6/4,4	NR/NR	25%/ 5%	NR/NR
IMMOTION 150									
Atezolizumab+bevacizumab/ atezolizumab/ sunitinib	Μη προθεραπευμένοι με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο	101/103/ 101	164	NR	NR	NR	NR/ NR/ NR	32%/ 25% 29%	46%/ 28% 27%
CHECKMATE 214									
Ipilimumab+nivolumab/ sunitinib	Μη προθεραπευμένοι με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο	550/546	204/ 224	NR	NR	11,6/ 8,4	22,8*/ 5,9*	NR/NR	58%*/ 25%*
PFS: διάστημα χωρίς επιδείνωση, OS: συνολική επιβίωση, NR: μη καταγεγραμμένο, ORR: συνολική αναλογία απόκρισης *ασθενείς ενδιάμεσου ή φτωχής πρόγνωσης									

(sunitinib, pazopanib και cabozatinib) ή σε αύξηση του ελεύθερου επιδείνωσης διαστήματος (PFS) (sunitinib, axitinib, cabozatinib, sorafenib, pazopanib, everolimus και temsirolimus), με διαχειριζόμενη τοξικότητα.

Την τελευταία τριετία η ανοσοθεραπεία άλλαξε την πορεία πολλών νεοπλασματικών νοσημάτων, μεταξύ των οποίων και του καρκίνου του νεφρού.

Οι αναστολείς του PD-1/PD-L1 καθώς και οι αναστολείς CTLA-4, στοχεύουν κύρια μονοπάτια της ανοσοαπόκρισης και προκαλούν την ανοσοαπάντηση έναντι των καρκινικών κυττάρων. Ο καρκίνος του νεφρού παρουσιάζει υψηλό μεταλλαξιογόνο δυναμικό, γεγονός που εξηγεί τα θετικά αποτελέσματα των μελετών χορήγησης ανοσοθεραπείας στο συγκεκριμένο νεόπλασμα.

Η CheckMate025 ήταν η πρώτη μελέτη φάσης III που συνέκρινε το nivolumab με το everolimus σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του νεφρού, που είχαν επιδεινωθεί μετά από την χορήγηση τουλάχιστον ενός VEGF/VEGFR αναστολέα. Η μελέτη ανέδειξε όφελος στη συνολική επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν Nivolumab κατά 5,4 μήνες, καθώς και αύξηση του ORR κατά 20%.

Η επόμενη μελέτη CheckMate 214, μελέτη φάσης I-II, εισήγαγε το σκεπτικό του συνδυασμού ενός αναστολέα του PD-1 και ενός αναστολέα CTLA-4 και συνέκρινε την συγχορήγηση nivolumab / ipilimumab έναντι του sunitinib, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει καμία προηγούμενη θεραπεία για τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο νεφρού και χαρακτηρίζονταν ως ενδιαμέσου ή υψηλού κινδύνου (με βάση IMDC). Η μελέτη ανέδειξε

σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση που δεν έχει ακόμη ολοκληρωθεί έναντι των 26 μηνών συνολικής επιβίωσης που προσέφερε το sunitinib, ενώ ο συνδυασμός πέτυχε σημαντικά καλύτερη συνολική αναλογία απόκρισης (ORR) (49% με 9% πλήρεις υφέσεις για τον συνδυασμό nivolumab/ipilimumab έναντι 27% με 1% πλήρεις υφέσεις για το sunitinib). Στοιχεία της μελέτης παρουσιάστηκαν στο ESMO 2017 και επισημάνθηκε ότι οι ασθενείς ενδιάμεσης ή φτωχής πρόγνωσης που είχαν έκφραση PD-L1>1%, εμφάνιζαν υψηλότερο ORR και μεγαλύτερη PFS σε σύγκριση με όσους είχαν έκφραση PD-L1<1%.

Εξίσου ενδιαφέρον είναι και ο συνδυασμός αναστολής δυο διαφορετικών στόχων, του PD-L1 και του VEGF. Η μελέτη IMmotion150, συμπεριέλαβε 305 ασθενείς με τοπικά προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνο νεφρού και τους τυχαιοποίησε να λάβουν είτε atezolizumab και bevacizumab είτε μονοθεραπεία με atezolizumab, είτε sunitinib. Ο συνδυασμός που μελετήθηκε πέτυχε μεγαλύτερο PFS (6,1 μήνες) στο σύνολο του πληθυσμού, ενώ σε όσους ασθενείς είχαν θετική έκφραση PD-L1>1%, το PFS έφθασε τους 14.7 μήνες και η ORR ήταν 46%. Τα παραπάνω αποτελέσματα είναι πολύ ενθαρρυντικά και ανοίγουν νέους ορίζοντες για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου/μεταστατικού καρκίνου του νεφρού (Πίνακας 1).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ασθενείς ενδιαμέσου ή κακής πρόγνωσης, που είναι πιθανότατα οι ασθενείς με όγκους που έχουν υψηλό φορτίο μεταλλάξεων και μεγαλύτερα ποσοστά με PD-L1 θετική έκφραση. Ωστόσο ο προβλεπτικός ρόλος του PD-L1 δεν είναι

Πίνακας 2 Τρέχουσες μελέτες φάσης III συνδυασμού ανοσοθεραπείας και TKIs			
Μελέτη		Αριθμός ασθενών	
NCT02811861	Sunitinib v Lenvatinib+everolimus v Levatinib+pebrolizumab	735	1n γραμμή
NCT02853331	Pebrolizumab+axitinib vsunitinib	840	1n γραμμή
NCT03141177	Nivolumab+ cabozatinib v sunitinib	630	1n γραμμή
NCT02420821	Atezolizumab+bevacizumab v sunitinib	915	1n γραμμή
NCT02684006	Avelumab+axitinib v sunitinib	830	1n γραμμή

πλήρως κατανοητός προς το παρόν. Έτσι στην CheckMate 025 η συνολική επιβίωση με το nivolumab δεν σχετιζόταν με την έκφραση του PD-L1, ενώ στην CheckMate214 και στην IMmotion150, όσοι είχαν θετική έκφραση του PD-L1, είχαν μεγαλύτερο κλινικό όφελος.

Δεν γνωρίζουμε επακριβώς τους μηχανισμούς με τους οποίους επιτυγχάνεται η συρρίκνωση του όγκου, αλλά είναι γνωστή από παλιά η κυτταροτοξική δράση των CD8 T κυττάρων. Η μείωση της δράσης των ρυθμιστικών T κυττάρων λόγω της δράσης των anti-CTLA-4, οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση της δράσης των κυτταροτοξικών CD8. Έτσι ο συνδυασμός nivolumab/ipilimumab σε όγκους με αυξημένο αριθμό μεταλλάξεων, όπως οι κακής και ενδιάμεσου προγνώσεως καρκίνοι του νεφρού, προκαλεί μεγαλύτερη ενεργοποίηση των CD8 σε συνδυασμό με την αναστολή της δράσης των ρυθμιστικών T κυττάρων και είναι δραστικότερος της μονοθεραπείας.

Είναι επίσης αξιοπρόσεκτο το γεγονός ότι οι ασθενείς καλής προγνώσεως (χαμηλού κινδύνου) παρουσίασαν μεγαλύτερο ποσοστό αντικειμενικών αποκρίσεων με sunitinib απ'ότι με τον συνδυασμό nivolumab/ipilimumab (52% έναντι 29%), καθώς και μεγαλύτερο PFS (25.1 έναντι 15.3 μηνών). Επιπλέον τα αποτελέσματα του συν-

δυασμού nivolumab/ipilimumab δεν ήταν καλύτερα της μονοθεραπείας με nivolumab ως 2ης γραμμής θεραπείας.

Η CheckMate 025, άνοιξε τον δρόμο στην ανοσοθεραπεία ως 2ης γραμμής θεραπείας. Ωστόσο σαν δεύτερης γραμμής θεραπεία υπάρχουν μια σειρά δραστικές στοχευμένες θεραπείες εκτός του everolimus. Η επιλογή θεραπευτικού χειρισμού θα γίνει εξατομικευμένα με βάση την αποτελεσματικότητα, αλλά και την τοξικότητα της θεραπείας που έχει επιλεγεί, καθώς και με βάση την κλινική κατάσταση και την ύπαρξη ή όχι συνοσηρότητας, αλλά και τις προτιμήσεις του ασθενούς.

Τα τελευταία 25 χρόνια η θεραπεία του καρκίνου του νεφρού έχει εξελιχθεί θεαματικά. Από την σπάνια αποτελεσματική θεραπεία με κυτοκίνες όπως ιντερφερόνη ή ιντερλευκίνη περάσαμε στις δραστικές στοχευμένες θεραπείες με αναστολείς της τυροσινικής κινάσης (TKIs) και σήμερα βαδίζουμε το δρόμο της ανοσοθεραπείας. Ο μελλοντικός στόχος στην αντιμετώπιση του καρκίνου του νεφρού δεν αρκεί να είναι η παροδική απόκριση ή ο έλεγχος της νόσου, αλλά η ίαση όσο το δυνατόν μεγαλύτερου ποσοστού ασθενών. Οι συνδυασμένες θεραπείες (συνδυασμός ανοσοθεραπειών, συνδυασμός ανοσοθεραπείας με TKI) είναι ένα βήμα προς αυτή την κατεύθυνση (Πίνακας 2).

Abstract

Nikolaïdi A. Immunotherapy in renal cancer. Iatrika Analekta, 2019; 13: 626-628

Advances in the treatment of renal cancer in recent years, has resulted in the improvement of patient survival. Understanding the heterogeneity of the disease has led to a number of targeted therapies, such as tyrosine kinase inhibitors and angiogenesis inhibitors, which increased the progression-free survival and the overall survival of patients with metastatic renal cancer, with a good safety profile. In addition, the use of immunotherapy as monotherapy (nivolumab) or combination therapy (ipilimumab and nivolumab) in metastatic disease, especially in intermediate/poor-risk with PD-L1 >1%, has led in revolutionary results. Today, the optimal combination between targeted therapies and immunotherapy, as well as the favourable sequence between these drugs, remains an unanswered question.

Βιβλιογραφία

1. Brendan D, Curti MD. *Immunotherapy in Advanced Renal Cancer - Is Cure Possible?* N Engl J Med 2018; 378: 1.344-1.345.
2. Santoni M, Massari F, Di Nunno V, et al. *Immunotherapy in renal cell carcinoma: latest evidence and clinical implications.* doi: 10.1056/NEJMe1801682.
3. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. *Nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma.* N Engl J Med. 2015; 373: 1.803-1.813, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665>.
4. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. *Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma.* N Engl J Med. 2018; 378: 1.277-1.290, <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου της ουροδόχου κύστης

Χαράλαμπος Μπακογιάννης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Β' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

chbakog@gmail.com

Σε ασθενείς με προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου, η χημειοθεραπεία έχει βελτιώσει τα αποτελέσματα από τη δεκαετία του 1980, όταν ο Dr Allen Yagoda εισήγαγε το σχήμα MVAC (Methotrexate, Vinblastine, Doxorubicin και Cisplatin).

Σήμερα το dosedense MVAC ή συνδυασμός Cisplatin και Gemcitabine είναι οι καθιερωμένες θεραπείες για το προχωρημένο και μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου, αλλά οι ασθενείς συχνά εμφανίζουν τοξικότητες, που ακόμη και πεπειραμένοι ογκολόγοι μπορούν να βρουν δυσκολίες στην αντιμετώπισή τους. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς είναι ακατάλληλοι για εντατική χημειοθεραπεία λόγω κακού performance status, επηρεασμένης νεφρικής ή καρδιακής λειτουργίας ή ύπαρξης άλλων νοσημάτων. Μέχρι πρόσφατα, αυτοί οι ασθενείς είχαν λίγες εναλλακτικές επιλογές.

Πρόσφατες εγκρίσεις ανοσοθεραπείας

Αυτή η στασιμότητα που υπήρχε για δεκαετίες τελείωσε τον Μάιο του 2016, όταν το FDA στις ΗΠΑ ενέκρινε το Atezolizumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το PD-L1, για τη θεραπεία του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού καρκίνου του ουροθηλίου, που επιδεινώθηκε κατά τη διάρκεια ή έπειτα από χημειοθεραπεία με βάση το Cisplatin.

Τέσσερις ακόμη αναστολείς του μονοπατιού PD-1/PDL-1 ακολούθησαν γρήγορα, για δεύτερης γραμμής θεραπεία στο μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου. Τα αντισώματα είναι τα αντι-PD-1, Nivolumab και Pembrolizumab και τα αντι-PD-L1, Avelumab και Durvalumab. Στο ίδιο χρονικό πλαίσιο το Atezolizumab και το Pembrolizumab έλαβαν έγκριση για θεραπεία πρώτης γραμμής στον τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνωμα του ουροθηλίου, σε ασθενείς που δεν μπορούν να λάβουν θεραπεία με βάση το Cisplatin.

Έτσι, εντός ενός έτους περίπου, το FDA ενέκρινε πέντε checkpoint inhibitors (αναστολείς σημείων ελέγχου) για τη θεραπεία του μεταστατικού ουροθηλιακού καρκινώματος. Αυτό είναι ένα σημαντικό βήμα, αν σκεφθεί κανείς

ότι χρειάστηκαν περίπου 5 χρόνια για να εγκριθούν έξι θεραπείες για τον μεταστατικό ευνοουχόαντοχο καρκίνο του προστάτη.

Έτσι, πολλά νέα δεδομένα χρειάζονται να απορροφηθούν για να αναγνωρίσουμε τους καλύτερους υποψήφιους για θεραπεία, ειδικώς επειδή αυτές οι εγκρίσεις είναι οι πιο πολλές για τελικού σταδίου ουροθηλιακού καρκίνου, όταν οι ασθενείς τείνουν να είναι ταλαιπωρημένοι ή να έχουν πολλές συνοσηρότητες. Τα ποσοστά αντικειμενικών αποκρίσεων και επιπλοκών από το ανοσοοπιτικό ποικίλουν και δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες ακόμη για να βοηθήσουν να διευκρινιστούν οι διαφορές.

Μια άλλη πρόκληση είναι ότι η ανοσο-ογκολογία στον ουροθηλιακό καρκίνο, συνεχίζει να αναπτύσσεται ταχέως. Δύο σύντομα παραδείγματα διευκρινίζουν αυτό το σημείο. Τον Μάιο του 2017, το Atezolizumab απέτυχε στον πρωταρχικό στόχο, που ήταν η συνολική επιβίωση, όταν συγκρίθηκε με τη χημειοθεραπεία, στη μελέτη φάσης III IMVigor211, σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για προχωρημένη νόσο.

Τον Ιούνιο του 2018, μία μελέτη φάσης II έδειξε ότι neoadjvant χορήγηση Pembrolizumab παρουσίασε σχεδόν 40% πλήρεις παθολογοανατομικές υφέσεις σε ασθενείς μέχρι στάδιο T3BNOMO ουροθηλιακού καρκίνου, που εξακολουθούσε να υπάρχει έπειτα από TURBT. Παρενέργειες ήταν ασυνήθεις και η θεραπεία με Pembrolizumab δεν ανέβαλε την ριζική κυστεκτομή.

Σαφώς οι ουρολόγοι που θεραπεύουν καρκίνο της ουροδόχου κύστης χρειάζεται να γνωρίζουν την ιστορία της ανοσο-ογκολογίας, τις πρόσφατες εγκρίσεις και τις μελλοντικές τάσεις.

Παρενέργειες

Η ανοσοθεραπεία μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, οποτεδήποτε κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ακόμη και μετά το τέλος της θεραπείας. Η γρήγορη ανακάλυψη και η έγκαιρη αντιμετώπισή τους είναι κρίσιμη και συνήθως προκαλείται πλήρης ύφεσή τους. Όλοι οι χορηγούντες τέτοια θεραπεία, καθώς και οι ασθενείς, χρειάζεται να είναι

εκπαιδευμένοι και να επαγρυπνούν.

Αν και οι παρενέργειες μπορούν να επηρεάσουν κάθε οργανικό σύστημα ή ιστό, οι πιο συχνά εμφανιζόμενες είναι φλεγμονές του δέρματος, των ενδοκρινών αδένων, του ήπατος, του παχέος εντέρου και των πνευμόνων. Οι δερματολογικές παρενέργειες (κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, κνησμός) είναι συνήθως οι πρώτες που εμφανίζονται.

Λιγότερο συνήθεις, αλλά κλινικώς σημαντικές είναι οι παρενέργειες από τα μάτια (επισκληρίτις, επιπεφυκίτις, ραγοειδίτις), οξεία νεφρική βλάβη (νεφρίτις, κοκκιοματώδεις βλάβες και θρομβωτική μικροαγγειοπάθεια), αύξηση αμυλάσης και λιπάσης (συνήθως ασυμπτωματική) και νευρολογικές ανωμαλίες (πιο συχνά περιφερική νευροπάθεια). Οι ασθενείς επίσης μπορεί να εμφανίσουν αντιδράσεις κατά την έγχυση του φαρμάκου (πυρετός ή φρικιά).

Στις κλινικές μελέτες μέχρι σήμερα, το 15% μέχρι 19% των ασθενών έχουν εμφανίσει σοβαρές (grade 3-4) παρενέργειες που προκαλούνται από χορήγηση θεραπείας, με αναστολέα του PD-1 μονοπατιού. Εντούτοις, ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα ήταν αποκλεισμένοι από αυτές τις μελέτες και τα ποσοστά των σοβαρών παρενεργειών μπορεί να αυξηθούν, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα αρχίζουν να επιλέγονται για ανοσοθεραπεία.

Σε μία από τις μεγαλύτερες τέτοιες μελέτες μέχρι σήμερα, σχεδόν το 1/3 από 16 ασθενείς με προϋπάρχουσα ρευματική νόσο εμφάνισαν παρενέργειες με τη χορήγηση θεραπείας με αναστολείς σημείων ελέγχου. Αυτές αντιμετωπίστηκαν με κορτικοστεροειδή και διακοπή θεραπείας, υπογραμμίζοντας την ανάγκη, για στενή παρακολούθηση των ασθενών.

Οι ερευνητές ψάχνουν αξιόπιστους βιοδείκτες για παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των γενετικών και των παραλλαγών του μικροβιώματος. Μέχρι σήμερα δεν μπορούμε να γνωρίζουμε ποιοι ασθενείς θα εμφανίσουν τέτοιες παρενέργειες και πότε.

Οι μέτριες προς σοβαρές παρενέργειες θεραπεύονται με προσωρινή ανοσοκαταστολή. Συνήθως πρώτης γραμμής θεραπεία είναι τα κορτικοστεροειδή, ενώ το infliximab είναι δεύτερης γραμμής, για ανθεκτικές περιπτώσεις. Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες γι' αυτές τις αγωγές.

Εξετάζουμε τη διακοπή της ανοσοθεραπείας εάν οι επιπλοκές είναι μέτριες προς σοβαρές. Είναι αδιευκρίνιστο αν είναι ασφαλές να ξαναρχίσουμε τη θεραπεία μετά την

επίλυση μιας μεγάλης επιπλοκής. Αυτό πιθανώς εξαρτάται από την σοβαρότητά της.

Μέχρι τώρα, αναδρομικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς μπορούν να διατηρήσουν τις αποκρίσεις στην ανοσοθεραπεία, ακόμη και μετά τη διακοπή της λόγω των επιπλοκών.

Η ακριβής παθοφυσιολογία των επιπλοκών είναι ασαφής. Μεταφραστικές μελέτες δείχνουν ότι μπορεί να εμπλέκονται το αντίσωμα, τα T-κύτταρα και οι κυττοκίνες. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη δραστηριότητα των T-κυττάρων εναντίον αντιγόνων που υπάρχουν στον όγκο και σε υγιείς ιστούς, αυξήσεις προϋπαρχόντων αυτοαντισωμάτων ή φλεγμονωδών κυττοκινών και αύξηση της φλεγμονής, μέσω του συμπληρώματος.

Η χρήση της ανοσοθεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο της ουροδόχου κύστης άρχισε μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας.

Εντούτοις η ανοσοθεραπεία αρχίζει να μετατοπίζεται σε πιο πρώιμο στάδιο και σε πρώτης γραμμής θεραπεία. Άλλες μελέτες ερευνούν την ανοσοθεραπεία σε neoadjuvant ή adjuvant θέση, για τον μυο-διηθητικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης.

Σήμερα στην Ευρώπη, το Pembrolizumab, το Atezolizumab και το Nivolumab χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του ουροθηλίου, οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως χημειοθεραπεία με βάση το Cisplatin.

Το Pembrolizumab και το Atezolizumab επιπλέον χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο του ουροθηλίου, οι οποίοι δεν είναι κατάλληλοι να λάβουν Cisplatin και στους οποίους ο όγκος για το Pembrolizumab εκφράζει PD-L1, με ένα συνδυασμένο θετικό σκορ (CPS) ≥ 10 , ενώ για το Atezolizumab ο όγκος εκφράζει PD-L1 $\geq 5\%$.

Συνδυασμένες θεραπείες

Οι ανοσοθεραπευτικοί συνδυασμοί είναι μια ιδιαίτερα «καυτή» ερευνητική περιοχή, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου της ουροδόχου κύστης. Στον μεταστατικό καρκίνο της ουροδόχου κύστης οι ασθενείς μπορούν να λάβουν πολλαπλούς αναστολείς των σημείων ελέγχου ή έναν από αυτούς και χημειοθεραπεία, ακτινοβολία, αντιαγγειογενετική θεραπεία ή παράγοντες που στοχεύουν άλλα μονοπάτια που εμπλέκονται σε αυτόν τον καρκίνο.

Abstract

Bakogiannis C. Immunotherapy in Bladder Cancer. Iatrika Analekta, 2019; 13: 629-631

Checkpoint inhibitors approved for the second-line treatment of advanced and metastatic urothelial cancer, include the PD-1 inhibitors Nivolumab and Pembrolizumab and the PD-L1 inhibitors Atezolizumab, Avelumab and Durvalumab. Atezolizumab and Pembrolizumab also are approved as first-line therapies for Platinum - ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial cancer. However, they should not be used as monotherapy in Platinum-eligible patients. Only about 20% of patients respond to anti-PD-1/anti-PD-L1 monotherapy, but responses are durable, with median overall survival times of about 7 to 8 months. Immune-related adverse events can occur anytime during treatment or after treatment cessation. These events are manageable if quickly identified and treated. It's vital to follow patients closely, thoroughly educate patients, caregivers and personnel, and refer or consult when you need additional support. The overarching goal of immune-oncology is to significantly improve survival and quality of life across genotypic and phenotypic spectrums of cancer. With this in mind, researchers are investigating combination regimens, the optimal sequencing of treatment, and genetic signatures and other possible biomarkers of treatment response.

Βιβλιογραφία

1. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. *M-VAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin and cisplatin) for advanced transitional cell carcinoma of the urothelium*. J Urol 1988; 139: 461-469.
2. Teply BA, Kim JJ. *Systemic therapy for bladder cancer-a medical oncologist's perspective*. J Solid Tumors 2014; 4: 25-35.
3. Gupta S, Gill D, Poole A, Agarwal N. *Systemic immunotherapy for urothelial cancer: current trends and future directions*. Cancers (Basel) 2017;9: E15. doi:103390/cancers9020015 and future directions. Cancers (Basel) 2017; 9: E15. doi:103390/cancers9020015.
4. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. *Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicenter, phase 2 trial*. Lancet 2016; 387: 1.909-1.920.
5. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. *Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial*. Lancet Oncol 2017; 18: 312-322.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. *Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma*. N Engl J Med 2017; 376: 1.015-1.026.
7. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. *Avelumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in patients with refractory metastatic urothelial carcinoma: results from a multicenter, phase Ib study*. J Clin Oncol 2017; 35: 2.117-2.124.
8. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. *Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), an anti-programmed cell death ligand-1 immune checkpoint inhibitor, in patients with advanced urothelial bladder cancer*. J Clin Oncol 2016; 34: 3.119-3.125.
9. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, 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; 389: 67-76.
10. US Food and Drug Administration. *Pembrolizumab (Keytruda): advanced or metastatic urothelial carcinoma*. Accessed Jan 15, 2018.
11. Botta GP, Granowicz E, Costantini C. *Advances on immunotherapy in genitourinary and renal cell carcinoma*. Transl Cancer Res 2017; 6: 17-29.
12. Media release. *Roche provides update on phase III study of TECENTRIQ® (atezolizumab) in people with previously treated advanced bladder cancer*. Available at: <https://www.roche.com/media/store/releases/med-cor-2017-05-10.htm> - accessed Feb 18, 2018.
13. Necchi A, Briganti A, Raggi D, et al. *Preoperative pembrolizumab (pembro) before radical cystectomy (RC) for muscle-invasive urothelial bladder carcinoma (MIUC): Interim clinical and biomarker findings from the phase 2 PURE-01 study*. J Clin Oncol 2018; 36: abstr TPS533.
14. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. *Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade*. N Engl J Med. 2018; 378: 158-168.
15. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. *Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol 2017; 28: iv119-iv142.
16. Kumar V, Chaudhary N, Garg M, et al. *Current diagnosis and management of immune related adverse events (irae) induced by immune checkpoint inhibitor therapy*. Front Pharmacol 2017 8; 8: 49.
17. Richter MD, Pinkston O, Kottschade LA, et al. *Brief report: cancer immunotherapy in patients with preexisting rheumatic disease: the Mayo clinic experience*. Arthritis Rheumatol 2018; 70: 356-360.

