



**ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ
ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

Επιτροπή Σύνταξης:

Σ. Αγγελάκη, Χ. Ανδρεάδης, Γ. Αραβαντινός, Δ. Δαλιάνη, Α. Καραμπεάζης,
Ι. Μούντζιος, Ι. Μπουκοβίνας, Γ. Πενθερουδάκης, Κ. Κουτσούκος

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΡΗΤΡΑ ΑΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ	5
ΚΩΔΙΚΑΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΕΟΠΕ	6
ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ	8
1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	10
Α. ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΣΤΑΔΙΑ Ι-ΙΙΙ).....	10
Β. ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού και τοπικά προχωρημένος καρκίνος)	17
Γ. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	18
2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ.....	30
Α. ΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (αμέσως μετά ή πριν την αρχική χειρουργική επέμβαση)	30
Β. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ.....	31
3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	37
Α. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	37
Β. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	40
4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ	43
Α. ΣΤΑΔΙΑ Ι-ΙΙΑ	43
Β. ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΒ-ΙΙΙΑ.....	44
Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	44
5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	49
Α. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΚΠ)	49
Β. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ.....	54
6. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ	79
7. ΘΥΜΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ	84
Α. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ	84
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ	84
Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ.....	85
8. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ	87
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ & ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ.....	87
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	98
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	110
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ	116
ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ.....	120
ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS, GEP-NET)	124
ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	126
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	130
ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	148
9. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ.....	152
10. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ.....	160
11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ	170
12. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ	180
Α. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ	181
Β. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ	183
13. ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ	188
Α. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	188
Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	189
14. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ	194
Α. ΓΕΝΙΚΑ.....	194
Β. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ	197
Γ. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST)	198
Δ. ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ.....	200
Ε. ΔΕΣΜΟΕΙΔΗΣ ΟΓΚΟΣ (ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ)	200
15. ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ	206

A. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	206
B. ΥΠΟΤΡΟΠΗ (ΤΟΠΙΚΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ).....	208
16. ΣΑΡΚΩΜΑ EWING.....	211
A. ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	211
B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ.....	212
17. ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	215
A. LOW-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ LOW-GRADE ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑΤΑ.....	215
B. HIGH-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ (WHO grade III: Αναπλαστικό αστροκύττωμα και WHO grade IV: Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα).....	215
Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ	216
18. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.....	221
ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ.....	221
19. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ.....	229
A. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ.....	229
B. ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ	231
Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ.....	233
20. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ	239
21. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ.....	243
A. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ	243
B. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	245
22. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ	248
ΧΡΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (CSFs).....	248
ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ESMO ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (Π.Δ.Ε.) ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ	254
ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ.....	260
ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ	266
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	271
ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ	271

ΡΗΤΡΑ ΑΠΟΠΟΙΗΣΗΣ ΕΥΘΥΝΗΣ

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

ΚΩΔΙΚΑΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΕΟΠΕ

Το Δ.Σ. της ΕΟΠΕ στη Συνεδρίασή του στις 16/10/2015 έλαβε την απόφαση να θεσπίσει τον κάτωθι Κώδικα Δεοντολογίας μεταξύ των μελών της ΕΟΠΕ χρησιμοποιώντας ως βάση τον Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας (ν.3418/2005). Γνώμονας για τη δημιουργία του στάθηκε η προαίρεση του ΔΣ να απευθύνει στη συνείδηση της ΕΟΠΕ ένα κείμενο με γενικές αρχές που αφορούν σε ηθικά αποδεκτές πράξεις και συμπεριφορές. Σκοπός είναι η υιοθέτησή του από τα μέλη της ΕΟΠΕ για την ενίσχυση του κλίματος εμπιστοσύνης μεταξύ τους ούτως ώστε να διασφαλιστεί έτσι η επιλογή της καταλληλότερης, κατά περίπτωση, επίλυσης θεμάτων που τυχόν προκύπτουν μέσα από την καθημερινή πρακτική άσκηση της ειδικότητας της Παθολογικής Ογκολογίας.

ΑΛΛΑΓΗ ΘΕΡΑΠΟΝΤΟΣ ΙΑΤΡΟΥ:

ΚΩΔΙΚΑΣ ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑΣ ΜΕΤΑΞΥ ΤΩΝ ΜΕΛΩΝ ΤΗΣ ΕΟΠΕ

- Αποτελεί βασική αρχή της Ιατρικής Δεοντολογίας, η οποία θεσπίζεται και στο ν.3418/2005 (Κώδικας Ιατρικής Δεοντολογίας) και πάγια θέση της ΕΟΠΕ ότι σε περίπτωση που κάποιος ασθενής για προσωπικούς λόγους επιθυμεί αλλαγή νοσηλευτικού ιδρύματος ή/και θεράποντος ιατρού, θα πρέπει για λόγους τόσο ιατρικούς όσο και δεοντολογικούς να υπάρχει γραπτή επικοινωνία των ογκολογικών τμημάτων και των θεραπόντων ιατρών. Κάθε συνάδελφος θεράπων Ιατρός είναι υποχρεωμένος να παρέχει, μετά από διατύπωση του σχετικού αιτήματος (προφορικού ή γραπτού) από τον/την ασθενή, το συντομότερο δυνατό, (το αργότερο εντός μία εβδομάδας από τη διατύπωση του αιτήματος), ΠΛΗΡΕΣ ΙΑΤΡΙΚΟ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ (Referral Letter) με επαρκές ιστορικό της ασθένειας και των θεραπευτικών χειρισμών που έχουν προηγηθεί. Το ενημερωτικό αυτό πρέπει να περιέχει όλες τις σημαντικές πληροφορίες για τον ασθενή (σκεπτικό αποφάσεων, θεραπευτικοί χειρισμοί με φάρμακα και δόσεις, ανταπόκριση και τοξικότητα) και πρέπει να μη παραλείπει όποια άλλη σημαντική πληροφορία (τυχόν αλλεργίες, τοξικότητα, ιδιαιτερότητες του ασθενούς). (άρθρο 14 παρ.8 του ν.3418/2005).
- Κάθε συνάδελφος από τον οποίον ζητείται από ασθενή ο οποίος παρακολουθείται από άλλον συνάδελφο δεύτερη γνώμη ή να αναλάβει τη συνέχιση της παρακολούθησής του, θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα επιφυλακτικός και ενδεχόμενα να αρνείται να εκφέρει άποψη και μάλιστα να αναλάβει ασθενή, ο οποίος δεν προσκομίζει το προαναφερόμενο ΠΛΗΡΕΣ ΙΑΤΡΙΚΟ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ (Referral Letter). Θα πρέπει, όμως, να δέχεται κατά προτεραιότητα για δεύτερη φορά τον ασθενή και εφόσον χρειάζεται να αναλάβει το χειρισμό της νόσου του ασθενούς, μόλις του το προσκομίσει.(άρθρο 21 παρ.3 ν.3418/2005).

- Αυτός ο δεοντολογικός τρόπος είναι αυτονόητα τόσο προς όφελος των ίδιων των ασθενών, όσο και των ίδιων των γιατρών.
- Αποτελεί πάγια θέση της ΕΟΠΕ ότι οι συνάδελφοι Παθολόγοι Ογκολόγοι μέλη της ΕΟΠΕ οφείλουν να συνταγογραφούν αντικαρκινικές θεραπείες με κριτήριο τις εγκεκριμένες θεραπείες για κάθε νόσημα, όπως επίσης και τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχει συντάξει η ΕΟΠΕ, οι οποίες έχουν γνωστοποιηθεί σε όλα τα μέλη της και έχουν υιοθετηθεί επίσημα από τον ΕΟΦ. Η χρήση σχήματος θεραπείας που δεν εμπίπτει σε κάποια από τις παραπάνω κατηγορίες, απαιτεί την έγκριση της αρμόδιας επιτροπής του ΕΟΦ.
- Άλλωστε μια τέτοια τακτική θα εθεωρείτο πράξη αθέμιτου ανταγωνισμού προς τους συναδέλφους, όπως προκύπτει από τη διάταξη του α. 21 παρ.2 εδάφιο β, του Κώδικα Ιατρικής Δεοντολογίας και θα μπορούσε να προκαλέσει την «προσφυγή συναδέλφου στα αρμόδια επαγγελματικά και ελεγκτικά όργανα σχετικά με θέματα αντιδεοντολογικής συμπεριφοράς, παράνομης ή πλημμελούς άσκησης της ιατρικής» (άρθρο 21 παρ.6 ν.3418/2005).
- Η ΕΟΠΕ, ως αρμόδιο επιστημονικό όργανο, συνηγορεί μόνο σε συνταγογράφηση σχημάτων που είναι εγκεκριμένα για τη συγκεκριμένη ένδειξη, υποστηρίζονται από τις αντίστοιχες κατευθυντήριες οδηγίες της ΕΟΠΕ και για τα οποία έχει ληφθεί προηγουμένως έγκριση από την αρμόδια επιτροπή «εκτός ενδείξεων» του ΕΟΦ. Αντίθετη ενέργεια εκτιμάται πως δεν συνάδει με την ιδιότητα μέλους της ΕΟΠΕ.

ΑΝΤΙ ΠΡΟΛΟΓΟΥ

Η Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδας (ΕΟΠΕ) παρουσιάζει το παρόν πόνημα «Θεραπευτικά Χορήγησης Χημειοθεραπευτικών Φαρμάκων σε Ασθενείς με Νεοπλασματικά Νοσήματα» που αποτελεί την 6η αναθεώρηση των προηγούμενων εγκολπίων, από τα οποία το πρώτο υποβλήθηκε στο ΚΕΣΥ και τον ΕΟΦ το Δεκέμβριο του 2010 και εγκρίθηκε από την Ολομέλεια του ΚΕΣΥ το 2011 (απόφ. 2, 229^{ης} Ολομ./28-03-2011), αποτελώντας ουσιαστικά τη βάση των αντίστοιχων Οδηγιών του ΕΟΦ του Οκτωβρίου 2011.

Το έργο αυτό φιλοδοξεί να συμβάλει στην επίλυση ενός σοβαρού κοινωνικού προβλήματος που σχετίζεται με το κόστος της θεραπείας των ασθενών και την ασφαλή και ισότιμη πρόσβασή τους στα νεότερα αντινεοπλασματικά φάρμακα. Φιλοδοξία της ΕΟΠΕ είναι να προσφέρει συνεχώς την επιστημονική γνώση των μελών της, προκειμένου να συνδράμει την Πολιτεία στη δημιουργία του θεσμικού πλαισίου και των κανονισμών που εξασφαλίζουν την απρόσκοπτη άσκηση της Παθολογικής-Ογκολογίας από τους λειτουργούς της, και την πρόσβαση στα φάρμακα εκείνα που η έρευνα αναδεικνύει ως σημαντικά στη θεραπεία του καρκίνου. Σημαντική εξέλιξη προς την κατεύθυνση αυτή ήταν η ψήφιση σχετικής νομοθεσίας (ΦΕΚ Β' 64/16-01-2014) με την οποία κατοχυρώθηκε και θεσμικά ο ρόλος των ιατρικών εταιρειών για τη σύνταξη θεραπευτικών και διαγνωστικών πρωτοκόλλων. Σε αυτό το πλαίσιο, η ΕΟΠΕ συνεργάζεται με το Υπουργείο Υγείας και τον ΕΟΠΥΥ για ένταξη των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων στην ηλεκτρονική συνταγογράφηση και με την Ιατρική Εταιρεία Αθηνών για την ψηφιοποίησή τους.

Η προσπάθεια αυτή της ΕΟΠΕ συγκεντρώνει και καταγράφει το σύνολο των χημειοθεραπευτικών σχημάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία των συμπαγών κακοήθων νεοπλασμάτων. Η καταγραφή των φαρμακευτικών συνδυασμών δεν περιορίστηκε μόνο σε εκείνους που περιλαμβάνουν φάρμακα εγκεκριμένα για τον ειδικό τύπο του νεοπλάσματος, αλλά έλαβε υπ' όψιν και τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται στη διεθνή καθημερινή πρακτική και είναι αποδεκτά από τις κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν θεσπίσει διεθνείς οργανισμοί, όπως οι NCCN, ESMO και ASCO. Τέλος, περιέλαβε συνδυασμούς φαρμάκων που έχουν αποδείξει σε πολυκεντρικές τυχαιοποιημένες μελέτες την αποτελεσματικότητά τους, ανεξάρτητα από το αν τα φάρμακα έχουν λάβει έγκριση για τη συγκεκριμένη ένδειξη.

Το εγκόλπιο αυτό απευθύνεται και σε όλα τα μέλη της ΕΟΠΕ, ως εγχειρίδιο αναφοράς, σε μια προσπάθεια διευκόλυνσης της καθημερινής κλινικής πρακτικής τους. Είναι διαθέσιμο στον ιστότοπο της ΕΟΠΕ (www.hesmo.gr) ενώ έχει ήδη πραγματοποιηθεί εκσυγχρονισμός του με την ψηφιοποίηση σε μορφή εφαρμογής για android και για φορητές ηλεκτρονικές συσκευές.

Το παρόν εγκόλπιο με βάση πρόσφατη απόφαση του ΔΣ της ΕΟΠΕ εμπλουτίζεται και ανανεώνεται με τις τεκμηριωμένες νέες θεραπευτικές εξελίξεις, τις νέες ενδείξεις και τα νέα φαρμακευτικά σκευάσματα

δύο φορές το χρόνο (κάθε Μάρτιο και Οκτώβριο), ώστε να είναι σύγχρονο, επίκαιρο και εύχρηστο. Κατά συνέπεια, ως άρτιο και τεκμηριωμένο επιστημονικό κείμενο συμβάλλει στην εξασφάλιση:

- 1) της ισότιμης πρόσβασης των καρκινοπαθών στις επιστημονικά τεκμηριωμένες θεραπείες και της αποφυγής των αδόκιμων και αναποτελεσματικών προσεγγίσεων.
- 2) της εξάσκησης της Ογκολογίας από μέρους των Παθολόγων-Ογκολόγων σε πλαίσια δίκαιης, διαυγούς και συμπαγούς επιστημονικής βάσης, χωρίς πιέσεις, παρεμβάσεις και ηθικά διλήμματα.
- 3) της διαφύλαξης των συμφερόντων της πολιτείας και του κοινωνικού συνόλου, μέσω της επαρκούς, σύγχρονης και επιστημονικής παροχής θεραπείας στους καρκινοπαθείς με παράλληλη αποφυγή του υπέρογκου και συχνά ανώφελου κόστους άστοχων και αδόκιμων θεραπευτικών χειρισμών.

Την παρούσα αναθεώρηση για το Δεκέβριο του 2015 διεκπεραίωσαν οι συνάδελφοι της Επιτροπής Σύνταξης των Θεραπευτικών Πρωτοκόλλων της ΕΟΠΕ, Σ. Αγγελάκη, Χ. Ανδρεάδης, Γ. Αραβαντινός, Δ. Δαλιάνη, Α. Καραμπεάζης, Ι. Μούντζιος, Ι. Μπουκοβίνας, Γ. Πενθερουδάκης και Κ. Κουτσούκος και την επιμέλεια των κειμένων το ΔΣ και η Γραμματεία της ΕΟΠΕ. Το ΔΣ της ΕΟΠΕ τους συγχαίρει και τους ευχαριστεί για τη σημαντική αυτή προσφορά τους στην ελληνική ογκολογία.

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΟΠΕ, 2015 - 2017

1. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ο συχνότερος καρκίνος και η δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες. Αποτελεί το συχνότερο αίτιο θανάτου σε γυναίκες ηλικίας 45-55 ετών. Κάθε χρόνο 1.000.000 γυναίκες νοσούν από καρκίνο του μαστού παγκοσμίως, ενώ 1 στις 9 γυναίκες του Δυτικού Ημισφαιρίου θα αναπτύξει καρκίνο του μαστού στη διάρκεια της ζωής της. Υπάρχουν πολλοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, η σταδιακή κατανόηση των οποίων οδηγεί στην αποτελεσματικότερη αντιμετώπιση της νόσου. Για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού συνεργάζονται πολλές ιατρικές ειδικότητες (ακτινολόγοι, χειρουργοί, παθολογοανατόμοι, κλινικοί ογκολόγοι και ακτινοθεραπευτές), που είναι προτιμότερο να συνεργάζονται από την αρχή της νόσου και να συναποφασίζουν για τη στρατηγική. Τα νέα δεδομένα της μοριακής βιολογίας εισέρχονται όλο και περισσότερο στην κλινική πράξη και βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της πορείας της νόσου όπως και στις θεραπευτικές αποφάσεις. Η αρμονική συνεργασία αυτών των ειδικοτήτων, μαζί με τη βοήθεια των ερευνητών μετατρέπει σταδιακά ένα ανίατο νόσημα σε μία χρόνια νόσο. Τέλος, η ενεργή συμμετοχή της ασθενούς στις αποφάσεις για θεραπεία θεωρείται σημαντικό στοιχείο στην αντιμετώπιση μιας νόσου όπου συχνά ο γιατρός μαζί με την ασθενή θα φτάσουν σε σταυροδρόμια κρίσιμων αποφάσεων.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΜΑΣΤΟΥ

A. ΜΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ (ΣΤΑΔΙΑ I-III)

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

A1. Ασθενείς με αρνητικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες

i) Χαμηλής επικινδυνότητας (πρέπει να ισχύουν όλα τα παρακάτω)

pT \leq 1cm

ER (+)

HER2 (-)

Grade I

Ηλικία > 35 έτη

Ki-67 χαμηλό < 12-15%

Επιπλέον, βοηθητικά και εφόσον έγινε μοριακό test:

Recurrence score < 18 (Oncotype DX) για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ή χαμηλής επικινδυνότητας (Low-risk) στη μοριακή υπογραφή του Amsterdam (mammaprint).

Οι γυναίκες χαμηλής επικινδυνότητας αντιμετωπίζονται μόνο με ορμονοθεραπεία (βλ. παρακάτω).

Σημείωση 1: Οι ασθενείς με recurrence score 18-30 (Oncotype DX) θεωρούνται ενδιάμεσης επικινδυνότητας. Αν και οι αρχικές μελέτες δεν έδειξαν όφελος της χημειοθεραπείας σε αυτή την ομάδα, το διάστημα εμπιστοσύνης είναι μεγάλο και αναμένονται περισσότερες αναλύσεις στο μέλλον. Μέχρι τότε, για την απόφαση της adjuvant χημειοθεραπείας στις γυναίκες με RS 18-30 πρέπει να συνεκτιμούνται και άλλοι παράγοντες.

Σημείωση 2: Η απόφαση για συμπληρωματική χημειοθεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει και τη γνώμη της ασθενούς, αφού της παρατεθούν με σαφήνεια τα δεδομένα και η ισορροπία πιθανού οφέλους-κινδύνου.

ii) Ενδιάμεσης και αυξημένης επικινδυνότητας (ισχύει τουλάχιστον ένα από τα παρακάτω)

pT>1 cm

ER (-)

PgR (-)

p53 (+) ή Ki67 >20-30 %

HER2 (+) [Ενίσχυση του γονιδίου με FISH ή έκφραση 3+ με ανοσοϊστοχημεία]

Grade II-III

Ηλικία < 35 έτη

Επιπλέον, βοηθητικά και εφόσον έγινε μοριακό test.

Recurrence score >30 (Oncotype DX) ή αυξημένης επικινδυνότητας (High-risk) στη μοριακή υπογραφή του Amsterdam (mammaprint).

Προεμμηνοπαυσιακές:

Χημειοθεραπεία με FEC ή EC ή AC (4 κύκλοι) ακολουθούμενο από Ταξάνη (docetaxel (4 κύκλοι) ή paclitaxel (εβδομαδιαία για 12 εβδομάδες) και στη συνέχεια ορμονοθεραπεία, ανάλογα με τους ορμονικούς υποδοχείς

Μετεμμηνοπαυσιακές:

FEC ή TC (4-6 κύκλοι) ή EC ή AC (4 κύκλοι), κλασικό CMF (cyclophosphamide από του στόματος) ή CMF και στη συνέχεια ορμονοθεραπεία, ανάλογα με τους ορμονικούς υποδοχείς

Σε ασθενείς με στάδιο I HER-2 θετική νόσο και μικρό μέγεθος όγκου βασική θεραπευτική επιλογή αποτελεί η μονοθεραπεία με πακλιταξέλη και trastuzumab .

A2. Ασθενείς με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες

Προεμμηνοπαυσιακές:

EC ή AC ή FEC (4 κύκλοι) + Ταξάνη (docetaxel ή paclitaxel)(4 κύκλοι)

Επί θετικών υποδοχέων: ορμονοθεραπεία

Μετεμμηνοπαυσιακές:

Ίδια χημειοθεραπευτικά σχήματα. Επί μεγάλης ηλικίας ή αντενδείξεων χρήσης ταξανών, FEC ή εναλλακτικά CMF

Επί θετικών υποδοχέων: ορμονοθεραπεία

Σχήματα Adjuvant χημειοθεραπείας

1. CMF (από του στόματος)

Cyclophosphamide 100mg/m², μέρες 1-14, PO

Methotrexate 40 mg/m², μέρες 1, 8, IV

5-FU 600 mg/m², μέρες 1, 8, IV

Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

2. CMF (ενδοφλεβίως)

Cyclophosphamide 600mg/m², d1+8

Methotrexate 40 mg/m², d1+8

5-FU 600 mg/m², d1+8

Κάθε 28 ημέρες για 6 κύκλους

3. FEC

5-FU 600 mg/m², IV

Epirubicin 60-90 mg/m², IV

Cyclophosphamide 600 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους

4. FEC-100

5-FU 500 mg/m², IV

Epirubicin 100 mg/m², IV

Cyclophosphamide 500 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους

5. EC + Ταξάνη

Epirubicin 90 mg/m², IV

Cyclophosphamide 600 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

Και ακολούθως:

Paclitaxel 80 mg/m² IV, κάθε εβδομάδα για 12 κύκλους, ή

Docetaxel 75-100mg/m² IV, κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

6. TC

Docetaxel 75 mg/m², IV

Cyclophosphamide 600 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες για 4 κύκλους

7. TAC

Docetaxel 75 mg/m², IV

Doxorubicin 50 mg/m², IV

Cyclophosphamide 500 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους με G-CSF

8. TCH (ασθενείς με HER2+ όγκο)

Docetaxel 75 mg/m², IV

Carboplatin AUC 6, IV

Trastuzumab 6 mg/kg, IV (μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες για 6 κύκλους, συνέχιση του trastuzumab ως τη συμπλήρωση 1 έτους

Σημείωση 1 : Σε όλες τις γυναίκες σε περίπτωση HER2 θετικής νόσου προστίθεται Trastuzumab (6 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg) μαζί με την ταξάνη. Η συνολική διάρκεια χορήγησης του trastuzumab είναι ένα έτος.

Σημείωση 2: Σε γυναίκες με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς και μη-υπερέκφραση του HER2 (triple-negative ή basal type στην μοριακή υπογραφή) η adjuvant θεραπεία περιέχει τα σχήματα που προαναφέρθησαν προηγουμένως σε άλλες ομάδες ασθενών και επιπλέον η χορήγηση cisplatin ή carboplatin έχει κυρίως χρησιμοποιηθεί στην προεγχειρητική θεραπεία, ειδικά στους BRCA μεταλλαγμένους όγκους.

Σημείωση 3: Το σχήμα EC + Ταξάνη προτιμάται σε γυναίκες κάτω των 35 ετών.

Σημείωση 4: Σε επιλεγμένα περιστατικά μετεμμηνοπαυσιακών ασθενών με μέγεθος όγκου μεταξύ 1-2 cm και καλά προγνωστικά στοιχεία μπορεί να χορηγηθεί μόνο ορμονοθεραπεία.

Σημείωση 5: Το σχήμα CMF έχει φανεί κατώτερο από τα σχήματα με βάση την ανθρακυκλίνη.

Σημείωση 6: Οι γυναίκες που έχουν ένδειξη για adjuvant ακτινοθεραπεία πρέπει πρώτα να τελειώσουν την adjuvant χημειοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί η ασφάλεια της καθυστέρησης στη χορήγηση ακτινοθεραπείας μέχρι 6 μήνες από την επέμβαση.

Σημείωση 7: Σύμφωνα με τα κριτήρια του NCCN, η εντατικοποιημένη διαδοχική X/Θ συνιστάται ως θεραπεία εκλογής σε όλες τις ασθενείς που θα υποβληθούν σε συμπληρωματική X/Θ με χορήγηση προφυλακτικά αυξητικού παράγοντα (G-CSF).

Σημείωση 8: Είναι πιθανό η χορήγηση Docetaxel ανά 3 εβδομάδες και η εβδομαδιαία χορήγηση Paclitaxel να είναι αποτελεσματικότερες της ανά 3 εβδομάδες χορήγησης Paclitaxel και της εβδομαδιαίας χορήγησης Docetaxel.

Σημείωση 9: Η προσθήκη αλάτων της πλατίνας σε ασθενείς με τριπλά-αρνητική νόσο χρησιμοποιείται από αρκετά εξειδικευμένα κέντρα, αν και αναμένεται περαιτέρω μελέτη.

ADJUVANT ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντιμετωπίζονται με LHRH ανάλογο για 2-5 έτη και tamoxifen 20mg/d για 5 έτη. Η χορήγηση LHRH ανάλογου εξατομικεύεται ανάλογα με την ηλικία της ασθενούς, τον αριθμό των διηθημένων λεμφαδένων, την έλευση αμηνόρροιας μετά τη χημειοθεραπεία, τη διαφοροποίηση του όγκου, το υψηλό σκόρ από ένα διεξαχθέν μοριακό τέστ καθώς και τις προτιμήσεις της ασθενούς.

Για ασθενείς με αντένδειξη ταμοξιφένης θα μπορούσε να χορηγηθεί LHRH ανάλογο και αναστολέας αρωματάσης. Για ασθενείς με θετικούς λεμφαδένες ή άλλους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες θα μπορούσε να χορηγηθεί εκτεταμένος ορμονικός χειρισμός για 10 έτη.

Η χορήγηση LHRH ανάλογου, 3.6 mg/μήνα θα μπορούσε επίσης να χορηγηθεί ταυτόχρονα με τη ΧΜΘ για την ελάττωση της πιθανότητας ωοθηκικής ανεπάρκειας που προκαλείται από τη ΧΜΘ.

Σημείωση 1: Πρόσφατα στοιχεία από τη μελέτη ABCSG-12 έδειξαν ότι σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι δυνατή η χορήγηση LHRH ανάλογου σε συνδυασμό με anastrozole που έχει την ίδια αποτελεσματικότητα με την tamoxifen. Οι αναστολείς αρωματάσης πρέπει να χορηγούνται σε γυναίκες με δυσανοχή στην tamoxifen και πάντα σε συνδυασμό με ένα LHRH ανάλογο.

Σημείωση 2: Τόσο η μελέτη SOFT όσο και η μελέτη TEXT ανέδειξαν ότι ο συνδυασμός LHRH ανάλογου και exemestane σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες υψηλού κινδύνου για υποτροπή προσφέρει μεγαλύτερη προστασία και αυξάνει το DFS και OS, έτσι συνεκτιμώντας και το ατομικό της ιστορικό θα μπορούσε να θεωρηθεί το νέο standard of care σε αυτή την ομάδα γυναικών.

Σημείωση 3: Η μελέτη ABCSG-12 έδειξε όφελος όταν στη συμπληρωματική θεραπεία προστέθηκε zoledronate. Η standard χορήγηση ωστόσο διφωσφονικών στη συμπληρωματική θεραπεία δεν συμπεριλήφθηκε στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες. Πρόσφατα δεδομένα (μελέτη AZURE) έδειξαν όφελος στις μετεμμηνοπαυσιακές αλλά όχι στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Σημείωση 4: Σε περίπτωση υψηλού κινδύνου για καρκίνο των ωοθηκών ή επιθυμίας της γυναίκας η ωοθηκεκτομή μπορεί να αντικαταστήσει το ανάλογο LHRH

Σημείωση 5: Η ακτινική στείρωση δε συνιστάται πλέον.

1. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες αντιμετωπίζονται με μια από τις παρακάτω επιλογές:

- i. Αναστολέας αρωματάσης (τακτική εξ αρχής χορήγησης) (anastrozole, letrozole, exemestane)
- ii. Tamoxifen για 5 έτη (μόνον σε γυναίκες χαμηλού κινδύνου)
- iii. Tamoxifen για 2-3 έτη και στη συνέχεια αναστολέα αρωματάσης (τακτική διαδοχικής χορήγησης)
- iv. Tamoxifen για 5 έτη και στη συνέχεια 2-5 χρόνια αναστολέα αρωματάσης (τακτική παρατεταμένης adjuvant χορήγησης)

Σημείωση 1: Από αυτές τις τακτικές η εξ αρχής χορήγηση είναι η μόνη που ως τώρα έχει συγκριθεί με την tamoxifen και έχει δείξει υπεροχή σε δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (ATAC και BIG 1-98). Η πιο πρόσφατη ανάλυση της BIG 1-98 (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης 8,1 έτη) κατέδειξε όφελος στη συνολική επιβίωση από την εξ αρχής χορήγηση letrozole έναντι της εξ αρχής χορήγησης tamoxifen(80) . Οι μελέτες που έδειξαν το όφελος από τις τακτικές διαδοχικής και παρατεταμένης adjuvant χορήγησης τυχαιοποίησαν τις ασθενείς μετά από κάποια χρόνια χορήγησης tamoxifen. Έτσι δεν υπολογίσθηκε το όφελος που θα είχαν αν έπαιρναν αναστολείς αρωματάσης από την αρχή. Τα πρώτα αποτελέσματα της BIG 1-98 μιλούν για υπεροχή της εξ αρχής τακτικής έναντι της διαδοχικής τακτικής, ιδίως για τις γυναίκες με θετικούς μασχαλιαίους λεμφαδένες. Στη μελέτη BIG 1-98, η τακτική διαδοχικής χορήγησης δεν απεδείχθη πιο αποτελεσματική από την τακτική εξ αρχής χορήγησης Πάντως, οι γυναίκες μέτριου ή υψηλού κινδύνου ή με θετικούς λεμφαδένες που ξεκίνησαν αγωγή με tamoxifen, πρέπει οπωσδήποτε να συνεχίσουν με αναστολέα αρωματάσης, στο τέλος της πενταετίας ή καλύτερα μετά από 2-3 χρόνια tamoxifen.

Οι αναστολείς αρωματάσης που έδειξαν υπεροχή στην εξ αρχής χορήγηση είναι η anastrozole (μελέτη ATAC) και η letrozole (μελέτη BIG 1-98). Η exemestane απέτυχε να αποδείξει την υπεροχή της έναντι της tamoxifen στη μελέτη TEAM, αλλά έχει αποδείξει την αξία της σε γυναίκες που ξεκίνησαν με tamoxifen (μελέτη IES στη διαδοχική τακτική).

Σημείωση 2: Η συνολική διάρκεια της ορμονοθεραπείας στις γυναίκες ενδιάμεσης ή αυξημένης επικινδυνότητας προς το παρόν είναι 5 έτη, αλλά φαίνεται ότι πιθανότατα οι τάσεις είναι να υιοθετηθεί πλέον μακρόχρονη θεραπεία καθ'οτι σε αυτές τις γυναίκες οι μελέτες με παρατεταμένη χορήγηση

αναστολέα αρωματάσης έδειξαν όφελος στα πρωτεύοντα καταληκτικά τους σημεία σε σχέση με το εικονικό φάρμακο. Ακόμη πρόσφατες μεγάλες διεθνείς μελέτες έδειξαν ότι τα 10 έτη tamoxifen είναι αποτελεσματικότερα των 5 ετών με μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά 15% και της θνησιμότητας από το δέκατο έτος κατά 25%.