Η ανοσοθεραπεία των γυναικολογικών καρκίνων

Ιωάννης Σύριος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ

syriosi@yahoo.gr

Είναι πραγματικά συναρπαστική η στρατηγική να αντιμετωπίσεις τον καρκίνο εκπαιδεύοντας την άμυνα του οργανισμού να επιτίθεται στα καρκινικά κύτταρα μέσω των λεμφοκυττάρων. Αυτή είναι και η βασική έννοια της ανοσοθεραπείας, η οποία αναντίρρητα θεωρείται θεραπευτική επανάσταση στον χώρο της ογκολογίας. Δεν είναι τυχαίο ότι απονεμήθηκε το βραβείο Nobel σε δύο ερευνητές, τον James P. Allison στο Πανεπιστήμιο MD Anderson Cancer Center του Texas - ΗΠΑ και τον Tasuku Honjo στο Πανεπιστήμιο του Kyoto - Ιαπωνία (Εικόνα 1), για τη μελέτη τους πάνω στην αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος με τον καρκίνο. Η έρευνα αυτή καρποφόρησε σε κλινικό επίπεδο με θεαματικά αποτελέσματα σε πολλές μορφές κακοηθειών.

Κυρίαρχο ρόλο στο ανοσοποιητικό σύστημα του ανθρώπου διαδραματίζουν τα λεμφοκύτταρα. Συγκεκριμένα λεμφοκύτταρα λαμβάνουν το σήμα ύπαρξης κυττάρων «εισβολέων» (όπως τα καρκινικά) μέσω πληροφοριών που επεξεργάζονται εξειδικευμένα κύτταρα, που ονομάζονται αντιγονοπαρουσιαστικά. Ανάλογα με την πληροφορία που θα λάβουν, τα λεμφοκύτταρα είτε επιτίθενται στα ξένα κύτταρα είτε τα αναγνωρίζουν ως φίλια. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν ενίοτε να περιέχουν πρωτεϊνικές δομές στο περιβλήμα τους, με αποτέλεσμα τα λεμφοκύτταρα να μην τα αναγνωρίζουν ως εχθρικά και άλλοτε να φέρουν υποδοχείς που, όταν συμπλέκονται με τα λεμφοκύτταρα, δημιουργούν ένα ανενεργό σύμπλεγμα (εικόνα 2).

Στην πρώτη περίπτωση, πρόκειται για την πρωτεΐνη CTLA-4 του T-λεμφοκυττάρου, που προσδένεται στην πρωτεΐνη B7 της επιφάνειας του καρκινικού κυττάρου ή των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να μην αναγνωρίζει ως εχθρικό το καρκινικό κύτταρο. Θεραπευτικά η ομάδα του J. Allison ανέπτυξε ένα μόριο που αναστέλλει την πρωτεΐνη CTLA-4, με αποτέλεσμα το T-λεμφοκύτταρο να αναγνωρίζει και να επιτίθεται στο καρκινικό κύτταρο.

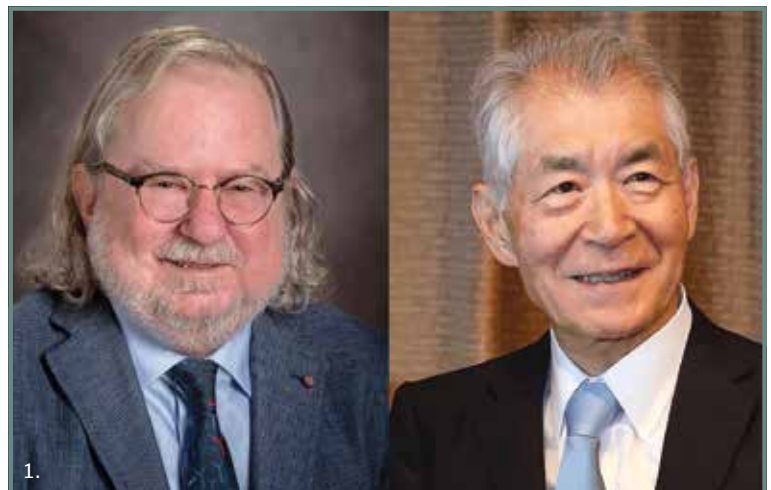
Στη δεύτερη περίπτωση, η πρωτεΐνη PD-1 που βρίσκεται στην επιφάνεια κάποιων T-λεμφοκυττάρων, συνδέεται στην αντίστοιχη PD-L1 των καρκινικών κυττάρων με απο-

τέλεσμα την αδρανοποίηση του T-λεμφοκυττάρου. Αυτή η ανακάλυψη της ομάδας του Dr Honjo οδήγησε στην ανάπτυξη μορίων έναντι του PD-1 ή PDL-11.

1. Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο των ωοθηκών

Κομβική είναι η συμβολή του G. Coukos, που ερευνά τον ρόλο συγκεκριμένων λεμφοκυττάρων που διεισδύουν εντός των καρκινικών κυττάρων και ονομάζονται TILs (tumor infiltrating lymphocytes). Συγκεκριμένα, συσχετίσε την παρουσία των TILs μεταξύ των καρκινικών κυττάρων ωοθηκών με ευνοϊκότερη πρόγνωση. Η παρατήρηση αυτή αποτέλεσε το έναυσμα έναρξης κλινικών δοκιμών σχετικά με τη θέση της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο των ωοθηκών.

Σε κλινικό επίπεδο πολλές, μικρές σε πληθυσμό, μελέτες δοκίμασαν συγκεκριμένα ανοσοθεραπευτικά μόρια με υποσχόμενα αποτελέσματα. Οι μελέτες των Hatanishi et al. με Nivolumab και Matulonis et al. με Pembrolizumab -αναστολείς PD1 αμφότερα - έδειξαν ότι η ανοσοθεραπεία μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση του καρκίνου των ωοθηκών. Εντούτοις, τα χαμηλά ποσοστά ελέγχου της νόσου με αυτά τα μόρια (επίτευξη πλήρους ή μερικής απόκρισης 9% και 15% αντίστοιχα), αλλά και με άλλα νεότερα (Atezolizumab, Avelumab) ο-



Εικόνα 1. Οι J. Allison (αριστερά) και T. Honjo.

δήγηση την επιστημονική κοινότητα να αναλογιστεί ότι, προκειμένου να μεγιστοποιηθεί το όφελος από αυτά τα φάρμακα, θα πρέπει να αναγνωριστούν κάποιοι βιοδείκτες προκειμένου να ξεχωρίσουμε ποιες ασθενείς θα ωφεληθούν περισσότερο. Όσο δεν υπάρχουν αξιόπιστοι βιοδείκτες, η έρευνα προσπαθεί να επαυξήσει το όφελος της ανοσοθεραπείας συνδυάζοντάς τη με άλλες μορφές θεραπείας (κλασική χημειοθεραπεία, στοχεύουσες θεραπείες, ακτινοθεραπεία).

Σε αυτήν την κατεύθυνση έχουν αναγνωριστεί τρεις ανοσοφαινοτυπικές κατηγορίες καρκινικών κυττάρων. Η πρώτη αφορά εκείνα τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ των οποίων απουσιάζουν τα CD8+ λεμφοκύτταρα και ονομάζονται «immune desert». Στη δεύτερη αναγνωρίζονται CD8+ λεμφοκύτταρα, αλλά μόνο στην περιφέρεια του όγκου, και ονομάζονται «immune excluded». Στην τρίτη παρατηρούνται CD8+ λεμφοκύτταρα εντός του καρκινικού ιστού και ο ανοσοφαινότυπος ονομάζεται «inflamed».

Σε ερευνητικό επίπεδο στόχος στην «immune desert» κατηγορία είναι να προκληθεί εμφάνιση νεοαντιγόνων και να ενισχυθεί η δραστηριότητα των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων. Δεδομένου ότι η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία και κάποιες νέες θεραπείες, όπως οι αναστολείς των πρωτεϊνών PARP, δύνανται να δημιουργήσουν νέες μεταλλάξεις -οι οποίες με τη σειρά τους θα προκαλέσουν εμφάνιση νέων πρωτεϊνών (νεοαντιγόνων)- βρίσκονται σε εξέλιξη κλινικές μελέτες που συνδυάζουν ανοσοθεραπευτικά μόρια με τις παραπάνω μεθόδους. Αντίστοιχα, στην κατηγορία «immune excluded» στόχος είναι να

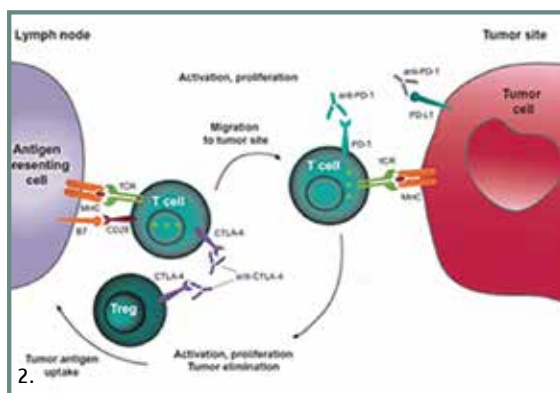
δημιουργηθεί κατάλληλο αγγειακό δίκτυο, προκειμένου να εισβάλουν τα υπάρχοντα T-λεμφοκύτταρα εντός του καρκινικού ιστού, πράγμα που ενδεχομένως επιτυγχάνεται με συγχρόνηση αντιαγγειογενετικών παραγόντων και ανοσοθεραπείας. Στην κατηγορία «immune inflamed» δυνητικά η χορήγηση μόνο των anti-PD1 ή anti-PDL1 παραγόντων είναι αρκετή, προκειμένου η ανοσοαπόκριση να είναι θεραπευτική.

Τόσο η γονιδιακή αστάθεια όσο και το αυξημένο φορτίο μεταλλάξεων εντός του όγκου έχουν σχετιστεί με αυξημένη εμφάνιση νεοαντιγόνων, γεγονός που σε θεωρητικό επίπεδο μπορεί να πυροδοτήσει ικανή ανοσοαπόκριση. Ο επιθηλιακός καρκίνος των ωοθηκών έχει τέτοιο δυναμικό ξεπερνώντας το κατώφλι των 13,8 μεταλλάξεων/Mb. Παραμένει, όμως, υπό διερεύνηση αν αυτό το μεταλλαξιογόνο φορτίο αποτελεί προβλεπτικό δείκτη απόκρισης στην ανοσοθεραπεία. Όσον αφορά τη γονιδιακή αστάθεια, σφάλματα των μηχανισμών διόρθωσης βλαβών του DNA, είτε μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού είτε μέσω επιδιόρθωσης λανθασμένα ζευγαρωμένων βάσεων του DNA (Mismatch Repair), σχετίζονται με εμφάνιση νεοαντιγόνων. Ειδικότερα, σφάλμα στον μηχανισμό MMR οδηγεί σε φαινότυπο μικροδορυφόρου αστάθειας (MSI), η οποία σε κυτταρικές σειρές σχετίζεται με αυξημένη παρουσία TILs και αυξημένη έκφραση PDL1. Φαίνεται, όμως, πως η παρουσία MSI δεν είναι τόσο συχνή στα ορώδη καρκινώματα της ωοθήκης, τα οποία είναι και τα συνηθέστερα, όσο στα ενδομητριοειδή. Εντούτοις, επί παρουσίας MSI στο μεταστατικό στάδιο έχει ένδειξη η χορήγηση Pembrolizumab ως επί στεκμηρίωτης (agnostic) ένδειξης, δεδομένου ότι σε μελέτη φάσης II ασθενείς με διάφορους τύπους κακοηθειών με σφάλμα στον μηχανισμό MMR είχαν αντικειμενικό όφελος από τη χορήγηση Pembrolizumab.

Συνοψίζοντας, στο πεδίο του καρκίνου των ωοθηκών είναι πολύ πιθανό στο άμεσο μέλλον η ανοσοθεραπεία να ενσωματωθεί στη θεραπευτική φαρέτρα είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες.

2. Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του ενδομητρίου

Η ακριβής μοριακή ταξινόμηση του καρκίνου του ενδομητρίου οδήγησε στην αναγνώριση τεσσάρων υποτύπων με διαφορετικές μοριακές υπογραφές. Δύο εξ αυτών χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα μεταλλάξεων. Αναλυτικότερα, MSI ανευρέθη στο 40% των ενδομητριοειδών



Εικ. 2. Μονοπάτια αποκλεισμού CTLA-4 και PD-1. CTLA-4: αντιγόνο σχετιζόμενο με κυτταροτοξικό T-λεμφοκύτταρο 4. MHC: σύμπλεγμα μείζονος ιστοσυμβατότητας. PD-1: προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος 1. PD-L1: συνδέτης 1 προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου. TCR: υποδοχέας T-κυττάρου. Treg: ρυθμιστικό T-κύτταρο.

και στο 2% των ορωδών καρκίνων του ενδομητρίου, ενώ παράλληλα αναγνωρίστηκε στο 7% των περιπτώσεων υποκατηγορία ενδομητριοειδών καρκινωμάτων, που προσδιορίζονται από υψηλή συχνότητα μεταλλάξεων στην πολυμεράση ε (POLE).

Η αυξημένη συχνότητα νεοαντιγόνων στις παραπάνω δύο κατηγορίες νεοπλασιών σχετίζεται με αυξημένο αριθμό TILS και αυξημένη συγγέντρωση λεμφοκυττάρων γύρω από τον όγκο, καθώς και με υψηλότερη έκφραση PD-1 και PDL-1. Εν εξελίξει κλινικές δοκιμές μελετούν τη θέση της ανοσοθεραπείας τόσο στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης συγχρόνως με χημειοθεραπεία και ακολούθως ως συντήρηση, αλλά και σε μεταγενέστερες γραμμές θεραπείας.

Η ευαισθητοποίηση των κλινικών ιατρών να αναζητούν το μοριακό αποτύπωμα της νόσου έχει οδηγήσει σε υψηλότερη συχνότητα ανεύρεσης ενδομητριοειδών καρκινωμάτων MSI-H, με συνέπεια την αύξηση χορήγησης Pembrolizumab ως θεραπείας δεύτερης ή μεταγενέστερης γραμμής σύμφωνα με την «agnostic» ένδειξη, προσφέροντας μια υποσχόμενη θεραπευτική επιλογή.

3. Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας

Η αιτιολογική σχέση μεταξύ μόλυνσης από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων -HPV και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας υποδηλώνει τον ρόλο του ανοσοποιητικού συστήματος ως βασικού μηχανισμού άμυνας έναντι της καρκινογένεσης. Είναι γνωστό ότι στον καρκίνο του

τραχήλου της μήτρας ανευρίσκονται HPV-σχετιζόμενα CD4+ βοηθητικά και CD8+ κυτταροτοξικά λεμφοκύτταρα, υποδηλώνοντας την εγγενή ανοσογονικότητα αυτής της κακοήθειας.

Δεν είναι τυχαίο πως ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας ήταν ο πρώτος μεταξύ των γυναικολογικών κακοηθειών που η ανοσοθεραπεία πήρε επίσημη ένδειξη από τον Αμερικανικό Οργανισμό Φαρμάκων (FDA). Η έγκριση χορηγήθηκε μετά από την ανακοίνωση της κλινικής μελέτης Keynote-158. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο τραχήλου μήτρας προθεραπευμένες με ≥ 1 γραμμή χημειοθεραπείας και έκφραση PDL1 (CPS $\geq 1\%$), η χορήγηση Pembrolizumab προσέφερε συνολική ανταπόκριση 16%. Σημειώνεται δε πως οι ανταποκρίσεις ήταν ικανοποιητικής διάρκειας (≥ 9 μήνες).

Στο τοπικά προχωρημένο στάδιο της νόσου η επιστημονική κοινότητα αναμένει με έντονο ενδιαφέρον τη θέση της ανοσοθεραπείας είτε ταυτόχρονα με ριζική χημειοακτινοθεραπεία είτε μετά την ολοκλήρωσή της.

Όμως, η σημαντικότερη προσφορά του ευρύτερου πεδίου της ανοσοθεραπείας στην αντιμετώπιση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έγκειται στην πρόληψη μέσω εμβολιασμού. Συγκεκριμένα το 9-δύναμο εμβόλιο εναντίον 9 στελεχών του ιού HPV ελαττώνει θεαματικά την επίπτωση προκαρκινικών βλαβών του τραχήλου της μήτρας, του κόλπου και του αιδοίου, ενώ αναμένεται να παράσχει συνολική προστασία από καρκίνο του τραχήλου της μήτρας από 70% έως 90%.

Abstract

Syrios I. The role of immunotherapy in the treatment of gynaecological malignancies. *Iatrika Analekta*, 2019; 13: 632-635

Immunotherapy is a promising treatment which takes advantage of the lymphocytes' ability to attack cancer cells. The immune response can be expanded through elaboration of lymphocytes in order to effectively recognize and eliminate cancer cells and through inhibition of lymphocytes' programmed death. This response may be triggered by the presence of neoantigens produced by mutations inherent to cancer cells or induced by cancer conventional treatment. Ovarian cancer is a heterogeneous disease characterized by genetic instability and high mutational burden. It is well established that the presence of tumor infiltrating lymphocytes inside the tumor is associated to favorable prognosis. Despite the convincing theoretical rationale, clinical evidence shows that immunotherapy agents rarely yield significant responses when used as single agents. Nonetheless, their efficacy may be enhanced when combined with conventional chemotherapy, antiangiogenic factors and PARP inhibitors; such clinical trials are under way. Unravelling the genetic imprint of endometrial cancer sheds light in molecular aberrations found in certain cancer subtypes. It is showed that the MSI-H and the POLE variants are associated with increased TILS and higher PD1 and PDL1 expression. Patients with the MSI-H subtype may be treated with an anti-PD1 agent, named Pembrolizumab, within an agnostic indication. The presence of lymphocytes targeting HPV in patients diagnosed with cervical cancer proves the immunogenicity of this tumor. Pembrolizumab offered durable responses in pretreated, PDL1(+), cervical cancer patients in a phase II trial and was given FDA approval. Immunotherapy is expected to be adopted in earlier stages during the course of the disease. Importantly, vaccination against HPV is deemed to eradicate cervical cancer proving immunotherapy a milestone in the fight against cancer.

Βιβλιογραφία

1. James A, Honjo T. The Asco Post. 2018; Available from: <http://www.ascopost.com/issues/october-10-2018/james-allison-and-tasuku-honjo-win-nobel-prize-in-physiology-or-medicine/>
2. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. *Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations*. *Front Oncol* 2018; 8: 86.
3. Buchbinder EI, Desai A. *CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition*. *Am J Clin Oncol* 2016; 39:98-106.
4. Zhang L, Conejo-Garcia JR, Katsaros D, et al. *Intratumoral T cells, recurrence, and survival in epithelial ovarian cancer*. *N Engl J Med* 2003;348: 203-13.
5. Hamanishi J, Mandai M, Ikeda T, et al. *Safety and Antitumor Activity of Anti-PD-1 Antibody, Nivolumab, in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer*. *J Clin Oncol* 2015; 33: 4.015-4.022.
6. Matulonis UA, Shapira-Frommer R, Santin A, et al. *Antitumor activity and safety of pembrolizumab in patients with advanced recurrent ovarian cancer: Interim results from the phase 2 KEYNOTE-100 study*. *J Clin Oncol* 2018; 36: 5.511.
7. Chen DS, Mellman I. *Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point*. *Nature* 2017; 541: 321-330.
8. Zehir A, Benayed R, Shah RH, et al. *Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients*. *Nat Med* 2017; 23: 703-713.
9. Xiao X, Dong D, He W, et al. *Mismatch repair deficiency is associated with MSI phenotype, increased tumor-infiltrating lymphocytes and PD-L1 expression in immune cells in ovarian cancer*. *Gynecol Oncol* 2018; 149:146-154.
10. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. *N Engl J Med* 2015; 372: 2.509-2.520.
11. Levine DA, Network TCGAR, Getz G, et al. *Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma*. *Nature* 2013; 497: 67.
12. Howitt BE, Sholl LM, Ritterhouse L, et al. *Association of POLE-mutated and MSI endometrial cancers with an elevated number of tumor-infiltrating and peritumoral lymphocytes and higher expression of PD-L1*. *J Clin Oncol* 2015; 33: 5511.
13. Chung HC, Schellens JHM, Delord J-P, et al. *Pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: Updated results from the phase 2 KEYNOTE-158 study*. *J Clin Oncol* 2018; 36: 5.522.
14. Duska LR, Showalter TN, Petroni GR, Bullock T. *A randomized phase II study of chemoradiation and pembrolizumab for locally advanced cervical cancer*. *J Clin Oncol* 2017; 35: TPS5601-TPS5601.
15. Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, et al. *A 9-Valent HPV Vaccine against Infection and Intraepithelial Neoplasia in Women*. *N Engl J Med* 2015; 372: 711-723.

Η ανοσοθεραπεία των καρκίνων του πεπτικού συστήματος

Νικόλαος Μπτσιμπόνας

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης Α' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ, Θεράπων Ιατρός ΜΗΤΕΡΑ

nikosmitsimponas@gmail.com

Ανδρέας Πετούνης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Α' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

a.petounis@hygeia.gr

Τα πεδία της ανοσολογίας και της ογκολογίας είναι στενά συνδεδεμένα, γεγονός που αποδεικνύεται και από τη βελτίωση των θεραπευτικών αποτελεσμάτων στην αντιμετώπιση πολλών καρκίνων με την εισαγωγή στη θεραπεία τους διαφόρων ανοσοθεραπειών.

Ανοσολογία του καρκίνου

Τύποι κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος που συμμετέχουν στην αναγνώριση και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων:

1. Τα CD8+ λεμφοκύτταρα και Th1/Th2 υπότυποι των CD4+ T-λεμφοκυττάρων. Αυτές οι κατηγορίες λεμφοκυττάρων επάγουν το διαχωρισμό μεταξύ αυτο-αντιγόνων και μη αυτο-αντιγόνων μέσω της παρουσίας των αντιγόνων κατά την ανοσιακή απάντηση.
2. Τα NK κύτταρα, τα οποία δεν απαιτούν παρουσίαση

αντιγόνου από το μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας(MHC) προκειμένου να έχουν κυτταροτοξική δράση.

3. Επιπλέον κυτταρικοί τύποι, όπως FoxP3+, CD25+, CD4+ T ρυθμιστικά κύτταρα.

4. Μακροφάγα, που διαχωρίζονται σε 2 διαφορετικούς φαινότυπους: M1 μακροφάγα, τα οποία απελευθερώνουν ιντερφερόνη γάμμα (INF-γ) και είναι υπεύθυνα για τη φαγοκύτωση, και τα M2 μακροφάγα, τα οποία απελευθερώνουν κυτοκίνες IL-4, IL-10.

Η ανοσιακή απάντηση

Η ανοσιακή απάντηση διαχωρίζεται στην έμφυτη ανοσιακή απάντηση στην οποία πρωταγωνιστούν τα μακροφάγα, τα NK-κύτταρα και τα δενδριτικά κύτταρα, και στην επίκτητη ανοσιακή απάντηση, στην οποία προεξέρχοντα ρόλο παίζουν τα B-λεμφοκύτταρα και τα T-λεμφοκύτταρα. Το

Πίνακας 1	Εγκεκριμένες θεραπευτικές προσεγγίσεις με ανοσοθεραπεία σε καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος
Φάρμακο	Ενδείξεις
Pembrolizumab	1. 3η γραμμή ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής και PD-L1 θετικό. 2. 3η γραμμή ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου και PD-L1 θετικό. 3. 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για MSI-H όγκους ή dMMR όγκους, δηλαδή για όλους τους όγκους του γαστρεντερικού συστήματος που είναι MSI-H ή dMMR. 4. 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μόνο για ασθενείς με Child-Pugh Class A.
Nivolumab	1. 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο ή σε υποτροπή σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR. 2. Σε συνδυασμό με Ipilimumab σε 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο ή σε υποτροπή σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR. 3. 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα μόνο για ασθενείς με Child Pugh Class A και B.
Ipilimumab	1. Σε συνδυασμό με Nivolumab σε 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο ή σε υποτροπή σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR.

Πίνακας 2

Η ανοσοθεραπεία είτε ως 1η γραμμή θεραπείας είτε ως θεραπεία συντήρησης σε καρκίνο του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής και του στομάχου

Μελέτη	Περιγραφή μελέτης	Φάση	Ασθενείς
GC ή GEJC			
NCT02370498 (Keynote-061)	Pembrolizumab vs paclitaxel, σε προχ. GC ή GEJC, μετά PD υπό CISP/FU	III	720
NCT02494583 (Keynote-062)	Pembrolizumab vs Pembrolizumab/CISP/FU vs CISP/FU/Placebo	III	750
NCT02872116 (CheckMate-649)	Nivolumab/ipilimumab vs oxaliplatin/FU, ως θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής	III	870
NCT02267343	Nivolumab σε μη εγχειρήσιμο προχωρημένο ή υποτροπιάζον GC	III	480
NCT02746796	Nivolumab σε μη εγχειρήσιμο προχωρημένο ή υποτροπ. GC	II	268
JAVELIN Gastric 100	Avelumab maintenance μετά θεραπεία με FOLFOX	III	666
JAVELIN Gastric 300	Avelumab + BSC vs chemo(paclitaxel,irinotecan) + BSC vs BSC alone	III	330
EC ή GEJC			
NCT02559687 (Keynote-180)	Pembrolizumab ως θεραπεία 3 ^{ης} γραμμής σε μεταστατικό AEC ή SCEC ή GEJC	II	100
NCT02564263 (Keynote-181)	Pembrolizumab vs docetaxel vs paclitaxel vs irinotecan σε προχ/μεταστ. AEC ή SCEC, μετά θεραπεία 1 ^{ης} γραμμής	III	600
NCT02569242	Nivolumab σε μη χειρουργήσιμο προχ. ή μεταστ. ή υποτροπ. EC	III	390
NCT02743494 (Checkmate-577)	Nivolumab vs Placebo σε χειρουργηθέν EC ή GEJC	III	760

σηματοδοτικό σύμπλεγμα των T-κυττάρων (TCR) περιλαμβάνει τα μόρια CD4 και CD8 και το μόριο μεταγωγής του σήματος CD3. Σε αντίθεση με τα αντισώματα, που μπορούν να συνδέονται με ακέραιες πρωτεΐνες, τα T-κύτταρα μέσω των TCR αλληλεπιδρούν με υπολείμματα πεπτιδίων που είναι μη ομοιοπολικά συνδεδεμένα με μόρια του συμπλέγματος της ιστοσυμβατότητας (MHC).

Τα κλάσιν I μόρια του συμπλέγματος της ιστοσυμβατότητας εκφράζονται σε όλους τους τύπους κυττάρων και συνδέονται με CD8+ T κύτταρα. Τα κλάσιν II μόρια του συμπλέγματος της ιστοσυμβατότητας αναγνωρίζονται από τα CD4+ T-κύτταρα.

Η ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων δεν απαιτεί μόνο την ενεργοποίηση του βασικού σηματοδοτικού συμπλέγματος (TCR), αλλά χρειάζεται και τη συμπληρωματική δράση ορισμένων υποδοχέων, γνωστών και ως «immune checkpoints». Αυτοί οι υποδοχείς μπορεί να έχουν διεγερτική ή ανασταλτική δράση στην ανοσιακή απάντηση και οι πιο γνωστοί είναι οι CD28 υποδοχείς, CTLA-4 υποδοχείς (Cytotoxin T-Lymphocyte Antigen-4) και PD-1 υποδοχείς (Programmed Death-1) και αλληλεπιδρούν με μόρια της ομάδας B7 (συνδέτης B7-1, συνδέτης PD-L1, B7-H1 και συνδέτης PD-L2, B7-DC). Οι υποδοχείς CD28 είναι διεγερτικοί υποδοχείς, ενώ οι υποδοχείς CTLA-4 και PD-1 είναι ανασταλτικοί υποδοχείς. Σε αυτό το σημείο της ανοσιακής απάντησης δρουν τα γνωστά ανοσοθεραπευτικά φάρμακα αναστέλλοντας είτε τους υποδοχείς είτε τα σηματοδοτι-

κά μόρια. Τα φάρμακα Nivolumab και Pembrolizumab αναστέλλουν τους PD-1 υποδοχείς, ενώ τα φάρμακα Atezolizumab, Durvalumab, Avelumab αναστέλλουν τους PD-L1 συνδέτες. Τέλος, το φάρμακο Ipilimumab αναστέλλει τους CTLA-4 υποδοχείς.

Φάσμα διαθέσιμων ανοσοθεραπειών στον καρκίνο

Το φάσμα των διαθέσιμων ανοσοθεραπειών στον καρκίνο περιλαμβάνει τις παρακάτω κατηγορίες ανοσοθεραπειών:

1. Κυτταροκίνες (IL-2, IFN): Έχουν δείξει περιορισμένη ανταπόκριση στις κακοήθειες στις οποίες έχουν χρησιμοποιηθεί και αυξημένη τοξικότητα.
2. Adoptive κυτταρικές θεραπείες (ACT): Λεμφοκύτταρα από επιχώριους λεμφαδένες ή καρκινικό ιστό απομονώνονται, καλλιεργούνται ex vivo και επαναχορηγούνται στον ασθενή. Στις ACT χρησιμοποιήθηκαν:

- ▶ Λεμφοκύτταρα, που διηθούν τον όγκο (TILs).
- ▶ T-κύτταρα, με γενετική τροποποίηση των TCRs (CAR-T κύτταρα).
- ▶ Λεμφοκύτταρα ενεργοποιημένα με IL-2 (LAK κύτταρα).
- ▶ NK-κύτταρα ενεργοποιημένα με κυτταροκίνες (CIK κύτταρα).

3. Εμβόλια.
4. Αναστολείς ανοσοελέγχου ή αναστολείς ανοσοκατασταλτικών οδών (immune checkpoint inhibitors, ICPIs):
 - ▶ αντι-CTLA-4 mAbs (ipilimumab, tremelimumab).
 - ▶ αντι-PD1 mAbs (nivolumab, pembrolizumab).
 - ▶ αντι-PDL1 mAbs (atezolizumab, durvalumab, avelumab).

5. Συνδυαστικές θεραπείες δύο ICPIs (π.χ. nivolumab / atezolizumab ή ipilimumab) ή ICPIs με συμβατική θεραπεία (ΧΜΘ, RT).

Ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος

Τα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα που προαναφέρθηκαν (Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Avelumab, Durvalumab, Atezolizumab) είναι αυτά που έχουν πάρει έγκριση για χρήση σε διάφορες κακοήθειες από τον FDA ή τον EMA ή και τους δύο οργανισμούς.

Αξίζει να αναφερθεί ότι σε όλες τις κακοήθειες του γαστρεντερικού συστήματος έχει εγκριθεί η χρήση της ανοσοθεραπείας, ωστόσο μόνο ορισμένα από τα παραπάνω φάρμακα έχουν ένδειξη για κακοήθειες του γαστρεντερι-

κού συστήματος, όπως φαίνεται στον Πίνακα 1.

A. Καρκίνος του οισοφάγου και γαστροοισοφαγικής συμβολής και καρκίνος στομάχου

Στον καρκίνο του οισοφάγου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής και του στομάχου η ανοσοθεραπεία έχει θέση μόνο στη μεταστατική νόσο ή στην υποτροπιάζουσα νόσο. Το μοναδικό φάρμακο που έχει θέση στο μεταστατικό καρκίνωμα του οισοφάγου, της γαστροοισοφαγικής συμβολής και του στομάχου είναι το Pembrolizumab. Το Pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε 3η γραμμή ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με καρκίνο του οισοφάγου ή της γαστροοισοφαγικής συμβολής και PD-L1 θετικό, σε 3η γραμμή ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα στομάχου και PD-L1 θετικό. Επίσης, το Pembrolizumab έχει θέση σε 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας για τους γαστροοισοφαγικούς καρκίνους με MSI-H ή dMMR.

Ωστόσο, είναι εν εξελίξει πολυάριθμες κλινικές μελέτες και σε αυτές δοκιμάζεται η ανοσοθεραπεία είτε ως 1η γραμμή θεραπείας σε συνδυασμό δύο ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων ή σε συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας, είτε ως θεραπεία συντήρησης μετά από επιτυχή χημειοθεραπεία είτε ως επικουρική θεραπεία σε χειρουργήσιμο καρκίνο, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2. Επιπλέον, δοκιμάζονται και άλλα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα τα οποία ως τώρα δεν έχουν εγκεκριμένη ένδειξη στους γαστροοισοφαγικούς καρκίνους, όπως ο anti-PD-L1 παράγοντας Avelumab σε μεταστατικό γαστροοισοφαγικό καρκίνο.

B. Αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος

Έως τώρα η μοναδική εγκεκριμένη ανοσοθεραπεία σε αδενοκαρκίνωμα παγκρέατος είναι η χρήση του Pembrolizumab σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνωμα παγκρέατος στη 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας και με MSI-H ή dMMR (deficient MMR). Υπάρχουν ωστόσο πολλές κλινικές μελέτες επί του παρόντος που δοκιμάζουν διάφορα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα είτε ως συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων είτε σε συνδυασμό ανοσοθεραπείας με χημειοθεραπεία. Τέτοια παραδείγματα είναι ο συνδυασμός FOLFIRINOX, GVAX και Ipilimumab σε 1η γραμμή θεραπείας σε μεταστατικό ή τοπικά προχωρημένο και ανεγχείρητο καρκίνο παγκρέατος σε μία φάση II μελέτη ή η προσπάθεια συνδυασμού Durvalumab ή Tremelimumab (anti-CTLA-4 παράγοντας)

με Mogamulizumab (Anti-CC Chemokine Receptor 4 Αντίσωμα) σε μία φάση I μελέτη ή μία φάση II συγκριτική μελέτη με 3 σκέλη συγκρίνοντας τον συνδυασμό Nivolumab/Tremelimumab με Nivolumab/Ipilimumab και με συνδυασμό χημειοθεραπείας με ανοσοθεραπείας σε συνδυασμό Nivolumab/Irinotecan/Capecitabine.

Γ. Καρκίνος των χοληφόρων αγγείων και της χοληδόχου κύστεως

Η μοναδική εγκεκριμένη ανοσοθεραπεία σε καρκίνωμα των χοληφόρων αγγείων και της χοληδόχου κύστεως είναι η χρήση του Pembrolizumab σε ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζον καρκίνωμα στη 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας και με MSI-H ή dMMR. Ωστόσο, υπάρχουν πολλές κλινικές μελέτες επί της παρούσης που δοκιμάζουν διάφορα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα είτε ως συνδυασμούς ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων είτε σε συνδυασμό ανοσοθεραπείας με χημειοθεραπεία. Τέτοιες είναι τρεις φάσεις II μελέτες, μία με συνδυασμό Ipilimumab με Nivolumab, μία με συνδυασμό Nivolumab με Capecitabine και Oxaliplatin και μία με συνδυασμό Nivolumab ή Ipilimumab με Cisplatin/Gemcitabine.

Δ. Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Η θέση της ανοσοθεραπείας στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι στη 2η ή περαιτέρω γραμμή ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είτε με Child-Pugh Class A ή Child-Pugh Class B. Συγκεκριμένα εγκεκριμένες είναι η χρήση του Nivolumab ως 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με Child-Pugh Class A ή B και η χρήση του Pembrolizumab ως 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας μόνο σε ασθενείς με Child-Pugh Class A. Επίσης, το Pembrolizumab μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR. Επιπλέον, αυτή τη στιγμή είναι σε εξέλιξη μία φάση II μελέτη με 3 σκέλη, στην οποία συγκρίνεται το Durvalumab vs Tremelimumab vs Durvalumab/Tremelimumab σε προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ως 1η ή 2η γραμμή θεραπείας, και μία φάση III μελέτη με 3 σκέλη, στην οποία συγκρίνεται Durvalumab vs Durvalumab/Tremelimumab vs Sorafenib σε προχωρημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε 1η γραμμή θεραπεία.

Ε. Ορθοκολικός καρκίνος

Η ανοσοθεραπεία έχει επίσης θέση στο μεταστατικό ή

υποτροπιάζοντα ορθοκολικό καρκίνο. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα ορθοκολικό καρκίνο εγκεκριμένες θεραπείες είναι ως 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR η χρήση είτε Nivolumab ή Pembrolizumab είτε συνδυασμός Nivolumab/Ipilimumab.

Ο ορθοκολικός καρκίνος είναι ο πρώτος καρκίνος του γαστρεντερικού στον οποίο δοκιμάζεται η ανοσοθεραπεία σε προεγχειρητικό στάδιο σε τοπική νόσο ή τοπικά προχωρημένη νόσο. Συγκεκριμένα, υπάρχουν δύο εν εξελίξει μελέτες: στη μία δοκιμάζεται ο συνδυασμός Ipilimumab/Nivolumab σε προεγχειρητικό στάδιο σε πρώιμο ορθοκολικό καρκίνο και στην άλλη δοκιμάζεται Nivolumab στο

ίδιο πλαίσιο. Περαιτέρω υπάρχει τρέχουσα μελέτη στην οποία δοκιμάζεται το Nivolumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με Ipilimumab σαν 1η γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR.

Στ. Καρκίνος του πρωκτού

Η μοναδική εγκεκριμένη ανοσοθεραπεία σε καρκίνο του πρωκτού είναι η χρήση του Pembrolizumab σε ασθενείς με μεταστατικό ή υποτροπιάζον καρκίνωμα στη 2η ή περαιτέρω γραμμή θεραπείας σε ασθενείς με MSI-H ή dMMR. Ωστόσο, υπάρχουν τρέχουσες μελέτες με Pembrolizumab ή Nivolumab σε μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο του πρωκτού σε ασθενείς μη ανθεκτικούς στη χημειοθεραπεία.

Abstract

Mitsimponas N, Petounis A. Immunotherapy in gastrointestinal cancer. Iatrika Analekta, 2019; 13: 636-640

The cell types involved in tumor recognition and rejection are CD8+ lymphocytes and Th1/Th2 subclasses of CD4+ T lymphocytes, traditionally referred to as cytotoxic T cells and helper T cells, natural killer (NK) cells, macrophages and additional cell types, such as FoxP3+, CD25+, CD4+ T regulatory (Treg) and myeloid derived suppressor cells (MDSCs) largely inhibit cytotoxic T lymphocyte activity. The most widely studied phenomenon in immunologic surveillance is the ability of T lymphocytes to distinguish self- versus non-self-antigens, which are presented by antigen-presenting cells (APCs) such as dendritic cells. Overall, the cytotoxic activity of a CD8+ T cell is regulated by the presence and spatial orientation of a set of stimulatory and inhibitory receptors whose expression is regulated by a myriad of cytokines. Together, this configuration is often referred to as the «immune synapse». A number of therapeutic approaches are being studied to unleash the immune system and control malignancy. The most successful approach is the «immune checkpoint inhibitors» and particularly the PD-1, PD-L1 and CTLA-4 inhibitors. Based upon prolonged overall survival in phase III trials and durable responses in phase II studies, antibodies inhibiting PD-1 (pembrolizumab, nivolumab), PD-L1 (atezolizumab, avelumab, durvalumab) and CTLA-4 (ipilimumab) have been approved for a number of clinical indications and are being evaluated in multiple other malignancies. Particularly in advanced or metastatic gastroesophageal with MSI-H or dMMR, metastatic gastroesophageal cancer with PD-L1 positive status, pancreatic, biliary tract cancer and anal cancer with MSI-H or dMMR the only approved immunotherapy is pembrolizumab. In advanced hepatocellular carcinoma are both nivolumab and pembrolizumab approved and in the advanced or metastatic colorectal cancer are the 3 following therapeutic approaches available: pembrolizumab in MSI-H tumors, nivolumab in MSI-H tumors and finally combination of nivolumab plus ipilimumab in MSI-H or MMR-deficient tumors.

Βιβλιογραφία

1. Coley WB. *The treatment of malignant tumors by repeated inoculations of erysipelas: with a report of ten original cases.* Am J Med Sci 1893; 105: 487.
2. Gras Navarro A, Björklund AT, Chekenya M. *Therapeutic potential and challenges of natural killer cells in treatment of solid tumors.* Front Immunol 2015; 6: 202.
3. Savage PA, Leventhal DS, Malchow S. *Shaping the repertoire of tumor-infiltrating effector and regulatory T cells.* Immunol Rev 2014; 259: 245.
4. Marvel D, Gabrilovich DI. *Myeloid-derived suppressor cells in the tumor microenvironment: expect the unexpected.* J Clin Invest 2015; 125: 3.356.
5. Bailey SR, Nelson MH, Himes RA, et al. *Th17 cells in cancer: the ultimate identity crisis.* Front Immunol 2014; 5: 276.
6. Laoui D, Van Overmeire E, De Baetselier P, et al. *Functional Relationship between Tumor-Associated Macrophages and Macrophage Colony-Stimulating Factor as Contributors to Cancer Progression.* Front Immunol 2014; 5: 489.
7. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. *Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial.* JAMA Oncol. 2018; 4: e180013. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0013.
8. *Keytruda (pembrolizumab) [prescribing information].* Whitehouse Station, NJ: Merck & Co Inc; December 2018.
9. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency.* N Engl J Med. 2015; 372: 2.509-2.520.
10. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. *Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 3 dose escalation and expansion trial.* Lancet. 2017; 389: 2.492-2.502.
11. *Opdivo (nivolumab) [prescribing information].* Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb; November 2018.
12. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. *Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer.* J Clin Oncol. 2018; 36: 773-779. doi: 10.1200/JCO.2017.76.9901.
13. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. *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;18: 1.182-1.191.
14. 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 [published correction appears in Lancet Oncol. 2018;19(9):e440].* Lancet Oncol. 2018;19(7): 940-952. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30351-6.
15. 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.
16. 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: 1.036.

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου του μαστού

Αθανάσιος Αλεξόπουλος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ
aalexopoulos@hygeia.gr

Ευαγγελία Μοιρογιώργου

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιστ. Συνεργάτης ΥΓΕΙΑ
emoiorgiou@hygeia.gr

Η θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου συμπεριλαμβάνει 5 κύριους χειρισμούς: τη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοβολία, τη χημειοθεραπεία, τις μοριακά στοχευμένες θεραπείες και την ανοσοθεραπεία.

Οι 4 πρώτοι χειρισμοί στοχεύουν άμεσα το καρκινικό κύτταρο, ενώ η ανοσοθεραπεία έχει ως σκοπό να καταστρέψει το καρκινικό κύτταρο έμμεσα, με το να ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό σύστημα εναντίον του.

Για πάρα πολλά χρόνια γνωρίζουμε ότι το ανοσοποιητικό σύστημα παίζει ρόλο τόσο στη γένεση όσο και στον έλεγχο του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, η αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς καθώς και οι περιπτώσεις, αν και σπάνιες, υφέσεων του καρκίνου αυτόματα ή έπειτα από λοιμώξεις, αντανakλούν αυτή τη στενή σχέση και αλληλεπίδραση.

Πατέρας της ανοσοθεραπείας θεωρείται ο William Colley, ένας Αμερικανός χειρουργός, ο οποίος, από τυχαία παρατήρηση μιας μακροχρόνιας ύφεσης σε ασθενή με σάρκωμα έπειτα από λοίμωξη με ερυσίπελας, άρχισε να εμβολιάζει ασθενείς με καρκίνο με αδρανοποιημένα βακτήρια (την εμπονομαζόμενη «τοξίνη του Colley»). Το αποτέλεσμα ήταν να πετύχει ύφεση, αλλά και ίαση σε πάνω από 1.000 ασθενείς με καρκίνο, οι περισσότεροι εκ των οποίων είχαν σάρκωμα. Η τοξίνη του σιγά σιγά σταμάτησε να χρησιμοποιείται για διάφορους λόγους, με κυριότερους την αδυναμία του να σχεδιάσει σωστά επιστημονικά πρωτόκολλα και να πετύχει αναπαραγώγιμα αποτελέσματα. Επίσης, η ανάπτυξη της ακτινοβολίας και της χημειοθεραπείας ως μέσων αντιμετώπισης των σαρκωμάτων σίγουρα έπαιξαν ρόλο στο να μειωθεί το ενδιαφέρον για την τοξίνη του Colley.

Τα επόμενα χρόνια η ανοσοθεραπεία δεν ήταν στο προσκήνιο των θεραπευτικών εξελίξεων του καρκίνου, με εξαιρέσεις την ενδοκυτταρική χορήγηση ζώντων εξασθενημένων στελεχών του μυκοβακτηρίου της φυματώσεως BCG για τη θεραπεία του μη διηθητικού καρκίνου της ουροδόχου κύστης και την προσπάθεια θεραπείας του καρκίνου

του νεφρού με τη χορήγηση ιντερλευκίνης.

Η μεγάλη επανάσταση όσο αφορά την ανοσοθεραπεία ήρθε με τους αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος. Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι μονοκλωνικά αντισώματα εναντίον των μορίων CTLA-4, PD-1 και PDL-1. Οι υποδοχείς CTLA4 και PD1 εκφράζονται πάνω στο Τ-λεμφοκύτταρο και, όταν συνδεθούν με τα μόρια B7 και PDL1 και PDL2 αντίστοιχα, οδηγούν στην απενεργοποίηση του Τ-λεμφοκυττάρου. Οι υποδοχείς αυτοί, λοιπόν, λειτουργούν σαν «φρένα» του ανοσοποιητικού και πολλές φορές τα καρκινικά κύτταρα χρησιμοποιούν αυτούς τους υποδοχείς προκειμένου να ξεφύγουν από τον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος. Με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι αυτών των υποδοχέων μπορούμε να επανενεργοποιήσουμε το ανοσοποιητικό σύστημα προκειμένου να αναγνωρίσει και να καταστρέψει τα καρκινικά κύτταρα.

Τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας κέρδισαν τη θέση τους στη φαρέτρα των αντικαρκινικών θεραπειών το 2011, όταν πήραν έγκριση για τη θεραπεία του μεταστατικού μελανώματος, ενός νεοπλασματος με πολύ φτωχή πρόγνωση και πολύ λίγα, ως ανύπαρκτα, θεραπευτικά όπλα. Τα φάρμακα αυτά άλλαξαν δραματικά τη φυσική ιστορία αυτού του νεοπλασματος σε τέτοιο βαθμό, ώστε να μπορούμε να μιλάμε ακόμα και για ίαση της νόσου.

Τα χρόνια που ακολούθησαν άρχισαν να μπαίνουν δυναμικά στη θεραπεία όλο και περισσότερων νεοπλασμάτων, κατακτώντας όλο και περισσότερες ενδείξεις χορήγησης.

Ο καρκίνος του μαστού

Τι συμβαίνει όμως με τον καρκίνο του μαστού και την ανοσοθεραπεία; Ο καρκίνος του μαστού δεν θεωρήθηκε απλά ένα άλλο νεόπλασμα το οποίο ίσως να έχει απόκριση στην ανοσοθεραπεία, αλλά υπήρχαν συγκεκριμένα χαρακτηριστικά με βάση τα οποία ο καρκίνος του μαστού θεωρήθηκε ένας ιδανικός υποψήφιος χορήγησης ανοσο-

θεραπείας. Τα χαρακτηριστικά αυτά αφορούν μόνο έναν συγκεκριμένο τύπο καρκίνου του μαστού, τον τριπλά αρνητικό καρκίνο, και είναι η διήθηση από λεμφοκύτταρα, το φορτίο των μεταλλάξεων και η έκφραση του PDL-1.

Πιο συγκεκριμένα:

1. Από όλες τις κατηγορίες του καρκίνου του μαστού ο τριπλά αρνητικός έχει τη μεγαλύτερη διήθηση από λεμφοκύτταρα (TILS), γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ότι είναι περισσότερο ανοσογόνος, άρα να ανταποκρίνεται καλύτερα και στην ανοσοθεραπεία.

2. Επίσης, ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού έχει τη μεγαλύτερη έκφραση PDL-1 συγκριτικά με τους υπόλοιπους τύπους καρκίνου του μαστού. Ο δείκτης PDL-1 έχει σε αρκετά νεοπλάσματα συσχετιστεί με την ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία και θεωρείται σημαντικός βιοδείκτης.