Σημείωση 3: Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με HER2-θετική νόσο προτιμάται να αντιμετωπίζονται με αναστολέα αρωματάσης.

Σημείωση 4: Μετεμμηνοπαυσιακές είναι οι γυναίκες:

1. Πάνω από 60 ετών.
2. Πάνω από 55 ετών που δεν είχαν έμμηνο ρύση για τουλάχιστον ένα χρόνο χωρίς να έχουν πάρει χημειοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία.
3. Όσες έχουν κάνει ολική υστερεκτομή.

Για όλες τις άλλες περιπτώσεις χρειάζεται βιοχημική απόδειξη του ορμονικού status (FSH, LH και β2-οιστραδιόλη ορού). Σε αυτές τις γυναίκες που το μετεμμηνοπαυσιακό status έχει καθοριστεί με βάση το ορμονικό προφίλ η θεραπεία με αναστολείς αρωματάσης πρέπει να συνοδεύεται με τακτική βιοχημική επιβεβαίωσή του.

Μη εμφάνιση εμμήνου ρύσεως δε συνεπάγεται ότι η γυναίκα θα πρέπει να θεωρείται μεταεμμηνοπαυσιακή (ιδιαίτερα στην περίπτωση που έχει υποβληθεί σε θεραπεία με tamoxifen). Αν απαιτείται η λήψη απόφασης για περαιτέρω ορμονικό χειρισμό, θα πρέπει να προσδιοριστεί το ορμονικό προφίλ της ασθενούς.

Σημείωση 5: Πρόσφατα εγκρίθηκε για τις γυναίκες που λαμβάνουν αναστολέα αρωματάσης και είναι αυξημένης επικινδυνότητας για οστεοπόρωση η ανά εξάμηνο χορήγηση denosumab (Prolia) 60 mg μαζί με συμπληρώματα ασβεστίου 1000 mg/d και vitamin D 400 IU/d. Από το SABCS 2015 φαίνεται ότι η ανά εξάμηνο χορήγηση denosumab (Prolia) 60 mg για 4 φορές έχει όφελος όχι μόνο στην αποφυγή σκελετικών συμβαμάτων αλλά και στο διάστημα ελεύθερου νόσου και ως εκ τούτου θα πρέπει να προτείνεται στις ασθενείς.

Σημείωση 6: Τυχαιοποιημένες μελέτες ανέδειξαν ότι τόσο η exemestane όσο και η anastrozole ελαττώνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης διηθητικού καρκινώματος σε υψηλού κινδύνου μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συγκρινόμενες με placebo. Στα πλαίσια αυτά, επιπλέον τόσο η ταμοξιφένη όσο και η ραλοξιφένη έχουν ήδη έγκριση για την πρόληψη ανάπτυξης καρκίνου μαστού σε γυναίκες υψηλού κινδύνου.

B. ΤΟΠΙΚΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ (Φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού και τοπικά προχωρημένος καρκίνος)

B1. Συμπληρωματική (adjuvant) χημειοθεραπεία

Ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο πρέπει να αντιμετωπίζονται με neoadjuvant χημειοθεραπεία. Ωστόσο, αν έχουν χειρουργηθεί πρέπει να ακολουθηθεί συμπληρωματική θεραπεία όπως στις γυναίκες αυξημένης επικινδυνότητας.

B2. Προεγχειρητική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία

Σε HER 2-αρνητική νόσο:

1. FEC (8 κύκλοι) και επανεκτίμηση
2. FEC (4 κύκλοι) και Ταξάνη (4 κύκλοι) και επανεκτίμηση

Σε HER2-θετική νόσο:

1. Paclitaxel 225 mg/m² σε 24ωρη έγχυση ή Paclitaxel 80 mg/m²/week ή 175 mg/m²/3ωρη έγχυση ή Docetaxel 75mg/m² και

Trastuzumab 8 mg/kg δόση φόρτισης και στη συνέχεια 6 mg/kg

Κάθε 21 μέρες για 4 κύκλους, κα 12 εβδομάδες για την paclitaxel

2. FEC κάθε 21 μέρες για 4 κύκλους και Taxanes (paclitaxel , docetaxel) με

Trastuzumab (ίδια δοσολογία)

3. Docetaxel 75mg/m²+trastuzumab 8mg/kg followed by 6mg/kg +pertuzumab loading dose of 840 mg followed by 420 mg, every 3 weeks.

Εναλλακτικά μπορεί να χρησιμοποιηθεί (Μελέτη NOAH):

- *Trastuzumab 8 mg/kg δόση φόρτισης και στη συνέχεια 6 mg/kg σε συνδυασμό με:*
- *Doxorubicin 60 mg/m² & Paclitaxel 150 mg/m² για 3 κύκλους*
- *Paclitaxel 175 mg/m² για 4 κύκλους και CMF για 3 κύκλους*

Σημείωση 1: Εκτίμηση για χειρουργική επέμβαση ή/και ακτινοθεραπεία.

Σημείωση 2: Συνέχιση με Trastuzumab 6 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες μέχρι τη συμπλήρωση 52 εβδομάδων θεραπείας.

Σημείωση 3. Σε μη-απάντηση στην πρώτη γραμμή neoadjuvant χημειοθεραπείας μπορεί να δοκιμαστεί χημειοθεραπεία δεύτερης γραμμής με διαφορετικό σχήμα.

Σημείωση 4. Σε περίπτωση μη καλής ανταπόκρισης στην πρώτη γραμμή neoadjuvant που ακολουθείται από επέμβαση η επιλογή της adjuvant θεραπείας να είναι διαφορετικό σχήμα.

Σημείωση 5: Είναι προτιμότερο οι ασθενείς που ξεκινούν neoadjuvant χημειοθεραπεία να λαμβάνουν όλη τη σχεδιασμένη χημειοθεραπεία πριν το χειρουργείο και μετεγχειρητικά να συνεχίζουν με την υπόλοιπη αγωγή (ακτινοθεραπεία ή ορμονοθεραπεία αν ενδείκνυται).

Σημείωση 6: Μελέτες φάσης II έδειξαν ότι ο διπλός αντι-HER2 συνδυασμός με lapatinib και trastuzumab και χημειοθεραπεία ως προεγχειρητική θεραπεία υπερέχει της χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με έναν από τους παραπάνω παράγοντες όσον αφορά στα ποσοστά πλήρους ανταπόκρισης (δεν έχει ακόμα εγκριθεί από τους Ρυθμιστικούς Οργανισμούς FDA, EMA). Επιπλέον, ο συνδυασμός των μονοκλωνικών αντισωμάτων pertuzumab και trastuzumab με χημειοθεραπεία για HER2 θετική νόσο προσφέρει όφελος επιβίωσης σε σύγκριση με τον συνδυασμό χημειοθεραπείας με έναν από τους παραπάνω παράγοντες και έχει έγκριση για χορήγηση του με trastuzumab στην προεγχειρητική θεραπεία.

Σημείωση 7: Το σχήμα TCH (βλ. επικουρική θεραπεία) χρησιμοποιείται από πολλούς και στη neoadjuvant όταν θέλουν να αποφύγουν τη χρήση ανθρακυκλινών σε ασθενείς με HER2+ όγκους.

Σημείωση 8: Οι ασθενείς με αρνητικούς ορμονικούς υποδοχείς έχουν μεγάλη πιθανότητα για πλήρη παθολογοανατομική ύφεση (σχεδόν 50%), σε σχέση με τις ασθενείς με θετικούς υποδοχείς ή/και λοβιακά καρκινώματα. Στις πρώτες, η neoadjuvant προσέγγιση θα πρέπει να αποφασίζεται με μεγαλύτερη ευκολία, καθώς η πλήρης παθολογοανατομική ύφεση σχετίζεται με εξαιρετικά καλή πρόγνωση.

Γ. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

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

- τον κίνδυνο για την ζωή της ασθενούς
- την προηγούμενη θεραπεία (αν έχει πάρει ή όχι ανθρακυκλίνες ή/και ταξάνες ως adjuvant),
- τους ορμονικούς υποδοχείς
- την υπερέκφραση/ενίσχυση ή μη του HER2 (c-erbB-2)
- τις επιθυμίες της ασθενούς

Γενικά σε ασθενείς που έχουν υψηλή έκφραση ορμονικών υποδοχέων και αρνητικό HER2 χωρίς να απειλείται άμεσα η ζωή τους η επιλογή ορμονοθεραπείας είναι η πιο δόκιμη. Τα σχήματα με συνδυασμό δύο χημειοθεραπευτικών φαρμάκων έχουν μεγαλύτερη επίπτωση στην ποιότητα ζωής και συνήθως προτιμώνται όταν η νόσος απειλεί τη ζωή (και χρειάζεται γρήγορη απάντηση).

Γ1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1. Docetaxel 75-100 mg/m², IV , Κάθε 21 ημέρες
2. Paclitaxel 175 mg/m², IV κάθε 21 ημέρες ή 80-90 mg/m², IV σε εβδομαδιαία χορήγηση

3. Epirubicin 75-100 mg/m², IV ή doxorubicin 60-75mg/m², IV Κάθε 21 ημέρες ή Doxorubicin 20mg/m², IV εβδομαδιαία.
4. Capecitabine 1000-1250 mg/m² πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO, κάθε 21 ημέρες
5. Vinorelbine 25-30 mg/m², IV ή 60-80 mg/m², PO, μέρες 1, 8, κάθε 21 ημέρες
6. Πεγκυλιωμένη λιποσωματική doxorubicin (Caelyx) 50 mg/m², IV Κάθε 28 ημέρες σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής νόσου
7. Λιποσωματική doxorubicin (Myocet) 60-75 mg/m², IV Κάθε 21 ημέρες σε ασθενείς με αντένδειξη λήψης ανθρακυκλινών
8. Nanoparticle-bound paclitaxel (Abraxane) 260 mg/m², IV σε έγχυση 30' Κάθε 21 ημέρες, σε ασθενείς που απέτυχαν σε 1^η γραμμής θεραπεία
9. Gemcitabine 800-1200mg/m², IV D1, D8 κάθε 21 ημέρες
10. Eribulin 1.23mg/m² IV D1 και D8 κάθε 21 ημέρες μετά υποτροπή σε ανθρακυκλίνες και ταξάνες (εκτός αν δεν ήταν κατάλληλοι οι ασθενείς για να λάβουν ένα από τα δύο)

2. ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

Ασθενείς με HER2-θετική νόσο

1. Trastuzumab 6 mg/kg, IV, κάθε 3 εβδομάδες ή 2 mg/kg εβδομαδιαίως
(Μετά από τη δόση φόρτισης 8 mg/kg ή 4 mg/kg στο εβδομαδιαίο σχήμα) μαζί με χημειοθεραπεία (με οποιαδήποτε από τις μονοθεραπείες με ιδιαίτερη όμως προσοχή στα σχήματα με epirubicin ή doxorubicin λόγω καρδιοτοξικότητας)
2. Trastuzumab 6 mg/kg, IV, κάθε 3 εβδομάδες ή 2 mg/kg εβδομαδιαίως+anastrozole
3. Lapatinib 1,250 mg ημερησίως, PO + Capecitabine 1,000 mg/m² πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO
4. Lapatinib 1500 mg ημερησίως, PO + Αναστολέας Αρωματάσης (AI)
5. Trastuzumab + Lapatinib μετά πρόοδο νόσου σε συνδυασμό trastuzumab+ χημειοθεραπεία
6. Trastuzumab, δόση φόρτισης 8 mg/kg και μετά 6mg/kg+ pertuzumab, 840 mg IV ως δόση εφόδου και μετά 420mg +docetaxel 75-100mg/m², κάθε 21 ημέρες
7. TDM-1, 3.6mg/m²/3 εβδομάδες

Ασθενείς με HER2-αρνητική νόσο

1. Bevacizumab 10 mg/Kg κάθε 15 ημέρες, IV+ Paclitaxel 90 mg/m² εβδομαδιαία, IV
2. Bevacizumab 15 mg/Kg κάθε 21 ημέρες, IV+ capecitabine 2gr/ m² /H, για 14 ημέρες

Σημείωση 1: Η θεραπεία με Trastuzumab μπορεί να συνδυαστεί με τις standard δόσεις ταξανών ή/ και πλατινούχων σε ασθενείς με υπερέκφραση του HER2. Το Trastuzumab συνεχίζεται και μετά το τέλος της χημειοθεραπείας στην ίδια δόση μέχρι την υποτροπή.

Σημείωση 2: Το Trastuzumab δύναται να επαναχορηγηθεί στην υποτροπή με άλλο σχήμα χημειοθεραπείας ή ορμονοθεραπείας.

Σημείωση 3: Η θεραπεία με lapatinib και capecitabine έχει εγκριθεί ως δεύτερης γραμμής θεραπεία σε HER2-θετικές ασθενείς μετά τη χορήγηση Trastuzumab στην 1η γραμμή. Ωστόσο δεν υπάρχουν δεδομένα για "lapatinib μετά την υποτροπή". Σήμερα η συστάση είναι να χορηγείται ως 3^{ης} γραμμής θεραπεία μετά το trastuzumab, pertuzumab docetaxel και το TDM1

Σημείωση 4: Η θεραπεία με Bevacizumab σε συνδυασμό με Paclitaxel έχει εγκριθεί από τον EMEA ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία στον μεταστατικό HER2-αρνητικό καρκίνο του μαστού, με βάση δύο μεγάλες κλινικές μελέτες (E2100 και AVADO). Στο σχεδιασμό αυτών των μελετών χορηγούνται 6 κύκλοι bevacizumab με ταξάνη και στη συνέχεια συνεχίζεται η ανά 21 ημέρες χορήγηση του bevacizumab μέχρι την υποτροπή.

Σημείωση 5: Η αντι-HER θεραπεία πρέπει να χορηγείται συνεχώς σε ασθενείς με HER θετική μεταστατική νόσο

3. ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Epirubicin 60-80 mg/m², IV ή doxorubicin 50-60mg/m², IV και Paclitaxel 175 mg/m², IV ή Docetaxel 75 mg/m², IV
Κάθε 21 ημέρες
2. Docetaxel 75 mg/m², IV
Capecitabine 1000-1250 mg/m² πρωί-βράδυ για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 ημέρες
3. Paclitaxel 175 mg/m², IV
Gemcitabine 1000 -1200 mg/m² 1, 8 ημέρα, IV
Κάθε 21 ημέρες
4. Vinorelbine 30 mg/m², 1η και 8η ημέρα
Gemcitabine 1200 mg/m², 1^η και 8^η ημέρα
Κάθε 21 ημέρες

5. Doxorubicin 60mg/m² or epirubicin 75mg/m² και Cyclophosphamide 600mg/m², IV κάθε 21 ημέρες
6. **CAF/FAC/FEC** (όπως και στην επικουρική X/Θ)
7. **CMF** (όπως και στην επικουρική X/Θ)
8. Carboplatin AUC 5 +gemcitabine 1gr/m²/d 1+8

Σημείωση: Σε ασθενείς που λαμβάνουν Trastuzumab + Ταξάνη είναι δυνατό να προστεθεί και Carboplatin (σχήμα TCH).

4. ΜΕΤΡΟΝΟΜΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

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

1. Capecitabine 500 mg, τρεις φορές ημερησίως, PO
2. Cyclophosphamide 50 mg, ημερησίως, PO
3. Vinorelbine 30-50mg, ημέρα παρ'ημέρα (3 φορές/εβδομάδα) PO
4. Συνδυασμός των ανωτέρω

Γ2. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Αναστολέας αρωματάσης (anastrozole, letrozole, exemestane)
2. Tamoxifen 20mg/d
3. Fulvestrant, 500mg IM κάθε 28 ημέρες με δόση φόρτισης αρχικά τις ημέρες 1 και 15
4. Megestrol acetate

Γ3. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

1) Everolimus σε συνδυασμό με Exemestane (BOLERO-2, 73, 81, 82) σε ασθενείς με ορμονοευαίσθητο καρκίνο μαστού κατόπιν εξέλιξης νόσου υπό ή μετά από αναστολέα αρωματάσης.

Το Everolimus (Afinitor) έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με την εξεμεστάνη για την αντιμετώπιση του προχωρημένου καρκίνου μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές HR+/ HER2- γυναίκες κατόπιν εξέλιξης νόσου σε μη στεροειδικό αναστολέα αρωματάσης.

Το Everolimus δύναται να χορηγηθεί μετά από αποτυχία ενδοκρινικής επικουρικής θεραπείας ως 1η γραμμή θεραπείας (υποανάλυση της μελέτης BOLERO-2, SABCS 2012).

Σημείωση 1: Η ορμονοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί και ως θεραπεία συντήρησης μετά την ύφεση.

Σημείωση 2: Δεν είναι δόκιμο να συγχωρηγείται ορμονοθεραπεία και χημειοθεραπεία.

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

Σημείωση : Το FDA έχει εγκρίνει τους συνδυασμούς *palbociclib*+ *letrozole* και *palbociclib*+ *fulvestrant* οι οποίοι δεν έχουν ακόμα έγκριση στην Ευρώπη

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟ ΜΕ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ: Ασθενείς με HER2-θετική νόσο

Η θεραπεία με *Trastuzumab* μπορεί να συνδυαστεί με τις standard δόσεις *capecitabine* ή *vinorelbine* ή πλατινούχων σε ασθενείς με υπερέκφραση του HER2. Υπάρχουν επίσης δεδομένα για ασφάλεια στη συγχωρήγηση με *Caelyx*.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΕΝΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συνδυασμοί με άλατα της πλατίνας δεν έχουν επίσημη ένδειξη (*cisplatin*/*carboplatin*). Ωστόσο η χρήση τους είτε σε γυναίκες με μεταστατικό καρκίνο μαστού σε συνδυασμό με άλλη χημειοθεραπεία υποστηρίζεται από πολλές μελέτες (41,64,65,66,67,68,69). Επιπλέον το κόστος τους είναι χαμηλό.

ΑΛΛΟΙ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Ο συνδυασμός *paclitaxel*+*lapatinib* υποστηρίζεται από μελέτη φάσης III (70), για την *cisplatin*/*carboplatin* ισχύει ότι και σε προηγούμενη παραπομπή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alba, E, Martin, M, Ramos, M, et al. Multicenter phase III randomized trial comparing sequential versus concomitant administration of doxorubicin and docetaxel as first-line treatment of metastatic breast cancer (abstract). Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 22:8a.
2. Albain, KS, Nag, S, Calderillo-Ruiz, G, et al. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: first report of overall survival (abstract). Proc AM Soc Clin Oncol 2004; 22:5a
3. Bast, RC, Jr, Ravdin, P, Hayes, DF, et al. Update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol 2001; 19:1865.
4. Boccardo, F, Rubagotti, A, Puntoni, M, et al. Switching to anastrozole versus continued tamoxifen treatment of early breast cancer: preliminary results of the Italian Tamoxifen Anastrozole Trial. J Clin Oncol 2005; 23: 5138.
5. Buzdar, AU, Singletary, SE, Valero, V, et al. Evaluation of paclitaxel in adjuvant chemotherapy for patients with operable breast cancer: preliminary data of a prospective randomized trial. Clin Cancer Res 2002; 8: 1073.
6. Citron, ML, Berry, DA, Cirincione, C, et al. Randomized trial of dose-versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol 2003; 21:1431.
7. Conte, PF, Guarneri, V, Bruzzi, P et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast carcinoma: results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. Cancer 2004; 101:704.
8. Conte, PF, Guarneri, V, Bruzzi, P, et al. Concomitant versus sequential administration of epirubicin and paclitaxel as first-line therapy in metastatic breast cancer carcinoma : results for the Gruppo Oncologico Nord Ovest randomized trial. Cancer 2004; 101:704.
9. Coombes, RC, Bliss, JM, Wils, et al. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer : results of a randomized trial. The International Collaborative Cancer Group. J Clin. Oncol 1996; 13:35.
10. Coombes, RC, Hall, E, Gibson, LJ, et al. A randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. N Engl J Med 2004; 350: 1081.
11. Coudert BP, Largillier R, Arnould L, et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant therapy with trastuzumab, docetaxel, and carboplatin for human epidermal growth factor receptor-2-overexpressing stage II or III breast cancer: results of the GETN(A)-1 trial. J Clin Oncol. 2007; 25: 2678.
12. Dellapasqua S, Bertolini F, Bagnardi V, et al. Metronomic cyclophosphamide and capecitabine combined with bevacizumab in advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 4899.
13. Di Leo A, Gomez HL, Aziz Z, et al. Phase III, double-blind, randomized study comparing lapatinib plus paclitaxel with placebo plus paclitaxel as first-line treatment for metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2008; 26: 5544.
14. Eifel, P, Axelson, JA, Costa, J, et al. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: adjuvant therapy for breast cancer, November 1-3, 2000. J Natl Cancer Inst 2001; 93:979.

15. Fisher, B, Anderson, S, Tan-Chiu, E, et al. Tamoxifen and chemotherapy for axillary node-negative, estrogen receptor-negative breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-23. *J Clin Oncol* 2001; 19:931.
16. Fisher, B, Brown, AM, Dimitrov, NV, et al. Two months of doxorubicin-cyclophosphamide with and without interval reinduction therapy compared with 6 months of cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in positive-node breast cancer patients with tamoxifen-nonresponsive tumors: results from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-15 *J Oncol* 1990; 8:1483.
17. Fumoleu, P, Largillier, R, Clippe, C, et al. Multicenter, phase II study of capecitabine monotherapy in patients with anthracycline-and taxane-pretreated metastatic breast cancer. *Eur J Cancer* 2004; 40: 536.
18. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W, et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009; 360: 679.
19. Goldhirsch, A, Glick, JH, Gelber, RD, et al. Meeting highlights: International Consensus Panel on the Treatment of Primary Breast Cancer. Seventh International Conference on Adjuvant Therapy of Primary Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3817.
20. Golghirsch, A, Wood, WC, Gelber, RD, et al. Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy early breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3357.
21. Goss, PE, Ingle, JN, Martino, S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:1793.
22. Gradishar WJ, Tjulandin S, Davidson N, et al. Phase III trial of nanoparticle albumin-bound paclitaxel compared with polyethylated castor oil-based paclitaxel in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 7794.
23. Gradishar, WJ, Meza, LA, Amin, B, et al. Capecitabine plus paclitaxel as front-line combination therapy for metastatic breast cancer: a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2321.
24. Henderson, IC, Berry, DA, Demetri, GD, et al. Improved outcomes from adding sequential Paclitaxel but not from escalating Doxorubicin dose in an adjuvant chemotherapy regimen for patients with node-positive primary breast cancer. *J. Clin Oncol* 2003; 21:976
25. Howell A, Cuzick J, Baum M, et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. *Lancet* 2005; 365: 60.
26. Hutchins, L, Green, S, Ravdin, P, et al. CMF versus CAF + tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history of follow-up study in low-risk node-negative patients: Update of tamoxifen results (abstract). *Breast Cancer Res Treat* 1999; 57:25a.
27. Hutchins, L, Green, S, Ravdin, P, et al. CMF versus CAF with and without tamoxifen in high-risk node-negative breast cancer patients and a natural history follow-up study in low-risk node-negative patients: First results of Intergroup Trial INT 0102 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1998; 17:1a.
28. Jahanzeb, M, Mortimer, JE, Yunus, F, et al. Phase II trial of weekly vinorelbine and trastuzumab as first-line therapy in patients with HER2(+) metastatic breast cancer. *Oncologist* 2002; 7:410.
29. Jones SE, Erban J, Overmoyer B, et al. Randomized phase III study of docetaxel compared with paclitaxel in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 5542.

30. Levine, MN, Bramwell, VH, Pritchard, KI, et al. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. National Cancer Institute Canada Clinical Trials Group. *J Oncol* 1998; 16: 2651.
31. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1275.
32. Mamounas, EP, Bryant, J, Lembersky, BC, et al. Paclitaxel following doxorubicin/cyclophosphamide as adjuvant chemotherapy for node-positive breast cancer: results from NSABP B-28 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:4a.
33. Martin, et al. Data presented at the 2003 meeting of the San Antonio Breast Cancer Symposium. San Antonio, TX. (abstract 180)
34. Miles D, von Minckwitz G, Seidman AD. Combination versus sequential single-agent therapy in metastatic breast cancer. *Oncologist*. 2002; 7 Suppl 6: 13.
35. Montemurro, F, Choa, G, Faggiuolo, R, et al. Safety and activity of docetaxel and trastuzumab in HER2 overexpressing metastatic breast cancer: a pilot phase II study. *Am J Clin Oncol* 2003; 26; 95
36. Multi-agent chemotherapy for early breast cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; CD000487.
37. Muridsen, HT, Andersen, J, Andersson, M, et al. Adjuvant anthracycline in breast cancer: improved outcome in premenopausal patients following substitution of methotrexate in the CMF combination with epirubicin (abstract). *Proc Am Soc Oncol* 1999; 18:68a.
38. Nabholz, JA, Mackey, JR, Smylie, M et al. Phase II study of docetaxel, doxorubicin, and cyclophosphamide as first-line chemotherapy for metastatic breast cancer. *J Clin. Oncol* 2001; 19:314.
39. Nabholz, JA, Paterson, A, Dirix, L, et al. A phase III randomized trial comparing docetaxel (T), doxorubicin (A), and cyclophosphamide (C) (TAC) to FAC as first line chemotherapy for patients with metastatic breast cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:22a.
40. Nabholz, JM, Pienkowski, T, Mackey, J et al. Phase III trial comparing TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) with FAC (fluorouracil, doxorubicin, cyclophosphamide) in the adjuvant treatment of node-positive breast cancer patients: interim analysis of the BCIRG 001 study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:36a.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/breast.pdf
42. O'Shaughnessy, J, Miles, D, Dukelja, S, et al. Superior survival with capecitabine plus docetaxel combination therapy in anthracycline-pretreated patients with advanced breast cancer: Phase III trial results. *J Clin Oncol* 2002; 20:2812.
43. O'Shaughnessy, J, Nag, S, Carderillo-Ruiz, G, et al. Gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as first-line treatment for anthracycline-pretreated metastatic breast cancer: interim results of a global phase III study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:7a.

44. Pegram, MD, Konecny, GE, O' Callaghan, C, et al. Rational combinations of trastuzumab with chemotherapeutic drugs used in the treatment of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:739.
45. Pegram, MD, Pienkowski, T, Nortfelt, DW, et al. Results of two open-label, multicenter phase II studies of docetaxel, platinum salts, and trastuzumab in HER2-positive advanced breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:759.
46. Perez EA, Suman VJ, Rowland KM, et al. Two concurrent phase II trials of paclitaxel/carboplatin/trastuzumab (weekly or every-3-week schedule) as first-line therapy in women with HER2-overexpressing metastatic breast cancer: NCCTG study 983252. *Clin Breast Cancer*. 2005 Dec;6(5):425-32.
47. Piccart, MJ, Di Leo, A, Beauduin, M et. al. Phase III trial comparing two dose levels of epirubicin combined with cyclophosphamide with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:3103.
48. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, et al. Herceptin Adjuvant (HERA) Trial Study Team. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1659-72.
49. Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomized trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. *Lancet* 1998; 352:930.
50. Poole, CJ, Earl, HM, Dunn, JA, et al. NEAT (National Epirubicin Adjuvant Trial) and SCTBG BR9601 (Scottish Trials Breast Cancer Group) phase III adjuvant breast trials show a significant relapsed-free and overall survival advantage for sequent ECMF (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:4a.
51. Ravdin, P, Erban, J, Overmoyer, B, et al. Phase III comparison of docetaxel and paclitaxel in patients with metastatic breast cancer (abstract). *Eur J Cancer* 2003; 1 (suppl 5): S201.
52. Robertson JF. Fulvestrant (Faslodex) - how to make a good drug better. *Oncologist* 2007; 12: 774.
53. Romond EH, Perez EA, Bryant J, et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med*. 2005; 353:1673.
54. Seidman, AD, Berry, D, Cirincione, C, et al. CALGB 9840: Phase III study of weekly paclitaxel via 1-hour infusion versus standard 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:6s.
55. Seidman, AD, Fornier, MN, Esteva, FJ, et al. Weekly trastuzumab and paclitaxel therapy for metastatic breast cancer with analysis of efficacy by HER2 immunophenotype and geneamplification. *J Clin Oncol* 2001; 19:2587.
56. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2 positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. SAN ANTONIO BREAST CANCER SYMPOSIUM DECEMBER 8-11 2005
57. Sledge, GW, Neuberg, D, Bernardo, P, et al. Phase III Trial of Doxorubicin, Paclitaxel, and the Combination of Doxorubicin and Paclitaxel as Front-Line Chemotherapy for Metastatic Breast Cancer: An Intergroup Trial (E1193). *J Clin Oncol* 2003; 21:588.