3. Το συνολικό φορτίο των μεταλλάξεων του όγκου έχει επίσης συσχετιστεί με την απόκριση στην ανοσοθεραπεία και, ενώ γενικά ο καρκίνος του μαστού έχει ένα μέτριο φορτίο μεταλλάξεων, ο τριπλά αρνητικός και ο Her-2 θετικός καρκίνος του μαστού έχουν το υψηλότερο φορτίο μεταλλάξεων.

Με βάση αυτά τα χαρακτηριστικά που υποδεικνύουν ότι η ανοσοθεραπεία ίσως να είναι μια υποσχόμενη θεραπευτική αντιμετώπιση και το γεγονός ότι ο τριπλά αρνητικός καρκίνος του μαστού έχει τη χειρότερη πρόγνωση και τα λιγότερα θεραπευτικά όπλα σε σχέση με τις άλλες κατηγορίες καρκίνου του μαστού, αποφασίστηκε να εξεταστεί ο ρόλος της ανοσοθεραπείας σε αρχόμενες μελέτες φάσης 1 και 2.

Οι μελέτες αυτές έδειξαν γενικά μικρά ποσοστά απόκρισης, που στην καλύτερη περίπτωση έφταναν το 25%, και ήταν υψηλότερα στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, καθώς και στις περιπτώσεις που η ανοσοθεραπεία χορηγούνταν στην 1η γραμμή παρά σε πιο προχωρημένη. Επιπλέον, φάνηκε ότι οι ασθενείς που είχαν καλύτερη απόκριση (μερική ή πλήρη ύφεση) είχαν και καλύτερη ολική επιβίωση.

Απόκριση στην ανοσοθεραπεία

Τα συμπεράσματα αυτά γέννησαν το εξής ερώτημα: πώς θα μπορούσαμε να αυξήσουμε την απόκριση στην ανοσοθεραπεία προκειμένου να αυξήσουμε και την επιβίωση; Η απάντηση στο ερώτημα αυτό ήταν να χορηγηθεί συνδυασμός χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας, συνδυασμός δοκιμασμένος και ήδη εγκεκριμένος για τη θεραπεία του

μεταστατικού καρκίνου του πνεύμονα.

Για τον λόγο αυτό σχεδιάστηκε μελέτη φάσης 1b χορήγησης συνδυασμού ανοσοθεραπείας με atezolizumab και χημειοθεραπείας με nab-paclitaxel. Στη μελέτη αυτή μπήκαν συνολικά 33 ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο συνδυασμός ήταν γενικά καλά ανεκτός και ότι οι ασθενείς που είχαν υψηλότερα επίπεδα PDL-1 και έλαβαν τον συνδυασμό στην 1η γραμμή είχαν υψηλότερες αποκρίσεις (που έφταναν το 54%), καθώς και καλύτερη ολική επιβίωση και διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου.

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδωσαν το πράσινο φως προκειμένου να εξεταστεί ο συνδυασμός αυτός σε μεγαλύτερη μελέτη φάσης 3, την IMpassion 130.

Στη συγκεκριμένη μελέτη 902 ασθενείς με μεταστατικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν στην 1η γραμμή χημειοθεραπεία με nab-paclitaxel έναντι του συνδυασμού χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας με τον συνδυασμό nab-paclitaxel και atezolizumab.

Η μελέτη πέτυχε τα καταληκτικά της σημεία και συγκεκριμένα έδειξε όφελος ως προς το διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου (PFS) και την ολική επιβίωση (OS).

Πιο συγκεκριμένα, στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης το PFS αυξήθηκε από 5,5 μήνες με τη χημειοθεραπεία σε 7,2 μήνες με τον συνδυασμό (HR=0,80, p=0,0025). Στον πληθυσμό που ήταν θετικός για την έκφραση του PDL1 το PFS αυξήθηκε από 5 μήνες με τη χημειοθεραπεία σε 7,5 μήνες με τον συνδυασμό (HR=0,62, p<0,0001).

Όσο αφορά την ολική επιβίωση (OS), στο τελευταίο πανευρωπαϊκό συνέδριο ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης. Πιο συγκεκριμένα, στον συνολικό πληθυσμό της μελέτης η OS αυξήθηκε από 17,6 μήνες στο σκέλος της χημειοθεραπείας σε 21,3 μήνες στο σκέλος του συνδυασμού, διαφορά η οποία δεν ήταν στατιστικά σημαντική λόγω ίσως του μικρού διαστήματος παρακολούθησης. Αντίθετα, στον πληθυσμό που ήταν θετικός για την έκφραση του PDL1 παρατηρήθηκε και το μεγαλύτερο όφελος ως προς την ολική επιβίωση, η οποία αυξήθηκε κατά 10 μήνες στο σκέλος του συνδυασμού.

Όσο αφορά την ασφάλεια, ο συνδυασμός ήταν καλά ανεκτός και οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες οφείλονταν στη χημειοθεραπεία και παρατηρήθηκαν στο ίδιο ποσοστό και στα δύο σκέλη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας ήταν σπάνιες, με πιο συχνή τον υποθυρεοειδισμό.

Η μελέτη αυτή θεωρείται σημαντική γιατί είναι η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που δείχνει όφελος από την ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του μαστού, αλλά και η πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη που δείχνει όφελος στην ολική επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του μαστού.

Το επόμενο βήμα

Και το μεγάλο ερώτημα είναι: ποιο είναι το επόμενο βήμα και το μέλλον της ανοσοθεραπείας στον καρκίνο του μαστού;

Ήδη τρέχουν μελέτες που εξετάζουν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας σε συνδυασμό με άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα πέραν του nab-paclitaxel στον τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού, μελέτες που εξετάζουν τη χορήγηση άλλων αναστολέων του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού πέραν του atezolizumab (όπως το pembrolizumab), μελέτες που εξετάζουν τη χορήγηση ανοσοθεραπείας σε άλλες κατηγορίες καρκίνου του μαστού πέραν του τριπλά

αρνητικού, όπως είναι ο ορμονοθετικός και HER-2 θετικός καρκίνος του μαστού.

Τα πιο σημαντικά αποτελέσματα όμως αναμένονται από μελέτες που εξετάζουν τον ρόλο της ανοσοθεραπείας στον αρχόμενο καρκίνο του μαστού.

Συμπερασματικά, το νεότερο όπλο που έχουμε στη θεραπευτική μας φαρέτρα εναντίον του καρκίνου είναι αδιαμφισβήτητο η ανοσοθεραπεία, ένα όπλο πολύ διαφορετικό από όλα τα άλλα, αφού δεν στοχεύει άμεσα τον αντίπαλο, αλλά ενεργοποιεί τον μεγάλο σύμμαχο, το ανοσοποιητικό, προκειμένου να τον εξοντώσει.

Η ανοσοθεραπεία πρόσφατα διεκδίκησε τη θέση της στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού και μάλλον την κέρδισε για μία υποκατηγορία του, τον PDL1 θετικό τριπλά αρνητικό καρκίνο του μαστού. Ο χρόνος θα δείξει κατά πόσο θα καταφέρει τόσο να διατηρήσει τη θέση αυτή όσο και να την επεκτείνει στις άλλες κατηγορίες του καρκίνου του μαστού, καθώς και σε πιο πρώιμα στάδια νόσου.

Abstract

Alexopoulos A, Moirogiorgou E. Immunotherapy of breast cancer. *Iatrika Analekta* 2019; 13: 641-643

Treatment of cancer includes surgery, radiation, chemotherapy, targeted therapy and immunotherapy. Immunotherapy is an established therapy in many types of cancer. Recently, a randomized phase III trial (IMpassion 131) demonstrated benefit in PFS and OS in PDL-1 positive triple negative breast cancer of the combination of immunotherapy with chemotherapy. A number of trials are evaluating the role of immunotherapy in other types of breast cancer and in earlier stages of disease.

Βιβλιογραφία

1. Oisheth, et al. *Cancer immunotherapy: a brief review of the history, possibilities, and challenges ahead*. J Cancer Metastasis Treat 2017; 3: 250-261.
2. Loi, et al. *Prognostic and predictive value of tumor-infiltrating lymphocytes in a phase III randomized adjuvant breast cancer trial in node-positive breast cancer comparing the addition of docetaxel to doxorubicin with doxorubicin-based chemotherapy: BIG 02-98*. JCO 2013;31: 860-867.
3. Schumacher T, Schreiber R. *Neoantigens in cancer immunotherapy*. Science 2015; 348: 69-74.
4. Solinas, et al. *Targeting immune checkpoints in breast cancer: an update of early results*. ESMO Open, 2017; 2: e000255.
5. Schmid, et al. Abstract 2986: *Atezolizumab in metastatic TNBC (mTNBC): Long-term clinical outcomes and biomarker analyses*. Cancer Research 2017; 77: 2.986-2.986.
6. Pohlmann et al. Abstract CT028: *Atezolizumab (atezo) + nab-paclitaxel (nab-pac) in metastatic triple-negative breast cancer (mTNBC): 2-year update from a phase Ib trial*. Cancer Research 2018; DOI: 10.1158/1.538-7.445. AM2018-CT028 Published.
7. Schmid, et al. *Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer*. N Engl J Med 2018; 379: 2.108-2.121.

Η ανοσοθεραπεία των όγκων του κεντρικού νευρικού συστήματος

Γεώργιος Ρηγάκος

Παθολόγος - Ογκολόγος, Επιμελητής Γ' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ
grigakos@oncologists.gr

Ναταλία Ασημακοπούλου

Ανειδίκευτη Ιατρός

Ευαγγελία Ραζή

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθύντρια Γ' Παθολογικής - Ογκολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ, Δ/ντρια Πρότυπης Ογκολογικής Ομάδας
erazis@hygeia.gr

Οι πρωτοπαθείς όγκοι του εγκεφάλου αποτελούν ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της σύγχρονης ογκολογίας, καθώς η επίπτωσή τους αυξάνεται, αλλά εδώ και 15 σχεδόν χρόνια δεν έχει υπάρξει μεγάλη πρόοδος στην αντιμετώπισή τους.

Η ανοσοθεραπεία είναι η μεγάλη επανάσταση της τελευταίας δεκαετίας στην ογκολογία, όμως οι όγκοι εγκεφάλου δεν έχουν αποκριθεί στις ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις όπως άλλοι συμπαγείς όγκοι. Η τρέχουσα γνώση είναι ότι οι όγκοι εγκεφάλου εκτίθενται εν τέλει στο ανοσοποιητικό σύστημα μέσω λεμφαγγείων, πράγμα που ως πρόσφατα θεωρούσαμε πως δεν συνέβαινε. Το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ) είναι προστατευμένο εν μέρει από τον υπόλοιπο οργανισμό χάρη στον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός προστατεύει τον εγκέφαλο από τη διαπίδυση ουσιών προς αυτόν, πράγμα όμως που αποτελεί και μια δυσκολία στο να έχουν πρόσβαση στους όγκους εγκεφάλου και φάρμακα όπως τα μονοκλωνικά αντισώματα ή άλλα βιολογικά μόρια που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου. Για πολλά χρόνια το ΚΝΣ θεωρούνταν μια προνομιούχος περιοχή του οργανισμού ως προς την έκθεση στο ανοσοποιητικό σύστημα. Όμως, ο εγκέφαλος δεν είναι ένα εντελώς προστατευμένο βιολογικό φρούριο, όπως ειπώθηκε σε ένα πρόσφατο άρθρο στο περιοδικό «Nature». Αντίθετα, είναι μια ευρεία γνώση ότι στο ΚΝΣ υπάρχουν λεμφαγγεία και οι όγκοι εγκεφάλου εκτίθενται, αν μη τι άλλο, εν μέρει στην επιτήρηση του ανοσοποιητικού μας συστήματος.

Οι όγκοι εγκεφάλου προστατεύονται με πολλούς τρόπους από το ανοσοποιητικό μας. Κατ' αρχάς φαίνεται να έχουν τέτοια γονιδιακή ετερογένεια, με τόσες πολλές διαφορετικές μεταλλάξεις, ώστε είναι στην ουσία αδύνατον να στοχεύσεις ένα συγκεκριμένο μόριο χωρίς να αφήνεις πολλά από τα κύτταρα άθικτα. Απόδειξη του φαινομένου αυτού ήταν η αποτυχία της μελέτης ACT IV να βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με γλοιοβλάστωμα που είχαν όγκους με υπερέκφραση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης

EGFRvIII. Ένα από τα πρώτα μόρια που δοκίμασε την ανοσοθεραπεία στους όγκους εγκεφάλου ήταν ακριβώς το μόριο της μελέτης αυτής, το οποίο λέγεται rindoreperimut. Το μόριο αυτό είχε δείξει αποτελεσματικότητα σε όγκους με υπερέκφραση της πρωτεΐνης EGFRvIII, αλλά δυστυχώς, όταν οι μελέτες προχώρησαν στη φάση III, δεν κατάφεραν να δείξουν βελτίωση της συνολικής επιβίωσης των ασθενών με γλοιοβλάστωμα. Η αποτυχία αυτή αποδόθηκε στην ετερογένεια του όγκου ως προς την έκφραση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης.

Το depatuxizumab είναι ένα συζευγμένο με χημειοθεραπεία μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του EGFR. Το μόριο αυτό έχει δείξει καλά αποτελέσματα ως τώρα σε γλοιοβλαστώματα που παρουσιάζουν ενίσχυση του γονιδίου του EGFR. Στην παρούσα περίοδο έχει κλείσει και η φάσης III μελέτη και τα αποτελέσματά της είναι θετικά. Καθώς οι ασθενείς στο Νοσοκομείο ΥΓΕΙΑ έχουν πρώιμη πρόσβαση στο μόριο αυτό, παραθέτουμε κάπως αναλυτικότερα τα δεδομένα που έχουμε ως τώρα.

Το depatuxizumab (Depatux-M) είναι ένα σύμπλεγμα αντισώματος-φαρμάκου, το οποίο περιλαμβάνει ένα αντίσωμα (ABT-806) που στοχεύει τον EGFR συνδεδεμένο με μία τοξίνη, τη μονομεθυλοριστατίνη-F, η οποία απελευθερώνεται μέσα στο κύτταρο. Η μελέτη INTELLANCE 2, μελέτη φάσης II, σχεδιάστηκε με στόχο να μελετήσει τη δράση και την αποτελεσματικότητα του Depatux σε ασθενείς με υποτροπή γλοιοβλαστώματος. Ο πληθυσμός της μελέτης ήταν ασθενείς με διάγνωση γλοιοβλαστώματος, στην 1η υποτροπή, με EGFRmut που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία στοχευμένη προς τον EGFR. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες. Η 1η έλαβε depatuxizumab+temozolomide, η 2η μονοθεραπεία με depatuxizumab και η 3η temozolomide/lomustine. Από τα πρώιμα αποτελέσματα που δημοσιεύθηκαν φάνηκε πως ο συνδυασμός depatuxizumab + temozolomide έδινε καλύτερη επιβίωση έναντι της μονοθεραπείας με depatuxizumab ή temozolomide/lomustine. Πιο συγκεκριμένα

μένα, σε ασθενείς που υποτροπιάσαν σε περισσότερο από 4 μήνες μετά τη μετεγχειρητική χορήγηση τεμοζολομίδης το όφελος στη συνολική επιβίωση ήταν 15,2 μήνες με τον συνδυασμό έναντι 9,5 μήνες μονοθεραπείας με τεμοζολομίδη. Παράλληλα, το κλινικό όφελος δεν φάνηκε να επηρεάζεται από την κατάσταση μεθυλίωσης του MGMT. Η πιο σημαντική τοξικότητα που παρουσιάστηκε ήταν μια κερατοπάθεια (οφθαλμική παρενέργεια), η οποία μόνο σε ποσοστό <10% οδήγησε σε διακοπή του φαρμάκου. Αναμένονται περαιτέρω κλινικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί το κλινικό όφελος του depatuxizumab, μεταξύ των οποίων και η INTELLANCE 1, που αφορά τη δράση του σε ασθενείς σε πρώτης γραμμής θεραπεία γλοιοβλαστώματος.

Καταστολή του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού και όγκοι του ΚΝΣ

Ένας άλλος λόγος για τον οποίο τα γλοιοβλαστώματα δεν φαίνεται να αποκρίνονται τόσο καλά στην ανοσοθεραπεία, είναι η δυνατότητά τους να απενεργοποιούν τα κύτταρα του ανοσοποιητικού στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Πραγματικά, αυτό που είναι ενδιαφέρον στο γλοιοβλάστωμα είναι ότι σχεδόν ο μισός όγκος αποτελείται από μικροπεριβάλλον γεμάτο μακροφάγα και άλλα ανοσοκατασταλτικά κύτταρα, που κάνουν τον όγκο τόσο δυναμικό ώστε το ανοσοποιητικό σύστημα να μην καταφέρει να τον καταπολεμήσει. Τα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο στα γλοιοβλαστώματα εκφράζουν συχνά το μόριο PD-L1 και ιντερλευκίνη 17, που αδρανοποιούν την επίθεση στον όγκο από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού, με αντικρουόμενα δεδομένα για τη συσχέτισή τους με την επιβίωση των ασθενών. Οι ανοσοκατασταλτικές πρωτεΐνες αυτές στοχεύονται από τους αναστολείς του PDL1, οι οποίοι δεν έχουν ως τώρα καταφέρει να φέρουν τα αποτελέσματα που έχουμε συνηθίσει από άλλους όγκους και στο γλοιοβλάστωμα.

Πολλές μελέτες έχουν δρομολογηθεί με χρήση αναστολέων PDL1/PD1 στα γλοιοβλαστώματα, αλλά οι περισσότερες είναι μικρές μελέτες φάσης I ή II. Τα πιο σημαντικά δεδομένα προέρχονται από τη μελέτη Checkmate 143 που μελέτησε την ασφάλεια και τη δραστηριότητα του αναστολέα PDL1, nivolumab μόνου ή σε συνδυασμό αρχικά με τον αναστολέα CTLA4 ipilimumab στο υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα στο πρώτο κομμάτι της μελέτης που ήταν φάσης I και που έδειξε καλύτερη ανοχή στη μονοθεραπεία με nivolumab έναντι του συνδυασμού, με μία διάμεση επιβίωση της τάξης των 10 μηνών.

Στη συνέχεια η μελέτη προχώρησε στο δεύτερο σκέλος, που ήταν φάσης III, και συνέκρινε τη χορήγηση nivolumab με τη χορήγηση bevacizumab. Η μελέτη ήταν αρνητική, καθώς δεν έδειξε βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με το nivolumab έναντι του bevacizumab και η απόκριση

της νόσου ήταν χαμηλότερη με το nivolumab παρά με το bevacizumab, αν και οι λίγοι ασθενείς που αποκρίθηκαν (8%) είχαν μεγάλη διάρκεια στον έλεγχο της νόσου (διάμεσο PFS 11 μήνες).

Σε εξέλιξη βρίσκονται οι μελέτες πρώτης γραμμής θεραπείας του γλοιοβλαστώματος Checkmate 498 και 548, που εξετάζουν το όφελος του nivolumab στη θεραπεία πρώτης γραμμής, η μεν πρώτη σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία σε σύγκριση με συνδυασμό ακτινοθεραπείας με τεμοζολομίδη σε ασθενείς με όγκους με μη μεθυλιωμένο MGMT, και η δεύτερη το όφελος από την προσθήκη του nivolumab στην καθιερωμένη θεραπεία πρώτης γραμμής με συνδυασμό ακτινοθεραπείας με τεμοζολομίδη σε ασθενείς με όγκους με μεθυλιωμένο MGMT. Γνωρίζοντας από άλλους όγκους πως ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας με ανοσοθεραπεία αυξάνει την αποτελεσματικότητα της ανοσοθεραπείας, πιθανώς λόγω της αυξημένης ανοσογονικότητας από την απελευθέρωση πολλαπλών νεοαντιγόνων από την κυτταρική καταστροφή, ελπίζουμε πως η χρήση του nivolumab σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και χημειοθεραπεία στην πρώτη γραμμή να έχει θετικά αποτελέσματα.

Το pembrolizumab, που είναι ένας άλλος αναστολέας του PDL1 με ευρεία χρήση σε πολλούς τύπους καρκίνου, δεν έδειξε θετικά αποτελέσματα στο γλοιοβλάστωμα σε μία μικρή μελέτη φάσης II σε συνδυασμό με bevacizumab σε υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα. Παρ' όλα αυτά η χρήση του pembrolizumab πριν από τη χειρουργική αφαίρεση υποτροπής γλοιοβλαστώματος, βελτίωσε την ανοσιακή απόκριση και φάνηκε να έχει κλινικό όφελος σε μία μικρή μελέτη με 30 ασθενείς, υποδεικνύοντας στόχους για περαιτέρω έρευνα.

Με παρόμοιο σχεδιασμό άλλη μελέτη με 15 ασθενείς, που υποβλήθηκαν σε δύο δόσεις θεραπείας με pembrolizumab πριν από χειρουργική αφαίρεση υποτροπής, ανέδειξε τον ρυθμιστικό ρόλο που παίζει η τροποποίηση του ανοσιακού μικροπεριβάλλοντος του όγκου με μείωση των T- λεμφοκυττάρων και αύξηση των CD68 ανοσοκατασταλτικών μακροφάγων κυττάρων σχετικά με την ανταπόκριση στους αναστολείς PDL1.

Άξια λόγου είναι η απόκριση που παρουσιάζουν ασθενείς με διάφορους τύπους καρκίνου όταν οι όγκοι τους φέρουν υψηλό φορτίο μεταλλάξεων. Στα γλοιοβλαστώματα συναντάται σπάνια υψηλό φορτίο μεταλλάξεων πρωτοπαθώς, αλλά μετά την αρχική θεραπεία με τεμοζολομίδη το συναντάμε μέχρι και στο 25% των υποτροπών και υπάρχουν αναφορές για απόκριση σε pembrolizumab και nivolumab σε ασθενείς με τέτοιο φαινότυπο. Υπάρχει σε εξέλιξη μελέτη με pembrolizumab σε ασθενείς με υποτροπιάζον γλοίωμα με υψηλό φορτίο μεταλλάξεων.

Εμβόλια και άλλες προσεγγίσεις

Στην προσπάθεια καταπολέμησης των γλοιοβλαστωμάτων με ανοσοθεραπεία έχουν δημιουργηθεί εμβόλια, τα οποία συνδυάζουν πεπτίδια με ανοσοδιεγερτικά μόρια. Ο Sampson και οι συνεργάτες του έχουν δημιουργήσει ένα εμβόλιο που βασίζεται στα δενδριτικά κύτταρα. Η δυσκολία στην ανάπτυξη εμβολίων είναι στο να βρεθεί μία πρωτεΐνη που θα προκαλέσει ανοσιακή αντίδραση σε όλο τον όγκο, αλλά όχι στον περιβάλλοντα υγιή ιστό. Η ομάδα του Sampson στο Duke επέλεξε να εστιάσει σε μία πρωτεΐνη που εκφράζεται από τον κυτταρομεγαλοϊό. Ο ιός αυτός υπάρχει στον οργανισμό των περισσότερων από εμάς, καθώς εκτιθέμεθα σε αυτόν σε κάποια στιγμή στη ζωή μας. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο ιός αυτός δεν εκφράζεται, αλλά μπορεί να προκαλέσει σημαντικές λοιμώξεις όταν κάποιος είναι ανοσοκατεσταλμένος.

Έτσι, η θεωρία είναι ότι υπό συνθήκες ανοσοκαταστολής που προκαλείται από το γλοιοβλάστωμα στο μικροπεριβάλλον του, θα ξυπνήσει ο ιός αυτός και θα προσελκύσει τα δενδριτικά κύτταρα, που είναι εκπαιδευμένα να αναγνωρίζουν τις πρωτεΐνες του, να καταπολεμήσουν τον όγκο. Το 2017, μία μελέτη με το εμβόλιο αυτό σε μια ομάδα 11 ασθενών έδειξε ότι κάποιοι είχαν διάμεση επιβίωση μεγαλύτερη από 41 μήνες, ενώ και τέσσερις από αυτούς ξεπέρασαν την πενταετία.

Πολλές ομάδες μελετούν τέτοια εξατομικευμένα εμβόλια για τη θεραπεία των όγκων εγκεφάλου. Μια τέτοια ομάδα είναι το European Glioma Actively Personalized Vaccine Consortium (GAPVAC) στην Ευρώπη με κέντρο τη Γενεύη, η οποία μελετά τη δημιουργία αυτόλογων εμβολίων από τον όγκο κάθε ασθενούς.