58. Tedesco, KL, Thor, AD, Johnson, DH, et al. Docetaxel Combined With Trastuzumab Is a Active Regimen in HER-2 3+ Overexpressing and Fluorescent In Situ Hybridization-Positive Metastatic Breast Cancer: A Multi-Institutional Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2004; 22:1071.
59. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. Breast International Group (BIG) 1-98 Collaborative Group. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2747.
60. von Minckwitz G, du Bois A, Schmidt M, et al. Trastuzumab beyond progression in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced breast cancer: a German breast group 26/breast international group 03-05 study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1999
61. KL Blackwell, HJ Burstein, GW Sledge, S Stein, C Ellis, M Casey, J Baselga, J, O'Shaughnessy. Updated survival analysis of a randomized study of lapatinib alone or in combination with trastuzumab in women with HER-2 positive metastatic breast cancer progressing on trastuzumab. Abstract 61 San Antonio Breast Cancer Conference 2009
62. Jonston S, Pippen J Jr, Pivot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009 Nov 20; 27 (33):5538-46
63. JO'Shaughnessy, A. Brufsky. RIBBON 1 and RIBBON2: Phase III trials of bevacizumab with standard chemotherapy for metastatic breast cancer. *Clinical Breast Cancer* Vol8, No4, 370-3, 2008
64. Pal SK, Childs BH, Pegram M. Emergence of nonanthracycline regimens in the adjuvant treatment of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jan; 119(1):25-32.
65. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2006) BCIRG 006: 2nd interim analysis phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (ACT) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (ACTH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu positive early breast cancer patients. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr 52).
66. Slamon D, Eiermann W, Robert N, et al. (2009) Phase III randomized trial comparing doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel (AC-T) with doxorubicin and cyclophosphamide followed by docetaxel and trastuzumab (AC-TH) with docetaxel, carboplatin and trastuzumab (TCH) in HER2neu-positive early breast cancer patients: BCIRG 006 study. San Antonio Breast Cancer Symposium (abstr 62).
67. Tomasz Byrski, Jacek Gronwald, Tomasz Huzarski. Pathologic Complete Response Rates in Young Women With BRCA1-Positive Breast Cancers After Neoadjuvant Chemotherapy. *JCO* Jan 20, 2010:375-379;
68. Isakoff SJ. Triple-negative breast cancer: role of specific chemotherapy agents. *Cancer J.* 2010 Jan-Feb; 16(1):53-61.
69. Sirohi B, Arnedos M, Popat S. Platinum-based chemotherapy in triple-negative breast cancer. *Ann Oncol.* 2008 Nov; 19(11):1847-52. Epub 2008 Jun 20
70. Angelo Di Leo, Henry L. Gomez, Zeba Aziz. Phase III, Double-Blind, Randomized Study Comparing Lapatinib Plus Paclitaxel With Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Treatment for Metastatic Breast Cancer *J Clin Oncol* 26:5544-5552, 2008

71. Kimberly L. Blackwell, Harold J. Burstein, Anna Maria Storniolo Randomized Study of Lapatinib Alone or in Combination With Trastuzumab in Women With ErbB2-Positive, Trastuzumab-Refractory Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol* 28:1124-1130,2010
72. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor receptor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol.* 2009 Nov 20;27(33):5529-37. Epub 2009 Sep 28
73. Baselga J., Campone M., Piccart M., et al. Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012; 366:520-529
74. Coleman RE, Thorpe HC, Cameron D, et al Adjuvant treatment with Zoledronic Acid in stage II/III breast cancer. The AZURE trial (BIG 01/04). *SABCS 2010 S4-5.*
75. Goss PE;Ingle JN;Ales MartinezJ et al Exemestane for primary prevention of breast cancer in postmenopausal women *NCIC CTG MAP:3 Arandomised,placebo controlled clinical trial JCO 29:46s(suppl;abstr LBA504)*
76. Whelan TJ,Olivotto I,Ackerman I et al *NCIC CTG MA20.An intergroup trial of regional nodal irradiation in erarly breast cancer JCO 29-90s,2011(suppl;abstr LBA1003)*
77. Guarneri V;Frassoldati A,Bottini A et al Final results of a phase II randomised trial of neoadjuvant anthracycline-taxane chemotherapy plus lapatinib,trastuzumab or both in HER2 positive breast cancer *CHER-LOB trial JCO 29:46s,2011 (suppk;abstra 507)*
78. Gianni L,Im Y-H Pienkowski et al Neo adjuvant pertuzumab and trastuzumab:Antitumor and safety analysis of a randomised phase II study(Neoshere)Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium,San Antonio TX ,December 8-12 2010(abstr S3-2).
79. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M et al Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma. *Cancer* 0223; 98 (8):1735-1744.
80. Regan MM, Neven P, Giobbie-Hurder A et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: the BIG 1-98 randomised clinical trial at 8.1 years median follow-up. *Lancet Oncol* 2011; 12 (12):1101-1108.
81. Piccart M et al Final Progression Free Survival Analysis of BOLERO-2: A phase III trial of everolimus for post menopausal women with Advanced Breast Cancer, Dec 4-8, 2012. *SABC.*
82. *NCCN Guidelines, v3, 2015.*
83. Gianni L, Pienkowski T, Im Y-H, et al. Five-year analysis of the phase II NeoSphere trial evaluating four cycles of neoadjuvant docetaxel (D) and/or trastuzumab (T) and/or pertuzumab (P). *J Clin Oncol.* 2015;33 (suppl; abstr 505).
84. Schneeweiss A, Chia S, Hickish T, et al. Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA). *Ann Oncol.* Published online ahead of print May 22, 2013. doi:10.1093/annonc/mdt182.

85. Swain S, Ro J, Campone M. Final overall survival analysis from the Cleopatra study of first-line pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in patients with HER2-positive metastatic breast cancer. Presented at: the 2014 Congress of the European Society of Medical Oncology; September 26-30, 2014; Madrid, Spain. Abstract 3500-PR.
86. P.Francis, M.Regan, G.Flemming et al. Adjuvant Ovarian Suppression in Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med 2015;372:436-46
87. Pagani O, Regan MM, Walley BA, et al. Adjuvant exemestane with ovarian suppression in premenopausal breast cancer. N Engl J Med. 2014;371(2):107-118

2. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος των ωοθηκών αποτελεί το δεύτερο σε συχνότητα γυναικολογικό καρκίνο μετά τον καρκίνο του ενδομητρίου και τη συχνότερη αιτία θανάτου από γυναικολογικό καρκίνο. Είναι ο πέμπτος σε συχνότητα συμπαγής όγκος και η πέμπτη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα στις γυναίκες. Κατά τη διάρκεια της ζωής τους, 1 στις 70 γυναίκες θα αναπτύξει καρκίνο ωοθηκών, ενώ οι 2 στις 3 ασθενείς θα καταλήξουν από τη νόσο.

Η 5ετής επιβίωση από 37% το 1970 βελτιώθηκε σε 44% το 2000, κυρίως λόγω της εξέλιξης των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων αλλά από τότε παραμένει αμετάβλητη. Είναι ένα νόσημα που συνήθως διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο, δεδομένου ότι μόνο το 25% διαγιγνώσκεται σε στάδια I και II. Αυτό οφείλεται στην έλλειψη συμπτωμάτων από τη νόσο και στην έλλειψη κάποιας αξιόπιστης μεθόδου πρόληψης.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

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

Ενδείξεις μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι οι ακόλουθες:

- a) Στάδια IA και IB σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης (grade 3)
- b) Στάδια IC-IV

A. ΑΡΧΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (αμέσως μετά ή πριν την αρχική χειρουργική επέμβαση)

1. Paclitaxel 175 mg/m², IV + Carboplatin AUC-5-7, IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους
2. Paclitaxel 80 mg/m², IV κάθε εβδομάδα + Carboplatin AUC 6 IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους
3. Carboplatin AUC-5-6, IV κάθε 3 εβδομάδες για 6-8 κύκλους

4. Από το Δεκέμβριο έχει εγκριθεί η χορήγηση Bevacizumab (Avastin) σε συνδυασμό με paclitaxel και carboplatin για 6 κύκλους θεραπεία που ακολουθείται από μονοθεραπεία συντήρησης με Bevacizumab, για τη θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με προχωρημένο (σταδίων IIIB, IIIC και IV κατά FIGO) επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών, καρκίνο των σαλπίνγων ή πρωτοπαθή καρκίνο του περιτοναίου.
5. Η συνιστώμενη δόση του Bevacizumab (Avastin) είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες ως ενδοφλέβια έγχυση μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή για μέγιστο διάστημα 15 μηνών ή μέχρι μη αποδεκτή τοξικότητα, όποιο από τα δύο επέλθει νωρίτερα.

Σημείωση 1: Η μονοθεραπεία με Carboplatin ή Cisplatin αφορά σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή/και μεγάλη ηλικία.

Σημείωση 2: Σε περίπτωση αλλεργίας στο Paclitaxel ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας το Paclitaxel πρέπει να αντικαθίσταται από Docetaxel (60-75mg/ m² κάθε 3 εβδομάδες).

Σημείωση 3: Υπάρχουν σαφείς βιβλιογραφικές αναφορές για βελτίωση της επιβίωσης με συνδυασμούς ενδοπεριτοναϊκής και συστηματικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς με εμφυτεύσεις <1 cm. Η μέθοδος της ενδοπεριτοναϊκής χημειοθεραπείας είναι τοξική και πρέπει να γίνεται σε κέντρα με εμπειρία.

Σημείωση 4: Προσθήκη Doxorubicin ή Epirubicin στο συνδυασμό carboplatin ή cisplatin και paclitaxel μπορεί να δοθεί σε επιλεγμένες περιπτώσεις επειδή μελέτες έχουν δείξει μια τάση καλύτερων βραχυχρόνιων αποτελεσμάτων σε ασθενείς κακής πρόγνωσης.

B. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

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

Βασικό μέλημα είναι ο χαρακτηρισμός της υποτροπής σε πλατινοάντοχη (platinum resistance: υποτροπή σε διάστημα <6 μηνών από το τέλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας) ή πλατινοευαίσθητη (platinum sensitive: υποτροπή σε διάστημα >6 μηνών από το τέλος της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας).

B1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΟΕΥΑΙΣΘΗΤΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Παρόμοια σχήματα με τα ανωτέρω (βλ: αρχική χημειοθεραπεία)

Χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα (carboplatin ή cisplatin σε συνδυασμό ξανά με paclitaxel ή με άλλα εγκεκριμένα φάρμακα):

- I. Pegylated liposomal doxorubicin.
- II. Gemcitabine.
- III. Topotecan.
- IV. Trabectedin (Σε υποτροπή σε χρονικό διάστημα >6 μηνών συστήνεται επιπλέον χημειοθεραπεία με συνδυασμό λιποσωμιακής δοξορουμικίνης -liposomal doxorubicin- και trabectedin).
- V. Πρόσφατα, με βάση τη μελέτη φάσης III OCEANS ,που έδειξε ότι η χορήγηση Bevacizumab σε συνδυασμό με Carboplatin/Gemcitabine παρατείνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου,εγκρίθηκε για αυτή τη κατηγορία ασθενών η χορήγηση Bevacizumab (Avastin) σε συνδυασμό Carboplatin με Gemcitabine (gemcitabine).Η συνιστώμενη δόση του Bevacizumab (Avastin) είναι 15 mg/kg σωματικού βάρους χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες .
- VI. Για αυτή τη κατηγορία ευαίσθητων στην πλατίνα ασθενών, έχει εγκριθεί η χορήγηση του βιολογικού φαρμάκου OLAPARIB ως μονοθεραπεία-αγωγή συντήρησης (maintenance) στην ειδική κατηγορία ασθενών που έχουν ανταποκριθεί στη χημειοθεραπεία και φέρουν μετάλλαξη του γονιδίου BRCA.

Σημείωση 1: Πλατινούχοι συνδυασμοί χορηγούνται σε ασθενείς των οποίων η υποτροπή έγινε σε διάστημα ≥ 6 μηνών από το πέρας της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας. Στη θεραπεία της υποτροπής, η συνδυασμένη χημειοθεραπεία φαίνεται να υπερτερεί της μονοθεραπείας. Παρ' όλα αυτά, η χορήγηση μονοθεραπείας με Carboplatin (ειδικά σε ασθενείς με παρουσία νευρίτιδας) είναι δόκιμη.

Σημείωση 2: Σε επιλεγμένους ασθενείς με μακρά περίοδο (>1 έτος) χωρίς υποτροπή και εφ' όσον η νόσος φαίνεται να είναι περιορισμένη, πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψιν η χειρουργική αντιμετώπιση της υποτροπής. Η χημειοθεραπεία ακολουθεί την εγχείρηση.

Σημείωση 3: Πρόσφατη μελέτη φάσης III (OCEANS) έχει δείξει ότι η χορήγηση bevacizumab σε συνδυασμό με Carboplatin/Gemcitabine παρατείνει σημαντικά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (υπό έγκριση στον EMA).

B2. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΛΑΤΙΝΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ

Συστήνεται χημειοθεραπεία με κάποιο από τα παραπάνω φάρμακα εκτός του Cisplatin και Carboplatin. Επίσης μπορεί να χορηγηθεί topotecan (topotecan), πεγκυλιωμένη ή λιποσωμαική δοξορουμπικίνη ή Epirubicin.

Τα φάρμακα δίνονται συνήθως ως μονοθεραπεία αλλά και σε συνδυασμό μεταξύ τους.

Πρόσφατα, με βάση τη μελέτη φάσης III AURELIA, που έδειξε ότι η χορήγηση Bevacizumab στα παραπάνω φάρμακα (Gemcitabine, topotecan, λιποσωμαική δοξορουμπικίνη) βελτιώνει την έκβαση των ασθενών, εγκρίθηκε για αυτή τη κατηγορία ασθενών η χορήγηση Bevacizumab (Avastin) σε συνδυασμό με τα φάρμακα αυτά.

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

A. Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. Cisplatin.
2. Doxorubicin.
3. Epirubicin.
4. Cyclophosphamide.

B. Το Docetaxel πρέπει να αντικαθιστά το Paclitaxel σε περίπτωση αλλεργίας στο Paclitaxel ή σε περίπτωση προϋπάρχουσας νευροπάθειας, πχ από Σακχαρώδη Διαβήτη (32).

Γ. Ενίοτε ασθενείς με καρκίνο ωοθηκών εμφανίζουν μακρά επιβίωση με καλή ποιότητα ζωής αν και παρουσιάζουν συχνές υποτροπές της νόσου τους, οι οποίες, όμως, ανταποκρίνονται ικανοποιητικά σε διαδοχικά σχήματα χημειοθεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις μπορούν να χορηγούνται **α) Irinotecan, β) Oxaliplatin γ) Vinorelbine** μετά από αναλυτική αιτιολόγηση από το θεράποντα ιατρό **δ) Etoposide** και **ε) Tamoxifen** κυρίως σε ασθενείς με κακή γενική κατάσταση ή/και μεγάλη ηλικία).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel et al. Gynecologic Oncology Group. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354: 343.
2. Bolis, G, Scarfone, G, Polverino, G, et al. Paclitaxel 175 or 225 mg per meters squared with carboplatin in advanced ovarian cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 2004; 22: 686
3. Bookman MA, et al. GOG0182-ICON5: 5-arm phase III randomized trial of paclitaxel (P) and carboplatin © vs combinations with gemcitabine (G), PEG-liposomal doxorubicin (D), or topotecan (T) in patients (pts) with advanced-stage epithelial ovarian (EOC) or primary peritoneal (PPC) carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24(18S): 5002
4. Bookman, MA, Malmstrom, H, Bolis, G, et al. Topotecan for the treatment of advanced epithelial ovarian cancer: an open-label phase II study in patients treated after prior chemotherapy that contained cisplatin or carboplatin and paclitaxel. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3345.
5. Covens, A, Carey, M, Bryson, P, et al. Systematic Review of First-Line Chemotherapy for Newly Diagnosed Postoperative Patients with Stage II, III, or IV Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2002; 85: 71.
6. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009; 115(6):1234-44.
7. Du Bois, A, Luck, HJ, Meier, W, et al. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1320
8. Earle CC, Schrag D, Neville BA, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(3):172-80.
9. Fanning, J, Bennett, TZ, Hilgers, RD. Meta-analysis of cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide versus cisplatin and cyclophosphamide chemotherapy of ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 954.
10. Gonzalez-Martin, AA, Calvo, E, Bover, I, et al. Randomised phase II study of carboplatin versus paclitaxel-carboplatin in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma with assessment of quality of life: a GEICO study (Spanish Group for Investigation on Ovarian Carcinoma) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:451a.
11. Gordon, AN, Fleagle, JT, Guthrie, D, et al. Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3312.
12. Gordon, AN, Granai, CO, Rose, PG, et al. Phase II study of liposomal doxorubicin in platinum- and paclitaxel-refractory epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3093.
13. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54 :8
14. Markman M, Liu PY, Moon J, et al. Impact on survival of 12 versus 3 monthly cycles of paclitaxel (175 mg/m²) administered to patients with advanced ovarian cancer who attained a complete response to primary platinum-paclitaxel: Follow-up of a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2009 May 15. [Epub ahead of print]

15. Markman, M, Liu, PY, Wilczynski, S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21:2460
16. Markman, M, Rothman, R, Hakes, T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991; 9:389.
17. Marth C, Walker JL, Barakat RR, et al. Results of the 2006 Innsbruck International Consensus Conference on intraperitoneal chemotherapy in patients with ovarian cancer. *Cancer*. 2007;109(4):645-9.
18. McGuire, WP, Blessing, JA, Bookman, MA, et al. Topotecan has substantial antitumor activity as first-line salvage therapy in platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:1062.
19. McGuire, WP, Hoskins, WJ, Brady, MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996; 334:1.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/ovarian.pdf
21. Omura, GA, Brady, MF, Look, KY, et al. Phase III trial of paclitaxel at two dose levels, the higher dose accompanied by filgrastim at two dose levels in platinum-pretreated epithelial ovarian cancer: an Intergroup study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2843.
22. Ozols, RF, Bundy, BN, Greer, BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3194.
23. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099
24. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N, et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-106.
25. Piccart, MJ, Bertelsen, K, James, K, et al. Randomized intergroup trial of cisplatin-paclitaxel versus cisplatin-cyclophosphamide in women with advanced epithelial ovarian cancer: three-year results. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:699.
26. Rodriguez, M, Rose, PG. Improved therapeutic index of lower dose topotecan chemotherapy in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 83:257.
27. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF, et al. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004;351(24):2489-97.
28. Rose PG; Blessing JA; Mayer AR; Homesley HD Prolonged oral topotecan as second-line therapy for platinum-resistant and platinum-sensitive ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998; 16: 405.
29. Rose, PG, Mossbruger, K, Fusco, N, et al. Gemcitabine reverses Cisplatin resistance: demonstration of activity in platinum- and multidrug-resistant ovarian and peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 88:17

30. Rustin GJ, van der Burg ME, on behalf of MRC and EORTC collaborators. A randomized trial in ovarian cancer (OC) of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr 1)
31. UpToDate edition 17.1 (Ιαν 2009)
32. Vasey, PA, et al, ScottishGynaecologicalCancerTrialsGroup.PhaseIIIrandomizedtrialofdocetaxel-carboplatinversuspaclitaxel-carboplatinasfirst-linechemotherapyforovariancarcinoma.*JNatlCancerInst.* 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
33. Vergote I, Trope CG, Amant GB, et al. EORTC-GCG/NCIC-CTGrand randomized trial comparing primary debulking surgery with neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC-iv ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Plenary presentation at the 12th Biennial meeting International Gynecologic Cancer Society IGCS, Bangkok, Thailand, October 25-28, 2008 (abs.).
34. Williams, CJ. Tamoxifen for relapse of ovarian cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001034.
35. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1331-8.
36. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, et al. Incorporation of **bevacizumab** in the primary treatment of **ovarian cancer**. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-83.
37. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2484-9
38. Aghajanian C, Blank SV, Goff B, et al. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.
39. Aghajanian C, Nycum LR, Goff B, Nguyen H, Husain A, Blank SV. Updated overall survival analysis in OCEANS, a randomized phase 3 trial of gemcitabine (G) + carboplatin (C) and bevacizumab (BV) or placebo (PL) followed by BV or PL in platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian (ROC), primary peritoneal (PPC), or fallopian tube cancer (FTC). Presented at the ESMO Congress, Vienna, Austria, 28 September – 2 October 2012 [Abstr 9670].
40. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. AURELIA: A randomized phase III trial evaluating bevacizumab (BEV) plus chemotherapy (CT) for platinum (PT)-resistant recurrent ovarian cancer (OC). *J Clin Oncol* 2012;30(18 Suppl.): [Abstr LBA5002].

3. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του ενδομητρίου αποτελεί τη συχνότερη γυναικολογική νεοπλασία με επίπτωση 30-35 ασθενείς ανά 100.000 γυναίκες ετησίως. Αποτελεί την 6^η συχνότερη κακοήθεια στις γυναίκες, αλλά με μικρή σχετικά θνητότητα. Η 5ετής επιβίωση φτάνει το 90% για ασθενείς με νόσο αρχικού σταδίου και το 25-30% για ασθενείς με νόσο προχωρημένου σταδίου. Αυτό οφείλεται στην πρόωμη διάγνωση της νόσου, αφού η μητρορραγία αποτελεί ανησυχητικό σύμπτωμα που οδηγεί τις γυναίκες στο γιατρό τους, καθώς και στην αποτελεσματικότητα των μεθόδων αντιμετώπισης, που υπάρχουν στη σύγχρονη θεραπευτική φαρέτρα της ιατρικής επιστήμης.

A. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Πρέπει να ισχύουν και τα δύο:

- i. Grade I-II και στάδιο IA και IB (διήθηση μέχρι το 50% του μυομητρίου)
- ii. Απουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων και ενδομητριοειδής ιστολογικός τύπος

Σημείωση 1: Οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται μόνο χειρουργικά. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η πλήρης χειρουργική σταδιοποίηση, με έλεγχο των πυελικών και παρα-αορτικών λεμφαδένων, είναι απαραίτητη για να κατηγοριοποιηθεί μια ασθενής στην ομάδα χαμηλού κινδύνου.

Σημείωση 2: Ασθενείς με στάδιο IA και grade I ή II μπορούν να αντιμετωπισθούν μόνο χειρουργικά και χωρίς χειρουργική διερεύνηση των πυελικών / παρα-αορτικών λεμφαδένων.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΕΝΔΙΑΜΕΣΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

- i. Grade I-II σταδίου IC,
- ii. Grade III και στάδιο IA ή IB και
- iii. Απουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων και ενδομητριοειδής ιστολογικός τύπος

Σημείωση 1: Οι ασθενείς ενδιάμεσου κινδύνου αντιμετωπίζονται με μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Ωστόσο, οι ασθενείς με στάδιο IA και grade III, όπως και επιλεγμένες ασθενείς με στάδιο IB και grade III

που έχουν πλήρη χειρουργική σταδιοποίηση μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με ενδοκολπική βραχυθεραπεία.

Σημείωση 2: Οι ασθενείς με νόσο που περιορίζεται μόνο στη μήτρα και με ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο σε πολλά κέντρα αντιμετωπίζονται μόνο με ακτινοθεραπεία (εφόσον βεβαίως έχει γίνει επαρκής χειρουργική σταδιοποίηση).

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Όταν ισχύει έστω και ένα από τα παρακάτω:

- i. Grade III, ασθενείς σταδίου μεγαλύτερου του IB
- ii. Ασθενείς σταδίου IIA ή μεγαλύτερο, ανεξαρτήτως grade
- iii. Οποιοσδήποτε ιστολογικός τύπος εκτός του ενδομητριοειδούς
- iv. Παρουσία λεμφαγγειακών διηθήσεων

Σημείωση 1: Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία μπορεί να γίνεται είτε στο τέλος, είτε ενδιάμεσα των χημειοθεραπειών.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΔΙΑΥΓΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ, ΟΡΩΔΕΣ-ΘΗΛΩΔΕΣ, ΚΑΡΚΙΝΟΣΑΡΚΩΜΑ

Οι ασθενείς με τους ανωτέρω τύπους έχουν ιδιαίτερη αντιμετώπιση, λόγω της επιθετικότητας της νόσου. Χρειάζεται ολική υστερεκτομή με εξαρτηματεκτομή, λεμφαδενεκτομή πυελικών και παραορτικών λεμφαδένων, περιτοναϊκή έκπλυση και κυτταρολογική εκπλύματος, καθώς και αφαίρεση (debulking) όλων των ορατών νεοπλασματικών όγκων.

Μετεγχειρητική θεραπεία:

- i. Στάδιο IA: παρακολούθηση ή χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία
- ii. Στάδια IB-II: χημειοθεραπεία με ή χωρίς ακτινοθεραπεία με ή χωρίς βραχυθεραπεία
- iii. Στάδια III, IV: χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δεν υπάρχουν χημειοθεραπευτικά φάρμακα με έγκριση για τον καρκίνο του ενδομητρίου.

Γενικά, χρησιμοποιούνται φάρμακα που έχουν δραστηριότητα και έγκριση στον καρκίνο των ωοθηκών:

1. Paclitaxel 175mg/m², IV + Carboplatin AUC-5-6, IV
Κάθε 21 μέρες, 4-6 κύκλοι

2. Paclitaxel 160 mg/m², μέρα 2, IV + Cisplatin 50 mg/m², μέρα 1, IV + Epirubicin 70 mg/m²
Ή
Doxorubicin 45 mg/m², μέρα 1, IV,
Κάθε 21 ημέρες, 4-6 κύκλοι

3. Cisplatin 75mg/m², IV + Epirubicin 75 mg/m²
Ή
Doxorubicin 50 mg/m², IV,
Κάθε 21 μέρες, 4-6 κύκλοι

4. Ifosfamide 1.6 g/m², μέρες 1-3 (μαζί με mesna), IV + Paclitaxel 135 mg/m², IV,
Κάθε 21 μέρες

5. Ifosfamide 1.5 g/m², μέρες 1-4, IV (μαζί με mesna) + Cisplatin 20mg/m², μέρες 1-4, IV, Κάθε 21 μέρες, 3 κύκλοι

Σημείωση 1: Σχήματα χωρίς paclitaxel είναι δυνατόν να χρησιμοποιούνται μόνο σε περιπτώσεις με ενδομητριοειδή ιστολογικό τύπο.

Σημείωση 2: Οι συνδυασμοί της Ifosfamide χορηγούνται σε περιπτώσεις καρκινοσαρκώματος. Ο συνδυασμός Ifosfamide/Paclitaxel φαίνεται να είναι πλέον δραστικός και προτιμάται του συνδυασμού Ifosfamide/Cisplatin.

B. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς με καλό performance status (0-1) τα χημειοθεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται είναι τα ίδια με τα σχήματα της προφυλακτικής χημειοθεραπείας (βλέπε παραπάνω). Σε ασθενείς με performance status 2 ή μετά την 1^η γραμμή, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μονοθεραπεία με ένα από τα παρακάτω:

1. Paclitaxel 175mg/m², iv
2. Epirubicin 75 mg/m² ή Doxorubicin 50 mg/m², iv
3. Topotecan 0.75 mg/m² μέρες 1-3, iv
4. Carboplatin AUC-5-6, iv
5. Cisplatin 75 mg/m², iv

2. ΟΡΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ασθενείς με μεταστατική νόσο και grade I-II ενδομητριοειδούς τύπου νεόπλασμα ή όγκο με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς μπορεί να αντιμετωπισθούν με ορμονοθεραπεία.

Megestrol acetate (Megace®, 160 – 320 mg ημερησίως)

***Σημείωση 1:** Το Tamoxifen δεν έχει αποδείξει ότι είναι τόσο αποτελεσματικό όσο το Megestrol acetate, θα μπορούσε όμως να χρησιμοποιηθεί σε νόσο ανθεκτική στο Megace.*

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει να επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

- 1. Cisplatin, Carboplatin**
- 2. Doxorubicin**
- 3. Epirubicin**
- 4. Ifosfamide** μαζί με το Mesna.
- 5. Cyclophosphamide**
- 6. Vinorelbine** μετά από αιτιολόγηση από το θεράποντα ιατρό.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice: Tamoxifen and endometrial Cancer. Committee opinion 232. ACOG 2000; Washington, DC.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Hormone replacement therapy in women treated for endometrial cancer. ACOG technical bulletin 247. ACOG Committee Opinion #235; Washington, DC, 2000.
3. Aoki Y, Kase H, Watanabe M, et al. Stage III endometrial cancer: analysis of prognostic factors and failure patterns after adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 1.
4. Cohn DE, Horowitz NS, Mutch DG, et al. Should the presence of lymphovascular space involvement be used to assign patients to adjuvant therapy following hysterectomy for unstaged endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 87: 243.
5. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Georgoulas V, et al. Paclitaxel and cisplatin in advanced or recurrent carcinoma of the endometrium: long-term results of a phase II multicenter study. *Gynecol Oncol* 2000; 78: 52.
6. Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2159.
7. Gadducci A, Romanini A, Cosio S, et al. Combination of cisplatin, epirubicin, and cyclophosphamide (PEC regimen) in advanced or recurrent endometrial cancer: a retrospective clinical study. *Anticancer Res* 1999; 19: 2253.
8. Greven K, Winter K, Underhill K, et al. Preliminary analysis of RTOG 9708: adjuvant postoperative radiotherapy combined with cisplatin/paclitaxel chemotherapy after surgery for patients with high-risk endometrial cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 59: 168.
9. Herzog TJ. What is the clinical value of adding tamoxifen to progestins in the treatment [correction for treatment] of advanced or recurrent endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2004; 92: 1.
10. Homesley HD, Filiaci V, Gibbons SK, et al. A randomized phase III trial in advanced endometrial carcinoma of surgery and volume directed radiation followed by cisplatin and doxorubicin with or without paclitaxel: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2009; 112(3):543-52.
11. Homesley HD, Filiaci V, Markman M, et al. Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25(5):526-31.
12. Hoskins PJ, Swenerton KD, Pike JA, et al. Paclitaxel and Carboplatin, Alone or With Irradiation, in Advanced or Recurrent Endometrial Cancer: A Phase II Study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4048
13. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8.
14. Low JS, Wong EH, Tan HS, et al. Adjuvant sequential chemotherapy and radiotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 2005; 97: 171.
15. Markman M. Hormonal therapy of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 2005; 41: 673.
16. Mundt AJ, McBride R, Rotmensch J, et al. Significant pelvic recurrence in high-risk pathologic stage I-iv endometrial carcinoma patients after adjuvant chemotherapy alone: implications for adjuvant radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 50: 1145
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/uterine.pdf

18. Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas (mixed mesodermal tumors) of the uterus: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2005;96(3):630-4.
19. UpToDate edition 17.1 (Ιαν 2009)
20. Wadler S, Levy DE, Lincoln ST, et al. Topotecan Is an Active Agent in the First-Line Treatment of Metastatic or Recurrent Endometrial Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Study E3E93. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2110.
21. Weber B, Mayer F, Bognoux P, et al. What is the best chemotherapy regimen in recurrent or advanced endometrial carcinoma? Preliminary results (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 453.
22. ZanottiKM, BelinsonJL, KennedyAW, et al. The use of paclitaxel and platinum-based chemotherapy in uterine papillary serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1999; 74: 272

4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΜΗΤΡΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο διηθητικός καρκίνος του τραχήλου της μήτρας αποτελεί σπάνιο νόσημα στον αναπτυγμένο κόσμο, με ετήσια επίπτωση 10/100.000 γυναίκες. Αυτό οφείλεται στο συστηματικό προληπτικό έλεγχο που γίνεται με το τεστ Παπανικολάου, εξαιτίας του οποίου έχει ελαττωθεί κατά 80% η επίπτωση της διηθητικής μορφής της νόσου. Στις αναπτυσσόμενες όμως χώρες αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου από νεοπλασίες στις γυναίκες, αφού κάθε χρόνο 370.000 γυναίκες θα αναπτύξουν τη νόσο και το 50% θα αποβιώσει από αυτή, αποδεικνύοντας τη μεγάλη σημασία του συστηματικού προληπτικού ελέγχου. Στην αιτιοπαθογένεια του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας σημαντικότερο ρόλο παίζει η λοίμωξη με τον ιό HPV, ενώ ήδη κυκλοφορεί εμβόλιο κατά των ογκογόνων στελεχών του ιού που στοχεύει να ελαττώσει (και ει δυνατόν να εξαλείψει) την επίπτωση αυτής της νεοπλασίας.

A. ΣΤΑΔΙΑ I-IIA

Σε ασθενείς πρώιμου σταδίου κατά FIGO (IA, IB1 και IIA ≤ 4 cm) ακολουθείται

- i. είτε ριζική υστερεκτομή (με ή χωρίς adjuvant ακτινοθεραπεία)
- ii. είτε ριζική χημειοακτινοθεραπεία με Cisplatin 40 mg/m² εβδομαδιαίως μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία

Συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς μετά από υστερεκτομή αν υπάρχουν:

- A. Θετικοί λεμφαδένες
- B. Μικροσκοπική διήθηση παραμητρίων
- Γ. Θετικά (ή πολύ κοντινά) χειρουργικά χείλη εκτομής

όπως και αν υπάρχουν 2 από τα 3:

- i. Λεμφαγγειακή διήθηση
- ii. Μεγάλος όγκος
- iii. Εν τω βάθει στρωματική διήθηση

Ασθενείς σταδίου κατά FIGO IB2 και IIA >4 cm (bulky IIA) μπορεί να αντιμετωπιστούν είτε με ριζική χημειοακτινοθεραπεία (χωρίς επέμβαση) είτε με ριζική υστερεκτομή και adjuvant χημειοακτινοθεραπεία.