Ένα από τα πιο μελετημένα τέτοια εμβόλια είναι το λεγόμενο DCVax-L, το οποίο έχει αναπτυχθεί από την εταιρεία Northwest Biotherapeutics στη Bethesda του Maryland. Το εμβόλιο αυτό επίσης εμπεριέχει δενδριτικά κύτταρα, τα οποία είναι εκπαιδευμένα να αναγνωρίζουν ως εχθρικά τα πεπτίδια που εκφράζει ο όγκος κάθε ασθενούς. Δηλαδή σε κάθε ασθενή δημιουργείται ένα αυτόλογο εμβόλιο με βάση τον όγκο του και τις πρωτεΐνες που εκφράζει. Σε μία πρώτη δημοσίευση με το εμβόλιο αυτό, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών παρουσίαζε διάμεση επιβίωση 40,5 μηνών. Πρέπει παρ' όλα αυτά να είμαστε επιφυλακτικοί για τα αποτελέσματα, τα οποία είναι ακόμα προκαταρκτικά, καθώς η μελέτη είναι ακόμα σε εξέλιξη.

Παρόμοιας λογικής είναι και η θεραπεία με τα λεγόμενα

Τα-λεμφοκύτταρα με χιμαιρικούς αντιγονικούς υποδοχείς [chimaeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy]. Οι υποδοχείς αυτοί είναι φτιαγμένοι έτσι που να προκαλούν ανοσοδιέγερση όταν έρχονται σε επαφή με πρωτεΐνες του όγκου.

Μία μελέτη εξέτασε CAR T-cells με στόχο τον EGFRvIII και στα πρώτα αποτελέσματα, τα οποία αφορούσαν κυρίως την ασφάλεια της προσέγγισης, ένας στους 10 ασθενείς είχε μακράς διάρκειας απόκριση. Παρ' όλα αυτά, τα γλοιοβλαστώματα είναι όγκοι με μεγάλη ετερογένεια και ίσως η μεγαλύτερη δυσκολία είναι να εντοπίσει κανείς τα αντιγόνα εναντί στα οποία πρέπει να ενεργοποιηθούν αυτοί οι χιμαιρικοί υποδοχείς.

Μία προσέγγιση για να διεγερθεί το κατασταλμένο ανοσιακό περιβάλλον των όγκων εγκεφάλου είναι και η προσέγγιση των ογκολυτικών ιών. Οι ογκολυτικοί ιοί εισχωρούν στον όγκο και δημιουργούν μια κατάσταση που αναγνωρίζεται ως λοίμωξη και άρα διεγείρει το ανοσοποιητικό σύστημα. Ένας τέτοιος ιός βασισμένος στον ιό του έρπητα είναι υπό μελέτη στα νοσοκομεία του Χάρβαρντ, ενώ ένας άλλος είναι βασισμένος στον ιό της πολιομυελίτιδας.

Τέλος, ένας ογκολυτικός ιός με ενδιαφέρον και πρόσφατη δημοσίευση στηρίζεται στον αδενοϊό Δ 24. Πρόκειται για έναν ογκολυτικό αδενοϊό που έχει αναπτυχθεί αρχικά στο νοσοκομείο MD Anderson. Η πρόσφατη δημοσίευση της μελέτης που αφορούσε τον ιό αυτό και τη χρήση του σε υποτροπιάσαντα γλοιώματα, δημοσιεύθηκε στο περιοδικό «Journal of Clinical Oncology» και είχε πολύ καλά, αλλά πρώιμα, αποτελέσματα.

Τέλος, υπάρχουν ρετροϊοί που μπορούν να ευαισθητοποιήσουν τα κύτταρα του όγκου στην επίδραση της χημειοθεραπείας. Ο ιός TOCA511 που μελετάται στο UCLA, εισχωρεί ως Δούρειος Ίππος στα κύτταρα του όγκου και παρεμβάλλει στο DNA τους ένα γονίδιο που κάνει τα κύτταρα πιο ευαίσθητα στη δράση ενός χημειοθεραπευτικού, το οποίο είναι επίσης συνδεδεμένο στο μόριο. Ενδιαφέροντα αποτελέσματα έχει δείξει η πρώτη μελέτη αυτού του μορίου, στα οποία φαίνεται ότι, πέραν του χημειοθεραπευτικού και του ρετροϊού, συμβάλλει σημαντικά και η διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος.

Συνολικά τα αποτελέσματα της ανοσοθεραπείας μπορεί να μην είναι τόσο εντυπωσιακά στους όγκους του ΚΝΣ όσο σε άλλους τύπους όγκων, αλλά η συνεχής έρευνα είναι ο μόνος δρόμος για να έχουμε καρπούς στην αντιμετώπιση αυτής της νόσου.

Abstract

Rigakos G, Asimakopoulou N, Razis E. Immunotherapy in CNS tumors. *Iatrika Analekta*, 2019; 13: 644-647

Immunotherapy has achieved impressive results in many cancer types in the last decade. Unfortunately the same cannot be said for its efficacy against CNS tumors. The brain was thought to be an immune sanctuary but newer data show that there is at least some immune activity in the CNS and the tumors of the brain are indeed subject to immunomodulation as elsewhere in the body. Attempts to exploit the immune system against the CNS tumors include targeting tumor specific proteins with antibodies ie rindopepimut for EGFRvIII mutant GBM or depatuxizumab for EGFR amplified GBM with negative results so far for the first but quite promising for the latter. PDL1 inhibitors that are widely used in oncology today have not yielded encouraging results in CNS tumors. However many studies are trying to harness the immune response caused by virus and inflammatory cells ie dendritic cells in the form of tumor directed vaccines that show quite striking although preliminary results.

Βιβλιογραφία

1. Batich KA, et al. *Long term survival in glioblastoma with cytomegalovirus pp65-targeted vaccination*. Clin Cancer Res, 2017; 23:1.898-1.909.
2. De Groot J, Penas-Prado M, Mandel J. ATIM-07. *Window-of-opportunity clinical trial of pembrolizumab in recurrent glioblastoma patients*. Neuro-Oncology, 2018; 20: vi2.
3. Desjardins A, et al. *Recurrent Glioblastoma Treated with Recombinant Poliovirus*. N Engl J Med, 2018; 379: 150-161.
4. Filley AC, Henriquez M, Dey M. *Recurrent glioma clinical trial, CheckMate-143: the game is not over yet*. Oncotarget, 2017; 8: 91.779-91.794.
5. Ji, N. et al. *Adenovirus-mediated delivery of herpes simplex virus thymidine kinase administration improves outcome of recurrent high-grade glioma*. Oncotarget, 2016; 7: 4.369-4.378.
6. Lang FF, et al. *Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma*. J Clin Oncol, 2018; 36: 1.419-1.427.
7. Lawler SE, Speranza MC, Cho CF. *Oncolytic viruses in cancer treatment: a review*. JAMA Oncol, 2017; 3: 841-849.
8. Liao LM, et al. *Dendritic cell vaccination in glioblastoma patients induces systemic and intracranial T-cell responses modulated by the local central nervous system tumor microenvironment*. Clin. Cancer Res.
9. Lichty BD, Breitbach CJ, Stojdl DF. *Going viral with cancer immunotherapy*. Nat. Rev. Cancer, 2014; 14: 559.
10. Lim M, et al. *Current state of immunotherapy for glioblastoma*. Nat. Rev. Clin. Oncol., 2018; 15: 422-442.
11. Louveau A, et al. *Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels*. Nature, 2015; 523: 337-341.
12. Neelapu SS, et al. *Chimeric antigen receptor T-cell therapy - assessment and management of toxicities*. Nat. Rev. Clin. Oncol. 2018; 15: 47.
13. O'Rourke DM, et al. *A single dose of peripherally infused EGFRvIII-directed CAR T cells mediates antigen loss and induces adaptive resistance in patients with recurrent glioblastoma*. Sci. Transl Med, 2017; 9: eaaa0984.
14. Perez OD, et al. *Design and selection of Toca 511 for clinical use: modified retroviral replicating vector with improved stability and gene expression*. Mol. Ther, 2012; 20, 1.689-1.698.
15. Prins R, Mochizuki A, Orpilla J. ATIM-12. *Neoadjuvant anti-pd-1 immunotherapy promotes intratumoral and systemic immune responses in recurrent glioblastoma: an ivy consortium trial*. Neuro-Oncology, 2018; 20: vi3
16. Reardon D, Nayak L, Peters K. *Phase II study of pembrolizumab or pembrolizumab plus bevacizumab for recurrent glioblastoma (rGBM) patients*. Journal of Clinical Oncology 2018; 36: 2.006.
17. Van Den Bent J, et al. *Updated results of the INTELLANCE 2/EORTC trial 1410 randomized phase II study on Depatux - M alone, Depatux-M in combination with temozolomide (TMZ) and either TMZ or lomustine (LOM) in recurrent EGFR amplified glioblastoma*. Journal of Clinical Oncology, 2018; 2023.
18. Weller M, et al. *Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): results of a randomized, double-blind, international phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2017; 18: 1.373-1.385.

Η ανοσοθεραπεία του μελανώματος

Ηλίας Αθανασιάδης

Παθολόγος - Ογκολόγος, Διευθυντής Ογκολογικής Κλινικής ΜΗΤΕΡΑ

iliasathanasiadis40@gmail.com

Το κακόηθες μελάνωμα είναι ένας καρκίνος με εξαιρετικά επιθετική βιολογία. Η ανάπτυξή του εξορμάται από τα μελανοκύτταρα, τα οποία βρίσκονται σε διάφορους ιστούς του σώματος, αλλά η πρωταρχική τους εντόπιση αφορά το δέρμα. Ως εκ τούτου, το μελάνωμα μπορεί να αναπτυχθεί από οποιονδήποτε ιστό περιέχει μελανοκύτταρα, αλλά ο συχνότερος τύπος, με διαφορά, είναι το δερματικό μελάνωμα. Το μελάνωμα είναι σχετικά συχνός καρκίνος και υπολογίζεται ότι το 2015 ήταν υπεύθυνο για 60.000 περίπου θανάτους παγκοσμίως. Αυτός ο αριθμός αντιπροσωπεύει το 80% των θανάτων απ' όλους τους καρκίνους του δέρματος. Η τάση εμφάνισης του μελανώματος είναι αυξητική και υπολογίζεται ότι την τελευταία δεκαετία η παγκόσμια επίπτωσή του έχει παρουσιάσει αύξηση κατά 56%, καθιστώντας έτσι αυτή τη νόσο ένα σημαντικό πρόβλημα για τη δημόσια υγεία. Η πλειονότητα των περιπτώσεων μελανώματος προέρχεται από δέρμα που έχει χρόνιες βλάβες από έκθεση στην ηλιακή ακτινοβολία. Ωστόσο, ένας σημαντικός αριθμός μελανωμάτων εμφανίζεται και σε περιοχές δίχως βλάβες από ηλιακή ακτινοβολία, καθώς και σε έδαφος προϋπαρχόντων καλοήθων νεοπλασιών, των σπύλων.

Βιολογία και ανοσοβιολογία του μελανώματος

Το μελάνωμα προκύπτει ως αποτέλεσμα μιας πολύπλοκης διαδρομής αλληλεπιδράσεων περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Η υπεριώδης ακτινοβολία -ανεξαρτήτως πρόελευσης- αποτελεί τον βασικό περιβαλλοντικό

παράγοντα κινδύνου. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η χρόνια φλεγμονή του δέρματος, η παρουσία σπύλων και σε ορισμένες περιπτώσεις το επιβαρυνμένο οικογενειακό ιστορικό.

Το μελάνωμα παρουσιάζει ένα από τα υψηλότερα φορτία μεταλλάξεων μεταξύ των συμπαγών όγκων. Αυτό σχετίζεται με την παραγωγή μεγάλου αριθμού νεοαντιγόνων, καθιστώντας έτσι το μελάνωμα έναν ισχυρά εγγενώς ανοσογονικό όγκο. Για τον λόγο αυτό υπήρξε εδώ και δεκαετίες ένα μοντέλο μελέτης της ανοσολογίας του καρκίνου. Η ανοσοβιολογία του μελανώματος εκτός από στοιχεία ανοσογονικότητας εμφανίζει και μηχανισμούς ανοσοκαταστολής, με τη μεταξύ τους ισορροπία να αποτελεί τον τελικό καθοριστικό παράγοντα που θα κρίνει την πορεία της νόσου και τη δράση του ανοσοποιητικού συστήματος. Αυτό συμβαίνει διότι το μικροπεριβάλλον του χαρακτηρίζεται από την έκφραση ανοσοκατασταλτικών μορίων, όπως οι ανοσολογικοί ρυθμιστές (immune checkpoints) CTLA4 (Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4) και το δίπολο του υποδοχέα PD1 (Programmed Death-1) με τον συνδέτη του PD-L1. Ήταν λογικό, λοιπόν, οι απόπειρες εφαρμογής της ανοσοθεραπείας να κινηθούν προς αυτές τις δύο κατευθύνσεις, την ενίσχυση της εγγενούς ανοσιακής απάντησης και την αναστολή της επαγόμενης από τον όγκο ανοσορρυθμιστικής καταστολής.

Ωστόσο, είναι πολύ σημαντικό, προκειμένου να ληφθούν οι κατάλληλες θεραπευτικές αποφάσεις, να αναγνωριστούν και τυχόν οδηγές μεταλλάξεις, οι οποίες

Πίνακας 1 Βασικές κλινικές μελέτες επικουρικής θεραπείας για το μελάνωμα				
Όνομα/ αντίσωμα	Στάδιο	Μέση επιβίωση χωρίς υποτροπή (μήνες)	12μην επιβίωση χωρίς υποτροπή	Σοβαρή τοξικότητα (Grade 3-4)
EORTC 18071 Ipilimumab vs placebo	III	26 vs 17 5 ετής επιβίωση 65.4% vs 54.4%	64% vs 56% P < 0,001	54% vs 26%
CheckMate 238 Nivolumab vs Ipilimumab	IIIB, IIIC, IV (πλήρης εκτομή)	NR	71% vs 61% P < 0,001	14% vs 46%
KeyNote 054 Pembrolizumab vs placebo	III	NR	75,4% vs 61% P < 0,001	15% vs 3%

εμφανίζονται κατάλληλες για στόχευση από ειδικούς ανασταλτικούς φαρμακευτικούς παράγοντες. Εξ αυτών, η συχνότερη είναι η μετάλλαξη στο γονίδιο BRAF στη θέση V600E, η οποία ανιχνεύεται στο 60% των μελανωμάτων. Το γονίδιο BRAF κωδικοποιεί για μία κινάση σερίνης/θρεονίνης, η οποία αποτελεί μέρος του μεταβολικού μονοπατιού που σχετίζεται με τις πρωτεΐνες RAS, που είναι υπεύθυνες για την αύξηση, τη διαφοροποίηση και την αναστολή θανάτου των κυττάρων. Οι θεραπείες στόχευσης του Braf και του MEK έχουν προσφέρει σημαντικά στη θεραπεία του μελανώματος και, σε συνδυασμό με την ανοσοθεραπεία, το μελάνωμα έχει γίνει μια εντελώς διαφορετική νόσος με μη αναγνωρίσιμη κλινική πορεία σε σύγκριση με το παρελθόν.

Ανοσοθεραπεία του μελανώματος

Παρότι στα πρώιμα στάδια του μελανώματος η χειρουργική και μόνο εκτομή μπορεί να θεωρηθεί επαρκής θεραπεία, στο μεταστατικό στάδιο οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές ήταν έως πριν 10 έτη ελάχιστες και το προσδόκιμο 5ετούς επιβίωσης ήταν κάτω από 10%. Η έγκριση της Ιντερλευκίνης-2 (IL-2) το 1990 ήταν η πρώτη απόπειρα ανοσοθεραπείας. Η θεραπεία αυτή ήταν το πρώτο βήμα της ανοσοθεραπείας με ανταποκρίσεις διαρκούσες στο μικρό ποσοστό ασθενών που πέτυχαν πλήρη ύφεση του μελανώματος. Συνοδεύεται από σημαντική τοξικότητα για σχεδόν όλους τους ασθενείς. Δεν άλλαξε την πορεία της νόσου, αφού άλλωστε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών είχε τη δυνατότητα να διέλθει τους κινδύνους της συστηματικής IL-2. Η πρωτόγονη και αδρή κινητοποίηση του ανοσολογικού συστήματος με την ιντερλευκίνη ήταν η αρχή για την επανάσταση της ανοσοθεραπείας που ακολούθησε και έχει αλλάξει τη σύγχρονη ογκολογία. Η εικόνα έχει πλέον αλλάξει σημαντικά, σε σημείο που το μελάνωμα, από ένας όγκος που έδινε «κακό όνομα» στον καρκίνο, να αποτελεί σήμερα το πιο επιτυχημένο παράδειγμα της ανοσοθεραπείας του καρκίνου. Η ανοσοθεραπεία σήμερα εφαρμόζεται πλέον σε όλα τα στάδια του μελανώματος, στον μεταστατικό, στην τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο και συμπληρωματικά πριν ή μετά τη χειρουργική εξαίρεσή του.

Η νέα εποχή για την ανοσοθεραπεία του μελανώματος ξεκίνησε στις 19/8/2010, με τη δημοσίευση της πρώτης κλινικής μελέτης φάσης 3 του Ipilimumab, ενός αντι-CTLA4 μονοκλωνικού αντισώματος, σε συνδυασμό με

ή χωρίς το πεπτιδικό εμβόλιο gp100, έναντι του gp100 μόνο, σε ασθενείς με μεταστατικό/ανεγχείρητο μελάνωμα, που είχαν ήδη λάβει κάποια θεραπεία. Η στόχευση του CTLA4 θεωρείται ότι ενισχύει την αντικαρκινική δράση των T-κυττάρων (CD4+ και CD8+) και η κλινική μελέτη έδειξε ότι το ipilimumab μόνο του ήταν ικανό να αυξήσει κατά 4 μήνες την επιβίωση των ασθενών (από τους 6 στους 10 μήνες), με 4 μόνο χορηγήσεις σε διάστημα 12 εβδομάδων. Σε μια επόμενη μελέτη το ipilimumab χορηγήθηκε μαζί με χημειοθεραπεία (dacarbazine) και συγκρίθηκε έναντι της χημειοθεραπείας. Η συνολική επιβίωση στους ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό ήταν καλύτερη (11,2 έναντι 9,1 μήνες), με την τριετή επιβίωση να αγγίζει το 21%. Με βάση αυτή τη μελέτη το ipilimumab έγινε ο πρώτος αναστολέας της ανοσορρύθμισης που έλαβε έγκριση για τη θεραπεία συμπαγούς όγκου. Η χορήγηση του ipilimumab συνοδευόταν από σημαντική, αλλά διαχειρίσιμη τοξικότητα, η οποία ωστόσο ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτή της χημειοθεραπείας ή των υψηλών δόσεων κυτταροκινών, που αποτελούσαν έως τότε τις μόνες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές.

Όταν έγιναν γνωστά τα αποτελέσματα των πρώτων κλινικών μελετών με τα νεότερα ανοσοθεραπευτικά μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονταν εναντίον του υποδοχέα PD-1, διαπιστώθηκε ότι τα υψηλότερα ποσοστά αποκρίσεων εμφανίζονταν σε ασθενείς με μελάνωμα. Με βάση αυτή την παρατήρηση, τα νέα αντισώματα, nivolumab και pembrolizumab, χρησιμοποιήθηκαν είτε σε συνδυασμό με το ipilimumab, είτε έναντι του ipilimumab που αποτελούσε ήδη την καθιερωμένη θεραπεία. Στις μελέτες του nivolumab αρχικά ακολουθήθηκε η λογική της συνδυαστικής προσέγγισης, με το σκεπτικό ότι έτσι ενεργοποιούνται διαφορετικές ανοσιακές αποκρίσεις, ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής. Αφού αρχικά ελέγχθηκε η ασφάλεια του συνδυασμού ipilimumab και nivolumab σε μια κλινική μελέτη φάσης I, επιβεβαιώθηκε η σημαντική δράση του συνδυασμού σε μια μεγαλύτερη μελέτη. Το ποσοστό απόκρισης στον συνδυασμό έφτασε το 61%, έναντι μόλις 11% για τη μονοθεραπεία με ipilimumab, ενώ πλήρεις υφέσεις καταγράφηκαν στο 22% στο σκέλος του συνδυασμού και καμία στο σκέλος της μονοθεραπείας. Σε ό,τι αφορά την επιβίωση, η μέση επιβίωση δεν έχει ακόμα επιτευχθεί, μετά από 3 έτη παρακολούθησης στο σκέλος του συνδυασμού, ενώ έφτασε τους 20 μήνες για τη μονοθεραπεία με

ipilimumab. Αυτά τα εξαιρετικά αποτελέσματα επιβίωσης και δραστηριότητας συνοδεύτηκαν και από μια σημαντικά αυξημένη τοξικότητα σε πάνω από τους μισούς ασθενείς. Εκτός από τον συνδυασμό, το nivolumab παρουσίασε σημαντικά αποτελέσματα και ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς δίχως μεταλλάξεις του BRAF, όταν συγκρίθηκε με την dacarbazine. Το 40% των ασθενών που έλαβαν nivolumab εμφάνισαν απόκριση έναντι 14% στο σκέλος της χημειοθεραπείας, με σημαντικό όφελος επιβίωσης για το σκέλος της ανοσοθεραπείας. Εξίσου σημαντικό, πρωτοφανές για τα δεδομένα ασθενών με μεταστατικό μελάνωμα, ήταν και το γεγονός των εξαιρετικά μακρών αποκρίσεων στο σκέλος της ανοσοθεραπείας, έναντι διάρκειας 6 μηνών για το σκέλος της χημειοθεραπείας. Με βάση αυτά τα δεδομένα, το nivolumab έγινε το επόμενο αντίσωμα που έλαβε έγκριση στο μεταστατικό μελάνωμα. Στη συνέχεια, και προκειμένου να ξεπεραστεί το πρόβλημα της αυξημένης τοξικότητας, το nivolumab συγκρίθηκε έναντι του ipilimumab και του συνδυασμού, και φάνηκε ότι η μονοθεραπεία με nivolumab ήταν περισσότερο ασφαλής και εξίσου αποτελεσματική με τον συνδυασμό ιδίως σε ασθενείς με όγκους που εξέφραζαν τον βιοδείκτη PD-L1.

Αντίστοιχα θετικά αποτελέσματα υπήρξαν και στις μελέτες του pembrolizumab. Σύμφωνα με τα επικαιροποιημένα στοιχεία της 5ετίας από την αρχική μελέτη KEYNOTE 001, το 34% των ασθενών βρίσκονται εν ζωή έπειτα από 5 έτη παρακολούθησης, ενώ η μέση επιβίωση έχει ξεπεράσει το όριο των 24 μηνών. Στη μελέτη όπου το pembrolizumab δοκιμάστηκε έναντι του ipilimumab, φάνηκε μια ξεκάθαρη υπεροχή του pembrolizumab, με σημαντικά περισσότερες αποκρίσεις και ποσοστά επιβίωσης. Αυτές οι θετικές μελέτες οδήγησαν στην έγκριση και του pembrolizumab για τη θεραπεία του μελανώματος.

Στην τοπικά προχωρημένη ανεγχείρητη νόσο, εκτός από τους παράγοντες που χρησιμοποιούνται για τη μεταστατική νόσο, υπάρχει και η επιλογή της ογκολυτικής θεραπείας με ιούς. Αυτή η θεραπεία βασίζεται στην ικανότητα των ιών να προκαλούν κυτταρική λύση, επιλεκτικά στα καρκινικά κύτταρα έναντι των φυσιολογικών, και επιπλέον να δημιουργούν διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, με την απελευθέρωση αντιγόνων στο μικροπεριβάλλον του όγκου. Η συγκεκριμένη θεραπεία γίνεται με την έγχυση ενός τροποποιημένου ερπητοϊού (T-VEC) εντός επιφανειακών βλαβών μελανώματος και έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία της τοπικά προχωρημένης νόσου

δίχως απομακρυσμένες (σπλαγχνικές) μεταστάσεις. Κλινικές μελέτες συνδυασμού θεραπειών που χρησιμοποιούν ογκολυτικούς ιούς με μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του PD-1/PD-L1 βρίσκονται ήδη σε εξέλιξη.