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

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

1. Cisplatin 40 mg/m² εβδομαδιαίως, IV, μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία
2. Cisplatin 50-75 mg/m², ημέρα 1, IV
5-FU 1000 mg/m², μέρες 1-4 σε 24ωρη IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους μαζί με ακτινοθεραπεία και ακολούθως βραχυθεραπεία.

Β. ΣΤΑΔΙΑ ΙΙΒ-ΙVΑ

Στα πιο προχωρημένα στάδια η θεραπεία επιλογής είναι ριζική χημειοακτινοθεραπεία με τα ίδια σχήματα όπως και παραπάνω. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα συνδυασμένα σχήματα με cisplatin και 5-FU και στη συμπληρωματική και στη ριζική χημειοακτινοθεραπεία χρησιμοποιούνται σε επιλεγμένα περιστατικά με άριστο performance status.

Γ. ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Cisplatin 50 mg/m², μέρα 1, IV + Topotecan 0,75 mg/m², ημέρα 1-3, IV

Κάθε 21 ημέρες

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

2. Ifosfamide 5 g/m² σε 24ωρη έγχυση ημέρα 1, IV + Mesna 6 g/m² μέσα σε 36 ώρες στις ημέρες 1 και 2, IV + Cisplatin 50 mg/m² ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

3. Cisplatin 50 mg/m², IV + Paclitaxel 135 mg/m² ή Docetaxel 75 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες

4. Carboplatin AUC-5-6, IV + Paclitaxel 175 mg/m², IV

Κάθε 28 ημέρες

5. Cisplatin 50 mg/m², IV + Gemcitabine 1250 mg/m², μέρες 1, 8, IV

Κάθε 21 ημέρες

6. Cisplatin 70 mg/m², IV + Paclitaxel 175 mg/m², IV + Ifosfamide 2.25 g/m² σε 24ωρηέγχυσημέρα 1 και 2, IV + Mesna 4.5 g/m² μέσασε 48 ώρεςστιςμέρες 1 και 2, IV

Κάθε 21 ημέρες

7. Cisplatin 50 mg/m², IV + Vinorelbine 30 mg/m²D1,8 , IV,

Κάθε 21 ημέρες

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

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

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα δεν έχουν πάρει επίσημη ένδειξη για τη νόσο λόγω έλλειψης ενδιαφέροντος από τη Φαρμακοβιομηχανία.

- Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. Cisplatin, Carboplatin

2. Doxorubicin

3. Epirubicin

4. Cyclophosphamide

5. Ifosfamide

6. 5-Fluorouracil

- Το Paclitaxel δεν έχει επίσημη ένδειξη για τη νόσο, αλλά παγκόσμια χρησιμοποιείται ως 1^{ης} γραμμής θεραπεία στη μεταστατική νόσο (5,30). Για το λόγο αυτό **πρέπει να εγκρίνεται η χορήγησή του χωρίς ειδική αιτιολόγηση** (23, 28).

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

Πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη έδειξε ότι η προσθήκη Bevacizumab στη χημειοθεραπεία στους συνδυασμούς Paclitaxel με πλατίνα ή Topotecan βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών (31) και έχει εγκριθεί η συγχορήγηση του Bevacizumab (Avastin) για αυτή την κατηγορία ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Benedet, JL, Bender, H, Jones H, 3rd, et al. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209.
2. Brader, KR, Morris, M, Levenback, C, et al. Chemotherapy for cervical carcinoma: factors determining response and implications for clinical trial design. *J Clin Oncol* 1998; 16:1879.
3. Burnett AF, Roman LD, Garcia AA, et al. A phase II study of gemcitabine and cisplatin in patients with advanced, persistent, or recurrent squamous cell carcinoma of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;76(1):63-6.
4. Classe, JM, Rauch, P, Rodier, JF, et al. Surgery after concurrent chemoradiotherapy and brachytherapy for the treatment of advanced cervical cancer: morbidity and outcome: results of a multicenter study of the GCCLCC (Grouped des Chirurgiens de Centre de Lutte Contre le Cancer). *Gynecol Oncol* 2006; 102:523.
5. Dimopoulos MA, Papadimitriou CA, Sarris K et al. Combination of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin for the treatment of metastatic and recurrent carcinoma of the uterine cervix: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *Gynecol Oncol*. 2002; 85: 476.
6. Dueñas-González A, Zarba JJ, Alcedo JC, et al. A phase III study comparing concurrent gemcitabine (Gem) plus cisplatin (Cis) and radiation followed by adjuvant Gem plus Cis versus concurrent Cis and radiation in patients with stage IIB to IVA carcinoma of the cervix. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA5507)
7. Eifel, PJ, Winter, K, Morris, M, et al. Pelvic Irradiation With Concurrent Chemotherapy Versus Pelvic and Para-Aortic Irradiation for High-Risk Cervical Cancer: An Update of Radiation Therapy Oncology Group Trial (RTOG) 90-01. *J Clin Oncol* 2004; 22:872.
8. Friedlander, M. Guidelines for the treatment of recurrent and metastatic cervical cancer. *Oncologist* 2002; 7:342.
9. Gebbia V, Caruso M, Testa A, et al. Vinorelbine and cisplatin for the treatment of recurrent and/or metastatic carcinoma of the uterine cervix. *Oncology* 2002;63(1):31-7.
10. Green, J, Kirwan, J, Tierney, J, et al. Concomitant chemotherapy and radiation therapy for cancer of the uterine cervix. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD002225.
11. Green, JA, Kirwan, JM, Tierney, JF, Symonds, P. Survival and recurrence after concomitant chemotherapy and radiotherapy for cancer of the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2001; 358:781.
12. Hoskins, PJ, Swenerton, KD, Pike, JA, et al. Small-cell carcinoma of the cervix: fourteen years of experience at a single institution using a combined-modality regimen of involved-field irradiation and platinum-based combination chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003; 21:3495.
13. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8.
14. Kastritis, E, Bamias, A, Efstathiou, E, et al. The outcome of advanced or recurrent non-squamous carcinoma of the uterine cervix after platinum-based combination chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2005; 99:376
15. Katsumata, N, Yoshikawa, H, Hirakawa, T, et al. Phase III randomized trial of neoadjuvant chemotherapy followed by radical hysterectomy (RH) versus RH for bulky stage I/II cervical cancer (JCOG 0102) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:259s.

16. Long HJ, 3rd, Bundy, BN, Grendys, EC Jr, et al. Randomized phase III trial of cisplatin with or without topotecan in carcinoma of the uterine cervix: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2005; 23:4626.
17. Moore, DH, Blessing, JA, McQuellon, RP, et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3113.
18. Nag, S, Chao, C, Erickson, B, et al. The American Brachytherapy Society recommendations for low-dose-rate brachytherapy for carcinoma of the cervix. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52:33
19. Nagao, S, Fujiwara, K, Oda, T, et al. Combination chemotherapy of docetaxel and carboplatin in advanced or recurrent cervix cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005; 96:805.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/cervical.pdf
21. Omura, GA, Blessing, JA, Vaccarello, L, et al. Randomized trial of cisplatin versus cisplatin plus mitolactol versus cisplatin plus ifosfamide in advanced squamous carcinoma of the cervix: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15:165.
22. Papanicolaou, GN, Traut, HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193.
23. Park, DC, Kim, JH, Lew, YO, et al. Phase II trial of neoadjuvant paclitaxel and cisplatin in uterine cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 92:59.
24. Peters, WA III, Liu, PY, Barrett, RJ II, et al. Concurrent chemotherapy and pelvic radiation therapy compared with pelvic radiation therapy alone as adjuvant therapy after radical surgery in high-risk early-stage cancer of the cervix. *J Clin Oncol* 2000; 18:1606.
25. Rao GG, Rogers P, Drake RD et al. Phase I clinical trial of weekly paclitaxel, weekly carboplatin, and concurrent radiotherapy for primary cervical cancer. *Gynecol Oncol*. 2005; 96: 168.
26. Rose, PG, Bundy, BN, Watkins, EB, et al. Concurrent cisplatin-based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 340:1144
27. Rotman, M, Sedlis, A, Piedmonte, MR, et al. A phase III randomized trial of postoperative pelvic irradiation in Stage IB cervical carcinoma with poor prognostic features: follow-up of a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65:169.
28. Sit, AS, Kelley, JL, Gallion, HH, et al. Paclitaxel and carboplatin for recurrent or persistent cancer of the cervix. *Cancer Invest* 2004; 22: 368
29. UpToDate edition 17.1 (Ιαν 2009)
30. Zanetta G, Fei F, Mangioni C. Chemotherapy with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin for the treatment of squamous cell cervical cancer: the experience of Monza. *Semin Oncol*. 2000; 27 (suppl 1): 23
31. Tewari KS1, Sill MW, Long HJ 3rd, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, Oaknin A, Reid TJ, Leitao MM, Michael HE, Monk BJ. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *N Engl J Med*. 2014;370(8):734-43.

5. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι ο συχνότερος καρκίνος και η συχνότερη αιτία θανάτου από καρκίνο. Παγκοσμίως ευθύνεται για το θάνατο 600-700.000 ατόμων ετησίως, αριθμό μεγαλύτερο από τους θανάτους των καρκίνων μαστού, προστάτη και εντέρου αθροιστικά. Η πρόληψη είναι πολύ σημαντική: η διακοπή και μόνο του καπνίσματος θα ελάττωνε μακροπρόθεσμα την επίπτωση του καρκίνου του πνεύμονα κατά 80%. Η θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο (μικροκυτταρικός, στο 20% των περιπτώσεων και μη-μικροκυτταρικός). Ο μη-μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα (ΜΜΚΠ) είναι επίσης ετερογενής ομάδα από νεοπλάσματα διαφορετικού ιστολογικού υπότυπου. Νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι ο ιστολογικός υπότυπος (π.χ. αδenoκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα) πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν κατά τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Επίσης, οι εξελίξεις στην κατανόηση των μηχανισμών που διέπουν τη νεοπλασία και η ανάπτυξη φαρμάκων που στοχεύουν αυτούς τους μηχανισμούς καθιστά επιβεβλημένη τη μοριακή ανάλυση του όγκου (π.χ. μεταλλάξεις EGFR, διαμετάθεση ALK) πριν από τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων. Η πρόγνωση καθορίζεται κυρίως από το στάδιο της νόσου κατά τη διάγνωση.

A. ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ (ΜΚΠ)

A1. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

- Η θεραπεία εκλογής του ΜΚΠ περιορισμένου σταδίου είναι η ταυτόχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία (1,2).
- Η ακτινοθεραπεία θα πρέπει να γίνεται ταυτόχρονα με τη χορήγηση χημειοθεραπείας (3,4) και να ξεκινάει με τον 1^ο ή 2^ο κύκλο χημειοθεραπείας (5,6).
- Το προτεινόμενο σχήμα χημειοθεραπείας κατά την ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία είναι ο συνδυασμός cisplatin/etoposide χωρίς ελάττωση δόσεων παρά μόνο μετά την εμφάνιση τοξικότητας (7,8).
- Η χειρουργική εξαίρεση της νόσου έχει θέση μόνο σε ενδελεχώς τεκμηριωμένη νόσο σταδίου I, η οποία αφορά λιγότερο από το 5% των ασθενών με ΜΚΠ (4).

A2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΝΟΣΟΥ ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΟΥ ΣΤΑΔΙΟΥ

- Η χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΜΚΠ εκτεταμένου σταδίου(9).
- Το καθιερωμένο σχήμα πρώτης γραμμής είναι ο συνδυασμός πλατινούχου παράγοντα (cisplatin ή carboplatin) με etoposide για 4-6 κύκλους (4, 10).

- Η cisplatin επιτυγχάνει οριακά μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης σε σχέση με την carboplatin, όμως η συνολική επιβίωση είναι όμοια. Οι δύο συνδυασμοί παρουσιάζουν διαφορετικό φάσμα τοξικότητων (11,12).
- Η προσθήκη και άλλων φαρμάκων (13), η χορήγηση θεραπείας συντήρησης (14), η εντατικοποίηση της χημειοθεραπείας (15) και η εναλλάξ χορήγηση σχημάτων χωρίς διασταυρούμενη αντίσταση (16), δεν οδήγησαν σε αύξηση της συνολικής επιβίωσης.
- Ηλικιωμένοι ασθενείς με ΜΚΠ και καλή γενική κατάσταση θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως οι νεότεροι ασθενείς (17).

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

1. EP/PE

Cisplatin 60-80 mg/m²+ Etoposide 100-120mg/m², μέρες 1-3, IV
Κύκλοι 21 ημερών, για 4-6 κύκλους

2. EC/CE

Carboplatin AUC 5-6 ημέρα 1 + Etoposide 100-120mg/m², ημέρα 1-3, IV
Κύκλοι 21 ημερών, για 4-6 κύκλους

Σημείωση 1: Στους ασθενείς με νόσο περιορισμένου ή εκτεταμένου σταδίου με πλήρη ή μερική ύφεση μετά το πέρας της χημειοθεραπείας χορηγείται προφυλακτική ακτινοθεραπεία εγκεφάλου.

A3. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ

- Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα > 6 μηνών (late relapse) μπορεί να χορηγηθεί εκ νέου σχήμα ίδιο με αυτό της πρώτης γραμμής (18).
- Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα >90 ημερών (sensitive relapse), η τοποτεκάνη έχει δείξει όφελος σε σχέση με ανακουφιστική φροντίδα μόνο (19) καθώς και ισοδυναμία με τη χορήγηση CAV αλλά με καλύτερο έλεγχο των συμπτωμάτων (20). Η χορήγηση τοποτεκάνης από του στόματος παρουσιάζει όμοια δραστηριότητα και τοξικότητα με την ενδοφλέβια μορφή του φαρμάκου (21).
- Σε υποτροπή της νόσου σε διάστημα <90 ημερών (resistant relapse) ή σε εξαρχής ανθεκτική νόσο (refractory) μπορεί να χορηγηθεί paclitaxel (22) ή per os etoposide (23).

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

1. **Topotecan** 1.5 mg/m², ημέρες 1-5, IV
ή **Topotecan** 2.3 mg/m², ημέρες 1-5, P.O.
Κάθε 21 ημέρες

2.CAV

Cyclophosphamide 1000 mg/m², IV + Adriamycin 45 mg/m², IV + Vincristin 1.4 mg/m², IV
Κύκλοι 21 ημερών

Σημείωση 1: Είναι πολύ σημαντική η ενθάρρυνση των ασθενών με υποτροπιάζοντα ΜΚΠ για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Η irinotecan δεν έχει έγκριση για χρήση στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονα. Ωστόσο, τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι ο συνδυασμός irinotecan/cisplatin δίνει ισοδύναμα αποτελέσματα με τον συνδυασμό EP/EC και προτείνεται ως αποδεκτή εναλλακτική θεραπεία (24-26).

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Irinotecan* 65 mg/m², μέρες 1, 8, 14, IV Κύκλοι των 28 ημερών για 4-6 κύκλους

Cisplatin 30 mg/m² IV + Irinotecan* 65 mg/m² IV, ημέρες 1, 8, Κύκλοι των 21 ημερών για 4-6 κύκλους

Cisplatin 60 mg/m², ημέρα 1, IV + Irinotecan* 60 mg/m², μέρες 1, 8, 14, IV Κύκλοι των 28 ημερών για 4-6 κύκλους

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jänne PA, Freidlin B, Saxman S et al. Twenty-five years of clinical research for patients with limited-stage small cell lung carcinoma in North America. *Cancer*. 2002;95(7):1528.
2. Pignon JP, Arriagada R, Ihde DC et al. A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 1992;327(23):1618.
3. Takada M, Fukuoka M, Kawahara M et al. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small-cell lung cancer: results of the Japan Clinical Oncology Group Study 9104. *J Clin Oncol*. 2002;20(14):3054.
4. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sclc.pdf
5. Jeremic B, Shibamoto Y, Acimovic L et al. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J Clin Oncol*. 1997;15(3):893.
6. Murray N, Coy P, Pater JL et al. Importance of timing for thoracic irradiation in the combined modality treatment of limited-stage small-cell lung cancer. The National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 1993;11(2):336.
7. Fukuoka M, Furuse K, Saijo N et al. Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1991;83(12):855.
8. Spiro SG, James LE, Rudd RM et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: a London Lung Cancer Group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3823.
9. Agra Y, Pelayo M, Sacristan M et al. Chemotherapy versus best supportive care for extensive small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003
10. Sundstrøm S, Bremnes RM, Kaasa S et al. Cisplatin and etoposide regimen is superior to cyclophosphamide, epirubicin, and vincristine regimen in small-cell lung cancer: results from a randomized phase III trial with 5 years' follow-up. *J Clin Oncol*. 2002;20(24):4665.
11. Skarlos DV, Samantas E, Kosmidis P et al. Randomized comparison of etoposide-cisplatin vs. etoposide-carboplatin and irradiation in small-cell lung cancer. A Hellenic Co-operative Oncology Group study. *Ann Oncol*. 1994;5(7):601.
12. Rossi A, Di Maio M, Chiodini P et al. Carboplatin- or cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: the COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol*. 2012;30(14):1692.
13. Mavroudis D, Papadakis E, Veslemes et al. A multicenter randomized clinical trial comparing paclitaxel-cisplatin-etoposide versus cisplatin-etoposide as first-line treatment in patients with small-cell lung cancer. *Ann Oncol*. 2001;12(4):463.
14. Hanna NH, Sandier AB, Loehrer PJ S et al. Maintenance daily oral etoposide versus no further therapy following induction chemotherapy with etoposide plus ifosfamide plus cisplatin in extensive small-cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group randomized study. *Ann Oncol*. 2002;13(1):95.
15. Ardizzoni A, Tjan-Heijnen VC, Postmus PE et al. tandard versus intensified chemotherapy with granulocyte colony-stimulating factor support in small-cell lung cancer: a prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer-Lung Cancer Group Phase III Trial-08923. *J Clin Oncol*. 2002;20(19):3947.
16. Baka S, Agelaki S, Kotsakis A et al. Phase III study comparing sequential versus alternate administration of cisplatin-etoposide and topotecan as first-line treatment in small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2010;30(7):3031.

17. Ardizzoni A, Favaretto A, Boni L et al. Platinum-etoposide chemotherapy in elderly patients with small-cell lung cancer: results of a randomized multicenter phase II study assessing attenuated-dose or full-dose with lenograstim prophylaxis--a Forza Operativa Nazionale Italiana Carcinoma Polmonare and Gruppo Studio Tumori Polmonari Veneto (FONICAP-GSTPV) study. *J Clin Oncol.* 2005;23(3):569.
18. Garassino MC, Torri V, Michetti G et al. Outcomes of small-cell lung cancer patients treated with second-line chemotherapy: a multi-institutional retrospective analysis. *Lung Cancer.* 2011 Jun;72(3):378-83.
19. O'Brien ME, Ciuleanu TE, Tsekov H et al. Phase III trial comparing supportive care alone with supportive care with oral topotecan in patients with relapsed small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(34):5441.
20. von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1999;17(2):658.
21. Eckardt JR, von Pawel J, Pujol JL et al. Phase III study of oral compared with intravenous topotecan as second-line therapy in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25(15):2086.
22. Yamamoto N, Tsurutani J, Yoshimura N et al. Phase II study of weekly paclitaxel for relapsed and refractory small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2006 Jan;26(1B):777-81.
23. Einhorn LH, Pennington K, McClean J. Phase II trial of daily oral VP-16 in refractory small cell lung cancer: a Hoosier Oncology Group study. *Semin Oncol.* 1990;17(1 Suppl 2):32.
24. Hanna N, Bunn PA Jr, Langer C, et al. Randomized phase III trial comparing irinotecan/cisplatin with etoposide/cisplatin in patients with previously untreated extensive-stage disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2006;24(13):2038-2043
25. Zatloukal P, Cardenal F, Szczesna A et al. A multicenter international randomized phase III study comparing cisplatin in combination with irinotecan or etoposide in previously untreated small-cell lung cancer patients with extensive disease. *Ann Oncol.* 2010;21(9):1810.
26. Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al; Japan Clinical Oncology Group. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2002;346(2):85-91.

B. ΜΗ ΜΙΚΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

B.1. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε χειρουργήσιμο ΜΜΚΠ σταδίου ΙΙ-ΙΙΙΑ προσφέρει σημαντικό όφελος στο ελεύθερο νόσου διάστημα και την συνολική επιβίωση σε σχέση με την παρακολούθηση (1,2,3,4).
- Στο στάδιο ΙΒ το όφελος στη συνολική επιβίωση δεν έχει τεκμηριωθεί και φαίνεται να αφορά μόνο ασθενείς με όγκους >4 cm (1,3,5).

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

1. Cisplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV + Vinorelbine 30mg/m² ημέρες 1, 8, 15, 22, IV
Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι (ANITA) (2)
2. Cisplatin 50 mg/m², ημέρα 1, 8 IV + Vinorelbine 25 mg/m², ημέρες 1, 8, 15, 22, IV
Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι (JBR-10) (3)
3. Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Etoposide 100 mg/m² ημέρες 1, 2, 3 IV
Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι (IALT) (4)
4. Carboplatin AUC 6, IV + Paclitaxel 200mg/m², IV
Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι (CALGB 9633) (5)
5. Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Pemetrexed 500 mg/m², ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες, 4 κύκλοι, για τον μη-πλακώδη ιστολογικό υπότυπο (6)

B.2. ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΜΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΗ ΝΟΣΟ ΣΤΑΔΙΟΥ ΙΙΙ

- Σε ασθενείς με ανεγχείρητη νόσο σταδίου ΙΙΙΑ ή ΙΙΙΒ, η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία υπερτερεί της ακτινοθεραπείας καθώς της διαδοχικής χορήγησης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας. Η ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία συνοδεύεται από μεγαλύτερο ποσοστό οισοφαγίτιδας σε σχέση με την διαδοχική χορήγηση. Η επιλογή των ασθενών είναι καθοριστικής σημασίας για την ανταπόκριση αλλά και την ανοχή στη χορηγούμενη θεραπεία.

- **Χημειοθεραπευτικά σχήματα που μπορούν να χορηγηθούν σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία:**
 1. Cisplatin 50 mg/m² ημέρες 1, 8, 29, 36 και Etoposide 50 mg/m² ημέρες 1-5 και 29-33, σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία (7)
 2. Carboplatin AUC 5, ημέρα 1, remetrexed 500 mg/m² ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες, για 4 κύκλους (μη-πλακώδη ΜΜΚΠ), σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία (8)
 3. Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, remetrexed 500 mg/m² ημέρα 1 κάθε 21 ημέρες, για 3 κύκλους (μη-πλακώδη ΜΜΚΠ), σε συνδυασμό με ταυτόχρονη ακτινοθεραπεία (9)

- **Διαδοχική χορήγηση χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας: θεραπευτικά σχήματα**
 1. Paclitaxel 200 mg/m² και Carboplatin AUC 6, IV, κάθε 21 ημέρες για 2 κύκλους, ακολουθούμενο από ακτινοθεραπεία (10)

- **Ταυτόχρονη χημειοακτινοθεραπεία ακολουθούμενη από χημειοθεραπεία: θεραπευτικά σχήματα**
 1. Carboplatin AUC 2, IV + Paclitaxel 45 mg/m² κάθε εβδομάδα, ακολουθούμενο από 2 κύκλους Carboplatin AUC 6, IV + Paclitaxel 200 mg/m² μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας (10)
 2. Cisplatin 50 mg/m² ημέρες 1, 8, 29, 36 και Etoposide 50 mg/m² ημέρες 1-5 και 29-33, ακολουθούμενο από 2 κύκλους ακόμα έως τα 61 Gy επί μη-PD στα 45 Gy (7)

B.3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

Η θεραπεία των ασθενών με προχωρημένο ΜΜΚΠ έχει παρηγορητικό χαρακτήρα και στοχεύει στην παράταση της επιβίωσης και την διατήρηση της ποιότητας ζωής τους για όσο το δυνατόν περισσότερο, ενώ ταυτόχρονα αποσκοπεί στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών που σχετίζονται με αυτή. Η ανάπτυξη νεώτερων χημειοθεραπευτικών, στοχευόντων παραγόντων και της ανοσοθεραπείας παρέχει πλέον μια πληθώρα επιλογών στους ασθενείς που είναι υποψήφιοι για συστηματική θεραπεία. Η αρχική συστηματική θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τα ιστολογικά και μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου. Οι ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο θα πρέπει πριν από την έναρξη οποιασδήποτε συστηματικής θεραπείας να ελέγχονται για την παρουσία οδηγών μεταλλάξεων προκειμένου να χορηγηθεί ο αντίστοιχος ειδικός αναστολέας.

B.3.1. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ 1ης ΓΡΑΜΜΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

ΑΡΧΙΚΟ ΣΧΗΜΑ

- Η χημειοθεραπεία προσφέρει όφελος επιβίωσης έναντι της υποστηρικτικής αγωγής σε ασθενείς με καλό PS (WHO 0-1) (11)
- Σε ασθενείς με WHO PS 0-1 η θεραπεία επιλογής είναι συνδυασμός δύο κυτταροστατικών, ενώ η προσθήκη τρίτου κυτταροστατικού δεν προσφέρει όφελος στην επιβίωση (12, 13)
- Κυτταροστατικά που έχουν δραστηριότητα και ένδειξη στον ΜΜΚΠ είναι: cisplatin, carboplatin, docetaxel, paclitaxel, vinorelbine, gemcitabine, pemetrexed, nab-paclitaxel.
- Οι συνδυασμοί με βάση τα πλατινούχα σκευάσματα είναι προτιμότεροι έναντι συνδυασμών χωρίς πλατινούχα, δεδομένου ότι σχετίζονται με μεγαλύτερο ποσοστό ανταπόκρισης και οριακά καλύτερη επιβίωση (14, 15).
- Οι συνδυασμοί που δεν περιέχουν πλατινούχο είναι μια αποδεκτή επιλογή σε ασθενείς με αντένδειξη στα πλατινούχα σκευάσματα, πχ ο συνδυασμός Docetaxel-gemcitabine (15).
- Η cisplatin είναι προτιμότερη της carboplatin γιατί παρουσιάζει μεγαλύτερα ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και οριακά μεγαλύτερη επιβίωση (16). Ωστόσο η carboplatin είναι αποδεκτή σε ασθενείς με αντένδειξη στην cisplatin. Χορήγηση της cisplatin σε δόσεις μεγαλύτερες των 75-80mg/m², δεν συνοδεύεται από βελτίωση του κλινικού αποτελέσματος (17, 18).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν συνδυασμό δύο φαρμάκων η θεραπεία πρέπει να διακόπτεται σε περίπτωση προόδου νόσου, ή μετά την ολοκλήρωση 4 κύκλων σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ανταπόκριση (15). Σε ασθενείς που παρουσιάζουν αντικειμενική ανταπόκριση η θεραπεία πρέπει να χορηγείται το μέγιστο για 6 κύκλους (19).
- Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για να υποστηριχθεί ότι κάποιος πλατινούχος συνδυασμός υπερτερεί ξεκάθαρα έναντι των άλλων (20). Προτείνεται ως αρχική θεραπεία να χορηγείται ο συνδυασμός εκείνος με το μεγαλύτερο αναμενόμενο όφελος, η τοξικότητα του οποίου θεωρείται αποδεκτή από τον γιατρό και τον ασθενή.
- Ο ιστολογικός υπότυπος θεωρείται σημαντικός για την επιλογή συστηματικής θεραπείας. Τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης υποστηρίζουν ότι ο συνδυασμός cisplatin/pemetrexed πλεονεκτεί έναντι του συνδυασμού cisplatin/gemcitabine σε ασθενείς με μη-πλακώδες καρκίνωμα. Αντίθετα ο συνδυασμός cisplatin/gemcitabine πλεονεκτεί έναντι του συνδυασμού cisplatin/pemetrexed σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογία (21).
- Η χορήγηση pemetrexed δεν ενδείκνυται σε ασθενείς με πλακώδη ΜΜΚΠ.
- Ο συνδυασμός nab-paclitaxel/carboplatin υπερτερεί του συνδυασμού paclitaxel/carboplatin ως προς την αντικειμενική ανταπόκριση, η οποία ήταν και το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της

μελέτης, και συσχετίζεται με σημαντικά μικρότερο ποσοστό περιφερικής νευροπάθειας (22). Ο συνδυασμός έχει λάβει έγκριση ως θεραπεία πρώτης γραμμής στον ΜΜΚΠ.

- Σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 70 ετών) σε άριστη γενική κατάσταση ο συνδυασμός carboplatin (AUC 6 ανά 28d) και paclitaxel ($90\text{mg}/\text{m}^2$, d1, 8, 15 ανά q28d) αποτελεί την θεραπεία επιλογής (23). Σε ασθενείς με λιγότερο καλή γενική κατάσταση θεραπευτική επιλογή αποτελεί η μονοθεραπεία με κάποιο παράγοντα τρίτης γενιάς (gemcitabine $1150\text{-}1200\text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 8, ανά 21d; vinorelbine $25\text{-}30\text{ mg}/\text{m}^2$, d1, 8, ανά 21d; docetaxel $60\text{ mg}/\text{m}^2$, d1, ανά 21d) (24, 25)
- Συνδυασμοί δύο φαρμάκων, μονοθεραπεία ή παρηγορική θεραπεία αποτελούν αποδεκτές θεραπευτικές επιλογές για τους ασθενείς με PS 2 μετά από συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς σχετικά με τους κινδύνους και τα οφέλη της κάθε προσέγγισης. Γενικά, σε αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται μονοθεραπεία με παράγοντα τρίτης γενιάς, όμως επιλεγμένοι ασθενείς μπορούν να ωφεληθούν από τη χορήγηση συνδυασμών. Μία μελέτη υποστηρίζει ότι ο συνδυασμός carboplatin/remetrexed προσφέρει σημαντικό όφελος επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας με remetrexed ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με δείκτη γενικής κατάστασης 2 (26).
- Οι ασθενείς με PS 3-4 δεν ωφελούνται από την χορήγηση κυτταροτοξικής χημειοθεραπείας.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

A. Με βάση τη cisplatin

Vinorelbine/Cisplatin (27)		
Vinorelbine	$25\text{mg}/\text{m}^2$	D1, 8, q21d
Cisplatin	$80\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, q21d
Gemcitabine/Cisplatin (21)		
Gemcitabine	$1250\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, 8, q21d
Cisplatin	$75/\text{mg}/\text{m}^2$	D1, q21d
Docetaxel/Cisplatin (27)		
Docetaxel	$75\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, q21d
Cisplatin	$75\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, q21d
Pemetrexed/Cisplatin (21)		
Pemetrexed	$500\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, q21d
Cisplatin	$75\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, q21d
Etoposide/Cisplatin (28)		
Etoposide	$100\text{ mg}/\text{m}^2$	D1-3, q21d
Cisplatin	$100\text{ mg}/\text{m}^2$	D1, q21d

B. Με βάση την carboplatin

Docetaxel/Carboplatin (27)		
Docetaxel	75 mg/ m ²	D1, q21d
Carboplatin	AUC 6	D1, q21d
Paclitaxel/Carboplatin (29)		
Paclitaxel	200mg/m ²	D1, q21d
Carboplatin	AUC 6	D1, q21d
Pemetrexed/Carboplatin(30)		
Pemetrexed		
Carboplatin	500mg/m ²	D1, q21d
	AUC 5	D1, q21d
Gemcitabine/Carboplatin (31)		
Gemcitabine	1200 mg/m ²	D1,8, q21d
Carboplatin	AUC 5	D1, q21d
Nab-paclitaxel/Carboplatin (22)		
Nab-paclitaxel	100mg/m ²	D1,8,15 q21d
Carboplatin	AUC 6	D1, q21d

Γ. Μη πλατινούχοι συνδυασμοί

Docetaxel/Gemcitabine(32)		
Docetaxel	100 mg/ m ²	D8, q21d
Gemcitabine	1100 mg/ m ²	D1,8, q21d
Paclitaxel/Gemcitabine(33)		
Paclitaxel	200mg/m ²	D1, q21d
Gemcitabine	1000 mg/m ²	D1,8, q21d
Paclitaxel/Vinorelbine (34)		
Paclitaxel	135 mg/m ²	D1, q21d
Vinorelbine	25 mg/m ²	D1, q21d
Gemcitabine/Vinorelbine (35)		
Gemcitabine	1000 mg/m ²	D1,8, q21d
Vinorelbine	25 mg/m ²	D1,8, q21d

Σημείωση 1: Σε ασθενείς οστικές μεταστάσεις, συστήνεται η χορήγηση ζολεδρονικού οξέος (4mg/3-4 εβδομάδες).

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

A. Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν το μονοπάτι του VEGF

Bevacizumab

- Δύο μελέτες φάσης III έχουν αξιολογήσει τον συνδυασμό του bevacizumab με χημειοθεραπεία. Η μελέτη ECOG 4599 (36) έχει δείξει όφελος επιβίωσης στο σκέλος του bevacizumab, ενώ η μελέτη AVAiL όχι (37). Να σημειωθεί ότι η μελέτη AVAiL είχε ως πρωτεύον καταληκτικό σημείο την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου (Progression Free Survival) και όχι την συνολική επιβίωση.
- Στις μελέτες φάσης III AVAPERL (38) και PointBreak (39) το bevacizumab συνδυάστηκε με cisplatin και remetrexed αλλά δεν συγκρίθηκε η θεραπεία με ομάδα ελέγχου που δεν έλαβε bevacizumab.
- Και στις τέσσερις μελέτες το bevacizumab συνεχίστηκε μετά την ολοκλήρωση της ΧΜΘ, ως θεραπεία συντήρησης (maintenance). Δεν είναι σαφές εάν η χορήγηση bevacizumab σε συνδυασμό με πλατινούχο διπλέττα και ακολούθως ως θεραπεία συντήρησης, υπερέχει της χορήγησης πλατινούχου διπλέττας και ακολούθως χημειοθεραπείας συντήρησης.
- Το bevacizumab είναι εγκεκριμένο από τον EMA ως θεραπεία πρώτης γραμμής του προχωρημένου, μεταστατικού ή υποτροπιάζοντα μη-πλακώδους ΜΜΚΠ σε συνδυασμό με ΧΜΘ που περιέχει πλατινούχο παράγοντα (40).
- Η θεραπεία με bevacizumab είναι γενικά καλά ανεκτή (36,37). Παρόμοια αποτελέσματα όσον αφορά την τοξικότητα ανακοινώθηκαν στην μελέτη φάσης 4 SAiL που συμπεριέλαβε 2122 ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ οι οποίοι έλαβαν bevacizumab (41) σε συνδυασμό με καθιερωμένα χημειοθεραπευτικά σχήματα. Οι παρενέργειες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου ήταν θρομβοεμβολικά επεισόδια, αιμορραγία, πρωτεϊνουρία και πνευμονική αιμορραγία (8, 6, 4, 3, και 1%, αντιστοίχως), ενώ η θνησιμότητα σχετιζόμενη με τη θεραπεία ήταν 3%. Πρόσφατα δεδομένα έχουν δείξει την ασφάλεια της χορήγησης bevacizumab σε ασθενείς με προθεραπευθείσες εγκεφαλικές μεταστάσεις και σε ασθενείς που λαμβάνουν πλήρη αντιπηκτική αγωγή. Ο κίνδυνος σοβαρής τοξικότητας ίσως είναι αυξημένος σε ηλικιωμένους ασθενείς (42). Η υπέρταση αποτελεί συχνή παρενέργεια της χορήγησης bevacizumab και υπάρχουν δημοσιευμένες οδηγίες για τον αρχικό έλεγχο, την παρακολούθηση και την αντιμετώπισή της.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα:

ECOG 4599(36)		
Paclitaxel	200mg/m ²	Day 1;q21d
Carboplatin	AUC 6	Day 1;q21d
Bevacizumab	15mg/kg	Day 1;q21d
AVAiL (37)		
Cisplatin	80mg/m ²	Day 1;q21d
Gemcitabine	1250 mg/m ²	D1, 8;q21d
Bevacizumab (high dose)	15mg/kg	Day 1;q21d
Bevacizumab (low dose)	7.5mg/kg	Day 1;q21d
AVAPERL (38)		
Cisplatin	75 mg/m ²	Day 1;q21d
Pemetrexed	500 mg/m ²	Day 1;q21d
Bevacizumab	7.5mg/kg	Day 1;q21d
PointBreak Σκέλος Α (39)		
Paclitaxel	200mg/m ²	Day 1;q21d
Carboplatin	AUC 6	Day 1;q21d
Bevacizumab	15mg/kg	Day 1;q21d
PointBreak Σκέλος Β (39)		
Carboplatin	AUC 6	Day 1;q21d
Pemetrexed	500 mg/m ²	Day 1;q21d
Bevacizumab	15 mg/kg	Day 1;q21d

Β. Μονοκλωνικά αντισώματα που στοχεύουν τον EGFR

Cetuximab

- Η μελέτη φάσης III FLEX σε ασθενείς με έκφραση του EGFR (IHC) έδειξε ότι η χορήγηση Cetuximab (400mg/m² δόση φόρτισης ακολουθούμενη από 250mg/m² ανά εβδομάδα) σε συνδυασμό με cisplatin (80 mg/m², d1q21d) vinorelbine (25 mg/m², d1, 8q21d) προσφέρει όφελος επιβίωσης σε σχέση με την χημειοθεραπεία μόνο (43).
- Πρόσφατα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το όφελος είναι σημαντικότερο σε ασθενείς με ισχυρή έκφραση του EGFR (IHC score ≥200) (44).

- Αντιθέτως, στη μελέτη φάσης III BMS-009 η προσθήκη cetuximab στο συνδυασμό carboplatin με ταξάνη (paclitaxel ή docetaxel) δεν πρόσφερε όφελος στην επιβίωση ή στο PFS (45).
- Το cetuximab ΔΕΝ είναι εγκεκριμένο από τον EMA για τη θεραπεία του ΜΜΚΠ.

Necitumumab

- Το necitumumab είναι ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον EGFR. Δύο μελέτες φάσης III εξέτασαν το ρόλο του necitumumab σε μη-προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ. Και στις δύο μελέτες οι ασθενείς έλαβαν έως 6 κύκλους χημειοθεραπείας μαζί με necitumumab, το οποίο συνεχίστηκε ως θεραπεία συντήρησης επί μη-προόδου νόσου.
- Στη μελέτη SQUIRE, 1093 ασθενείς με πλακώδη ΜΜΚΠ, έλαβαν είτε gemcitabine/ cisplatin με necitumumab είτε gemcitabine/cisplatin μόνο (78). Προκαταρκτικά αποτελέσματα μετά από παρακολούθηση 25 μηνών έδειξαν ότι η συνολική επιβίωση αυξήθηκε σημαντικά στους ασθενείς που πήραν necitumumab (διάμεση επιβίωση 11.5 έναντι 9.9 μηνών, HR 0.84, 95% CI 0.74-0.96). Οι τοξικότητες βαθμού 3 ή μεγαλύτερου που παρατηρήθηκαν συχνότερα με το necitumumab περιελάμβαναν την υπομαγνησιαμία (9% έναντι 1%), το δερματικό εξάνθημα (4% έναντι <1%) και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια (5% έναντι 3%).
- Στη μελέτη INSPIRE, 633 ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο, έλαβαν πεμετρεξίδη και σισπλατίνη με ή χωρίς necitumumab (79). Δεν παρατηρήθηκε σημαντική παράταση της συνολικής επιβίωσης με το necitumumab (διάμεση επιβίωση 11.3 στο πειραματικό σκέλος έναντι 11.5 μηνών, HR 1.01, 95% CI 0.84-1.21), ενώ η τοξικότητα ήταν όμοια με εκείνη της μελέτης SQUIRE.
- Το αντίσωμα έχει εγκριθεί από τον FDA σε συνδυασμό με gemcitabine και cisplatin ως θεραπεία πρώτης γραμμής ασθενών με μεταστατικό πλακώδη ΜΜΚΠ.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ (MAINTENANCE)

Η θεραπεία συντήρησης αφορά είτε στη συνέχιση ενός από τους παράγοντες της αρχικής θεραπείας (continuation maintenance), συνήθως του μη-πλατινούχου, είτε την χορήγηση ενός νέου χημειοθεραπευτικού ή στοχεύοντα παράγοντα μετά την ολοκλήρωση της αρχικής χημειοθεραπείας (switch maintenance). Τυχασιοποιημένες μελέτες φάσης III έχουν δείξει ότι η χορήγηση του remetrexed (47) και του erlotinib (48) ως “switch maintenance” σε ασθενείς που δεν έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου μετά από χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής σε προχωρημένο ΜΜΚΠ προσφέρει όφελος επιβίωσης και, ως εκ τούτου, έχουν εγκριθεί στο πλαίσιο αυτό από τον FDA και τον EMA. Επίσης η “continuation maintenance” με το remetrexed στη μελέτη PARAMOUNT (46), έδειξε επίσης όφελος επιβίωσης. Παράγοντες που επηρεάζουν τη χορήγηση θεραπείας συντήρησης συμπεριλαμβάνουν τον

ιστολογικό υπότυπο της νόσου, την ανταπόκριση στην αρχική χημειοθεραπεία, την παρουσία οδηγών μεταλλάξεων στον όγκο και την επιλογή του ασθενούς.

- Το remetrexed χορηγείται μόνο σε ασθενείς με μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο οι οποίοι δεν παρουσίασαν πρόοδο νόσου μετά από 4 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας, είτε συμπεριλαμβάνονταν στο αρχικό σχήμα (continuation/maintenance, 46) είτε όχι (switch/maintenance, 47).
- Το erlotinib μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με οποιοδήποτε ιστολογικό τύπο σε ασθενείς οι οποίοι έχουν σταθερή νόσο μετά από 4 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας (48).
- Μολονότι η χορήγηση θεραπείας συντήρησης σχετίζεται με παράταση της επιβίωσης ή/και του διαστήματος ελεύθερου προόδου νόσου, η διακοπή της θεραπείας και η χορήγηση θεραπείας δεύτερης γραμμής κατά την πρόοδο της νόσου, αποτελεί μια επίσης αποδεκτή επιλογή.
- Δεδομένα υποστηρίζουν επίσης την αποτελεσματικότητα του gemcitabine (49), docetaxel (50), gefitinib (51), καθώς και του συνδυασμού erlotinib/bevacizumab (52) ωστόσο οι παράγοντες αυτοί ΔΕΝ έχουν λάβει έγκριση ως θεραπεία συντήρησης.
- Η μελέτη ATLAS έδειξε ότι το erlotinib (150 mg/ημέρα) χορηγούμενο μαζί με bevacizumab (15 mg/kg/21 ημέρες) ως θεραπεία συντήρησης, αυξάνει την ελεύθερη πρόοδο νόσου επιβίωση έναντι μόνο του bevacizumab, σε ασθενείς σταδίων IIIB-IV που δεν παρουσίασαν επιδείνωση της νόσου μετά από 4 κύκλους πλατινούχου χημειοθεραπείας σε συνδυασμό με bevacizumab (52).
- Η μελέτη AVAPERL έδειξε όφελος στην επιβίωση ελεύθερη υποτροπής (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) με remetrexed/bevacizumab ως θεραπεία συντήρησης έναντι bevacizumab μόνο, μετά από 4 κύκλους αρχικής χημειοθεραπείας με cisplatin/remetrexed/bevacizumab (38).
- Στην μελέτη PointBreak το remetrexed/bevacizumab ως θεραπεία συντήρησης μετά από cisplatin/remetrexed/bevacizumab παρέτεινε την επιβίωση ελεύθερη υποτροπής αλλά όχι την συνολική επιβίωση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) έναντι του bevacizumab μετά από 4 κύκλους carboplatin/paclitaxel/bevacizumab (39).
- Οι περισσότεροι ασθενείς με προχωρημένο ΜΜΚΠ στους όγκους των οποίων ταυτοποιούνται οδηγοί μεταλλάξεις, θεραπεύονται αρχικά με τον αντίστοιχο στοχεύοντα παράγοντα. Για εκείνους που αρχικά έλαβαν χημειοθεραπεία και στους οποίους μεταγενέστερα ανιχνεύονται οδηγοί μεταλλάξεις, ενδείκνυται συνέχιση της θεραπείας με τον στοχεύοντα παράγοντα μετά την ολοκλήρωση της αρχικής χημειοθεραπείας. Σε αναδρομική ανάλυση της μελέτης SATURN (48), η υποομάδα των ασθενών με μεταλλάξεις του EGFR είχαν σημαντική παράταση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης με τη χορήγηση erlotinib έναντι placebo ως θεραπεία συντήρησης μετά την αρχική χημειοθεραπεία.

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα

Pemetrexed (46, 47)	500 mg/m ² , d1q21d	Σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν παρουσιάσει εξέλιξη της νόσου μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ με βάση πλατινούχο.
Erlotinib (48)	150 mg/ημέρα	Σε ασθενείς με σταθερή νόσο μετά από 4 κύκλους ΧΜΘ που περιέχει πλατινούχο (EMA) (53).

B.3.2. ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις του *EGFR*

- Η παρουσία μεταλλάξεων του *EGFR* αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ.
- Υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της παρουσίας μεταλλάξεων του *EGFR* – ιδίως της απαλοιφής του εξονίου 19, και των μεταλλάξεων στα εξόνια 21 (L858R, L861), 18 (G719X, G719), 20 (S768I) – και ευαισθησίας στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του *EGFR*. Οι ενθέσεις στο εξόνιο 20 πιθανώς σχετίζονται με αντίσταση στους αναστολείς αυτούς.
- Συστήνεται να ελέγχονται όλοι οι ασθενείς με προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα (ή με μεικτά καρκινώματα με στοιχείο αδενοκαρκινώματος), ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος ή άλλων κλινικών κριτηρίων, προ της έναρξης συστηματικής θεραπείας (54). Εάν η διάγνωση έχει τεθεί από περιορισμένο δείγμα (μικρές βιοψίες ή κυτταρολογικό υλικό) τότε θα μπορούσαν να ελεγχθούν και ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό υπότυπο ή με μικροκυτταρικό καρκίνωμα. Στην περίπτωση αυτή, κλινικά κριτήρια όπως η νεαρή ηλικία ή το ιστορικό καπνίσματος θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών που θα ελεγχθούν (54).
- Σε ασθενείς με ενεργοποιές μεταλλάξεις του *EGFR* συστήνεται η χορήγηση αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του υποδοχέα (erlotinib, gefitinib, afatinib) ως θεραπεία πρώτης γραμμής. Επτά τυχαίοποιημένες μελέτες φάσεως III έχουν δείξει ότι οι αναστολείς αυτοί πλεονεκτούν έναντι της χημειοθεραπείας (σε ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και ελεύθερης προόδου νόσου επιβίωσης) σε μη-προθεραπευμένους ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του *EGFR* (55-61).
- Μια συνδυασμένη ανάλυση των μελετών Lux-Lung 3 (60) και Lux-Lung 6 (61) έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν τον μη-αντιστρεπτό αναστολέα afatinib δεν παρουσίασαν σημαντική αύξηση της διάμεσης συνολικής επιβίωσης σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν χημειοθεραπεία

(62). Όταν όμως τα δεδομένα αναλύθηκαν ως προς το είδος της μετάλλαξης, τότε διαπιστώθηκε σημαντικό όφελος, τόσο στη συνολική όσο και την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση, για τους ασθενείς με απαλοιφή στο εξόνιο 19 του EGFR, ενώ οι ασθενείς με την μετάλλαξη L858R, είχαν σημαντικό όφελος μόνο στην ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση. Σημειωτέον ότι προσχεδιασμένες αναλύσεις της κάθε μελέτης χωριστά, έδειξαν επίσης σημαντικό όφελος στη συνολική επιβίωση για τους ασθενείς με απαλοιφή στο εξόνιο 19 που έλαβαν afatinib (62).

- Οι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης ΔΕΝ πρέπει να χορηγούνται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με υποδοχέα αγρίου τύπου καθώς και σε ασθενείς που ΔΕΝ έχουν υποβληθεί σε έλεγχο για την ανίχνευση μεταλλάξεων του EGFR.
- Η χορήγηση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ΔΕ συστήνεται.
- Σε ασθενείς που ενώ λαμβάνουν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής διαπιστώνεται ότι έχουν μεταλλάξεις του EGFR, προτείνεται η ενσωμάτωση των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης στο θεραπευτικό πλάνο μετά την ολοκλήρωση της συστηματικής χημειοθεραπείας.
- Ο συνδυασμός erlotinib με bevacizumab παρατείνει σημαντικά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση έναντι του erlotinib μόνο, σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με μεταλλάξεις του EGFR (απαλοιφή στο εξόνιο 19 ή L858R) σύμφωνα με την τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II J025567 σε Ιάπωνες ασθενείς (63). Επιπλέον, σε ανακοίνωση ευρωπαϊκής μελέτης φάσης II, επιβεβαιώθηκαν τα δεδομένα αποτελεσματικότητας και ασφάλειας του συνδυασμού ο οποίος βρίσκεται υπό διαδικασία έγκρισης από τον EMA ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με MMΚΠ και ενεργοποιές μεταλλάξεις του EGFR (80).

Ενδεικνυόμενοι αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR

Erlotinib	150 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας
Gefitinib*	250 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας
Afatinib	40 mg/ημέρα	Από του στόματος, συνεχώς μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας

*Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του gefitinib, σε περίπτωση που το δείγμα ιστοτεμαχιδίου του όγκου δεν είναι αξιολογήσιμο για την ανίχνευση μεταλλάξεων του *EGFR*, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλοφορούν DNA του όγκου (ctDNA) που λαμβάνεται από δείγμα αίματος (πλάσματος) (64, 65).

ΜΜΚΠ με διαμετάθεση EML4-ALK

- Η παρουσία διαμετάθεσης της ALK αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με ΜΜΚΠ. Η υποομάδα αυτή των ασθενών παρουσιάζει εξαιρετική ευαισθησία στους αναστολείς της ALK.
- Εάν είναι εφικτό, συστήνεται να ελέγχονται όλοι οι ασθενείς με προχωρημένο αδenoκαρκίνωμα (ή με μικτά καρκινώματα με στοιχείο αδenoκαρκινώματος) πνεύμονα ανεξαρτήτως ηλικίας, φύλου, ιστορικού καπνίσματος ή άλλων κλινικών κριτηρίων (54). Εάν η διάγνωση έχει τεθεί από περιορισμένο δείγμα (μικρές βιοψίες ή κυτταρολογικό υλικό) τότε κλινικά κριτήρια όπως η νεαρή ηλικία ή το ιστορικό καπνίσματος θα μπορούσαν να βοηθήσουν στην επιλογή των ασθενών που θα ελεγχθούν (54).
- Η διαμετάθεση της ALK και οι μεταλλάξεις του *EGFR*, δεν συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων.
- Σε προθεραπευμένους ασθενείς με ΜΜΚΠ που φέρει διαμετάθεση της ALK το crizotinib συνδέεται με υψηλά ποσοστά αντικειμενικής ανταπόκρισης και ελέγχου της νόσου (disease control) (66).
- Σε μη-προθεραπευμένους ασθενείς με διαμετάθεση της ALK το crizotinib παρέτεινε σημαντικά την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης) καθώς και την αντικειμενική ανταπόκριση σε σύγκριση με την χημειοθεραπεία (πεμετρεξίδη και σισπλατίνη ή καρβοπλατίνη). Η συνολική επιβίωση δεν παρατάθηκε σημαντικά έναντι της χημειοθεραπείας, όμως η πλειοψηφία των ασθενών που έλαβαν χημειοθεραπεία, ακολούθως πήραν crizotinib (67). Η αρμόδια Επιτροπή για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα που προορίζονται για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMA), υιοθέτησε θετική γνωμοδότηση για την επέκταση της ένδειξης του crizotinib για την θεραπεία πρώτης γραμμής ενηλίκων με ALK-θετικό προχωρημένο ΜΜΚΠ.

ΜΜΚΠ με διαμετάθεση ROS1

- Οι ασθενείς με ALK και EGFR-αρνητικό ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν διαμετάθεση της ROS1 μπορούν να λάβουν θεραπεία με crizotinib (81). Πιο συγκεκριμένα 50 ασθενείς με διαμετάθεση

της ROS1 που είχαν ενταχθεί σε μια μελέτη δεύτερης γραμμής του crizotinib παρουσίασαν αντικειμενική ανταπόκριση 72% (95% CI, 58 - 84), διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης 17.6 μήνες (95% CI, 14.5 έως -) και διάμεση επιβίωση ελεύθερη υποτροπής, 19.2 μήνες (95% CI, 14.4 έως -). Σύμφωνα με τους συγγραφείς, το προφίλ ασφάλειας του crizotinib είναι όμοιο με αυτό των ασθενών με ALK-θετικό ΜΜΚΠ που λαμβάνουν crizotinib. Τα δεδομένα αν και προκαταρκτικά είναι εντυπωσιακά.

ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις *BRAF*

- Οι μεταλλάξεις *BRAF* ανιχνεύονται στο 1-3% των ασθενών με ΜΜΚΠ, συνήθως αφορούν ασθενείς με αδеноκαρκίνωμα και συσχετίζονται με ιστορικό καπνίσματος (82). Οι μεταλλάξεις αυτές συμβαίνουν είτε στη θέση V600 του εξονίου 15, ή εκτός αυτής, και ενέχονται και στην ανάπτυξη αντίστασης στους αναστολείς της τυροσινικής κινάσης του EGFR.
- Η αναστολή του BRAF με μικρομοριακούς αναστολείς (vemurafenib, dabrafenib) από του στόματος φαίνεται αποτελεσματική στη θεραπεία ασθενών με BRAFV600-θετικό NSCLC που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου σε προηγούμενη χημειοθεραπεία (83, 84)
- Ο συνδυασμός του BRAF αναστολέα dabrafenib με τον MEK αναστολέα trametinib έδειξε αντικειμενική ανταπόκριση 63% [95% CI: 40.6, 81.2%] ή 68% [95% CI: 45.1, 86.1%] σύμφωνα με τους ερευνητές ή ανεξάρτητη αρχή, αντίστοιχα, σε ασθενείς με BRAF V600 – θετικό ΜΜΚΠ που είχαν αποτύχει σε τουλάχιστον μία προηγούμενη γραμμή χημειοθεραπείας (85). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αυτά ο συνδυασμός έχει λάβει “Breakthrough Therapy designation” από τον FDA.

B.3.3 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΕΥΤΕΡΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΧΩΡΙΣ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

- Σε ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει συνδυασμένη χημειοθεραπεία στην πρώτη γραμμή, η χορήγηση συνδυασμού δύο φαρμάκων στην δεύτερη γραμμή δεν προσφέρει όφελος επιβίωσης έναντι της μονοθεραπείας (70).
- Η μονοθεραπεία με docetaxel ή remetrexed (στον μη-πλακώδη ιστολογικό υπότυπο) αποτελούν καθιερωμένες θεραπείες.
- Υπάρχουν δεδομένα από μελέτες φάσης II σχετικά με τη δραστηριότητα άλλων μονοθεραπειών όπως των gemcitabine, paclitaxel, vinorelbine, topotecan, irinotecan, η οποία όμως δεν έχει αποδειχθεί σε μελέτες φάσης III.
- Οι ασθενείς που δεν επιθυμούν ή δεν μπορούν να ανεχθούν την τοξικότητα της χημειοθεραπείας μπορούν να λάβουν erlotinib.

- Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των αναστολέων της τυροσινικής κινάσης του EGFR, afatinib και erlotinib ελέγχθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο πλακώδη ΜΜΚΠ, με εξέλιξη της νόσου μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής. Το afatinib είχε σαν αποτέλεσμα την ελάττωση του κινδύνου υποτροπής κατά 19% ενώ αύξησε τη διάμεση επιβίωση στους 7.9 [95% CI 7.2-8.7] έναντι 6.8 μηνών [5.9-7.8]; HR 0.81 [95% CI 0.69-0.95], p=0.0077). Ο FDA και ο EMA έχουν δεχτεί αίτηση για εξέταση του φαρμάκου ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με πλακώδη ιστολογικό υπότυπο.

Προτεινόμενα χημειοθεραπευτικά σχήματα δεύτερης γραμμής σε ασθενείς χωρίς οδηγούς μεταλλάξεις

- Docetaxel 75 mg/m², d1 ανά 21d (71)
- Pemetrexed 500mg/m², d1 ανά 21d (σε μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο) (72)
- Erlotinib 150 mg ημερησίως, PO συνεχώς (73), ανεξαρτήτως της παρουσίας μεταλλάξεων του EGFR

Χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με στοχεύοντες παράγοντες

- Το ramucirumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει τον VEGFR, χορηγούμενο σε συνδυασμό με docetaxel ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με ΜΜΚΠ, αυξάνει την συνολική επιβίωση (πρωτεύον καταληκτικό σημείο) αλλά και την ελεύθερη νόσου επιβίωση και την αντικειμενική ανταπόκριση έναντι της μονοθεραπείας με docetaxel (74). Το ramucirumab έχει εγκριθεί από τον FDA σε συνδυασμό με docetaxel για τους ασθενείς με ΜΜΚΠ που παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου σε θεραπεία πρώτης γραμμής με πλατινούχο συνδυασμό. Δεν έχει εγκριθεί ακόμη από τον EMA.
- Το nintetanib, ένας από του στόματος χορηγούμενος αναστολέας των τυροσινικών κινασών των VEGFR, PDGFR και FGFR σε συνδυασμό με docetaxel αυξάνει την ελεύθερη νόσου και τη συνολική επιβίωση, συγκρινόμενο με το docetaxel σε προθεραπευμένους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα πνεύμονα (75). Το nintetanib έχει εγκριθεί από τον FDA και τον EMA σε συνδυασμό με docetaxel ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα.

Προτεινόμενα σχήματα

- Docetaxel 75 mg/m², d1 σε συνδυασμό με nintetanib 200mgb.i.d, d2-21, ανά 21d (75)

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΟΔΗΓΟΥΣ ΜΕΤΑΛΛΑΞΕΙΣ

ΜΜΚΠ με μεταλλάξεις του *EGFR*

- Σε διαδικασία κλινικής ανάπτυξης βρίσκονται διάφοροι νέοι αναστολείς όπως τα osimertinib (AZD9291), rociletinib και HM61713, οι οποίοι διατηρούν δραστικότητα κατά των όγκων με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR που παρουσιάζουν την μετάλλαξη αντίστασης T790M.
- Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του osimertinib παρουσιάστηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη φάσης I/II ενός βραχίονος, στην οποία εντάχθηκαν 253 ασθενείς με προχωρημένο EGFR-θετικό ΜΜΚΠ και επίκτητη αντίσταση στους αναστολείς πρώτης γενιάς. Η αντικειμενική ανταπόκριση και η διάμεση ελεύθερη υποτροπής επιβίωση ήταν 61% και 10 μήνες, αντιστοίχως, για τους ασθενείς με τη μετάλλαξη αντίστασης T790M (86). Σε εκείνους χωρίς τη μετάλλαξη οι αντίστοιχες τιμές ήταν 21% και 3 μήνες, αντιστοίχως. Το osimertinib έλαβε επιταχυνόμενη έγκριση (accelerated approval) από τον FDA για τη θεραπεία των EGFR-θετικών ασθενών με επίκτητη αντίσταση στους αναστολείς πρώτης γενιάς η οποία οφείλεται στην μετάλλαξη T790M.
- Ο FDA επίσης ενέκρινε το πρώτο συνοδό διαγνωστικό τεστ (companion diagnostic test), το cobas EGFR Mutation Test v2 για την ανίχνευση της T790M. Η νέα έκδοση (v2) του τέστ συμπληρώνει την παλαιότερη (v1) με την προσθήκη της σημειακής μετάλλαξης T790M στο σύνολο των κλινικά σημαντικών μεταλλάξεων που ανιχνεύει η v1.
- Το rociletinib (CO-1686), σε μια μελέτη φάσης I/II που ενέταξε 130 EGFR-θετικούς ασθενείς με εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενο αναστολέα του EGFR, παρουσίασε αντικειμενικές ανταποκρίσεις 59% και διάμεση ελεύθερη υποτροπής επιβίωση 13 μήνες, στους ασθενείς που θεραπεύτηκαν με τη μέγιστη ανεκτή δόση και είχαν τη μετάλλαξη αντίστασης T790M. Οι αντίστοιχες τιμές ήταν 29% και 6 μήνες σε εκείνους χωρίς την μετάλλαξη αντίστασης (87). Το rociletinib έλαβε “breakthrough therapy designation” από τον FDA για τη θεραπεία των EGFR-θετικών ασθενών με επίκτητη αντίσταση στους αναστολείς πρώτης γενιάς η οποία οφείλεται στην μετάλλαξη T790M.
- Οι ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR που δεν ανταποκρίθηκαν σε θεραπεία πρώτης γραμμής με αναστολέα της τυροσινικής κινάσης του EGFR μπορούν να λάβουν συνδυασμένη χημειοθεραπεία.
- Στους ασθενείς με ευαισθητοποιές μεταλλάξεις του EGFR που έλαβαν έναν EGFR αναστολέα και ακολούθως παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου, μπορεί να χορηγηθεί συνδυασμένη χημειοθεραπεία. Η συνέχιση του αναστολέα EGFR μαζί με την κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ΔΕΝ ενδείκνυται.