Σε ό,τι αφορά την επικουρική θεραπεία του μελανώματος υψηλού κινδύνου υποτροπής μετά τη χειρουργική αντιμετώπιση, η ανοσοθεραπεία αποτελεί μέρος της εδώ και 30 τουλάχιστον χρόνια. Τα μονοκλωνικά αντισώματα, το ipilimumab αρχικά σε υψηλές δόσεις και αργότερα το nivolumab και το pembrolizumab έχουν όλα εμφανίσει θετικές μελέτες στην επικουρική θεραπεία του μελανώματος. Σήμερα έχει επικρατήσει η χορήγηση των μονοκλωνικών αντισωμάτων nivolumab και pembrolizumab, καθώς εμφανίζουν καλύτερο προφίλ ασφάλειας και υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης δίχως νόσο, έναντι του ipilimumab. Μια συνοπτική καταγραφή των επικουρικών θεραπειών που χρησιμοποιούνται σήμερα στο μελάνωμα παρουσιάζεται στον Πίνακα 1.

Οι εγκεφαλικές μεταστάσεις αποτελούν μια σημαντική αιτία δραματικών νευρολογικών επιπλοκών και πρόωρου θανάτου, συνήθως σε διάστημα λίγων μηνών, στους ασθενείς με μελάνωμα. Καθώς όλες οι προηγούμενες μελέτες είχαν εξαιρέσει τους ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις, δεν ήταν μέχρι τώρα γνωστή η επίδραση της ανοσοθεραπείας σε αυτές τις περιπτώσεις. Μία μελέτη δοκίμασε τον συνδυασμό nivolumab/ipilimumab στους ασθενείς αυτούς, και βρέθηκε ότι πάνω από τους μισούς εμφάνισαν απόκριση, με εξαφάνιση των μεταστάσεων στο 26%. Το 82% των ασθενών ήταν ζωντανό έπειτα από ένα χρόνο, το οποίο αποτελεί πρωτοφανές γεγονός για αυτήν την κατηγορία ασθενών.

Αυτά τα εντυπωσιακά αποτελέσματα, οδήγησαν την Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) να κατατάξει αυτή τη θεραπευτική προσέγγιση στις βασικές επιτυχίες εναντίον του καρκίνου για το 2018.

Η σύγχρονη ανοσοθεραπεία έχει καταφέρει να αλλάξει τη φυσική πορεία του μελανώματος, σε όλα τα στάδια της νόσου. Αυτή η εντυπωσιακή επιτυχία προήλθε από τη σωστή ανάγνωση της ανοσοβιολογίας του καρκίνου σε προκλινικά μοντέλα και την εφαρμογή της σε ασθενείς μέσα από καλά σχεδιασμένες μεγάλες κλινικές μελέτες. Η ενσωμάτωση νεότερων τεχνολογιών επεξεργασίας της γενετικής πληροφορίας και πιο προσωποποιημένων στρατηγικών ανοσοθεραπείας, αποτελούν αισιόδοξα μηνύματα για ένα εξίσου επιτυχημένο μέλλον.

Abstract

Athanasiadis I. Immunotherapy in melanoma. *Iatrika Analekta*, 2019; 13: 648-651

Melanoma is a tumor with aggressive biology and a complex immunologic background consisting of elements both immunogenic and immunoregulatory. The recognition that certain immune checkpoints can impair antitumor immune response had a tremendous impact on the development of monoclonal antibodies inhibiting those checkpoints. Melanoma patients have derived significant benefit in terms of survival, durable responses and prolonged periods without disease from the application of this modern immunotherapy. This benefit has distributed in all disease stages, even in patients with CNS metastases that carry a dismal prognosis. As our knowledge on the immunology of this disease widens, more personalized approaches can be envisioned for the future.

Βιβλιογραφία

1. Hodi FS, O' Day SJ, Mc Dermott D, et al. *Improved survival with Ipilimumab in patients with metastatic melanoma*. N Engl J Med 2010; 363: 711-723.
2. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, et al. *Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma*. N Engl J Med 2011; 364: 2.517-2.526.
3. Sadozai H, Gruber T, Hunger RE, et al. *Recent successes and future directions in immunotherapy of cutaneous melanoma*. Front Immunol 2017; 8: 1.617.
4. Wolchok JD, Kluger H, Callahan MK, et al. *Nivolumab plus Ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med 2013; 369: 122-133.
5. Riley JL. *Combination checkpoint blockade - taking melanoma immunotherapy to the next level*. N Engl J Med 2013; 369: 187-189.
6. Kwak M, Farrow NE, Salama AK, et al. *Updates in adjuvant systemic therapy for melanoma*. J Surg Oncol 2019; 119: 222-231.
7. Robert C, Long GV, Brady B, et al. *Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation*. N Engl J Med 2015; 372: 320-330.
8. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, et al. *Nivolumab and Ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma*. N Engl J Med 2015; 372: 2.006-2.017.
9. Hamid O, Robert A, Daud A, et al. *5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001*. J Clin Oncol 2018; 36: 9516.
10. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. *Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med 2015; 372: 2.521-2.532.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. *Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma*. N Engl J Med 2015; 373: 23-34.
12. Eggermont AMM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. *Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy*. N Engl J Med 2016; 375: 1.845-1.855.
13. Weber J, Mandala M, DelVecchio M, et al. *Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III melanoma*. N Engl J Med 2017; 377: 1.824-1.835.
14. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. *Overall survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma*. N Engl J Med 2017; 377: 1.345-1.356.
15. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. *Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma*. N Engl J Med 2018; 378: 1.789-1.801.
16. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. *Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain*. N Engl J Med 2018; 379: 722-730.
17. Andtbacka RH, Kaufman HL, Collichio F, et al. *Talimogene Laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma*. J Clin Oncol 2015; 33: 2.780-2.788.

Ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας των νεοπλασιών

Ιωάννης Αποστολάκης

Παθολόγος, Διευθυντής Α΄ Παθολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

i.apostolakis@hygeia.gr

Αναφέρεται ότι η πρώτη προσπάθεια ανοσιακής θεραπείας όγκου έγινε από τον χειρουργό William Coley, ο οποίος, προς το τέλος του 19ου αιώνα, παρατήρησε ότι η ένεση νεκρωμένων βακτηρίων σε σάρκωμα είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση του όγκου. Όμως, η πρώτη καθιερωμένη ανοσιακού τύπου θεραπεία είναι οι εγχύσεις του βακίλλου Calmete-Guerin (BCG) για τη θεραπεία του καρκίνου του επιθηλίου της ουροδόχου κύστεως.

Οι γνώσεις που έχουν αποκτηθεί για τη σύσταση και τη λειτουργία του ανοσιακού συστήματος, και ειδικότερα των λεμφοκυττάρων, ιδίως ως προς τη συμμετοχή τους στην αντιμετώπιση από τον ίδιο τον οργανισμό των νεοπλασματικών κυττάρων, άνοιξαν τον δρόμο για την ανάπτυξη φαρμάκων τα οποία έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικά στη θεραπεία διάφορων νεοπλασιών. Έτσι, η ανοσοθεραπεία αποτελεί πλέον σημαντικό όπλο για τη θεραπεία των όγκων.

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μέρος της στοχευμένης θεραπείας των όγκων, με σημαντικές όμως ιδιαιτερότητες και διαφορές. Έχει διάφορες μορφές με τη χρήση κυταροκινών, όπως οι ιντερλευκίνες και οι ιντερφερόνες, αντισωμάτων, ιών και εμβολίων. Η χρήση των ιών και η ανάπτυξη εμβολίων βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο. Οι κυταροκίνες, όμως, και τα αντισώματα έχουν πλέον ευρεία κλινική εφαρμογή.

Η πλέον συχνά χρησιμοποιούμενη ομάδα φαρμάκων είναι αυτή των check point inhibitors, τα οποία είναι παρσκευασμένα αντισώματα που ενισχύουν το ανοσιακό σύστημα.

Σε πολύ γενικές γραμμές σημειώνεται ότι στην αναγνώριση και την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων συμμετέχουν κυταροτοξικά και βοηθητικά Τα-λεμφοκύτταρα, φυσικά φονικά κύτταρα, ρυθμιστικά Τα-κύτταρα και μυελικά κατασταλτικά κύτταρα, που απελευθερώνουν ιντερφερόνη και κυταροκίνες, όπως οι ιντερλευκίνες και ο μετατρεπτικός αυξητικός παράγων βήτα. Τα Τα-λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν τα καρκινικά κύτταρα μέσω της λεγόμενης ανοσιακής σύναψης, στην οποία συμμετέχει το Μείζον Σύστημα Ισοσυμβατότητας, και τα καταστρέφουν

μέσω της καρκινικής ανοσοδιαχείρισης (immunoediting).

Τελικά, όμως, τα καρκινικά κύτταρα καταφέρνουν να ξεφύγουν από την επίβλεψη του ανοσιακού συστήματος, να εγκατασταθούν και να επεκταθούν. Τα αντισώματα και οι άλλες ουσίες ενισχύουν το ανοσιακό σύστημα και, είτε ενεργητικά είτε παθητικά είτε συνεργατικά-υβριδικά, το κάνουν να στραφεί προς τα νεοπλασματικά κύτταρα και να τα καταστρέψει.

Η στόχευση των νεοπλασματικών κυττάρων δεν είναι τελείως ειδική. Τα διεγερμένα κύτταρα του ανοσιακού συστήματος μπορούν να στραφούν και κατά των φυσιολογικών κυττάρων και να προκαλέσουν βλάβες που έως τώρα δεν ήταν γνωστό ότι οφείλονται σε φάρμακα με μηχανισμούς που δεν έχουν εισέτι διευκρινισθεί.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες (ΑΕ) των φαρμάκων ταξινομούνται ανάλογα με το σύστημα ή το όργανο που αφορούν, τον μηχανισμό ανάπτυξής τους, τη συχνότητα εμφάνισέως τους και τη βαρύτητά τους:

► Ως προς την συχνότητα ταξινομούνται σε πολύ συχνές όταν εμφανίζονται σε >10% των λαμβανόντων το φάρμακο, συχνές >1% και <10%, ασυνήθεις >0,1% και <1%, σπάνιες >0,01 και <0,1%, πολύ σπάνιες <0,01%.

► Η κατά οργανικά συστήματα ταξινόμηση σύμφωνα με τη Med DRA περιλαμβάνει 26 όργανα ή συστήματα, αριθμημένα με λατινικούς αριθμούς.

► Ως προς τη βαρύτητα ταξινομούνται σε 4 βαθμούς:

1. Ήπιες: αυτές που δεν χρειάζονται αντίδοτο ή θεραπεία ή νοσηλεία.
2. Μέσης βαρύτητας: αυτές που αντιμετωπίζονται με μείωση της δόσης, όχι όμως με διακοπή της χορήγησης ή παράταση της νοσηλείας.
3. Σοβαρές: αυτές που είναι δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή, απαιτούν διακοπή της χορήγησης και ειδική θεραπεία.
4. Θανατηφόρες: αυτές που επιφέρουν τον θάνατο άμεσα ή έμμεσα.

► Κατά τον μηχανισμό αναπτύξεως ταξινομούνται σε 5 τύπους:

1. Τύπος Α - δοσοεξαρτώμενες: οφείλονται σε αυξημένη δράση του φαρμάκου.

2. Τύπος Β - απρόσμενες: δεν έχουν σχέση με τις γνωστές φαρμακολογικές δράσεις.

3. Τύπος C - επιμένουσες: παραμένουν για μακρό διάστημα.

4. Τύπος D - καθυστερημένες και όψιμες: εμφανίζονται μετά τη διακοπή των φαρμάκων.

Τα ανωτέρω ισχύουν και για τα φάρμακα της ανοσοθεραπείας.

Η συχνότητα των ΑΕ κυμαίνεται από πολύ σπάνιες μέχρι πολύ συχνές, που για ορισμένες ξεπερνούν και το 50%. Η βαρύτητά τους κυμαίνεται από απλή ενόχληση μέχρι τον θάνατο. Η βαρύτητα μπορεί να παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση, γι' αυτό οι ασθενείς που λαμβάνουν αυτού του είδους τα φάρμακα χρειάζονται τακτική και προσεκτική παρακολούθηση. Οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξή τους δεν είναι πάντοτε σαφείς. Αρκετές από αυτές είναι πρωτόγνωρες, ενώ σε κάποιες αναγνωρίζονται ιστολογικώς διάφορες κυτταρικές διηθήσεις και φλεγμονώδεις αντιδράσεις.

Η αντιμετώπιση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών της ανοσοθεραπείας χρειάζεται ειδική και ιδιαίτερη φροντίδα. Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) και η Εταιρεία για την Ανοσοθεραπεία του Καρκίνου έχουν προτείνει γενικές οδηγίες και ειδικές κατά συστήματα συστάσεις για την αντιμετώπιση των ΑΕ. Οι οδηγίες αυτές δεν είναι αποτέλεσμα κλινικών μελετών. Στηρίζονται στην πείρα που έχει αποκτηθεί, στους πιθανολογούμενους μηχανισμούς ανάπτυξής τους, στην αναπλήρωση των τυχόν ορμονικών κυρίως ελλειμμάτων και τη βελτίωση των συμπτωμάτων. Επειδή στην ανάπτυξη των ΑΕ είναι αναμενόμενο να συμβάλλει η διέγερση του ανοσιακού συστήματος, η καταστολή του με την χορήγηση κορτιζόνης είναι σχεδόν κανόνας.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν ΑΕ μέσης βαρύτητας (βαθμός 2) πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία και να μην επαναλαμβάνεται έως ότου τα συμπτώματα υποχωρήσουν στον βαθμό 1. Εάν τα συμπτώματα δεν υποχωρήσουν εντός μίας εβδομάδας, χορηγείται πρεδνιζόνη 0,5mg/kg ημερησίως.

Σε ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρά ή επικίνδυνα για τη ζωή συμπτώματα (βαθμός 3 ή 4), πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία και να χορηγείται πρεδνιζόνη 1 έως 2 mg/kg ημερησίως ενδοφλεβίως. Όταν τα συμπτώματα υποχωρήσουν στον βαθμό 1, αρχίζει η σταδιακή μείωση και σε 1 μήνα διακοπή της χορηγήσεώς της.

Εάν 3-4 ημέρες από την έναρξη της χορηγήσεως της

κορτιζόνης δεν υπάρξει βελτίωση, πολλοί συνιστούν τη διακοπή της και τη χορήγηση infliximab σε δόση 5mg/kg άπαξ. Εάν χρειαστεί, η δόση μπορεί να επαναληφθεί μετά από 15 ημέρες.

Οι κατά συστήματα ΑΕ της ανοσοθεραπείας

Οι κατά συστήματα ΑΕ της ανοσοθεραπείας αφορούν:

- ▶ Η κόπωση είναι η πιο συχνή ΑΕ, αλλά συνήθως είναι ήπια. Η εμφάνισή της όμως και ιδίως η επιδείνωσή της επιβάλλουν τον έλεγχο για αποκλεισμό ενδοκρινοπαθειών.
- ▶ Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση είναι επίσης συχνές και ήπιες. Σπάνια μπορεί να είναι σοβαρές.
- ▶ Δερματολογικές και βλεννογονικές είναι συχνές, εμφανίζονται σύντομα και εκδηλώνονται με διάφορες μορφές εξανθημάτων, κνησμό, λεύκη και σπάνια ως αλωπεκία, σύνδρομο Sweet και Stevens-Johnson. Βλεννογονίτις του στόματος και καντιτίαση ιδίως σε όσους λαμβάνουν και κορτιζόνη.
- ▶ Διάρροια μικροβιακής (κλοστρίδια) και μη αιτιολογίας, εμφανίζεται συχνά, η κολίτις είναι σπανιότερη. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διατρήσεως του εντέρου.
- ▶ Ηπατοτοξικότητα με ασυμπτωματική αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι συχνή. Σπανιότερα συνυπάρχουν πυρετός και ίκτερος.
- ▶ Η πνευμονίτις είναι ασυνήθης, αλλά επικίνδυνη ΑΕ.
- ▶ Ενδοκρινοπάθειες. Κατά κανόνα οφείλονται σε φλεγμονή των αδένων. Συνήθως παρουσιάζονται χωρίς ειδικά συμπτώματα, όπως κόπωση, ναυτία, κεφαλαλγία, διαταραχές όρασεως. Οι πιο συχνές είναι ο υποθυρεοειδισμός, ο υπερθυρεοειδισμός και η υποφισίτις, η οποία ανάλογα με το στάδιο, μπορεί να συνοδεύεται από υπερ- ή υπο-έκκριση των υποφυσιακών και υποθαλαμικών ορμονών. Η ανεπάρκεια των επινεφριδίων θεωρείται η πιο κρίσιμη ενδοκρινική ανεπάρκεια.
- ▶ Από τους νεφρούς σπανίως μορφές νεφρίτιδας.
- ▶ Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις εμφάνισης σακχαρώδους διαβήτη τύπου 1. Συχνά παρατηρείται αύξηση των παγκρεατικών ενζύμων, χωρίς όμως εικόνα παγκρεατίτιδας.
- ▶ Από το νευρικό σύστημα έχουν περιγραφεί διάφορα σύνδρομα, με σπουδαιότερα, περιπτώσεις Guillain-Bare, βαριά μυασθένεια, οπίσθια υποτροπιόζουσα εγκεφαλοπάθεια, άσπληνη μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, παρεγκεφαλίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα και νευροπάθεια.
- ▶ Μυοκαρδίτις, ενίοτε θανατηφόρος.
- ▶ Από το αίμα έχουν περιγραφεί απλασία της ερυθράς

σειράς, ουδετεροπενία, θρομβοπενία, επίκτητη αιμοφιλία Α και κρυοσφαιριναιμία.

► Από τους οφθαλμούς επισκληρίτιδα, επιπεφυκίτιδα, ιρίτιδα, φλεγμονή του βολβού.

► Από το μυοσκελετικό έχουν περιγραφεί αρθρίτιδα, σύνδρομο Ξηρότητας, μυοσίτιδα, επανεμφάνιση θεραπευθείσας ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή κολαγονώσεως.

Ένα χαρακτηριστικό της ανοσοθεραπείας του καρκίνου, το οποίο δεν αποτελεί ΑΕ, αξίζει όμως να σημειωθεί, είναι η ψευδοάλλεργια, όπως αποκαλείται, του όγκου. Κατά την έναρξη της ανοσοθεραπείας παρατηρείται απεικονιστική αύξηση των διαστάσεων του όγκου, η οποία με τη συνέχιση της θεραπείας υποστρέφει και τελικά ο όγκος εξαλείφεται. Δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως ένδειξη αποτυχίας

της θεραπείας και διακοπής της.

Όπως έχει ήδη τονιστεί, η ανοσοθεραπεία του καρκίνου είναι πλέον εγκατεστημένος τρόπος αποτελεσματικής θεραπείας των νεοπλασιών. Αναμένεται ότι θα επεκταθεί περιλαμβάνοντας άλλες μορφές που ήδη βρίσκονται υπό διερεύνηση ή θα επινοηθούν. Παρότι θεωρείται στοχευμένη θεραπεία, η διέγερση του ανοσιακού συστήματος που προκαλείται, είναι δυνατόν να στραφεί και ενάντια φυσιολογικών ιστών και να εμφανιστούν δράσεις που είναι ανεπιθύμητες και σοβαρές. Η προσεκτική παρακολούθηση των ασθενών είναι σημαντική για την αντιμετώπισή τους. Η καταγραφή και η αναφορά των παρατηρουμένων ΑΕ στους αρμόδιους φορείς (ΕΟΦ) με την κίτρινη κάρτα είναι σημαντική για την κατανόσή τους.

Abstract

Apostolakis I. Adverse Events of cancer immunotherapy. Iatrika Analekta, 2019; 13: 652-654

Cancer immunotherapy is a form of targeting therapy with the use of cytokines, or prepared antibodies. The immune system is augmented and got capable to destroy neoplastic cells. But it can rarely destroy also normal cells. The adverse events of immunotherapy are classified according to their frequency, severity and organ or tissue of appearance. Societies of oncologists have developed guidelines dealing with adverse events of cancer immunotherapy and their management.

Βιβλιογραφία

1. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider B.J et al. *Management of Immune-Related Adverse Events in patients Treated with Immune check point Inhibitor Therapy: American Society of clinical Oncology Clinical Practice Guideline.* J Clin Oncol 2018; 36: 1.714.
2. Hartwigsc, Siegel J, Schneider D. *Preventability and severity assessment in reporting adverse drug reactions.* Am J Hosp Phatus 1992; 49: 2.229.
3. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. *Toxicities of the anti-PD-1 and anti-PD-L1 immune check point antibodies.* Ann Oncol 2015; 26: 2.375
4. Pazamov I, Diab A, Abdallah K et al. *Managing toxicities associated with immune check point inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of cancer (SITC) Toxicity Management Working Group.* J. Immunoth Cancer 2017; 5: 95.
5. Postow M, Wolchok S. *Patient selection criteria and toxicities associated with check point inhibitor immunotherapy.* <https://www.uptodate.com>
6. Shahtari AN, Wolchok S, Hellman M. *Principles of cancer immunotherapy.* <https://www.uptodate.com>
7. Wand DY, Salem JE, Cohen JV, et al. *Fatal Toxic Effects Associated with Immune Check point Inhibitors: A systematic Review and Meta-analysis.* JAMA Oncol 2018; 4: 1.721.
8. *Adverse Event Reporting.* <http://www.regsource.com>
9. *Common terminology criteria for adverse events.* <https://tep.cancer.gov>
10. www.asco.org/supportive-care-guidelines

Εκπαιδευτές και εκπαιδευόμενοι στη νοσοκομειακή ιατρική: μια αμφίδρομη σχέση

Αθανάσιος Γ. Πιπιλής

Καρδιολόγος, Διευθυντής Α' Καρδιολογικής Κλινικής ΥΓΕΙΑ

a.pipilis@hygeia.gr

Η συνεχής εκπαίδευση στο πλαίσιο της εξάσκησης της νοσοκομειακής ιατρικής απασχολεί όλους ανεξαιρέτως τους ιατρούς, σε κάθε φάση της σταδιοδρομίας τους και ανεξάρτητα από τη θέση εξάσκησης της ιατρικής. Η ιατρική εκπαίδευση δεν περιορίζεται σε νοσοκομεία πανεπιστημιακά ή νοσοκομεία κρατικά, που χορηγούν τίτλους ειδικότητας, αλλά επεκτείνεται σε όλα τα νοσοκομεία. Το ΥΓΕΙΑ, εδώ και πολλά χρόνια, έχει καθιερώσει ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης τόσο για τους ιατρούς του όσο και για νέους ιατρούς που μόλις έχουν αποφοιτήσει από το πανεπιστήμιο. Το General Medical Council στη Μεγάλη Βρετανία περιλαμβάνει ανάμεσα στα κύρια καθήκοντα του ιατρού την υποχρέωσή του για συνεχή εκπαίδευση με την παρότρυνση «Keep your professional knowledge and skills up to date» («ενημερώνετε διαρκώς τις επαγγελματικές σας γνώσεις και δεξιότητες»).

Ο κύριος στόχος όλων των σταδίων της ιατρικής εκπαίδευσης (είτε πρόκειται για τη βασική είτε τη μεταπτυχιακή είτε τη συνεχή) είναι η εξασφάλιση της βέλτιστης παρεχόμενης φροντίδας στους ασθενείς. Η ιατρική εκπαίδευση προετοιμάζει και ενθαρρύνει κάθε ιατρό προς μια διαρκή διαδικασία μάθησης, αρχικά υπό επιτήρηση και τελικά υπό συνθήκες ανεξαρτησίας. Ο στόχος είναι η κατάρτιση της ιατρικής γνώσης, η οποία στην αρχή, για τον λιγότερο έμπειρο ιατρό, διευκολύνεται με τη μεσολάβηση ενός εκπαιδευτή και στη συνέχεια, για τον ανεξάρτητο ιατρό, πραγματοποιείται απ' ευθείας, με αυτοδιδασκαλία, διάβασμα, ενημέρωση με δική του πρωτοβουλία και ευθύνη.