ΜΜΚΠ με διαμετάθεση EML4-ALK

- Οι ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου στην αρχική θεραπεία με crizotinib μπορούν να λάβουν ceritinib ή χημειοθεραπεία ως θεραπεία δεύτερης γραμμής.
- Το ceritinib, ένας αναστολέας δεύτερης γενιάς της τυροσινικής κινάσης της ALK, έχει εγκριθεί από τον EMA για την θεραπεία ασθενών με ALK-θετικό ΜΜΚΠ που έχουν λάβει προηγούμενης θεραπείας με crizotinib. Μετά την καθιέρωση της μέγιστης ανεκτής δόσης στη μελέτη φάσης I (68), το ceritinib μελετήθηκε σε μια κοόρτη διεύρυνσης δόσης σε ασθενείς προθεραπευμένους και μη με crizotinib (88). Η αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 58% και η επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου 8.2 μήνες στον συνολικό πληθυσμό των ασθενών, ενώ σε προθεραπευμένους με crizotinib ασθενείς οι αντίστοιχες τιμές ήταν 55% και 7.4 μήνες, αντίστοιχα.
- Το alectinib είναι ένας δεύτερης γενιάς αναστολέας της ALK ο οποίος επίσης έχει δείξει σημαντική δραστηριότητα σε προθεραπευμένους με crizotinib ασθενείς με ALK-θετικό ΜΜΚΠ (89). Τα περισσότερα εκτενή δεδομένα προέρχονται από μία μελέτη φάσης II στην οποία εντάχθηκαν 138 ασθενείς που είχαν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με crizotinib. Το alectinib (600 mg από του στόματος, δις ημερησίως) είχε σαν αποτέλεσμα αντικειμενικές ανταποκρίσεις 50% και διάμεση επιβίωση ελεύθερη νόσου 8.9 μήνες (90). Το alectinib έχει λάβει “Breakthrough Therapy Designation” από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών που έχουν παρουσιάσει πρόοδο νόσου ή μη ανοχή στο crizotinib.
- Η χημειοθεραπεία ενδείκνυται για τους ALK-θετικούς ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται πλέον σε αναστολείς της ALK.

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Το nivolumab, ένα IgG4 μονοκλωνικό αντίσωμα κατά του PD1, έχει εγκριθεί από τον FDA και τον EMA, για την θεραπεία ασθενών με προχωρημένο πλακώδες ΜΜΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου μετά από αρχική θεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό.
- Η έγκριση βασίστηκε στα αποτελέσματα της μελέτης φάσης III CheckMate 017 (91) και της φάσης II CheckMate 063 (77). Στην CheckMate 017 το nivolumab συγκρινόμενο με το docetaxel παρέτεινε την συνολική επιβίωση, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με πλακώδες ΜΜΚΠ οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου σε αρχική θεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό (διάμεση επιβίωση 9.2 έναντι 6.0 μηνών, επιβίωση ενός έτους 42% έναντι 24%, HR 0.59, 95% CI 0.44-0.79) (91). Στην CheckMate 063, ασθενείς με πλακώδες ΜΜΚΠ που είχαν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες για προχωρημένη νόσο, έλαβαν nivolumab έως τη εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη-αποδεκτής τοξικότητας. Η διάμεση επιβίωση ήταν 8.2 μήνες ενώ το 41% των ασθενών επιβίωσε ένα έτος (77).

- Το nivolumab έχει εγκριθεί από τον FDA και για τη θεραπεία του προχωρημένου μη-πλακώδους MMΚΠ βάσει των αποτελεσμάτων της μελέτης φάσης III CheckMate 057 trial (92). Στη μελέτη αυτή, το nivolumab παρέτεινε τη συνολική επιβίωση, το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής σε ασθενείς με μη-πλακώδες MMΚΠ οι οποίοι παρουσίασαν εξέλιξη της νόσου στην αρχική θεραπεία με πλατινούχο συνδυασμό (διάμεση επιβίωση 12.2 έναντι 9.3 μήνες, επιβίωση ενός έτους 51% έναντι 39%, HR 0.73, 95% CI 0.59-0.89).
- Το pembrolizumab είναι ένα IgG4 αντίσωμα κατά του PD-1, τα περισσότερα εκτενή αποτελέσματα του οποίου σχετικά με τη θεραπεία ασθενών με MMΚΠ προέρχονται από την διεύρυνση δόσης της μελέτης φάσης I, KEYNOTE-001 (93). Η αντικειμενική ανταπόκριση, διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης και διάμεση επιβίωση ήταν 18%, 10 μήνες και 9.3 μήνες, αντιστοίχως, σε 394 προθεραπευμένους ασθενείς με προχωρημένο MMΚΠ, ενώ σε 101 μη-προθεραπευμένους ασθενείς ήταν 25%, 23 μήνες και 16 μήνες. Η αντικειμενική ανταπόκριση ήταν όμοια σε ασθενείς με πλακώδες και μη-πλακώδες MMΚΠ. Η πλειοψηφία των ασθενών παρουσίαζε κάποιο βαθμό έκφρασης PD-L1 στον όγκο.
- Το pembrolizumab έχει λάβει επιταχυνόμενη έγκριση από τον FDA για την θεραπεία των ασθενών με MMΚΠ που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου σε άλλες θεραπείες και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1. Το φάρμακο εγκρίθηκε σε συνδυασμό με συνοδό διαγνωστικό τεστ, το PD-L1 IHC 22C3 pharmDx, το οποίο εξετάζει την έκφραση του PD-L1 στον όγκο με τη χρήση της ανοσοϊστοχημείας.
- Το atezolizumab είναι ένα IgG1 αντίσωμα κατά του PD-L1, το οποίο έχει λάβει “Breakthrough Therapy Designation” από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με MMΚΠ, που παρουσιάζουν εξέλιξη της νόσου υπό ή μετά από άλλες θεραπείες και των οποίων οι όγκοι εκφράζουν PD-L1.
- Τα περισσότερα εκτενή δεδομένα για το atezolizumab προέρχονται από την τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης II, POPLAR (94), όπου ασθενείς με MMΚΠ έλαβαν atezolizumab ή docetaxel ως θεραπεία δεύτερης γραμμής μετά από πλατινούχο διπλέττα. Η διάμεση επιβίωση παρατάθηκε με το atezolizumab (διάμεση επιβίωση, 11.4 έναντι 9.5 μηνών, HR 0.77, 95% CI 0.55-1.06). Το όφελος έναντι του docetaxel εμφανίστηκε μόνο στους ασθενείς των οποίων οι όγκοι εξέφραζαν PD-L1.
- Το durvalumab (MEDI4736) είναι ένα IgG1 αντίσωμα κατά του PD-L1 το οποίο έχει λάβει Fast Track designation από τον FDA για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο MMΚΠ που έχουν λάβει τουλάχιστον δύο προηγούμενες γραμμές θεραπείας, είναι EGFR- ή ALK-αρνητικοί και έχουν PD-L1 θετικούς όγκους. Το durvalumab (10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες) σε μια μελέτη φάσης I 200 ασθενών με προχωρημένο MMΚΠ παρουσίασε αντικειμενικές ανταποκρίσεις σε 32

(16%) ασθενείς. Σε ασθενείς με πλακώδη ΜΜΚΠ η αντικειμενική ανταπόκριση ήταν 21% ενώ σε εκείνους με μη-πλακώδη ΜΜΚΠ, 13% (95)

Προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα.

- Nivolumab 3 mg/kg ανά 2 εβδομάδες ενδοφλεβίως έως την εξέλιξη της νόσου

Β.3.4 ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΡΙΤΗΣ ΓΡΑΜΜΗΣ

Εάν δεν έχουν ήδη χορηγηθεί στη δεύτερη γραμμή, διαθέσιμες επιλογές για ασθενείς χωρίς οδηγούς μεταλλάξεις και δείκτη γενικής κατάστασης 0-2 αποτελούν τα docetaxel, remetrexed (σε μη-πλακώδη ιστολογικό τύπο) και erlotinib, το οποίο μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς με δείκτη γενικής κατάστασης 3.

Β.4. ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. Ιρινοτεκάνη

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3552.
2. Douillard JY, Rosell R, De Lena M et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2006;7(9):719.
3. Butts CA, Ding K, Seymour L et al. Randomized phase III trial of vinorelbine plus cisplatin compared with observation in completely resected stage IB and II non-small-cell lung cancer: updated survival analysis of JBR-10. *J Clin Oncol.* 2010 Jan;28(1):29-34.
4. Arriagada R, Dunant A, Pignon JP et al. Long-term results of the international adjuvant lung cancer trial evaluating adjuvant Cisplatin-based chemotherapy in resected lung cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(1):35.
5. Strauss GM, Herndon JE 2nd, Maddaus MA et al. Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J Clin Oncol.* 2008;26(31):5043.
6. Kreuter M, Vansteenkiste J, Fischer JR, et al. TREAT investigators. Randomized phase 2 trial on refinement of early-stage NSCLC adjuvant chemotherapy with cisplatin and pemetrexed versus cisplatin and vinorelbine: the TREAT study. *Ann Oncol.* 2013r;24(4):986-92.
7. Albain KS, Crowley JJ, Turrisi AT 3rd, et al. Concurrent cisplatin, etoposide, and chest radiotherapy in pathologic stage IIIB non-small-cell lung cancer: a Southwest Oncology Group phase II study, SWOG 9019. *J Clin Oncol.* 2002;20(16):3454-60.
8. Govindan R, Bogart J, Stinchcombe T, et al. Randomized phase II study of pemetrexed, carboplatin, and thoracic radiation with or without cetuximab in patients with locally advanced unresectable non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B trial 30407. *J Clin Oncol.* 2011;29(23):3120-5
9. Vokes EE, Senan S, Treat JA, Iscoe NA. PROCLAIM: A phase III study of pemetrexed, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation pemetrexed versus etoposide, cisplatin, and radiation therapy followed by consolidation cytotoxic chemotherapy of choice in locally advanced stage III non-small-cell lung cancer of other than predominantly squamous cell histology. *Clin Lung Cancer.* 2009;10(3):193-8
10. Belani CP, Choy H, Bonomi P, et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):5883-91.
11. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26(28): 4617-25.
12. Delbaldo C, Michiels S, Syz N et al. Benefits of adding a drug to a single-agent or a 2-agent chemotherapy regimen in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2004; 292(4): 470-84.
13. Azim HA, Jr., Elattar I, Loberiza FR et al. Third generation triplet cytotoxic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic overview. *Lung Cancer* 2009; 64(2): 194-8.
14. D'Addario G, Pintilie M, Leighl NB et al. Platinum-based versus non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a meta-analysis of the published literature. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23(13): 2926-36.
15. Azzoli CG, Baker S, Jr., Temin S et al. American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline update on chemotherapy for stage IV non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6251-66.

16. Ardizzoni A, Boni L, Tiseo M et al. Cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *JNCI Cancer Spectrum* 2007; 99(11): 847-57.
17. Gandara DR, Crowley J, Livingston RB et al. Evaluation of cisplatin intensity in metastatic non-small-cell lung cancer: a phase III study of the Southwest Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 1993; 11(5): 873-8.
18. Brodowicz T, Ciuleanu T, Crawford J et al. Third CECOG consensus on the systemic treatment of non-small-cell lung cancer. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2011.
19. D'Addario G, Fruh M, Reck M et al. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* 2010; 21 Suppl 5: v116-9.
20. 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(2): 92-8.
21. Scagliotti GV, Parikh P, von PJ, 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. *Journal of Clinical Oncology* 2008; 26(21): 3543-51.
22. Socinski MA, Bondarenko I, Karaseva NA, et al. Weekly nab-paclitaxel in combination with carboplatin versus solvent-based paclitaxel plus carboplatin as first-line therapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer: final results of a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012;30(17):2055-62
23. Quoix E, Zalcman G, Oster JP, et al. Carboplatin and weekly paclitaxel doublet chemotherapy compared with monotherapy in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: IFCT-0501 randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2011.
24. Kudoh S, Takeda K, Nakagawa K, et al. Phase III study of docetaxel compared with vinorelbine in elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of the West Japan Thoracic Oncology Group Trial (WJTOG 9904). *Journal of Clinical Oncology* 2006; 24(22): 3657-63.
25. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, et al. Chemotherapy for elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer: the Multicenter Italian Lung Cancer in the Elderly Study (MILES) phase III randomized trial. *JNCI Cancer Spectrum* 2003; 95(5): 362-72.
26. Zukin M, Barrios CH, Pereira JR et al. Randomized phase III trial of single-agent pemetrexed versus carboplatin and pemetrexed in patients with advanced non-small-cell lung cancer and Eastern Cooperative Oncology Group performance status of 2. *J Clin Oncol.* 2013 Aug 10;31(23):2849-53.
27. Fossella F, Pereira JR, von PJ, et al. Randomized, multinational, phase III study of docetaxel plus platinum combinations versus vinorelbine plus cisplatin for advanced non-small-cell lung cancer: the TAX 326 study group. *Journal of Clinical Oncology* 2003; 21(16): 3016-24
28. Manegold C, Bergman B, Chemaissani A et al. Single-agent gemcitabine versus cisplatin-etoposide: early results of a randomised phase II study in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 1997 Jun;8(6):525-9.
29. Lilenbaum RC, Herndon JE 2nd, List MA et al. Single-agent versus combination chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: the cancer and leukemia group B (study 9730). *J Clin Oncol.* 2005 Jan 1;23(1):190-6.
30. Grønberg BH, Bremnes RM, Fløtten O et al. Phase III study by the Norwegian lung cancer study group: pemetrexed plus carboplatin compared with gemcitabine plus carboplatin as first-line chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 1;27(19):3217-24.

31. Zatloukal P, Petruzzelka L, Zemanová M et al. Gemcitabine plus cisplatin vs. gemcitabine plus carboplatin in stage IIIb and IV non-small cell lung cancer: a phase III randomized trial. *Lung Cancer*. 2003 Sep;41(3):321-31.
32. Georgoulis V, Papadakis E, Alexopoulos A, et al; Greek Oncology Cooperative Group (GOCC) for Lung Cancer. Platinum-based and non-platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2001;357(9267):1478-84
33. Kosmidis P, Mylonakis N, Nicolaides C et al. Paclitaxel plus carboplatin versus gemcitabine plus paclitaxel in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2002 Sep 1;20(17):3578-85.
34. Stathopoulos GP, Veslemes M, Georgatou N et al. Front-line paclitaxel-vinorelbine versus paclitaxel-carboplatin in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2004 Jul;15(7):1048-55.
35. Laack E, Dickgreber N, Müller T et al. Randomized phase III study of gemcitabine and vinorelbine versus gemcitabine, vinorelbine, and cisplatin in the treatment of advanced non-small-cell lung cancer: from the German and Swiss Lung Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15;22(12):2348-56.
36. 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(24): 2542-50.
37. Reck M, von PJ, Zatloukal P, et al. Phase III trial of cisplatin plus gemcitabine with either placebo or bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. *J Clin Oncol* 2009; 27(8): 1227-34.
38. Barlesi F, Scherpereel A, Gorbunova V et al. Maintenance bevacizumab-pemetrexed after first-line cisplatin-pemetrexed-bevacizumab for advanced nonsquamous non-small cell lung cancer: updated survival analysis of the AVAPERL (MO22089) randomized phase III trial. *Ann Oncol*. 2014 Feb 27. [Epub ahead of print]
39. 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 Dec 1;31(34):4349-57.
40. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000582/human_med_000663.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
41. Crinò L, Dansin E, Garrido P, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):733-40
42. Ramalingam SS, Dahlberg SE, Langer CJ, et al; Eastern Cooperative Oncology Group. Outcomes for elderly, advanced-stage non small-cell lung cancer patients treated with bevacizumab in combination with carboplatin and paclitaxel: analysis of Eastern Cooperative Oncology Group Trial 4599. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):60-5
43. Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009; 373(9674): 1525-31.
44. Pirker R, Pereira JR, von Pawel J, et al. EGFR expression as a predictor of survival for first-line chemotherapy plus cetuximab in patients with advanced non-small-cell lung cancer: analysis of data from the phase 3 FLEX study. *The lancet oncology* 2012; 13(1): 33-42.
45. Lynch TJ, Patel T, Dreisbach L et al. Cetuximab and first-line taxane/carboplatin chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: results of the randomized multicenter phase III trial BMS099. *J Clin Oncol*. 2010;28(6):911.
46. Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M et al. Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *The lancet oncology* 2012; 13(3): 247-55

47. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* 2009; 374(9699): 1432-40.
48. Cappuzzo F, Ciuleanu T, Stelmakh L et al. Erlotinib as maintenance treatment in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2010; 11(6): 521-9
49. Perol M, Chouaid C, Milleron B et al. Maintenance with either gemcitabine or erlotinib versus observation with predefined second-line treatment after cisplatin-gemcitabine induction chemotherapy in advanced NSCLC: IFCT-GFPC 0502 phase III study. *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15s): abstr 7507.
50. Fidias PM, Dakhil SR, Lyss AP et al. Phase III study of immediate compared with delayed docetaxel after front-line therapy with gemcitabine plus carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(4): 591-8.
51. Zhang L, Shenglin M, Song X et al. Efficacy, tolerability, and biomarker analyses from a phase III, randomized, placebo-controlled, parallel group study of gefitinib as maintenance therapy in patients with locally advanced or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC; INFORM; C-TONG 0804). *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29: abstr LBA7511.
52. Kabbavar F, Miller VA, Johnson BE et al. Overall survival (OS) in ATLAS, a phase IIIb trial comparing bevacizumab (B) therapy with or without erlotinib (E) after completion of chemotherapy (chemo) with B for first-line treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). *Journal of Clinical Oncology* 2010; 28(15s): abstr 7526
53. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000618/WC500033989.pdf.
54. Leighl NB, Rekhtman N, Biermann WA, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung cancer/association for molecular pathology guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(32):3673-9
55. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361(10): 947-57.
56. Mitsudomi T, Morita S, Yatabe Y et al. Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11(2): 121-8.
57. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
58. Rosell R, Carcereny E, Gervais R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *The lancet oncology* 2012.
59. Zhou C, Wu YL, Chen G et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *The lancet oncology* 2011; 12(8): 735-42.
60. Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 20;31(27):3327-34.

61. Wu YL, Zhou C, Hu CP et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Feb;15(2):213-22.
62. Yang JC, Wu YL, Schuler M, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015;16(2):141-51
63. Seto T, Kato T, Nishio M, et al. Erlotinib alone or with bevacizumab as first-line therapy in patients with advanced non-squamous non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (J025567): an open-label, randomised, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1236-44
64. Goto K, Ichinose Y, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status in circulating free DNA in serum: from IPASS, a phase III study of gefitinib or carboplatin/paclitaxel in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2012;7(1):115-21
65. Douillard JY, Ostoros G, Cobo M, et al. Gefitinib treatment in EGFR mutated caucasian NSCLC: circulating-free tumor DNA as a surrogate for determination of EGFR status. *J Thorac Oncol.* 2014;9(9):1345-53.
66. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2013 Jun 20;368(25):2385-94.
67. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, et al; PROFILE1014 Investigators. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(23):2167-77
68. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;370(13):1189.
69. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205755lbl.pdf?et_cid=33681002&et_rid=585254827&linkid=http%3a%2f%2fwww.accessdata.fda.gov%2fdrugsatfda_docs%2flabel%2f2014%2f205755lbl.pdf
(Accessed on April 29, 2014)
70. Di Maio M, Chiodini P, Georgoulas V et al. Meta-analysis of single-agent chemotherapy compared with combination chemotherapy as second-line treatment of advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(11):1836.
71. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R et al. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2000; 18(10): 2095-103.
72. Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV et al. Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(9): 1589-97.
73. Shepherd FA, Rodrigues PJ, Ciuleanu T et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353(2): 123-32.
74. Garon EB, Ciuleanu T, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2014;384:665
75. Reck M, Kaiser R, Mellemegaard A, et al; LUME-Lung 1 Study Group. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(2):143-55
76. Rizvi NA, Mazieres J, Planchard D, et al. Activity and safety of nivolumab, an anti-PD-1 immune checkpoint inhibitor, for patients with advanced, refractory squamous non-small-cell lung cancer (CheckMate 063): a phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol* 2015;16(3):257-65

77. Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol.* 2007;18(2):317-23
78. Thatcher N, Hirsch FR, Luft AV, Szczesna A, Ciuleanu TE, Dediu M, Ramlau R, Galiulin RK, Bálint B, Losonczy G, Kazarnowicz A, Park K, Schumann C, Reck M, Depenbrock H, Nanda S, Kruljac-Letunic A, Kurek R, Paz-Ares L, Socinski MA; SQUIRE Investigators. 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, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015 Jul;16(7):763-74. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00021-2. Epub 2015 Jun 1.
79. Paz-Ares L, Mezger J, Ciuleanu TE, Fischer JR, von Pawel J, Provencio M, Kazarnowicz A, Losonczy G, de Castro G Jr, Szczesna A, Crino L, Reck M, Ramlau R, Ulsperger E, Schumann C, Miziara JE, Lessa ÁE, Dediu M, Bálint B, Depenbrock H, Soldatenkova V, Kurek R, Hirsch FR, Thatcher N, Socinski MA; INSPIRE investigators. Necitumumab plus pemetrexed and cisplatin as first-line therapy in patients with stage IV non-squamous non-small-cell lung cancer (INSPIRE): an open-label, randomised, controlled phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):328-37. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70046-X. Epub 2015 Feb 18.
80. Stahel RA, Dafni U, Gautschi O, et al. A phase II trial of erlotinib (E) and bevacizumab (B) in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC) with activating epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations with and without T790M mutation. The Spanish Lung Cancer Group (SLCG) and the European Thoracic Oncology Platform (ETOP) BELIEF trial. Presented at: 2015 European Cancer Congress; September 25-29; Vienna, Austria. Abstract 3BA.
81. Shaw AT1, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, Riely GJ, Varella-Garcia M, Shapiro GI, Costa DB, Doebele RC, Le LP, Zheng Z, Tan W, Stephenson P, Shreeve SM, Tye LM, Christensen JG, Wilner KD, Clark JW, Iafrate AJ. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014 Nov 20;371(21):1963-71. doi: 10.1056/NEJMoa1406766. Epub 2014 Sep 27.
82. Villaruz LC1, Socinski MA, Abberbock S, Berry LD, Johnson BE, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Franklin WA, Camidge DR, Sequist LV, Haura EB, Ladanyi M, Kurland BF, Kugler K, Minna JD, Bunn PA, Kris MG. Clinicopathologic features and outcomes of patients with lung adenocarcinomas harboring BRAF mutations in the Lung Cancer Mutation Consortium. *Cancer.* 2015 Feb 1;121(3):448-56. doi: 10.1002/cncr.29042. Epub 2014 Oct 1.
83. Hyman DM1, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, Wolf J, Raje NS, Diamond EL, Hollebecque A, Gervais R, Elez-Fernandez ME, Italiano A, Hofheinz RD, Hidalgo M, Chan E, Schuler M, Lasserre SF, Makrutzki M, Sirzen F, Veronese ML, Tabernero J, Baselga J. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015 Aug 20;373(8):726-36. doi: 10.1056/NEJMoa1502309.
84. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely GJ. Dabrafenib in patients with BRAF V600-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): A multicenter, open-label, phase II trial (BRF113928). *Ann Oncol.* 2014;25(5):1.
85. Planchard D et al. Interim results of a phase 2 study of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib (D) in combination with the MEK inhibitor trametinib (T) in patients (pts) with BRAFV600 Emutated (mut) metastatic non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract #8006. 2015 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting, Chicago, IL, USA.
86. Jänne PA1, Yang JC, Kim DW, Planchard D, Ohe Y, Ramalingam SS, Ahn MJ, Kim SW, Su WC, Horn L, Haggstrom D, Felip E, Kim JH, Frewer P, Cantarini M, Brown KH, Dickinson PA, Ghiorghiu S, Ranson M. AZD9291 in EGFR inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2015 Apr 30;372(18):1689-99. doi: 10.1056/NEJMoa1411817.

87. Sequist LV1, Soria JC, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, Papadimitrakopoulou V, Solomon BJ, Oxnard GR, Dziadziuszko R, Aisner DL, Doebele RC, Galasso C, Garon EB, Heist RS, Logan J, Neal JW, Mendenhall MA, Nichols S, Piotrowska Z, Wozniak AJ, Raponi M, Karlovich CA, Jaw-Tsai S, Isaacson J, Despain D, Matheny SL, Rolfe L, Allen AR, Camidge DR. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 Apr 30;372(18):1700-9. doi: 10.1056/NEJMoa1413654.
88. Kim DW, Mehra R, Tan DS, et al. Ceritinib in advanced anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC): Results of the ASCEND-1 trial (abstract 8003). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting.
89. Gadgeel SM1, Gandhi L2, Riely GJ3, Chiappori AA4, West HL5, Azada MC6, Morcos PN7, Lee RM7, Garcia L8, Yu L7, Boisserie F7, Di Laurenzio L7, Golding S7, Sato J9, Yokoyama S9, Tanaka T9, Ou SH10. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014 Sep;15(10):1119-28. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70362-6. Epub 2014 Aug 18.
90. Ou S, Ahn JS, De Petris L, et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673). *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 8008).
91. Brahmer J1, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubskaya E, Antonia S, Pluzanski A, Vokes EE, Holgado E, Waterhouse D, Ready N, Gainor J, Arén Frontera O, Havel L, Steins M, Garassino MC, Aerts JG, Domine M, Paz-Ares L, Reck M, Baudalet C, Harbison CT, Lestini B, Spigel DR. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015 Jul 9;373(2):123-35. doi: 10.1056/NEJMoa1504627. Epub 2015 May 31.
92. Paz-Ares L, Horn L, Borghaei H, et al. Phase III, randomized trial (CheckMate 057) of nivolumab (NIVO) versus docetaxel (DOC) in advanced non-squamous cell (non-SQ) non-small cell lung cancer (NSCLC). ASCO Meeting Oral Presentation 2015; 33:LBA109.
93. Garon EB1, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, Patnaik A, Aggarwal C, Gubens M, Horn L, Carcereny E, Ahn MJ, Felip E, Lee JS, Hellmann MD, Hamid O, Goldman JW, Soria JC, Dolled-Filhart M, Rutledge RZ, Zhang J, Luceford JK, Rangwala R, Lubiniecki GM, Roach C, Emancipator K, Gandhi L; KEYNOTE-001 Investigators. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2018-28. doi: 10.1056/NEJMoa1501824. Epub 2015 Apr 19.
94. Spira AI, Park K, Mazieres J, et al. Efficacy, safety and predictive biomarker results from a randomized phase II study comparing MPDL3280A vs docetaxel in 2L/3L NSCLC (POPLAR). ASCO Poster Presentation 2015; 33:8010.
95. Rizvi NA, Brahmer JR, Ou S-HI, et al. Safety and clinical activity of MEDI4736, an anti-programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) antibody, in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2015; 33(S1):8032.

6. ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κακόηθες μεσοθηλίωμα του υπεζωκότα (ΚΜΥ) είναι ένας σπάνιος όγκος. Η συχνότητά του αναμένεται να αυξηθεί έως 20 φορές σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες. Η έκθεση στον αμίαντο αποτελεί αποδεδειγμένο αιτιολογικό παράγοντα με την πλειονότητα των πασχόντων να αναφέρουν προηγούμενη έκθεση [1]. Η πρόγνωση των ασθενών με ΚΜΥ εξαρτάται από το στάδιο, τον δείκτη γενικής κατάστασης, την ηλικία και τον ιστολογικό τύπο του όγκου [2].

A. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΔΥΝΗΤΙΚΑ ΧΕΙΡΟΥΡΓΗΣΙΜΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Η θεραπεία ασθενών με ΚΜΥ με νόσο στο ένα ημιθώρακιο, μη σαρκωματοειδούς ιστολογίας που είναι σε θέση να χειρουργηθούν, θα πρέπει να γίνεται στα πλαίσια μίας πολυεπιστημονικής προσέγγισης (multimodality treatment) αν και η χειρουργική εξαίρεση της νόσου δεν έχειδειχθεί να αυξάνει την επιβίωση σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες [3].
- Οι συχνότερες χειρουργικές επεμβάσεις είναι η εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή και η υπεζωκοτεκτομή/αποφλοιώση, με αναδρομικά δεδομένα να υποστηρίζουν μεγαλύτερη επιβίωση με τη δεύτερη [4].
- Μετά από την εξαίρεση της μακροσκοπικά ορατής νόσου μπορεί να ακολουθήσει συμπληρωματική ακτινοθεραπεία με 3D-CRT ή IMRT τεχνική για βελτίωση του τοπικοπεριοχικού ελέγχου της νόσου, ιδίως όταν έχει προηγηθεί εξωϋπεζωκοτική πνευμονεκτομή και ο ασθενής είναι σε καλή γενική κατάσταση [5].
- Η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί είτε μετά από το χειρουργείο/ακτινοθεραπεία είτε, συνηθέστερα, να προηγηθεί της τοπικής θεραπείας. Συνδυασμός εκλογής είναι cisplatin + pemetrexed [6].

B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Στη μελέτη φάσης III EMPHACIS, ο συνδυασμός cisplatin + pemetrexed έδειξε όφελος επιβίωσης σε σχέση με τη μονοθεραπεία με cisplatin και θεωρείται η θεραπεία εκλογής πρώτης γραμμής [7].
- Ο συνδυασμός carboplatin + pemetrexed είναι δόκιμος σε ασθενείς >70 ετών [8].
- Άλλοι συνδυασμοί που έχουν δώσει παρόμοια αποτελέσματα σε μελέτες φάσης II είναι οι cisplatin + raltitrexed και cisplatin + gemcitabine [9,10].
- Ασθενείς που δεν έλαβαν pemetrexed στην πρώτη γραμμή συστήνεται να το λάβουν στη δεύτερη γραμμή [11].
- Άλλες επιλογές δεύτερης γραμμής αποτελούν η gemcitabine και η vinorelbine [12].

Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

1. Cisplatin 75 mg/m² + Pemetrexed 500 mg/m² day 1, σε κύκλους 21 ημερών
2. Carboplatin AUC 5 + Pemetrexed 500 mg/m² day 1, σε κύκλους 21 ημερών
3. Cisplatin 80-100 mg/m² day 1 + Gemcitabine 1000-1250 mg/m² day 1,8,15 σε κύκλους των 21 ή 28 ημερών
4. Cisplatin 80 mg/m² + Raltitrexed 3 mg/m² day 1, σε κύκλους 21 ημερών
5. Pemetrexed 500 mg/m² day 1, σε κύκλους 21 ημερών
6. Vinorelbine 25-30 mg/m², εβδομαδιαία
7. Gemcitabine 1000-1250 mg/m², day 1,8

Δ. ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΜΕ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Η προσθήκη του bevacizumab (15 mg/kg) στον συνδυασμό pemetrexed (500 mg/m²) και cisplatin (75 mg/m²) βελτίωσε τόσο την επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου όσο και τη συνολική επιβίωση σε σύγκριση με το pemetrexed και cisplatin χωρίς bevacizumab, σε μια μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III όπου εντάχθηκαν 448 ασθενείς. Η διάμεση ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση ήταν 9.6 έναντι 7.5 μηνών, (HR 0.61, 95% CI 0.50-0.75) υπέρ του bevacizumab και η συνολική επιβίωση ήταν 18.9 έναντι 16.1 μηνών (HR 0.76, 95% CI 0.61-0.94). [13]. Ο συνδυασμός δεν έχει εγκριθεί από τον FDA ή τον EMA.

Ε. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Το tremelimumab, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το κυτταροτοξικό T-αντιγόνο 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4, CTLA4), αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης II σε προθεραπευμένους ασθενείς με μεσοθηλίωμα υπεζωκότα ή περιτοναίου. [14]. Η αντικειμενική ανταπόκριση σε 29 αξιολογήσιμους ασθενείς ήταν 7% αλλά έλεγχος της νόσου επιτεύχθηκε σε 31% των ασθενών με διάμεση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου 6 μηνών. Ο FDA απέδωσε στο tremelimumab “orphan drug status” για τη θεραπεία του μεσοθηλιώματος.
- Ο FDA απέδωσε επίσης “orphan drug status” στο εμβόλιο CRS-207 για τη θεραπεία του μεσοθηλιώματος. Το εμβόλιο αποτελείται από το ζων-εξασθενημένο βακτήριο, *Listeria monocytogenes*, το οποίο έχει τροποποιηθεί γενετικά ώστε να παράγει το αντιγόνο μεσοθηλίνη που εκφράζεται σημαντικά στο κακόηθες μεσοθηλίωμα. Το CRS-207 μπορεί να διεγείρει την φυσική και επίκτητη ανοσία και χορηγούμενο προ και μετά από 6 κύκλους χημειοθεραπείας με cisplatin/pemetrexed σε μια μελέτη φάσης 1b, είχε

σαν αποτέλεσμα έλεγχο της νόσου σε 32 από 34 (94%) μη-προθεραπευμένους ασθενείς, αντικειμενική ανταπόκριση στο 59% των ασθενών, σταθεροποίηση της νόσου στο 35% και διάμεση επιβίωση ελεύθερη προόδου νόσου, 8.5 μήνες (95% CI: 6.9 - 10.8 μήνες) [15].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Peto J, Decarli A, La Vecchia C et al. The European mesothelioma epidemic. *Br J Cancer* 1999;86:1970-1971.
2. Curran D, Sahnoud T, Therasse P et al. Prognostic factors in patients with pleural mesothelioma: the European Organization for Research and Treatment of Cancer experience. *J Clin Oncol.* 1998;16:145.
3. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines. Malignant Pleural Mesothelioma version 1.2014, Accessed May 6 2014. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mpm.pdf
4. Flores RM, Pass HI, Seshan VE et al. Extrapleural pneumonectomy versus pleurectomy/decortication in the surgical management of malignant pleural mesothelioma: results in 663 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135:620.
5. Rusch VW, Rosenzweig K, Venkatraman E et al. A phase II trial of surgical resection and adjuvant high-dose hemithoracic radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;122:788-95.
6. Krug LM, Pass HI, Rusch VW et al. Multicenter phase II trial of neoadjuvant pemetrexed plus cisplatin followed by extrapleural pneumonectomy and radiation for malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3007.
7. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2003;21(14):2636.
8. Ceresoli GL, Zucali PA, Favaretto AG et al. Phase II study of pemetrexed plus carboplatin in malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2006;24:1443.
9. van Meerbeek JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol.* 2005;23:6881.
10. Jänne PA, Simon GR, Langer CJ et al. Phase II trial of pemetrexed and gemcitabine in chemotherapy-naive malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2008;26:1465.
11. Jassem J, Ramlau R, Santoro A et al. Phase III trial of pemetrexed plus best supportive care compared with best supportive care in previously treated patients with advanced malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol.* 2008;26:1698.
12. Toyokawa G, Takenoyama M, Hirai F et al. Gemcitabine and vinorelbine as second-line or beyond treatment in patients with malignant pleural mesothelioma pretreated with platinum plus pemetrexed chemotherapy. *Int J Clin Oncol.* 2013 Oct 26.
13. Zalcmang, MazièresJ, MargeryJ, et al. Bevacizumab 15mg/kg plus cisplatin-pemetrexed (CP) triplet versus CP doublet in malignant pleural mesothelioma (MPM): results of the IFCT-GFPC-0701 MAPS randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 7500).
14. Calabrò L1, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. Calabrò L1, Morra A, Fonsatti E, Cutaia O, Amato G, Giannarelli D, Di Giacomo AM, Danielli R, Altomonte M, Mutti L, Maio M. *Lancet Oncol.* 2013 Oct;14(11):1104-11. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70381-4. Epub 2013 Sep 11.

15. Raffit Hassan et al. abstract #515/P249, 40th European Society for Medical Oncology (ESMO)/18th European Cancer Congress (ECC).

7. ΘΥΜΩΜΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΤΟΥ ΘΥΜΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα νεοπλάσματα του Θύμου αδένα στους ενήλικες περιλαμβάνουν τα θυμώματα και τα καρκινώματα του θύμου. Τα θυμώματα αντιστοιχούν στο 20% των νεοπλασμάτων του μεσοθωρακίου. Οι ασθενείς είναι συνήθως ηλικίας 40-60 ετών με μια μικρή επικράτηση των ανδρών. Δεν υπάρχουν γνωστοί παράγοντες κινδύνου. Τα καρκινώματα του θύμου καταλαμβάνουν ποσοστό < 1% των κακοηθειών του θύμου [1].

A. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗΣ ΝΟΣΟΥ

- Δεν έχουν γίνει τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες που να οδηγούν σε σαφείς οδηγίες διαχείρισης των ασθενών με θύμωμα ή καρκίνωμα του θύμου. Αναδρομικές μελέτες δείχνουν ότι η πλήρης χειρουργική εξαίρεση αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε μη μεταστατικό θύμωμα και καρκίνωμα του θύμουακόμα και αν ο όγκος έχει τοπική επέκταση [2].
- Η έκταση της χειρουργικής εξαίρεσης των θυμωμάτων και των καρκινωμάτων καθορίζεται από την έκταση του όγκου [3].
- Η μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δεν βελτιώνει την επιβίωση σε ασθενείς με όγκο σταδίου I και II και πλήρη εξαίρεση. Σε ασθενείς με πλήρη εξαίρεση όγκου σταδίου III συστήνεται μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία [4,5].
- Σε περίπτωση ατελούς εξαίρεσης της νόσου συνιστάται συμπληρωματική ακτινοθεραπεία [6].
- Τοπικά προχωρημένοι ανεγχείρητοι όγκοι είναι δυνατόν να καταστούν εξαιρέσιμοι με τη χορήγηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας με CAP [7]. Εάν η ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και η γενική κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει, συστήνεται χειρουργική εξαίρεση και ακολούθως μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Η ακτινοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αποτελούν εναλλακτικές επιλογές σε περιπτώσεις που η χειρουργική εξαίρεση δεν είναι τεχνικά εφικτή ή αντενδείκνυται [8].

B. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑΣ ΚΑΙ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Η χειρουργική εξαίρεση μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένη επιβίωση σε προσεκτικά επιλεγμένους ασθενείς με εντοπισμένες υποτροπές με ή χωρίς μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία (ειδικά σε «drop» υπεζωκοτική μετάσταση) [9].
2. Η συνδυασμένη χημειοθεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με μεταστατικό θύμωμα ή θυμικό καρκίνωμα, όμως τα σχήματα που χρησιμοποιούνται δεν έχουν συγκριθεί μεταξύ τους [10-13].
3. Χημειοθεραπευτικά που έχουν χρησιμοποιηθεί στη δεύτερη γραμμή είναι η ετοποσίδη, η ιφωσφαμίδη, το remetrexed, η paclitaxel, η 5-φθοριουρακίλη και η gemcitabine.

4. Άλλα φάρμακα με δραστικότητα στο προχωρημένο θυμικό καρκίνωμα είναι το sunitinib, η octreotide και οι αναστολείς mTOR [14-16].

Σημείωση: Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με διφωσφονικά/ 3-4 εβδομάδες, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.

Γ. ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ

Θεραπεία πρώτης γραμμής

- **CAP:** cisplatin 50 mg/m² + doxorubicin 50 mg/m² + cyclophosphamide 500 mg/m² ημέρα 1, σε κύκλους 21 ημερών
- **CAP + πρεδνιζόνη:** cisplatin 30 mg/m² ημέρες 1-3 + doxorubicin 20 mg/m² day 1-3 + cyclophosphamide 500 mg/m² day 1 + prednisone 100 mg/ημέρα, ημέρες 1-5, σε κύκλους 21 ημερών
- **EP:** cisplatin 60 mg/m² ημέρα 1 + etoposide 120 mg/m² ημέρες 1-3, σε κύκλους 21 ημερών
- **ADOC:** ημέρα 1 Cisplatin 50mg/m² + doxorubicin 40mg/m²
ημέρα 3 Vincristine 0.6mg/m²
ημέρα 4 Cyclophosphamide 700mg/m²
Επανάληψη κάθε 3 εβδομάδες για 5 κύκλους
- **VIP:** cisplatin 20 mg/m² ημέρες 1-4 + ifosfamide 1200 mg/m² ημέρες 1-4 + etoposide 75 mg/m² ημέρες 1-4, σε κύκλους 21 ημερών
- Carboplatin 6 AUC + paclitaxel 225 mg/m² day 1, σε κύκλους 21 ημερών

Θεραπεία δεύτερης γραμμής

Etoposide: ημέρες 1-3 etoposide 120mg/m², κάθε 3 εβδομάδες έως 8 κύκλους

Ifosfamide: ημέρες 1-5 Ifosfamide 1.5g/m², ανά 3 εβδομάδες, έως 9 κύκλους

Pemetrexed: ημέρα 1 pemetrexed 500mg/m², κάθε 3 εβδομάδες έως 6 κύκλους

Octreotide (συμπεριλαμβανομένης της LAR) ± prednisone: Octreotide 0.5 mg Υ.Δ TID ± Prednisone 0.6 mg/kg/day έως 1 χρόνο

5-FU + leucovorin: ημέρες 1-5 5-FU 300-370mg/m² + leucovorin 200mg/m² ανά 28 ημέρες

Gemcitabine: ημέρες 1, 8, 15 gemcitabine 1000mg/m² κάθε 28 ημέρες

Paclitaxel: ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, και 36, paclitaxel 80mg/m² κάθε 8 εβδομάδες

Sunitinib: (μόνο σε θυμικά καρκινώματα) Sunitinib 50mg από του στόματος άπαξ ημερησίως για 4 εβδομάδες, διακοπή 2 εβδομάδων, επανάληψη κάθε 6 βδομάδες

Everolimus: Everolimus 10mg από του στόματος άπαξ ημερησίως, συνεχώς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pathology & genetics: Tumours of the lung, pleura, thymus and heart. In: World Health Organization Classification of tumours, Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds), IARC Press, Lyon, France 2004..
2. Ströbel P, Bauer A, Puppe B et al. Tumor recurrence and survival in patients treated for thymomas and thymic squamous cell carcinomas: a retrospective analysis. *J Clin Oncol.* 2004;22:1501.
3. Davenport E, Malthaner RA. The role of surgery in the management of thymoma: a systematic review. *Ann Thorac Surg.* 2008;86:673.
4. Utsumi T, Shiono H, Kadota Y et al. Postoperative radiation therapy after complete resection of thymoma has little impact on survival. *Cancer.* 2009;115:5413.
5. Pollack A, Komaki R, Cox JD et al. Thymoma: treatment and prognosis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1992;23:1037.
6. Falkson CB, Bezjak A, Darling G et al. The management of thymoma: a systematic review and practice guideline. *J Thorac Oncol.* 2009;4:911-9.
7. Kim ES, Putnam JB, Komaki R et al. Phase II study of a multidisciplinary approach with induction chemotherapy, followed by surgical resection, radiation therapy, and consolidation chemotherapy for unresectable malignant thymomas: final report. *Lung Cancer.* 2004;44:369.
8. Loehrer PJ Sr, Chen M, Kim K, et al. Cisplatin, doxorubicin, and cyclophosphamide plus thoracic radiation therapy for limited-stage unresectable thymoma: an intergroup trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(9):3093.
9. Lucchi M, Davini F, Ricciardi R et al. Management of pleural recurrence after curative resection of thymoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2009;137(5):1185.
10. Loehrer PJ Sr, Kim K, Aisner SC et al. Cisplatin plus doxorubicin plus cyclophosphamide in metastatic or recurrent thymoma: final results of an intergroup trial. The Eastern Cooperative Oncology Group, Southwest Oncology Group, and Southeastern Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12:1164.
11. Giaccone G, Ardizzoni A, Kirkpatrick A et al. Cisplatin and etoposide combination chemotherapy for locally advanced or metastatic thymoma. A phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol.* 1996;14:814.
12. Loehrer PJ Sr, Jiroutek M, Aisner S et al. Combined etoposide, ifosfamide, and cisplatin in the treatment of patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an intergroup trial. *Cancer.* 2001;91:2010.
13. Lemma GL, Lee JW, Aisner SC et al. Phase II study of carboplatin and paclitaxel in advanced thymoma and thymic carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011;29:2060.
14. Thomas A, Rajan A, Berman A, et al. A phase II trial of sunitinib in patients with thymic epithelial tumors (abstract). American Society of Clinical Oncology 2014.
15. Loehrer PJ Sr, Wang W, Johnson DH et al. Octreotide alone or with prednisone in patients with advanced thymoma and thymic carcinoma: an Eastern Cooperative Oncology Group Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2004;22:293.
16. Payne SJ, Krell J, Wilson P et al. The efficacy of tacrolimus and sirolimus in heavily pre-treated unresectable thymic malignancies. *Lung Cancer.* 2013;80:228.

8. ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ & ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗΣ ΣΥΜΒΟΛΗΣ

Ο καρκίνος του οισοφάγου παρουσιάζει σχετικά χαμηλή συχνότητα στις αναπτυγμένες χώρες, με ετήσια επίπτωση 4-6/100.000 κατοίκους. Οι συχνότερες μορφές είναι τα πλακώδη καρκινώματα και τα αδenoκαρκινώματα. Ενώ με βάση την ιστολογική ταξινόμηση θα πρέπει να θεωρούνται ως διαφορετικοί τύποι καρκίνου, ωστόσο στις περισσότερες μελέτες αναλύονται ως ένα νεόπλασμα. Τα τελευταία χρόνια λόγω της μεγάλης αύξησης της παχυσαρκίας, της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης αλλά και της αλόγιστης χρήσης νιτρικών λιπασμάτων τις προηγούμενες δεκαετίες, παρουσιάζει σημαντική αύξηση το αδenoκαρκίνωμα της κατώτερης μοίρας του οισοφάγου και της γαστροοισοφαγικής συμβολής (ΓΟΣ), ενώ ελαττώνεται σχετικά το πλακώδες καρκίνωμα. Είναι ιδιαίτερα θανατηφόρος νόσος με πενταετή επιβίωση 14%, όμως παρουσιάζει βελτίωση συγκριτικά με το 1970, που δεν ξεπερνούσε το 5%. Η χειρουργική αφαίρεση είναι εφικτή στο 30-40% των ασθενών, αλλά μόνο μια μικρή μειοψηφία αυτών θα ιαθεί.

A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C15.0, C15.1, C15.3, C15.4

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Δυσνητικά εξαιρέσιμος καρκίνος οισοφάγου της τραχηλικής ή θωρακικής μοίρας πλακώδους ιστολογίας.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Προεγχειρητική ή οριστική θεραπεία

Εισαγωγική ή οριστική χημειοακτινοθεραπεία

Σχήμα 1.

5-FU-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m² σε 24ώρη IV έγχυση, ημέρες 1-5

2 κύκλοι (1η και 5η εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Σχήμα 2.

Paclitaxel*-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, IV + Paclitaxel 60 mg/m² σε IV έγχυση, ημέρες 1, 8,15,22
2 κύκλοι (1η και 5η εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45 Gy

Σχήμα 3.

Cisplatin 40 mg/m², ημέρα 1, IV, ημέρες 1,8,15, 22, 29 + Ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Εισαγωγική χημειοθεραπεία:

1. Σχήμα 1.

5-FU-cisplatin

Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 1000 mg/m² σε 24ώρη IV έγχυση, ημέρες 1-5
2 κύκλοι.

B. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C15.0, C15.1, C15.3, C15.4

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Εξαιρεθείς καρκίνος οισοφάγου της τραχηλικής ή θωρακικής μοίρας πλακώδους ιστολογίας

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Μετεγχειρητική θεραπεία

Σχήμα 1.

5-FU-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75mg/m², μέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m², μέρες 1-5, IV

Κάθε 28 ημέρες, 4 κύκλοι, μαζί με ακτινοθεραπεία 50,4 Gy τις πρώτες 5 εβδομάδες

Σχήμα 2.

Paclitaxel*-cisplatin + Ακτινοθεραπεία

Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, IV + Paclitaxel 60 mg/m² σε IV έγχυση, ημέρες 1, 8,15,22
+ G-CSF

2 κύκλοι (1η και 5η εβδομάδα) μαζί με ακτινοθεραπεία 45 Gy

Σχήμα 3.

Cisplatin 40 mg/m², ημέρα 1, IV, ημέρες 1,8,15, 22, 29 + Ακτινοθεραπεία 45-50.4 Gy

Γ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C15.2, C15.4, C15.5

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Δυσνητικά εξαιρέσιμος καρκίνος οισοφάγου της θωρακικής ή κοιλιακής μοίρας ιστολογίας αδενοκαρκινώματος

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Περιεγχειρητική ή μετεγχειρητική θεραπεία

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU
200mg/m² 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m²
δισ ημερησίως, PO ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000
mg/m² δισ ημερησίως, PO, ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

XELOX

Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Δ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C15.0, C15.1 ως C15.5, C15.8

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Μεταστατικός καρκίνος οισοφάγου της θωρακικής ή κοιλιακής μοίρας ιστολογίας πλακώδους ή αδενοκαρκινώματος

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Παρηγορική θεραπεία μεταστατικής νόσου, σχήματα 1ης γραμμής

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 200mg/m² 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, PO ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

DCF

Cisplatin 75mg/m², ημέρα 2, IV+ Docetaxel 75mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 750mg/m², ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV + G-CSF

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 5.

5FUcisplatin

Cisplatin 100mg/m², ημέρα 2, IV + 5-FU 1000mg/m², ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.

PaclitaxelCisplatin

Paclitaxel 175mg/m² ημέρα 1, IV + Cisplatin 75mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 7.

XELOX

Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 8.

CF + Trastuzumab

Σε ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m², ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση, IV + Trastuzumab 6mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 9.

CX + Trastuzumab

Σε ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m², πρωί-βράδυ, PO, για 14 ημέρες + Trastuzumab 6mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Παρηγορική θεραπεία μεταστατικής νόσου, σχήματα 2ης γραμμής για αδενοκαρκινώματα.

Σχήμα 1

Docetaxel 60-75 mg/m², ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες.

Σχήμα 2.

Paclitaxel 80-90 mg/m² iv έγχυση 1 ώρας κάθε εβδομάδα

Σχήμα 3.

Irinotecan 240-300 mg/m², ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m²+ Leucovorin 200 mg/m², ημέρα 1, 120 min, IV έγχυση
ακολουθούμενη από: + 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m²,
σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 5.

FOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m², ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση,
ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m², ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400mg/m²,
σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

Ramucirumab 8 mg/kg intravenously ημέρες 1 και 15, με paclitaxel 80 mg/m² intravenously
στις ημέρες 1, 8, and 15 σε κύκλο 28 ημερών.

Σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο
γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν
εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη.

Σχήμα 7.

Ramucirumab 8 mg/kg intravenously ημέρα 1 κάθε 2 εβδομάδες.

Ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδenoκαρκίνωμα της γαστροοισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη και ο συνδυασμός με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένος.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelstein, DJ, Rice, TW, Rybicki, LA, et al. Does paclitaxel improve the chemoradiotherapy of locoregionally advanced esophageal cancer? A nonrandomized comparison with fluorouracil-based therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18:2032.
2. Ajani, JA, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205.
3. Assersohn L, Brown G, Cunningham D Phase II study of irinotecan and 5-fluorouracil/leucovorin in patients with primary refractory or relapsed advanced oesophageal and gastric carcinoma. *Ann Oncol*. 2004 Jan;15(1):64-9.
4. Bedard, EL, Inculet, RI, Malthaner, RA, et al. The role of surgery and postoperative chemoradiation therapy in patients with lymph node positive esophageal carcinoma. *Cancer* 2001; 91:2423.
5. Bedenne, L, Michel, P, Bouche, O, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 2007; 25:1160.
6. Bidoli, P, Bajetta, E, Stani, SC, et al. Ten-year survival with chemotherapy and radiotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 2002; 94:352
7. Bleiberg, H, Conroy, T, Paillet, B, et al. Randomized phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. *Eur J Cancer* 1997; 33:1216.
8. Bosset, JF, Gignoux, M, Triboulet, JP, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997; 337:161.
9. Burmeister, BH, Smithers, BM, Gebiski, V, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:659.
10. Cooper, JS, Guo, MD, Herskovic, A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 1999; 281:1623.
11. Cunningham D, S. Rao, N. Starling, T. et al. NCRI Upper GI Study Group Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial : *Journal of Clinical Oncology*,
12. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.
13. Cunningham, D, Starling, N, Rao, S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36.
14. Das, A, Singh, V, Fleischer, DE, Sharma, VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1340.
15. Fiorica, F, Di Bona, D, Schepis, F, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2004; 53:925.
16. Gebiski, V, Burmeister, B, Smithers, BM, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007; 8:226.

17. Herskovic, A, Martz, K, al-Sarraf, M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326:1593.
18. Ilson, D, Graham, C, Steinbrenner, L, et al. A multicenter phase II trial of weekly irinotecan and cisplatin in advanced esophageal and GE junction cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21:277a.
19. Ilson, DH, Ajani, J, Bhalla, K, et al. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 1998; 16:1826
20. Iop A, Fongione S, Buffoli A, et al. Radiochemotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the cervical esophagus (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:330a.
21. Jatoi, A, Murphy, BR, Foster, NR, et al. Oxaliplatin and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and gastric cardia: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006; 17:29.
22. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin* 2010; 54:8.
23. Kang, YK, Kang, WK, Shin, DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol* 2009
24. Kleinberg, L, Gibson, MK, Forastiere, AA. Chemoradiotherapy for localized esophageal cancer: regimen selection and molecular mechanisms of radiosensitization. *Nat Clin Pract Oncol* 2007; 4:282.
25. Lorenzen, S, Duyster, J, Lersch, C, et al. Capecitabine plus docetaxel every 3 weeks in first- and second-line metastatic oesophageal cancer: final results of a phase II trial. *Br J Cancer* 2005; 92:212
26. Malthaner, R, Fenlon, D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 1:CD001556.
27. Minsky, BD, Pajak, TF, Ginsberg, RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *J Clin Oncol* 2002; 20:1167
28. Muro, K, Hamaguchi, T, Ohtsu, A, et al. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. *Ann Oncol* 2004; 15:955.
29. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines version 1.2010 available online at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/esophageal.pdf
30. Petrasch, S, Welt, A, Reinacher, A, et al. Chemotherapy with cisplatin and paclitaxel in patients with locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:511.
31. Rice, TW, Adelstein, DJ, Chidel, MA, et al. Benefit of postoperative adjuvant chemoradiotherapy in locoregionally advanced esophageal carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1590.
32. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. *Ann Oncol*. 2004 Aug;15(8):1204-9.
33. Stahl, M, Stuschke, M, Lehmann, N, et al. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23:2310
34. Stahl, M, Wilke, H, Walz, MK, et al. Randomized phase III trial in locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus: chemoradiation with and without surgery (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:250a.

35. Stuschke, M, Stahl, M, Wilke, H, et al. Induction chemotherapy followed by concurrent chemotherapy and high-dose radiotherapy for locally advanced squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus.. *Oncology* 1999; 57:99.
36. Tachibana, M, Yoshimura, H, Kinugasa, S, et al. Postoperative chemotherapy vs chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer: a prospective randomized clinical trial. *Eur J Surg Oncol* 2003; 29:580
37. Tepper, J, Krasna, MJ, Niedzwiecki, D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26:1086.
38. Tepper, JE, Krasna, M, Niedzwiecki, D, et al. Superiority of trimodality therapy to surgery alone in esophageal cancer: Results of CALGB 9781 (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:181s.
39. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
40. Urba, SG, Orringer, MB, Turrisi, A, et al. Randomized Trial of Preoperative Chemoradiation Versus Surgery Alone in Patients With Locoregional Esophageal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:305.
41. Urba SG, Orringer MB, Iannettoni M Concurrent cisplatin, paclitaxel, and radiotherapy as preoperative treatment for patients with locoregional esophageal carcinoma. *Cancer*. 2003 Nov 15;98(10):2177-83.
42. Urschel, JD, Vasani, H. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemoradiation and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2003; 185:538.
43. Van Cutsem, E, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991.
44. Walsh, TN, Noonan, N, Hollywood, D, et al. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996; 335:462.
45. Warner, E, Jensen, JL, Cripps, C, et al. Outpatient 5-fluorouracil, folinic acid and cisplatin in patients with advanced esophageal carcinoma. *Acta Oncol* 1999; 38:255
46. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, et al Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).
47. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H,
48. dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalcborg JR,
49. Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L,
50. Schwartz JD, Taberner J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for
51. previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma
52. (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3
53. trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
54. Epub 2013 Oct 3. PubMed PMID: 24094768.
55. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S,
56. Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig
57. M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group.
58. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with
59. previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma
60. (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014

61. Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PubMed
62. PMID: 25240821.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι μια νεοπλασία με σημαντική ελάττωση της επίπτωσής της τα τελευταία 50 χρόνια στον αναπτυγμένο κόσμο, όπου σήμερα προσεγγίζει τους 10/100.000 κατοίκους ετησίως. Αυτό οφείλεται στη σημαντική βελτίωση των συνθηκών διαβίωσης και της διατροφής. Η επίπτωση της νόσου παρουσιάζει σημαντικές γεωγραφικές διαφορές, με οκταπλάσια συχνότητα στην Ιαπωνία από τις Ηνωμένες Πολιτείες. Παρόλα αυτά η πενταετής επιβίωση από τη νόσο έχει ελάχιστα βελτιωθεί τα τελευταία 30 χρόνια, από το 15% στο 23%, εξαιτίας της διάγνωσης του γαστρικού καρκίνου σε προχωρημένο συνήθως στάδιο και της έλλειψης αποτελεσματικών θεραπειών. Αρκετές μετα-αναλύσεις έχουν δείξει όφελος από την περιεγχειρητική ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή το συνδυασμό τους. Δύο τυχαίοποιημένες μελέτες έχουν αποδείξει την αξία της μετεγχειρητικής χημειο-ακτινοθεραπείας (INT 0116) και της περιεγχειρητικής χημειοθεραπείας (MRC-MAGIC trial). Στην προχωρημένη-μεταστατική νόσο παρ'όλο που την τελευταία 5ετία υπάρχει βελτίωση της επιβίωσης με τη συνδυασμένη χημειοθεραπεία αλλά και με την προσθήκη θεραπειών μοριακής στόχευσης (Trastuzumab) εντούτοις παραμένει θανατηφόρος νόσος.

A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C16.0 ως C16.6, C16.8, C16.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Δυνητικά εξαιρέσιμος καρκίνος στομάχου (αδενοκαρκίνωμα)

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Προεγχειρητική, περιεγχειρητική ή μετεγχειρητική θεραπεία

Χημειοθεραπεία

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU

200mg/m² 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m²
δισ ημερησίως, PO ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000
mg/m² δισ ημερησίως, PO, ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

XELOX

Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δισ ημερησίως, PO, ημέρες 1-
14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 5.

5FULEUC

5-FU 425mg/m², ημέρες 1-5, IV + Leucovorin 20mg/m², ημέρες 1-5, IV
ανά 4 εβδομάδες

Χημειοακτινοθεραπεία (μετεγχειρητικά)

Σχήμα 1.

Ακτινοθεραπεία 45 Gy (1,8Gy/ημέρα) μαζί με: 5-FU 400mg/m², IV bolus + Leucovorin
20mg/m², IV bolus τις 4 πρώτες και 3 τελευταίες ημέρες της ακτινοθεραπείας
(ή εναλλακτικά 5-FU 200mg/m² ημερησίως σε συνεχόμενη IV έγχυση κατά τη διάρκεια της
ακτινοθεραπείας)

B. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C16.0 ως C16.6, C16.8, C16.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Τοπικά προχωρημένος ή μεταστατικός, ανεγχείρητος καρκίνος στομάχου (αδενοκαρκίνωμα)

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Παρηγορική θεραπεία για ανεγχείρητο καρκίνο στομάχου, σχήματα 1ης γραμμής.

Σχήμα 1.

ECF

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU

200mg/m² 24ωρος έγχυση IV χωρίς διακοπή, ημέρα 1-21

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

ECX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Cisplatin 60mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m²

δισ ημερησίως, PO ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

EOX

Epirubicin 50mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δισ ημερησίως, PO, ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

DCF

Cisplatin 75mg/m², ημέρα 2, IV+ Docetaxel 75mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 750mg/m², ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV + G-CSF

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 5.

Τροποποιημένο DCF1

Cisplatin 75mg/m², ημέρα 1, IV + Docetaxel 85mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU

300mg/m²/d, ημέρες 1-14 σε συνεχόμενη έγχυση IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.

Τροποποιημένο DCF2

Cisplatin 40mg/m², ημέρα 1, IV + Docetaxel 40mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m², ημέρες 1, σε δίωρη IV έγχυση + 5-FU 400mg/m², ημέρες 1, bolus IV και ακολούθως + 5-FU 2.000mg/m², σε 48 έγχυση IV
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.

5FUCisplatin

Cisplatin 100mg/m², ημέρα 2, IV + 5-FU 1000mg/m², ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση IV
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 8.

CX

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m², δις ημερησίως, PO, για 14 ημέρες
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 9.

PaclitaxelCisplatin

Paclitaxel 175mg/m² ημέρα 1, IV + Cisplatin 75mg/m², ημέρα 1, IV
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 10.

XELOX

Oxaliplatin 130mg/m², ημέρα 2, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, PO, ημέρες 1-14
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 11.

FOLFOX6

Oxaliplatin 85mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m², ημέρα 1, σε δίωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m², ημέρα 1, bolus IV, και ακολούθως + 5-FU 2400mg/m², σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 12.

CS1

Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, IV + Teysuno 25 mg/m² (εκφραζόμενη ως περιεχόμενη τεγαφούρη) δύο φορές ημερησίως, πρωί και βράδυ, για 21 συνεχόμενες μέρες ακολουθούμενη από 7 ημέρες ανάπαυσης

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 13.

CF + Trastuzumab

Σε ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU 1000mg/m², ημέρες 1-5, 24ωρη έγχυση, IV + Trastuzumab 6mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 14.

CX + Trastuzumab

Σε ασθενείς με υπερέκφραση (IHC 3+) ή γονιδιακή ενίσχυση (FISH+) του HER2

Cisplatin 80 mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m², δις ημερησίως, PO, για 14 ημέρες + Trastuzumab 6mg/kg (αρχική έγχυση 8mg/kg)

Κάθε 21 ημέρες

Σημείωση 1: Σύμφωνα με τη μελέτη ToGA, ασθενείς που υπερεκφράζουν HER2 ωφελούνται από την προσθήκη Herceptin σε συνδυασμό με σχήματα χωρίς ανθρακυκλίνη και στη δόση που χορηγείται στον καρκίνο του μαστού (6 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες).