Η διαδικασία μάθησης είναι διαρκής γιατί ο στόχος είναι κινούμενος. Η ιατρική γνώση αλλάζει διαρκώς και μάλιστα με ταχείς ρυθμούς. Ο χρόνος διπλασιασμού της ιατρικής γνώσης το 1950 ήταν περίπου 50 έτη. Το 1980 ήταν 7 έτη, το 2010 μόλις 3 έτη και υπολογίζεται να είναι 73 ημέρες το 2020! Αυτό σημαίνει πως ό,τι μαθαίνει κανείς στην ιατρική σχολή, θα αντιπροσωπεύει μόλις το 6% της ιατρικής γνώσης έπειτα από λίγα χρόνια. Επειδή αυτοί οι υπολογισμοί είναι λίγο θεωρητικοί, αρκεί να δει κανείς τη μεταβολή στην πρακτική ιατρική γνώση, όπως αυτή

εκφράζεται στις κατευθυντήριες συστάσεις. Συγκρίνοντας τις συστάσεις κατηγορίας I (δηλαδή συστάσεις με απόλυτη ένδειξη για κάποια θεραπεία ή παρέμβαση) του Αμερικανικού Κολλεγίου Καρδιολογίας (ACC/AHA) των ετών 1998-2007 και τις αντίστοιχες αναθεωρήσεις τους κατά το 2006-2013, παρατηρούμε ότι το 80% έχει διατηρηθεί, το 9% έχει υποβαθμιστεί ή αναστραφεί και το 11% έχει παραλειφθεί. Αυτό σημαίνει πως ένας ιατρός που δεν παρακολουθεί τις εξελίξεις ενδεχομένως να χρησιμοποιεί θεραπείες που έχουν αποδειχθεί άχρηστες ή, ακόμα χειρότερα, επιβλαβείς. Επομένως, η διαρκής προσπάθεια για την κατάρτιση της ιατρικής γνώσης είναι επιβεβλημένη από την ίδια την άσκηση της ιατρικής τέχνης. Αυτή η συνεχής αλλαγή στην ιατρική αποτελεί σίγουρα ένα κίνητρο για τη δημιουργία ενός συστήματος εκπαίδευσης. Ίσως, μάλιστα, το ισχυρότερο κίνητρο για τη συνεχή εκπαίδευση του ιατρού να είναι η επιθυμία του (ή και η αγωνία του) να μην είναι επιστημονικά ανεπαρκής μεταξύ των συναδέλφων του.

Συγχρόνως, υπάρχει και η έμφυτη τάση για μετάδοση της γνώσης, αλλά και το παραδοσιακό καθήκον του ιατρού να εκπαιδεύει τους νεότερους. Στον Ιπποκρατικό όρκο υπάρχει σαφής αναφορά στην υποχρέωση του ιατρού να μεταδίδει τη γνώση: «καὶ τῆς λοιπῆς ἀπάσης μαθήσιος μετάδοσιν ποιήσασθαι υἱοῖσί τε ἑμοῖσι, καὶ τοῖσι τοῦ ἔμμε διδάξαντος, καὶ μαθηταῖσι συγγεγραμμένοισί τε καὶ ὠρκισμένοις νόμῳ ἱππικῶ...» (δηλαδή: «να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο...»).

Κάθε νοσοκομείο οφείλει να οργανώνει και να διατηρεί ένα πρόγραμμα εκπαίδευσης. Το πρόγραμμα αυτό πρέπει να είναι φιλόδοξο, χωρίς όμως να καταντά ανέφικτο. Φυσικά, πρέπει να στοχεύει στην βελτίωση της κλινικής πρακτικής και τη βελτίωση των δεξιοτήτων των ιατρών του, περιλαμβάνοντας όχι μόνο τους εκπαιδευόμενους, αλλά και τους ήδη εκπαιδευμένους που δεν είναι ακόμη πλήρως ανεξάρτητοι. Απαιτείται διάθεση χρόνου, χώρου και

μέσων (ιδίως για διευκόλυνση της αυτοδιδασκαλίας). Στον οργανωτικό τομέα η κλασική διάλεξη δίνει τη θέση της σε διδασκαλία μικρών ομάδων με συγκεκριμένο αντικείμενο ή σε μάθηση γύρω από την επίλυση ενός κλινικού σεναρίου-προβλήματος. Η αξιολόγηση θα επαναπροσδιορίζει τη δομή του προγράμματος.

Η εκπαίδευση βασίζεται στην καλή σχέση εκπαιδευτών και εκπαιδευομένων. Οι εκπαιδευτές σήμερα έχουν έναν πολύπλευρο ρόλο. Δεν πρόκειται μόνο για τη μετάδοση γνώσεων, αλλά και για τον σχεδιασμό, την προετοιμασία και την εκτέλεση ενός μαθησιακού προγράμματος. Ο εκπαιδευτής χρειάζεται, εκτός από γνώσεις στο αντικείμενό του, σωστή προσέγγιση στη διδασκαλία και επαγγελματισμό. Όσον αφορά στο πρώτο μέρος (δηλαδή στις τεχνικές γνώσεις) αναμένει κανείς από τον εκπαιδευτή να είναι σε θέση να δίνει διαλέξεις, να οργανώνει διδασκαλία σε μικρές ομάδες, να μεταδίδει τεχνικές δεξιότητες, να διευκολύνει την εκμάθηση υποστηρίζοντας τον μαθητευόμενο με εποπτικά μέσα και να αξιολογεί τελικά την όλη προσπάθεια αξιοποιώντας ένα feedback από τους εκπαιδευόμενους. Η προσέγγιση στη διδασκαλία και ο τρόπος μετάδοσης της όποιας γνώσης πρέπει να διέπεται από την ηθική και να μεταδίδει το πάθος και τον ενθουσιασμό για νέα γνώση. Ως σωστός επαγγελματίας, ο εκπαιδευτής φροντίζει να διατηρείται επαρκής και επιστημονικά επίκαιρος.

Ο ιατρός-εκπαιδευτής έχει συγχρόνως πολλαπλούς ρόλους: μέντωρ, πρότυπο για μίμηση, προμηθευτής γνώσης, σχεδιαστής ενός προγράμματος εκπαίδευσης και πραγματοποίησής του, αξιολογητής. Κάποιοι ρόλοι απαιτούν μεγαλύτερη επαφή με τους εκπαιδευόμενους, ενώ κάποιοι ρόλοι μπορούν να λειτουργούν και εξ αποστάσεως. Επίσης κάποιοι ρόλοι χαρακτηρίζουν τον άριστο δάσκαλο, ενώ άλλοι τον άριστο κλινικό. Είναι αδύνατον ένας εκπαιδευτής να είναι άριστος σε όλα.

Οι ίδιοι οι εκπαιδευόμενοι είναι ίσως οι καλύτεροι κριτές για τις ικανότητες του εκπαιδευτή τους. Εκτιμάται η καλή προετοιμασία, η διάθεση χρόνου, η επιθυμία για διαδραστική συζήτηση, η θετική μετάδοση γνώσης (δηλαδή ότι αυτό που λέγεται, έχει τη σημασία του), ο σεβασμός και η αποφυγή ειρωνείας, το χιούμορ, η παραδοχή άγνοιας (ο καλός εκπαιδευτής θα πει «θα το κοιτάξω και θα σου πω»), η παραδοχή λάθους (ο καλός εκπαιδευτής θα πει «δεν το εξήγησα καλά» και όχι «δεν το κατάλαβες καλά»), η παραχώρηση πρωτοβουλίας ή η συμμετοχή σε ερευνητικό πρόγραμμα.

Φυσικά, οι εκπαιδευόμενοι έχουν και αυτοί υποχρεώσεις ανάλογες με το επίπεδο στο οποίο βρίσκονται. Μην ξεχνάμε ότι κατά κάποιον τρόπο όλοι είμαστε εκπαιδευόμενοι, καθώς πάντα υπάρχει κάποιος πιο έμπειρος. Έτσι, σε ένα νοσοκομείο κάθε ιατρός θα πρέπει να αναγνωρίζει τις ικανότητές του και να επιζητά τη βοήθεια και καθοδήγηση πιο έμπειρων συναδέλφων, με στόχο την ασφάλεια του ασθενή του. Το General Medical Council στις υποχρεώσεις του ιατρού που ανέφερα νωρίτερα, επιτάσσει: «Recognize and work within the limits of your competence» («αναγνωρίστε και εργαστείτε μέσα στα όρια της επάρκειάς σας»).

Ο σωστός εκπαιδευόμενος θέτει ένα προσωπικό πρόγραμμα εκπαίδευσης με στόχο τη διαρκή μάθηση και είναι επίσης πρόθυμος να μεταδίδει τη δική του εμπειρία σε νεότερους. Στο πιο κλασικό επίπεδο εκπαιδευόμενου οι υποχρεώσεις είναι πιο σαφείς: συνέπεια στην παρακολούθηση του εκπαιδευτικού προγράμματος, σεβασμός προς τον εκπαιδευτή, απουσία δισταγμού στη διατύπωση αποριών (ακόμα κι αν χρειασθεί ο εκπαιδευτής να επαναλάβει τα ίδια πράγματα πολλές φορές), επιζήτηση απαντήσεων και μελέτη για θέματα που προκύπτουν κατά τη διδασκαλία ή την κλινική πράξη, λήψη πρωτοβουλίας (αλλά υπό την καθοδήγηση και τη σύμφωνη γνώμη του επιβλέποντος). Επίσης, προθυμία για εργασία έστω και χωρίς ανταμοιβή. Πολλές φορές ο εκπαιδευτής βλέπει τον εκπαιδευόμενο σαν «φτηνά» εργατικά χέρια και αναθέτει κάποια «αγχαρεία» στο πλαίσιο μιας έρευνας, πρωτοκόλλου ή κλινικής πράξης. Πιστεύω ότι κάθε συμμετοχή σε οποιαδήποτε δραστηριότητα τελικά θα αποφέρει οφέλη, ακόμα κι αν δεν ανταμειφθεί άμεσα. Η ενεργός συμμετοχή είναι όντως μέσον μάθησης. Ο Βενιαμίν Φραγκλίνος (1706-1790) είχε πει: «Πες μου και θα ξεχάσω, δίδαξε με και θα θυμηθώ, κάνε με να συμμετέχω και θα μάθω».

Από τη σχέση εκπαιδευτή-εκπαιδευόμενου προκύπτουν οφέλη και για τους δύο, αρκεί να υπάρχουν οι παράγοντες που ευνοούν την καλή συνεργασία. Καθώς ο δάσκαλος και ο μαθητής είναι δύο ανεξάρτητα άτομα με ενδεχομένως διαφορετικό κοινωνικό, πολιτισμικό υπόβαθρο, η συνεργασία θα πρέπει να διέπεται από την αρχή του αμοιβαίου σεβασμού, την αποδοχή της διαφορετικής άποψης και την οροθέτηση των ρόλων στη συνεργασία.

Τα οφέλη που αποκομίζει ο εκπαιδευόμενος είναι ίσως αυτονόητα. Η γνώση που αποκτάται είναι προϊόν και της πείρας του εκπαιδευτή και έχει επίσης πρακτικό χαρακτήρα σε σχέση με την αμιγώς θεωρητική γνώση. Υπάρχει

προοδευτική ανεξαρτητοποίηση του ιατρού, με ένα αίσθημα ασφάλειας, καθώς αναλαμβάνονται περισσότερες ευθύνες, αλλά υπό επίβλεψη. Πάντοτε υπάρχουν ευκαιρίες κοινωνικής και επαγγελματικής δικτύωσης και, στους πιο νέους, ευκαιρίες έναρξης συμμετοχής σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Τα οφέλη για τον εκπαιδευτή-ιατρό δεν είναι λιγότερα. Αποκτά γνώσεις τόσο από την προετοιμασία για τη διδασκαλία, για να δώσει απαντήσεις σε αναπάντεχες απορίες του μαθητή, όσο και ακούγοντας την προηγούμενη εμπειρία του εκπαιδευόμενου. Η καθημερινή πρακτική βελτιώνεται διότι λόγω της διδασκαλίας ο φάκελος του ασθενή εξετάζεται λεπτομερώς και η κάθε απόφαση συζητείται υπό το πρίσμα των κατευθυντηρίων συστάσεων. Η αντι-

κειμενική εξέταση γίνεται πιο μεθοδικά. Οι εφαρμογές της πληροφορικής και της σύγχρονης τεχνολογίας σίγουρα μεταδίδονται από τους νεότερους στους παλαιότερους.

Τέλος, ανάλογα με τον χαρακτήρα του εκπαιδευτή η διδασκαλία προσφέρει χαρά, σε μερικούς λόγω ικανοποίησης από την πρόοδο του εκπαιδευομένου, ενώ σε άλλους λόγω ικανοποίησης του «εγώ» τους με την επίδειξη γνώσεων και δεξιοτήτων. Το σίγουρο, όμως, είναι πως η διδασκαλία αποφέρει γνώσεις τόσο στον εκπαιδευόμενο όσο και στον εκπαιδευτή.

Στην αρχική, λοιπόν, θέση που υποστηρίζει ότι ο εκπαιδευόμενος κατακτά την ιατρική γνώση μέσω του εκπαιδευτή, θα πρέπει να αναγνωρίσουμε ότι και ο εκπαιδευτής κατακτά την γνώση μέσω του εκπαιδευομένου.

ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

6th Combo Endocrinology International Course

28-30 Σεπτεμβρίου 2018

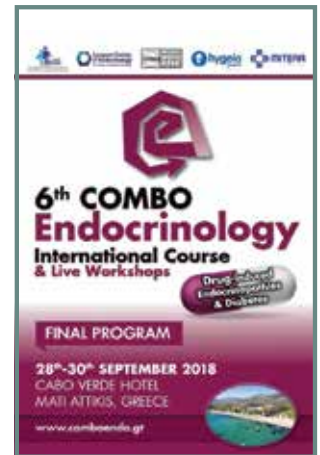
Από τις 28 έως τις 30 Σεπτεμβρίου 2018 στην Αθήνα, και συγκεκριμένα στο Μάτι, διεξήχθη για έκτη συνεχή χρονιά το COMBO Endocrinology - ένα διεθνές σεμινάριο που προσέλκυσε πάνω από 100 συμμετέχοντες από την Ευρώπη έως και τη Λατινική Αμερική.

Ο φετινός τίτλος του σεμιναρίου ήταν «Drug-induced Endocrinopathies & Diabetes» (Ενδοκρινοπάθειες και διαβήτης που προκαλούνται από φάρμακα). Το σεμινάριο, το οποίο διεξάγεται εξ ολοκλήρου στα αγγλικά, διοργανώνεται από τη Διευθύντρια Τμημάτων Ενδοκρινολογίας & Διαβήτη των Νοσοκομείων ΥΓΕΙΑ και ΜΗΤΕΡΑ, Καθηγήτρια Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη. Κάθε χρόνο συμμετέχουν απ' όλο τον κόσμο ειδικοί σε συγκεκριμένα πεδία της ενδοκρινολογίας, του μεταβολισμού και του σακχαρώδη διαβήτη, καθώς και επιστήμονες από διαφορετικά ιατρικά πεδία, με στόχο τη συνδυαστική προσέγγιση των περιστατικών υπό το πρίσμα διαφόρων ειδικοτήτων. Περισσότεροι από 25 ομιλητές και καθηγητές απ' όλο τον κόσμο μοιράστηκαν την πείρα τους σε σχεδόν κάθε τομέα κλινικής ενδοκρινολογίας.

Το ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του Σεμιναρίου είναι τα «workshops». Σε αυτά τα διαδραστικά φροντιστήρια, οι συμμετέχοντες έχουν ενεργό ρόλο, καθώς υπό την επίβλεψη και καθοδήγηση των υψηλού κύρους διδασκόντων, προετοιμάζονται και παρουσιάζουν οι ίδιοι περιστατικά ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και άλλες ενδοκρινοπάθειες, που σχετίζονται με τον μεταβολισμό, την υπόφυση, τον θυρεοειδή, τα επινεφρίδια, τα οστά και το αναπαραγωγικό σύστημα.

Φέτος, το θεωρητικό και πρακτικό μέρος του Σεμιναρίου είχε ως πυρήνα την επίδραση των φαρμάκων και τον ρόλο τους στον σακχαρώδη διαβήτη και τις ενδοκρινοπάθειες.

Η συμμετοχή των διδασκόντων και των διδασκομένων στις συζητήσεις και την ανταλλαγή απόψεων ήταν ιδιαίτερα εποικοδομητική. Έτσι, τα συγχρηματοδοτούμενα για την εκδήλωση αυτή, η οποία στηρίζεται από την Ευρωπαϊκή Ενδοκρινολογική Εταιρεία, την Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία και την Ελληνική Εταιρεία Παιδικής & Εφηβικής Ενδοκρινολογίας, μοιράζονται στους διοργανωτές, τον Όμιλο ΥΓΕΙΑ και όλους τους συμμετέχοντες. Το επόμενο σεμινάριο 7th COMBO Endocrinology έχει θέμα «Diabetes & Endocrine-related Cancer» (Ενδοκρινολογική Ογκολογία) και θα πραγματοποιηθεί από τις 27 έως τις 29 Σεπτεμβρίου 2019.



ΜΗΤΕΡΑ

14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών - Μαιευτών

4-7 Οκτωβρίου 2018

Το ΜΗΤΕΡΑ συμμετείχε στο 14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιών - Μαιευτών που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στο διάστημα 4-7 Οκτωβρίου 2018, παρουσιάζοντας μια συστηματική ανασκόπηση με θέμα «Η συμβολή του μητρικού θηλασμού στην επίπτωση εμφάνισης του καρκίνου του μαστού».

Η συμμετοχή των επαγγελματιών υγείας όλων των ειδικοτήτων ήταν μεγάλη και η παρουσίαση της εργασίας των εκπροσώπων του ΜΗΤΕΡΑ εισέπραξε πολύ θετικές κριτικές. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας, των γυναικών και των νέων μητέρων για τη συμβολή του μητρικού θηλασμού, στη μείωση του ποσοστού εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα της εργασίας είναι ενθαρρυντικά, αφού μέσα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, φαίνεται ότι για κάθε 12 μήνες μητρικού θηλασμού, το ποσοστό εμφάνισης

του καρκίνου του μαστού μειώνεται κατά 4,3%. Ο στόχος στο μέλλον είναι να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς με τους οποίους ο μητρικός θηλασμός συμβάλλει προστατευτικά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού.

Η εισήγηση της ομιλίας πραγματοποιήθηκε από την κ. Σοφία Δήμου, Μαία στο Εξωτερικό Ιατρείο Μητρικού Θηλασμού, ενώ τη συγγραφική ομάδα συμπληρώνουν η κ. Ασπηνία Μαρμάκου, Μαία Αναπληρώτρια Προϊσταμένη στην Αίθουσα Τοκετών, η κ. Ευανθία Κωνσταντάκη, Νοσηλεύτρια Προϊσταμένη Εκπαίδευσης, και η κ. Μαγδαληνή Σπανού, Μαία Υποδιευθύνουσα της Μαιευτικής Κλινικής.

ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

2η Ημερίδα Ρινοπλαστικής

20 Οκτωβρίου 2018

Η 2η Ημερίδα Ρινοπλαστικής πραγματοποιήθηκε στις 20 Οκτωβρίου 2018 στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» στο Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ, από το τμήμα Λειτουργικής & Επανορθωτικής Χειρουργικής Ρινός του ΜΗΤΕΡΑ και το Τμήμα Ενδοσκοπικής Χειρουργικής Παραρρινίων και Βάσης Κρανίου του ΥΓΕΙΑ. Προσκεκλημένοι ομιλητές ήταν ο Hesham Saleh, Αντιπρόεδρος της Ευρωπαϊκής Ακαδημίας Πλαστικής Χειρουργικής Πορώπου, Διευθυντής ΟΡΛ και Πλαστικός Χειρουργός προσώπου στο Λονδίνο, και ο Antonio Sousa Vieira, Διευθυντής Κλινικής ΟΡΛ Πλαστικής Χειρουργικής Προσώπου στο Porto. Στο συνέδριο παρουσιάστηκαν όλα τα σύγχρονα μέσα για την απεικόνιση της μύτης και την πρόβλεψη του αναμενόμενου αποτελέσματος, ο ρόλος του ρινικού διαφράγματος στη ρινοπλαστική, καθώς και υψηλού επιπέδου τεχνικές χειρισμού ακρορρινίου και ασυμμετρίας της μύτης με κλειστή ή ανοικτή προσέλαση.

Έγινε σαφής διάκριση της προβολής και της στροφής του ακρορρινίου και τη σημασία τους για την αισθητική του προσώπου, αλλά και τις τεχνικές εκείνες που μας επιτρέπουν να έχουμε τον έλεγχο των παραμέτρων αυτών. Επίσης, παρουσιάστηκε η βήμα προς βήμα προσέγγιση της διορθωτικής αποτυχημένης ρινοπλαστικής και video χειρουργικής επέμβασης αντίστοιχου επιλεγμένου περιστατικού.



ΜΗΤΕΡΑ

Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικής

27 Οκτωβρίου 2018

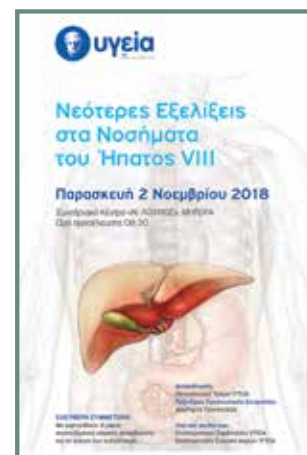
Στις 27 Οκτωβρίου του 2018 διεξήχθη με ιδιαίτερη επιτυχία για 13η συνεχή χρονιά η ετήσια Μετεκπαιδευτική Ημερίδα Παιδιατρικής του Παιδών ΜΗΤΕΡΑ στην Αίθλη του Ζαπτείου. Η ημερίδα οργανώθηκε από την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής του Πανεπιστημίου Αθηνών και Επιστημονική Διευθύντρια του Παιδών ΜΗΤΕΡΑ, κ. Ευαγγελία Λαγκώνα - Στάθη, και τους συνεργάτες της γιατρούς της Κλινικής, πάντα σε συνεργασία και με τη βοήθεια της Διοίκησης του ΜΗΤΕΡΑ. Στόχος της εκδήλωσης ήταν, όπως κάθε χρόνο, η ενημέρωση των παιδιών σε θέματα ιδιαίτερα σημαντικά και ενδιαφέροντα, σύμφωνα με τα πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα, των οποίων η γνώση είναι απαραίτητη για τη σωστή άσκηση της παιδιατρικής. Ομιλητές ήταν παιδίατροι της κλινικής και ιατροί διαφόρων υποειδικοτήτων, με βαθιά γνώση και πείρα του αντικειμένου τους.

ΥΓΕΙΑ

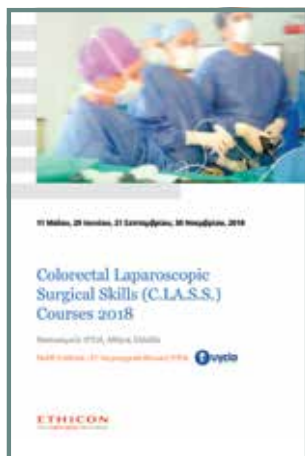
Νεότερες Εξελίξεις στα Νοσήματα του Ήπατος VIII

2 Νοεμβρίου 2018

Στις 2 Νοεμβρίου 2018 πραγματοποιήθηκε στο Αμφιθέατρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ η όγδοη Ημερίδα για τις «Νεότερες Εξελίξεις στα Νοσήματα του Ήπατος», που διοργανώνεται κάθε χρόνο από το Ηπατολογικό Τμήμα του ΥΓΕΙΑ, με Πρόεδρο της Οργανωτικής Επιτροπής τον Επίκουρο Καθηγητή, Δημήτρη Τσαντούλα. Ειδικό ομιλητές ανέπτυξαν τα ακόλουθα θέματα: Οξεία ηπατική ανεπάρκεια (Σ. Ντουράκης), Χρονία ηπατίτιδα C για τον μη ειδικό (Ι. Κοσκίνης), Ηπατίτιδα E (Δ. Τσαντούλας), Πρωτοπαθής χολική χολαγγειίτιδα (Ε. Ρηγοπούλου - Δ. Τσαντούλας) και Μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος (Δ. Τσαντούλας, Α. Πέρπερας, Ε. Διαμάντη-Κανδαράκη, Χ. Ζούπας, Ε. Παπαδάκης, Χ. Παπής, Δ. Κουντουράς). Στη συζήτηση στρογγυλού τραπεζιού γι' αυτό το τόσο συχνό ηπατικό νόσημα παρουσιάστηκαν το κλινικό φάσμα, η επιδημιολογική και διαγνωστική μεθοδολογία, οι παθογενετικοί μηχανισμοί (μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης, ενδοκρινικοί παράγοντες, π.χ. θυροειδικές ορμόνες, ορμόνες του φύλου, γαστρεντε-



ρολογικές ορμόνες, μικροβίωμα του εντέρου). Ιδιαίτερα συζητήθηκαν οι θεραπευτικές δυνατότητες με φαρμακευτικές ουσίες που είτε υπάρχουν είτε βρίσκονται υπό μελέτη και η σημαντική συμβολή της απώλειας βάρους με δίαιτα, άσκηση ή βαριατρική χειρουργική.



ΥΓΕΙΑ

4ος Κύκλος Σεμιναρίων Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών 30 Νοεμβρίου 2018

Η ΣΤ' Χειρουργική Κλινική ΥΓΕΙΑ διοργανώνει κάθε χρόνο Σεμινάρια Λαπαροσκοπικών Κολεκτομών / CLASS (Colorectal Laparoscopic Surgical Skills) με στόχο, μετά την ολοκλήρωση της κλινικής εκπαίδευσης στις λαπαροσκοπικές κολεκτομές, οι συμμετέχοντες χειρουργοί να είναι σε θέση να γνωρίζουν τις παραμέτρους που μεγιστοποιούν τα αποτελέσματα των επεμβάσεων στο παχύ έντερο και το ορθό, να αξιολογούν τις νέες μεθόδους της ελάχιστα επεμβατικής χειρουργικής του παχέος εντέρου, να γνωρίζουν τις νέες εξελίξεις στον ορθοκολικό καρκίνο, τις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου και την οξεία εκκολπωματίτιδα. Επιπρόσθετα, θα έχουν αποκτήσει επαρκή πείρα ώστε να μπορούν να διαπεραιώσουν λαπαροσκοπικές κολεκτομές και να αξιολογήσουν τις αποκτηθείσες ικανότητές τους μέσω των προσομοιωτών.

Διενεργούνται 4 κύκλοι των 2 ημερών έκαστος. Την πρώτη ημέρα γίνονται ομιλίες στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του ΜΗΤΕΡΑ, ενώ προβάλλονται live εγχειρήσεις από τα χειρουργεία του ΥΓΕΙΑ. Η πρακτική εκπαίδευση σε ζωικά πρότυπα στο πειραματικό χειρουργείο πραγματοποιείται στο Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ). Οι συμμετέχοντες έχουν τη δυνατότητα να αποκτήσουν τη βασισμένη σε αποδείξεις γνώση για τη διάγνωση και τη θεραπεία των παθήσεων, που διαρκώς αντιμετωπίζονται στην άσκηση της ορθοκολικής χειρουργικής. Στον τέταρτο κύκλο των σεμιναρίων τα θέματα που συζητήθηκαν ήταν η μεταστατική νόσος και η τοπική υποτροπή.

ΜΗΤΕΡΑ

Διεθνές Συνέδριο για τη δωρεά Οργάνων και Μεταμοσχεύσεων 6-7 Δεκεμβρίου 2018

Το Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ, με υψηλό αίσθημα ευθύνης και κοινωνικής ευαισθησίας, διοργάνωσε διεθνές συνέδριο για την Δωρεά Οργάνων και Μεταμοσχεύσεων, στο Μουσείο της Ακρόπολης, στις 6 και 7 Δεκεμβρίου 2018. Διοργανωτής του συνεδρίου ήταν η Α' Παθολογική Κλινική του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ με συνδιοργανωτή τον Ιατρικό Σύλλογο Αθηνών. Σκοπός του συνεδρίου ήταν η συντονισμένη προσπάθεια ανάδειξης σύγχρονων μεθόδων και βέλτιστων πρακτικών που οδηγούν στην εφαρμογή ενός άρτιου συστήματος δωρεάς οργάνων και μεταμοσχεύσεων. Το ιδιαίτερο πλεονέκτημα του συνεδρίου ήταν η πανελλαδική συμμετοχή ιατρών και η εκπροσώπηση από ευρωπαϊκές χώρες όπως η Πορτογαλία, η Κροατία, η Ολλανδία και η Ιταλία, οι οποίες έχουν αναπτύξει επιτυχή προγράμματα.

Το συνέδριο τέλεσε υπό την αιγίδα του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης, του Εθνικού Οργανισμού Μεταμοσχεύσεων (ΕΟΜ), του Πανελληνίου Ιατρικού Συλλόγου και της Ελληνικής Εταιρείας Μεταμοσχεύσεων.

Σύμφωνα με στοιχεία του ΕΟΜ, η Ελλάδα είναι η τελευταία χώρα στην Ευρώπη και στις δέκα τελευταίες χώρες του δυτικού κόσμου στον τομέα των μεταμοσχεύσεων.

Ενδεικτικά, το 2016 πραγματοποιήθηκαν στη χώρα μας μόνο 151 μεταμοσχεύσεις, όταν σε ευρωπαϊκές χώρες πληθυσμιακά συγκρίσιμες, όπως το Βέλγιο και η Πορτογαλία, οι μεταμοσχεύσεις ανήλθαν σε 1.032 και 846 αντίστοιχα.

Η Πρόεδρος της Οργανωτικής Επιτροπής και Διευθύντρια της Α' Παθολογικής Κλινικής του ΜΗΤΕΡΑ, κ. Ελευθερία Κρικέλη, δήλωσε χαρακτηριστικά: «Ο Όμιλος ΥΓΕΙΑ είναι ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένος σε ιατρο-κοινωνικά θέματα, όπως η δωρεά οργάνων και μεταμοσχεύσεων. Έμπρακτη απόδειξη είναι η αμέριστη υποστήριξη του όλου εγχειρήματος. Ελπίζω ότι το συνέδριο αυτό θα αποτελέσει τον καταλύτη για την προβολή και τη διάδοση πρόσφορων και δοκιμασμένων μεθοδολογιών που θα οδηγήσουν στην αναβάθμιση και βελτίωση του συστήματος των μεταμοσχεύσεων της χώρας μας, σε στάθμη υψηλών προδιαγραφών, σύμφωνα με τα διεθνή πρότυπα».



ΥΓΕΙΑ

10η Ιατρονοσηλευτική Συνεργασία με τίτλο «Προαγωγή της υγείας μέσω της εκπαίδευσης ασθενών»

14 Δεκεμβρίου 2018

Στις 14 Δεκεμβρίου 2018 διοργανώθηκε η 10η Ιατρονοσηλευτική Συνεργασία με τίτλο «Η προαγωγή της υγείας μέσω της εκπαίδευσης ασθενών». Την εκδήλωση χαιρέτισαν ο Πρόεδρος του Επιστημονικού Συμβουλίου του ΥΓΕΙΑ, κ. Γεώργιος Ζαχαρόπουλος, η Διευθύντρια της Νοσηλευτικής Διεύθυνσης του ΥΓΕΙΑ, κ. Αικατερίνη Πανουτοπούλου, και η Διευθύντρια Ιατρικής Υπηρεσίας, κ. Ευφημία Βρακίδου. Οι ομιλητές της ημερίδας, κ. Ευανθία Διαμάντη-Κανδαράκη, κ. Κωνσταντίνος Μαυραντώνης, κ. Ευλαμπία Δημητριάδου και κ. Σταυρούλα Οικονόμου, περιέγραψαν τη σημασία της εκπαίδευσης ασθενών, έθεσαν προβληματισμούς και έδωσαν παραδείγματα της σε διαφορετικά κλινικά πλαίσια. Επίσης, αναπτύχθηκε διεξοδικά από την κ. Ασίκη, Διευθύντρια Ποιότητας ΥΓΕΙΑ, η σύγχρονη διεθνής πρακτική στην εκπαίδευση ασθενών σε ένα ποιοτικό περιβάλλον παροχής υπηρεσιών υγείας.



ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

Σακχαρώδης Διαβήτης και Οικογένεια

15 Δεκεμβρίου 2018

Το Σάββατο 15/12/2018 πραγματοποιήθηκε με ελεύθερη είσοδο στο Συνεδριακό Κέντρο «Ν. Λούρος» του Νοσοκομείου ΜΗΤΕΡΑ επιστημονική ημερίδα με τίτλο «Σακχαρώδης Διαβήτης και Οικογένεια». Την ημερίδα διοργάνωσε ο Όμιλος ΥΓΕΙΑ με στόχο να ενημερωθούν όσοι ενδιαφέρονται σχετικά με τη διαχείριση του διαβήτη και τον ρόλο της οικογένειας, προκειμένου να βοηθήσουν και να βοηθηθούν. Ο σακχαρώδης διαβήτης αποτελεί μία από τις μεγαλύτερες προκλήσεις της δημόσιας υγείας του 21ου αιώνα και, κατά συνέπεια, μεγεθύνεται και ο ρόλος της οικογένειας στη διαχείριση της νόσου. Στη θεματολογία της ημερίδας, κεντρική θέση είχαν αφενός η συστηματική προσέγγιση του ασθενούς με διαβήτη στο πλαίσιο του οικογενειακού περιβάλλοντος - από την αντισύλληψη και τον οικογενειακό προγραμματισμό έως την κύηση και τον τοκετό- αφετέρου η ανάδειξη της σημασίας της οικογένειας και των παρεμβάσεών της, τόσο για τα ενήλικα μέλη της όσο και για τα παιδιά. Ειδικό και πεπειραμένο ιατροί, ενδοκρινολόγοι, παιδίατροι, παθολόγοι, γυναικολόγοι, καθώς και διατροφολόγοι, παρουσίασαν θέματα για την άσκηση, τη διατροφή, τα συνοδά νοσήματα, τις

εξελίξεις στην τεχνολογία και τη θεραπευτική αντιμετώπιση του διαβήτη σε όλες τις ηλικίες ασθενών, που συνυπάρχουν πολλές φορές μέσα στην ίδια οικογένεια, εστιάζοντας στις εξειδικευμένες ανάγκες αυτών των ασθενών. Σημαντικά ήταν τα συμπεράσματα της ημερίδας, καθώς ήταν ξεκάθαρο απ' όλους ότι η σωστή και πολύπλευρη φροντίδα των ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη, μέσα από τη συνεργασία της οικογένειας και της επιστημονικής ομάδας, διασφαλίζει μια καλή ποιότητα ζωής, ενώ ιδιαίτερη μνεία δόθηκε στο σακχαρώδη διαβήτη κύησης και στην έναρξη λειτουργίας του εξειδικευμένου Ιατρείου Πρόληψης Σακχαρώδη Διαβήτη και Διαβήτη Κύησης στο Νοσοκομείο ΜΗΤΕΡΑ. Η πολυετής πείρα, οι εξειδικευμένες γνώσεις της πολυεπιστημονικής ομάδας σε συνδυασμό με την τεχνολογία αιχμής που διαθέτει το ΜΗΤΕΡΑ και, κυρίως, η εμπιστοσύνη εκατοντάδων γυναικών μέχρι τώρα, οδήγησαν στη δημιουργία ενός οργανωμένου ιατρείου, με στόχο την παροχή εξατομικευμένων και στοχευμένων υπηρεσιών υγείας για τον διαβήτη σε αυτή την πληθυσμιακή ομάδα.

ΜΗΤΕΡΑ

5η Ημερίδα Παιδιατρικής Ογκολογίας

19 Ιανουαρίου 2019

Στις 19 Ιανουαρίου 2019 πραγματοποιήθηκε η 5η ημερίδα που διοργανώθηκε από την Ογκολογική Κλινική Παιδιών και Εφήβων του Παιδων ΜΗΤΕΡΑ. Κατά τη διάρκεια της ημερίδας συζητήθηκαν ποικίλα θέματα σχετικά με το αντικείμενο της παιδιατρικής ογκολογίας. Με τη συμμετοχή συναδέλφων και συνεργατών από το Νοσοκομείο, αλλά και από τα Ογκολογικά Τμήματα της Αθήνας παρουσιάστηκαν σημαντικά θέματα που ενδιαφέρουν τον γενικό γιατρό, τον παιδίατρο, τον ακτινολόγο, τον παιδοχειρουργό, αλλά και τον εκπαιδευ-

μένο ή εκπαιδευόμενο παιδίατρο ογκολόγο. Επιπλέον, στην ημερίδα συμμετείχαν δυο κορυφαίοι επιστήμονες από το εξωτερικό, από την Αμερική ο λοιμωξιολόγος με εξειδίκευση στα παιδιά με καρκίνο Theoklis Zaoutis και ο παιδίατρος-ογκολόγος Holger Lode, με εξειδίκευση στο νευροβλάστωμα και στην ανοσοθεραπεία. Στη διάρκεια των επτά περίπου ωρών της ημερίδας, συζητήθηκαν ποικίλα κλασικά, αλλά και επίκαιρα θέματα όπως λοιμώξεις, λεμφώματα και αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο, νευροβλάστωμα και σύγχρονοι τρόποι θεραπείας, όγκοι γονάδων, διατήρηση γονιμότητας και τοξικότητα από τους νεφρούς και θεραπείες «ακριβείας» (personalized pediatric oncology). Υπήρξε επίσης παρουσίαση των κοινωνικών παροχών που μπορεί να διεκδικήσει η οικογένεια για το παιδί που πάσχει και αναφορά στο τραύμα των παιδιών που δεν είναι συνήθως ορατό. Κατά τη διάρκεια της ημερίδας, μέλη από το «Όραμα ελπίδας» ενημέρωναν τους συνέδρους για τη δωρεά αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και κατέγραψαν εθελοντές δότες. Η ημερίδα ολοκληρώθηκε με παρουσίαση από την παιδαγωγό της έκφρασης των συναισθημάτων των παιδιών μέσα από τα χρώματα του ουράνιου τόξου και με την παρουσία ιαθέντος ασθενούς μας που μας προέτρεψε «Τόλμησε να ζήσεις». Τα θέματα, οι ομιλητές, η προσφορά γνώσεων και η διοργάνωση εν γένει αξιολογήθηκαν από τους 215 και πλέον συνέδρους από πολύ καλά έως άριστα σε ποσοστό άνω του 80%.



ΥΓΕΙΑ - ΜΗΤΕΡΑ

5ο Workshop Ενδοσκοπικής Χειρουργικής Παρρηνίων και Βάσης Κρανίου

26 Ιανουαρίου 2019

Το 5ο Workshop Ενδοσκοπικής Χειρουργικής Παρρηνίων και Βάσης Κρανίου έγινε στο ΜΗΤΕΡΑ το Σάββατο 26 Ιανουαρίου από το Τμήμα Ενδοσκοπικής Χειρουργικής και στέφθηκε για ακόμα μία φορά από επιτυχία, τόσο με ποσοτικά (υπερπλήρεις αμφιθέατρο) όσο και κυρίως ποιοτικά κριτήρια. Το Workshop προλόγισαν και τίμησαν με την παρουσία τους ο κ. Ιωάννης Ανδρέου, Διευθυντής Απεικονιστικών Τμημάτων ΥΓΕΙΑ-ΜΗΤΕΡΑ, καθώς και ο κ. Μαυραντώνης, Διευθυντής ΣΤ' Χειρουργικής Κλινικής και εκπρόσωπος του Επιστημονικού Συμβουλίου, που τόνισαν τη σημασία της καινοτομίας στην χειρουργική. Το συνέδριο ξεκίνησε με τη ζωντανή μετάδοση επέμβασης ενδοσκοπικής αποκατάστασης μνιγγοκήλης με εγκεφαλονωτιαία ρινόρροια από τον Διευθυντή του Κέντρου, κ. Χρίστο Γεωργάλα FRCS (ORL-HNS). Ήταν ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο

περιστατικό και τόσο η χειρουργική τεχνική όσο και οι ενδείξεις ήταν σημαντική ευκαιρία για συζήτηση και απαντήσεις στις απορίες των συμμετεχόντων. Στο Workshop συμμετείχαν διακεκριμένοι Έλληνες συνάδελφοι, καθώς και ένας εξαιρετικός ρινολόγος και χειρουργός βάσης κρανίου, ο Καθηγητής Cem Meco από το Πανεπιστήμιο της Άγκυρας και πρόεδρος της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας ΩΡΛ Εταιριών. Τηρήθηκε και κρατήθηκε ενός λεπτού σιγή προς τιμήν του Professor Heinz Stammberger, πρωτοπόρου της ενδοσκοπικής χειρουργικής. Το Workshop έκλεισε με συζήτηση και παρουσίαση διχογνωμιών από τα μεγάλα κρατικά νοσοκομεία της Αθήνας και της Κύπρου.

ΥΓΕΙΑ

3rd Athens Shoulder Course

7-9 Φεβρουαρίου 2019

Η Γ' Ορθοπαιδική Κλινική του Νοσοκομείου ΥΓΕΙΑ, σε συνεργασία με την Ιταλική Αρθροσκοπική Εταιρεία (Societa Italiana di Artroscofia) και τη Γαλλική Αρθροσκοπική Εταιρεία (Société Francophone d' Arthroscopie) διοργάνωσε το 3ο Athens Shoulder Course, το οποίο έλαβε χώρα από τις 7 έως τις 9 Φεβρουαρίου 2019 στην Αθήνα. Βασικός στόχος του Σεμιναρίου ήταν η ενημέρωση, η ανταλλαγή απόψεων και η εκπαίδευση Ελλήνων και ξένων ορθοπαιδικών με εξειδίκευση στη χειρουργική του ώμου πάνω στις σύγχρονες μεθόδους. Το Σεμινάριο περιλάμβανε ενδιαφέρουσες διαλέξεις από διακεκριμένους Έλληνες, Ευρωπαίους και Αμερικάνους χειρουργούς ώμου, αναφορικά με όλα τα θέματα που απασχολούν σήμερα τους χειρουργούς του ώμου. Παράλληλα, έγινε ζωντανή αναμετάδοση χειρουργείων για την αποτύπωση των δυσκολιών και την αντιμετώπισή τους, σε πραγματικό χρόνο. Επιπλέον, υπήρχε και τμήμα για εκπαίδευση σε πτωματικά

παρασκευάσματα στις πιο σύγχρονες αρθροσκοπικές και ανοικτές τεχνικές. Η καινοτομία φέτος ήταν το Ξεχωριστό κομμάτι του Συνεδρίου, ειδικά διαμορφωμένο για φυσιοθεραπευτές και στην αλληλεπίδραση με τους ορθοπαιδικούς, με σκοπό την ανταλλαγή απόψεων πάνω στην καθημερινή πρακτική και στα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς και την καλύτερη συνεργασία στην καθημερινή πράξη. Το θεωρητικό μέρος του σεμιναρίου πραγματοποιήθηκε στο Ξενοδοχείο «Royal Olympic», ενώ το πρακτικό μέρος στο εργαστήριο Ανατομίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Τα παραπάνω χαρακτηριστικά, η μεγάλη διεθνής συμμετοχή και η ατμόσφαιρα μεταξύ των προσκεκλημένων και των Συμμετεχόντων έχουν αναγάγει το Athens Shoulder Course σε ένα από τα πληρέστερα και πιο επιτυχημένα σεμινάρια χειρουργικής ώμου στην Ευρώπη. Το θεωρητικό μέρος παρακολούθησαν συνολικά 363 συμμετέχοντες από 30 χώρες και το πρακτικό μέρος 72 συμμετέχοντες, εκ των οποίων οι 44 ήταν από το Εξωτερικό. Το συνέδριο διοργανώνεται υπό την αιγίδα πολύ μεγάλων διεθνών οργανισμών, όπως οι: International Society of Arthroscopy (ISAKOS), Knee Surgery and Orthopaedic Sports Medicine, European Society of Sports Traumatology (ESSKA), Knee Surgery & Arthroscopy, αλλά και ελληνικών, όπως η Ελληνική Εταιρεία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ) και η Ελληνική Αρθροσκοπική Εταιρεία (ΕΑΕ). Ο Πρόεδρος του Athens Shoulder Course, κ. Εμμανουήλ Αντωνογιαννάκης, Ορθοπαιδικός, Διευθυντής της Γ' Ορθοπαιδικής Κλινικής του ΥΓΕΙΑ, σχολίασε: «Είμαστε ιδιαίτερα υπερήφανοι καθώς το Athens Shoulder Course έχει καθιερωθεί ως ένα από τα πιο επιτυχημένα ιατρικά σεμινάρια με εξειδίκευση στη χειρουργική του ώμου σε όλη την Ευρώπη. Η μεγάλη προσέλευση, το ενδιαφέρον των συμμετεχόντων, το πολύ υψηλό επίπεδο των διαλέξεων και η παρουσία μερικών εκ των κορυφαίων χειρουργών ώμου, το πιστοποιεί. Στόχος μας είναι να συνεχίσουμε να μοιραζόμαστε την πείρα και τις αγωνίες μας με τους ανά τον κόσμο συναδέλφους μας και να μεταφέρουμε τις γνώσεις μας στους νεότερους».



ΜΗΤΕΡΑ

6η Ημερίδα Παιδοακτινολογίας

9 Φεβρουαρίου 2019

Στις 9/2/2019 πραγματοποιήθηκε με επιτυχία η 6η Ημερίδα Παιδοακτινολογίας του ΜΗΤΕΡΑ με θέμα «Παιδοακτινολογία κατά Συστήματα III». Στην Ημερίδα συμμετείχαν ομιλητές με υψηλό επιστημονικό επίπεδο, εξειδικευμένοι στον τομέα της Παιδοακτινολογίας από το Τμήμα Παιδιατρικής Ακτινολογίας του ΜΗΤΕΡΑ, αλλά και από τα Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία των Ιωαννίνων και της Κρήτης, καθώς και από το Παιδιατρικό Νοσοκομείο Great Ormond Street Hospital του Λονδίνου, με διεθνή επιστημονική δράση στον τομέα της παιδοακτινολογίας. Οι ακτινολόγοι, συνδυαστικά με παιδιάτρους και ιατρούς παιδιατρικών ειδικοτήτων, ανέλυσαν και σχολίασαν θέματα με έμφαση στους όγκους του οπίσθιου κρανιακού βόθρου, στην απεικόνιση των οφθαλμικών κόγχων και του τραχήλου, των παιδιών με γρίπη και κατάποση ξένου σώματος. Αφιερώθηκε Ξεχωριστή ενότητα σε θέματα ακτινοπροστασίας και ασφάλειας στην απεικόνιση των παιδιών με εισηγήσεις από τεχνολόγο ακτινολόγο και ακτινοφυσικό, ενώ παρουσιάστηκε η φυσιολογική ακτινοανατομία του παιδιατρικού

θώρακα. Τέλος, η Ημερίδα ολοκληρώθηκε με τις εισηγήσεις προσκεκλημένων ομιλητών διεθνούς εμβέλειας (παιδοακτινολόγου από το Great Ormond Street Hospital του Λονδίνου και καθηγήτριας ΕΜΠ) σχετικά με το μέλλον της παιδιατρικής ακτινολογίας, αλλά και την εισαγωγή της τεχνητής νοημοσύνης (Artificial Intelligence). Κατά τη διάρκεια της ημερίδας, η διοργάνωση της οποίας κρίθηκε άριστη, αναφέρθηκαν νέες τεχνικές απεικόνισης, με έμφαση σε μελλοντικές εφαρμογές, και περιεγράφηκαν οι νεότερες κατευθυντήριες οδηγίες στην απεικόνιση των αντίστοιχων παιδιατρικών συστημάτων, ενώ τονίστηκε η αναγκαιότητα και η αξία της Ξεχωριστής και ιδιαίτερης υποειδικότητας της παιδιατρικής ακτινολογίας. Παράλληλα, έγινε σαφές μέσω της ανταλλαγής απόψεων ότι η ομαδική προσέγγιση και συνεργασία των παιδοακτινολόγων και των κλινικών παιδιατρικών ειδικοτήτων αποτελεί θεμελιώδη λίθο για την καλύτερη αντιμετώπιση των παιδιατρικών προβλημάτων και για την υψηλού επιπέδου παροχή υπηρεσιών υγείας στους μικρούς ασθενείς. Η 6η Ημερίδα Παιδοακτινολογίας του ΜΗΤΕΡΑ τελούσε υπό την αιγίδα της Ελληνικής Ακτινολογικής Εταιρείας και με την έγκριση του Ιατρικού Συλλόγου Αθηνών, η παρακολούθηση επικυρώθηκε με τέσσερα μόρια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης. Σε όλη τη διάρκειά της υπήρχε ένθερμη συμμετοχή και ενδιαφέρον από το ακροατήριο με επιστημονική συζήτηση ανταλλαγής απόψεων μετά το πέρας της κάθε ενότητας.

Η τεχνολογία στα χέρια του γιατρού για εξατομικευμένη αντιμετώπιση του καρκίνου.



Watson for Oncology

Ο Όμιλος ΥΓΕΙΑ καλωσορίζει τη νέα πλατφόρμα της IBM.

Το Watson for Oncology είναι ένα σύγχρονο συμβουλευτικό εργαλείο στο οποίο οι γιατροί μπορούν να εισάγουν το ιατρικό ιστορικό του ασθενή τους και να αξιοποιήσουν ιατρικές πληροφορίες, ανακοινώσεις και δημοσιεύσεις από όλο τον κόσμο σε θέματα καρκίνου, προκειμένου να βοηθηθούν ώστε να καταλήξουν σε ένα εξατομικευμένο πλάνο θεραπείας.

Άλλη μία καινοτομία της τεχνολογίας και της επιστήμης, έρχεται στον Όμιλο ΥΓΕΙΑ.