Σημείωση 2: Χημειοθεραπεία συνιστάται μόνο για ασθενείς με ECOG performance status ≤2. Σε ηλικιωμένους ασθενείς και σε ασθενείς με performance status 3-4 χρησιμοποιούνται σχήματα μόνο με 5-FU (όπως το De Gramont) ή υποστηρικτική μόνο αγωγή.

Σημείωση 3: Παλαιότερα σχήματα που περιλαμβάνουν φάρμακα όπως ετοποσίδη, μιτομυκίνη και μεθοτρεξάτη (FAM, FAMTX, EAP κ.λπ.) έχουν χρησιμοποιηθεί τις προηγούμενες δεκαετίες αλλά σήμερα δε συνίσταται η χρήση τους, τόσο γιατί έχουν αποδειχθεί λιγότερο δραστικά από το ECF όσο και λόγω δυσμενέστερου προφίλ τοξικότητας και δυσχέρειας στη χορήγηση.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Παρηγορική θεραπεία ανεγχείρητης νόσου, σχήματα 2ης γραμμής.

Σχήμα 1.

Docetaxel 60-75 mg/m², ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες.

Σχήμα 2.

Paclitaxel 80-90 mg/m² iv έγχυση 1 ώρας κάθε εβδομάδα

Σχήμα 3.

Irinotecan 240-300 mg/m², ημέρα 1, IV, κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m²+ Leucovorin 200 mg/m², ημέρα 1, 120 min, IV έγχυση ακολουθούμενη από: + 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m², σε IV έγχυση 48 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 5.

De Gramont

Leucovorin 200mg/m², ημέρες 1, 2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400mg/m², ημέρες 1, 2, bolus IV, και ακολούθως: 5-FU 600mg/m², ημέρες 1, 2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

Ramucirumab 8 mg/kg intravenously ημέρες 1 και 15, με paclitaxel 80 mg/m² intravenously στις ημέρες 1, 8, and 15 σε κύκλο 28 ημερών.

Σε συνδυασμό με πακλιταξέλη, για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη και φθοριοπυριμιδίνη.

Σχήμα 7.

Ramucirumab 8 mg/kg intravenously ημέρα 1 κάθε 2 εβδομάδες.

Ως μονοθεραπεία για την αντιμετώπιση ενήλικων ασθενών με προχωρημένο γαστρικό καρκίνο ή αδενοκαρκίνωμα της γαστροισοφαγικής συμβολής, οι οποίοι εμφανίζουν εξέλιξη της νόσου

μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία με πλατίνη ή φθοριοπυριμιδίνη και ο συνδυασμός με πακλιταξέλη δεν είναι ενδεδειγμένος.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
2. Ajani, JA, Baker, J, Pisters, PW, et al. CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002; 94:641.
3. Ajani, JA, Mansfield, PF, Janjan, N, et al. Multi-institutional trial of preoperative chemotherapy in patients with potentially respectable gastric carcinoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:2774.
4. Ajani, JA, Van Cutsem, E, Moiseyenko, V, et al. Docetaxel, cisplatin, 5 fluorouracil compare to cisplatin and 5-fluorouracil for chemotherapy-naïve patients with metastatic or locally recurrent gastric carcinoma: interim analysis of a randomized phase III trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:249a.
5. Ajani, JA, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Clinical benefit with docetaxel plus fluorouracil and cisplatin compared with cisplatin and fluorouracil in a phase III trial of advanced gastric or gastroesophageal cancer adenocarcinoma: the V-325 Study Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:3205.
6. Al-Batran, S, Hartmann, J, Probst, S, et al. A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:182s.
Al-Batran, SE, Atnaca, A, Hegewisch-Becker, S, et al. Phase II trial of biweekly infusional fluorouracil, folinic acid, and oxaliplatin in patients with advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:658.
7. Allum, W, Cunningham, D, Weeden, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: a randomized, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:249a.
8. Bouche, O, Raoul, JL, Bonnetain, F, et al. Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study—FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004; 22:4319.
9. Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca, R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
10. Cascinu, S, Labianca, R, Barone, C, et al. Adjuvant treatment of high-risk, radically resected gastric cancer patients with 5-fluorouracil, leucovorin, cisplatin, and epidoxorubicin in a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:601.
11. Cascinu, S, Scartozzi, M, Labianca, R, et al. High curative resection rate with weekly cisplatin, 5-fluorouracil, epidoxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgastrim in patients with locally advanced, unresectable gastric cancer: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer (GISCAD). *Br J Cancer* 2004; 90:1521.
12. Coburn, NG, Govindarajan, A, Law, CH, et al. Stage-specific effect of adjuvant therapy following gastric cancer resection: a population-based analysis of 4,041 patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:500.
13. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;
14. Cunningham D, S. Rao, N. Starling, T. et al. NCRI Upper GI Study Group Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced

- oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial : Journal of Clinical Oncology, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 24, No. 18S (June 20 Supplement), 2006: LBA4017
15. Cunningham, D, Allum, WH, Stenning, SP, et al. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower esophageal cancer: Final results of a randomised, controlled trial (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) (abstract). J Clin Oncol 2005; 23:308s.
 16. Dank, M, Zaluski, J, Barone, C, et al. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. Ann Oncol 2008; 19:1450.
 17. di Bartolomeo, M, Bajetta, E, de Braund, F, et al. Phase II study of the etoposide, leucovorin and fluorouracil combination for patients with advanced gastric cancer unsuitable for aggressive chemotherapy. Oncology 1995; 52:41.
 18. Earle, CC, Maroun, JA. Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomized trials. Eur J Cancer 1999; 35:1059.
 19. Findlay, M, Cunningham, D, Norman, A, et al. A phase II study in advanced gastroesophageal cancer using epirubicin and cisplatin in combination with continuous infusion 5-fluorouracil (ECF). Ann Oncol 1994; 5:609.
 20. Glehen, O, Mohamed, F, Gilly, FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. Lancet Oncol 2004; 5:219.(June 20 Supplement), 2006: LBA4017
 21. Hsu, CH, Yek, KH, Chen, LT, et al. Weekly 24-hour infusion of high-dose 5-fluorouracil and leukovorin in the treatment of advanced gastric cancers. An effective and low-toxic regimen for patients with poor general condition. Oncology 1997; 54:275.
 22. Kang, YK, Kang, WK, Shin, DB, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol 2009
 23. Kornek, GV, Raderer, M, Schull, B, et al. Effective combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin with or without human granulocyte colony-stimulating factor and/or erythropoietin in patients with advanced gastric cancer. Br J Cancer 2002; 86:1858.
 24. Louvet C, André T, Tigaud JM, et al Phase II study of oxaliplatin, fluorouracil, and folinic acid in locally advanced or metastatic gastric cancer patients. J Clin Oncol. 2002 Dec 1;20(23):4543-8.
 25. Macdonald, JS, Smalley, SR, Benedetti, J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001; 345:725.
 26. Mari, E, Floriani, I, Tinazzi, A, et al. Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomized trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei lo Studio Carcinomi dell' Apparato Digerente). Ann Oncol 2000; 11: 837.
 27. Moiseyenko, V, Ajani, J, Tjulandin, SA, et al. Final results of a randomized controlled phase III trial (TAX 325) comparing docetaxel (T) combined with cisplatin © and 5-fluorouracil (F) to CF in patients (pts) with metastatic gastric adenocarcinoma (MGC) (abstract). J Clin Oncol 2005; 22:3080s
 28. Panzini, I, Gianni, L, Fattori, PP, et al. Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori 2002; 88:21

29. Persiani, R, D'Ugo, D, Rausei, S, et al. Prognostic indicators in locally advanced gastric cancer (LAGC) treated with preoperative chemotherapy and D2-gastrectomy. *J Surg Oncol* 2005; 89:227.
30. Pyrhonen S, Kuitunen, T, Nyandoto, P, Kouri, M. Randomized comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995; 71:587.
31. Sasako, M, Sano, T, Yamamoto, S, et al. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:453.
32. Sun, P, Xiang, JB, Chen, ZY. Meta-analysis of adjuvant chemotherapy after radical surgery for advanced gastric cancer. *Br J Surg* 2009; 96:26.
33. Tsavaris, N, Tentas, K, Kosmidis, P, et al. A randomized trial comparing adjuvant fluorouracil, epirubicin, and mitomycin with no treatment in operable gastric cancer. *Chemotherapy* 1996; 42:220.
34. Van De, Velde, CJ, Peeters, KC. The gastric cancer treatment controversy. *J Clin Oncol* 2003; 21:2234.
35. Van Cutsem, E, Moiseyenko, VM, Tjulandin, S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24:4991.
36. Vanhoefer, U, Rougier, P, Wilke, H, et al. Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:2648.
37. Webb, A, Cunningham, D, Scarffe, JH, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:261.
38. Wagner, AD, Grothe, W, Haerting, J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903.
39. Wils, J, Klein, H, Wagener, D, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991; 9:827.
40. Wagner, AD, Grothe, W, Behl, S, et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; :CD004064.
41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
42. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol.* 2007 Aug 1;25(22):3217-23.
43. Shah MA, et al. ASCO 2010. Abstract 4014.
44. Souglakos J, Syrigos K, Potamianou A, et al Combination of irinotecan (CPT-11) plus oxaliplatin (L-OHP) as first-line treatment in locally advanced or metastatic gastric cancer: a multicentre phase II trial. *Ann Oncol.* 2004 Aug;15(8):1204-9.

45. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, et al Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 2008 Mar 20;26(9):1435-42.
46. Dank M, Zaluski J, Barone C et al Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* 2008 Aug;19(8):1450-7. Epub 2008 Jun 16.
47. Moehler M, Eimermacher A, Siebler J, et al Randomised phase II evaluation of irinotecan plus high-dose 5-fluorouracil and leucovorin (ILF) vs 5-fluorouracil, leucovorin, and etoposide (ELF) in untreated metastatic gastric cancer. *Br J Cancer.* 2005 Jun 20;92(12):2122-8.
48. E. Van Cutsem, Y. Kang, H. Chung, et al Efficacy results from the ToGA trial: A phase III study of trastuzumab added to standard chemotherapy (CT) in first-line human epidermal growth factor receptor 2 (HER2)-positive advanced gastric cancer (GC). *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4509).
49. Ajani J.A. Phase II Multi- Institutional Randomized trial of Docetaxel plus Cisplatin with or without Fluorouracil in Patients with untreated, advanced gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma, *JCO* Vol. 23, No 24, Aug 20 2005, pp5660-5667
50. Van Cutsem E., et al., Phase III study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil As First-line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group, *JCO*, Vol. 24, No 31, November 1 2006, pp. 4991 - 4997
51. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. Bang YJ, Kim YW, Yang HK, Chung HC, Park YK, Lee KH, Lee KW, Kim YH, Noh SI, Cho JY, Mok YJ, Kim YH, Ji J, Yeh TS, Button P, Sirzén F, Noh SH; CLASSIC trial investigators. *Lancet.* 2012 Jan 28;379(9813):315-21. Epub 2012 Jan 7.
52. Sanford M. S-1 (Teysono®): a review of its use in advanced gastric cancer in non-Asian populations. *Drugs.* 2013 Jun;73(8):845-55. doi:10.1007/s40265-013-0062-y. Review. PubMed PMID: 23719766.
53. Kimura M, Usami E, Kanematsu T, Iwai M, Yoshimura T, Mori H, Sugiyama T, Teramachi H. Safety and continuity of second- and third-line therapy with paclitaxel or irinotecan for advanced and recurrent gastric cancer. *Mol Clin Oncol.* 2014 May;2(3):466-472. Epub 2014 Feb 14. PubMed PMID: 24772319; PubMedCentral PMCID: PMC3999116.
54. Higuchi K, Tanabe S, Shimada K, Hosaka H, Sasaki E, Nakayama N, Takeda Y, Moriwaki T, Amagai K, Sekikawa T, Sakuyama T, Kanda T, Sasaki T, Azuma M, Takahashi F, Takeuchi M, Koizumi W; Tokyo Cooperative Oncology Group, Tokyo, Japan. Biweekly irinotecan plus cisplatin versus irinotecan alone as second-line treatment for advanced gastric cancer: A randomised phase III trial (TCOGGI-0801/BIRIP trial). *Eur J Cancer.* 2014 May;50(8):1437-45. doi:10.1016/j.ejca.2014.01.020. Epub 2014 Feb 20. PubMed PMID: 24560487.
55. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, Mansoor W, Fyfe D, Madhusudan S, Middleton GW, Swinson D, Falk S, Chau I, Cunningham D, Karcenas P, Cook N, Blazeby JM, Dunn JA; COUGAR-02 Investigators. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014 Jan;15(1):78-86. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70549-7. Epub 2013 Dec 10. PubMed PMID: 24332238.

56. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, Sugimoto N, Shimodaira H, Tokunaga S, Moriwaki T, Esaki T, Nagase M, Fujitani K, Yamaguchi K, Ura T, Hamamoto Y, Morita S, Okamoto I, Boku N, Hyodo I. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 2013 Dec 10;31(35):4438-44. doi: 10.1200/JCO.2012.48.5805. Epub 2013 Nov 4. PubMed PMID: 24190112.
57. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, Safran H, dos Santos LV, Aprile G, Ferry DR, Melichar B, Tehfe M, Topuzov E, Zalberg JR, Chau I, Campbell W, Sivanandan C, Pikiel J, Koshiji M, Hsu Y, Liepa AM, Gao L, Schwartz JD, Taberner J; REGARD Trial Investigators. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014 Jan 4;383(9911):31-9. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5. Epub 2013 Oct 3. PubMed PMID: 24094768.
58. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, Sugimoto N, Lipatov O, Kim TY, Cunningham D, Rougier P, Komatsu Y, Ajani J, Emig M, Carlesi R, Ferry D, Chandrawansa K, Schwartz JD, Ohtsu A; RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6. Epub 2014 Sep 17. PubMed PMID: 25240821.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου από νεοπλασματικά νοσήματα, αν και η ετήσια επίπτωση του είναι μόνο 15/100.000 κατοίκους. Η θεραπεία του είναι ιδιαίτερα δύσκολη, καθώς $\leq 30\%$ των περιπτώσεων είναι δυνητικά εγχειρήσιμο κατά τη διάγνωση και η εξέλιξη της νόσου είναι πολύ γρήγορη. Παρά τις προόδους στη θεραπεία του καρκίνου του παγκρέατος η πενταετής επιβίωση έχει ελάχιστα βελτιωθεί από 2% στο 6% τα τελευταία 30 χρόνια.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Gemcitabine: 1000 mg/m², ημέρες 1, 8, 15, IV

Κάθε 28 μέρες, 6 κύκλοι

ΧΗΜΕΙΟΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Gemcitabine 1000 mg/m², κάθε εβδομάδα, για 3 εβδομάδες, ακολούθως

Ακτινοθεραπεία +

συνεχής χορήγηση 5-FU (225 mg/m² 24ωρη ενδοφλέβια έγχυση X 5ημέρες/εβδομάδα) ή φθοριοπυριμιδίνη από του στόματος.

Εν συνεχεία 1 μήνα μετά την ολοκλήρωση της Ακτινοθεραπείας:

Gemcitabine (1000 mg/m², μέρες 1, 8, 15)

Κάθε 28 μέρες, για 3 κύκλους.

Σημείωση: Το ίδιο σχήμα μπορεί να δοθεί και ως Προεγχειρητική χημειοθεραπεία

ή

Χημειοακτινοθεραπεία σε οριακά εξαιρέσιμους ή αρχικά ανεγχείρητους τοπικά προχωρημένους όγκους.

ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Gemcitabine 1000mg/m², ημέρες 1, 8, 15, IV, αφού προηγηθεί «φόρτιση» με 7 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα διακοπή

Κάθε 28 ημέρες

2. Gemcitabine 1000mg/m², ημέρες 1, 8, 15, IV, αφού προηγηθεί «φόρτιση» με 7 συνεχείς εβδομάδες θεραπείας και 1 εβδομάδα διακοπή + Erlotinib (Tarceva) 100 mg ημερησίως συνεχώς, PO

Κάθε 28 ημέρες

3. GemCis

Gemcitabine 1000mg/m², IV + Cisplatin 50mg/m², ημέρες 1, 15, IV

Κάθε 28 ημέρες

4. GEMOX

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 15 ημέρες

5. GemCap

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρα 1, 8 IV + Capecitabine 625mg/m², πρωί-βράδυ, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

6. Nab-paclitaxel+ Gem

Nanoparticle-bound paclitaxel 125mg/m² + Gemcitabine 1000mg/m², ημέρες 1, 8, 15, IV

Κάθε 28 ημέρες

7. FOLFIRINOX (μελέτη ACCORD σε επιλεγμένους ασθενείς)

Irinotecan 180 mg/m², ημέρα 1, IV+ Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως

5-FU 2400 mg/m² σε IV έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Επιλεγμένοι ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος που αντιμετωπίστηκαν με σχήματα με βάση την γεμισιταβίνη στην πρώτη γραμμή μπορεί να λάβουν θεραπεία δεύτερης γραμμής με φθοριοπυριμιδίνη και οξαλιπλατίνα ή ιρινοτεκάνη (FOLFOX, FOLFIRI, OFF)

Σχήμα OFF:

Leucovorin (200 mg/m²) followed by 5-FU (2,000 mg/m² in 24 hour continuous infusion on days 1, 8, 15, and 22 and oxaliplatin (85 mg/m² on days 8 and 22). Επόμενος κύκλος ημέρα 43.

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. **Οξαλιπλατίνη:** Δεν έχει έγκριση για χρήση σε ασθενείς με καρκίνωμα του παγκρέατος. Παρ' όλα αυτά μια μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών (14,15,36) έδειξε υπεροχή του σχήματος σε σχέση με τους πλατινούχους συνδυασμούς. Το φάρμακο έχει συμπεριληφθεί στις κατευθυντήριες οδηγίες του NCCN (17).

Πρέπει να χορηγείται χωρίς ειδική αιτιολόγηση στο πλαίσιο του σχήματος FOLFIRINOX ή GemOx.

2. **Ιρινοτεκάνη:** Δεν έχει ένδειξη στον καρκίνο του παγκρέατος. Όμως η χορήγηση FOLFIRINOX οδήγησε σε αύξηση της επιβίωσης κατά 4.5 μήνες σε ασθενείς με μεταστατική νόσο (37). Πρέπει να χορηγείται χωρίς αιτιολογημένη πρόταση του θεράποντος ιατρού στο πλαίσιο του σχήματος FOLFIRINOX.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berlin JD, Catalano P, Thomas JP, et al. Phase III Study of Gemcitabine in Combination With Fluorouracil Versus Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Carcinoma: Eastern Cooperative Oncology Group Trial E2297. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3270-3275.
2. Cascinu, S, Berardi, R, Labianca, R, et al. Cetuximab plus gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone in patients with advanced pancreatic cancer: a randomised, multicentre, phase II trial. *Lancet Oncol* 2008; 9:39.
3. T. Conroy, F. Desseigne, M. Ychou, Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 4010)
4. Corsini, MM, Miller, RC, Haddock, MG, et al. Adjuvant radiotherapy and chemotherapy for pancreatic carcinoma: the Mayo Clinic experience (1975-2005). *J Clin Oncol* 2008; 26:3511.
5. Demols A, Peeters M, Polus M, et al. Adjuvant gemcitabine and concurrent continuous radiation (45 Gy) for resected pancreatic head carcinoma: A multicenter Belgian Phase II study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:1351-1356.
6. Fine RL, Fogelman DR, Sherman W, et al. The GTX regimen: a biochemically synergistic combination for advanced pancreatic cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:281a.
7. Heinemann V, Quietzsch D, Geiseler F, et al. A phase III trial comparing gemcitabine plus cisplatin vs gemcitabine alone in advanced pancreatic carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:250a
8. Heinemann, V, Boeck, S, Hinke, A, et al. Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer* 2008; 8:82.
9. Herman, JM, Swartz, MJ, Hsu, CC, et al. Analysis of fluorouracil-based adjuvant chemotherapy and radiation after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreas: results of a large, prospectively collected database at the Johns Hopkins Hospital. *J Clin Oncol* 2008; 26:3503.
10. Herrmann R, Bodoky G, Ruhstaller T, et al. Gemcitabine (G) plus capecitabine versus G alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer. A randomized phase III study of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK) and the Central European Cooperative Oncology Group (CECOG) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 310s.
11. Hochster, HS, Haller, DG, de Gramont, A, et al. Consensus report of the international society of gastrointestinal oncology on therapeutic progress in advanced pancreatic cancer. *Cancer* 2006; 107:676.
12. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8-29.
13. Kulke, MH, Blazzkowsky, LS, Ryan, DP, et al. Capecitabine plus erlotinib in gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:4787.
14. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. Gemcitabine in combination with oxaliplatin compared with gemcitabine alone in locally advanced or metastatic pancreatic cancer: results of a GERCOR and GISCAD phase III trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3509-3516.
15. Louvet C, Labianca R, Hammel P, et al. GEMOX (gemcitabine +oxaliplatin) versus Gem (gemcitabine) in nonresectable pancreatic adenocarcinoma: final results of the GERCOR/GISCAD Intergroup phase III (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:315s.

16. Moore, MJ, Goldstein, D, Hamm, J, et al. Erlotinib Plus Gemcitabine Compared With Gemcitabine Alone in Patients With Advanced Pancreatic Cancer: A Phase III Trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25:1960.
17. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2010 available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/pancreatic.pdf
18. Neoptolemos JP, Dunn JA, Stocken DD, et al. Adjuvant chemoradiotherapy and chemotherapy in resectable pancreatic cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2001; 358:1576-1585.
19. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess, H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
20. Neuhaus P, Oettle H, Post S, et al. A randomised, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients with resected pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1092s.
21. Oettle H, Arning M, Langrehr J, et al. A randomized study of gemcitabine versus observation as adjuvant treatment for pancreatic cancer- results of an interim safety analysis (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:46.
22. Oettle, H, Post, S, Neuhaus, P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267.
23. Philip, PA, Benedetti, J, Fenoglio-Preiser, C, et al. Phase III study of gemcitabine plus cetumimab versus gemcitabine in patients with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma: SWOG S0205 study (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:199s.
24. Pisters PW, Abbruzzese JL, Janjan NA, et al. Rapid-fractionation preoperative chemoradiation, pancreaticoduodenectomy, and intraoperative radiation therapy for resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 1998; 16: 3843-3850.
25. Pisters PW, Wolff RA, Janjan NA, et al. Preoperative paclitaxel and concurrent rapid-fractionation radiation for resectable pancreatic adenocarcinoma: toxicities, histologic response rates, and event-free outcome. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2537-2544.
26. Poplin, E, Levy, DE, Berlin, J, et al. Phase III trial of gemcitabine (30-minute infusion) versus gemcitabine (fixed-dose rate infusion) versus gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:933s.
27. Regine WF, Winter KA, Abrams R, et al. Fluorouracil-based chemoradiation with either gemcitabine or fluorouracil chemotherapy after resection of pancreatic adenocarcinoma: 5-year analysis of the U.S. Intergroup/RTOG 9704 phase III trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1319-26.
28. Rocha Lima CM, Rotche R, Jeffery M, et al. A randomized phase 3 study comparing efficacy and safety of gemcitabine and irinotecan to gemcitabine alone in patients with locally advanced or metastatic pancreatic cancer who have not received prior systemic therapy (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:251a
29. Sultana, A, Smith, CT, Cunningham, D, et al. Meta-analyses of chemotherapy for locally advanced and metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:2607.
30. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
31. van Laetham JL, Polus M, Marechal R, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in gemcitabinerefractory advanced pancreatic cancer: a phase II study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:343s.

32. Vervenne, W, Bennouna, Jm Humblet, Y, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial to evaluate the efficacy and safety of adding bevacizumab to erlotinib and gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2008; 26:214s.
33. Wolff RA, Evans DB, Crane CH, et al. Initial results of preoperative gemcitabine-based chemoradiation for resectable pancreatic adenocarcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:130a
34. Xie de, R, Liang, HL, Wang, Y, Guo, SS. Meta-analysis of inoperable pancreatic cancer: gemcitabine combined with cisplatin versus gemcitabine alone. *Chin J Dig Dis* 2006; 7:49.
35. Yip D, Karapetis C, Strickland A, et al. Chemotherapy and radiotherapy for inoperable advanced pancreatic cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jul 19;3:CD002093. Review.
36. Heinemann V, Boeck S, Hinke A, et al Meta-analysis of randomized trials: evaluation of benefit from gemcitabine-based combination chemotherapy applied in advanced pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2008 Mar 28;8:82
37. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al; Groupe Tumeurs Digestives of Unicancer; PRODIGE Intergroup. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2011;364:1817-25.
38. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al: 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium.
39. Pelzer U, Kubica K, Stieler J, et al.: A randomized trial in patients with gemcitabine refractory pancreatic cancer. Final results of the CONKO 003 study. [Abstract] *J Clin Oncol* 26 (Suppl 15): A-4508, 2008.
40. Increased Survival in Pancreatic Cancer with nab-Paclitaxel plus Gemcitabine, Von Hoff DD, et al. *N Engl J Med* 2013; 369:1691-1703

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ

Το αδενοκαρκινώματα αποτελούν το 95% των νεοπλασμάτων της χοληδόχου κύστεως και των χοληφόρων οδών (χολαγγειοκαρκίνωμα). Είναι εξαιρετικά επιθετικά νεοπλάσματα με πτωχή πρόγνωση. Η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση αλλά, < 50% των ασθενών έχουν δυνητικώς χειρουργήσιμη νόσο κατά τη στιγμή της διάγνωσης. Επιπροσθέτως, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών υποτροπιάζει μετά από θεραπευτική εκτομή. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής με τη χορήγηση συστηματικής θεραπείας μετά από θεραπευτική εκτομή. Η χορήγηση χημειοθεραπείας σε γενικευμένη νόσο έχει γενικά φτωχά αποτελέσματα και έχει κυρίως ως στόχο την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση της ποιότητας ζωής.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Χολαγγειοκαρκίνωμα, καρκίνος ενδοηπατικών ή εξωηπατικών χοληφόρων, καρκίνος χοληδόχου κύστεως, περιληκυθικά χολαγγειοκαρκινώματα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Σχήμα 1.

GemCis

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρα 1, 8 IV + Cisplatin 25mg/m², ημέρες 1, 8, IV

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

Gemcitabine

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρες 1, 8, 15, IV.

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 3.

GEMOX

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85-100mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 4.

GemCap

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρα 1, 8 IV + Capecitabine 625mg/m², δισημερησίως, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

Ο συνδυασμός Gemcitabine/ Cisplatin είναι ο μόνος που έχει δώσει πλεονέκτημα επιβίωσης σε τυχαιοποιημένη μελέτη και θα πρέπει να θεωρείται ως η «καθιερωμένη θεραπεία» σε ασθενείς με μεταστατική νόσο και καλή γενική κατάσταση. Έστω και αν δεν υπάρχει επίσημη έγκριση για τη χορήγηση του συνδυασμού (3,4), θα πρέπει τα φάρμακα να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Choi CW, Choi IK, Seo JH, et al. Effects of 5-fluorouracil and leucovorin in the treatment of pancreatic-biliary tract adenocarcinomas. *Am J Clin Oncol* 2000;23:425.
2. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Phase II trial of cisplatin, interferon alpha-2b, doxorubicin, and 5-fluorouracil for biliary tract cancer. *Clin Cancer Res* 2001;7:3375.
3. Chen H, Hardacre JM, Uzar A, et al. Isolated liver metastases from neuroendocrine tumors: does resection prolong survival? *J Am Coll Surg* 1998;187:88.
4. Chen JS, Lin YC, Jan YY, et al. Mitomycin C with weekly 24-h infusion of high-dose 5-fluorouracil and leucovorin in patients with biliary tract and periampullar carcinomas. *Anticancer Drugs* 2001;12:339.
5. Mani S, Sciortino D, Samuels B, et al. Phase II trial of uracil/tegafur (UFT) plus leucovorin in patients with advanced biliary carcinoma. *Invest New Drugs* 1999;17:97.
6. Kornek GV, Schuell B, Laengle F, et al. Mitomycin C in combination with capecitabine or biweekly high-dose gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer: a randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2004;15:478.
7. Kim TW, Chang HM, Kang HJ, et al. Phase II study of capecitabine plus cisplatin as first-line chemotherapy in advanced biliary cancer. *Ann Oncol* 2003;14:1115.
8. Park SH, Park YH, Lee JN, et al. Phase II study of epirubicin, cisplatin, and capecitabine for advanced biliary tract adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:361.
9. Hong YS, Lee J, Lee SC, et al. Phase II study of capecitabine and cisplatin in previously untreated advanced biliary tract cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2007;60:321.
10. Pazdur R, Royce ME, Rodriguez GI, et al. Phase II trial of docetaxel for cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 1999;22:78.
11. Papakostas P, Kouroussis C, Androulakis N, et al. First-line chemotherapy with docetaxel for unresectable or metastatic carcinoma of the biliary tract. A multicentre phase II study. *Eur J Cancer* 2001;37:1833.
12. Sanz-Altamira PM, O'Reilly E, Stuart KE, et al. A phase II trial of irinotecan (CPT-11) for unresectable biliary tree carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:501.
13. Kubicka S, Rudolph KL, Tietze MK, et al. Phase II study of systemic gemcitabine chemotherapy for advanced unresectable hepatobiliary carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2001;48:783.
14. Gebbia V, Giuliani F, Maiello E, et al. Treatment of inoperable and/or metastatic biliary tree carcinomas with single-agent gemcitabine or in combination with levofoinic acid and infusional fluorouracil: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2001;19:4089.
15. Kuhn R, Hribaschek A, Eichelmann K, et al. Outpatient therapy with gemcitabine and docetaxel for gallbladder, biliary, and cholangio-carcinomas. *Invest New Drugs* 2002;20:351.
16. Eng C, Ramanathan RK, Wong MK, et al. A Phase II trial of fixed dose rate gemcitabine in patients with advanced biliary tree carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2004;27:565.
17. Penz M, Kornek GV, Raderer M, et al. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncol* 2001;12:183.
18. Lee GW, Kang JH, Kim HG, et al. Combination chemotherapy with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for immunohistochemically proven cholangiocarcinoma. *Am J Clin Oncol* 2006;29:127.
19. Thongprasert S, Napapan S, Charoentum C, et al. Phase II study of gemcitabine and cisplatin as first-line chemotherapy in inoperable biliary tract carcinoma. *Ann Oncol* 2005;16:279.

20. Kim ST, Park JO, Lee J, et al. A Phase II study of gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *Cancer* 2006;106:1339.
21. Knox JJ, Hedley D, Oza A, et al. Combining gemcitabine and capecitabine in patients with advanced biliary cancer: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:2332.
22. Cho JY, Paik YH, Chang YS, et al. Capecitabine combined with gemcitabine (CapGem) as first-line treatment in patients with advanced/metastatic biliary tract carcinoma. *Cancer* 2005;104:2753.
23. Androulakis N, Aravantinos G, Syrigos K, et al. Oxaliplatin as first-line treatment in inoperable biliary tract carcinoma: a multicenter phase II study. *Oncology* 2006;70:280.
24. Andre T, Tournigand C, Rosmorduc O, et al. Gemcitabine combined with oxaliplatin (GEMOX) in advanced biliary tract adenocarcinoma: a GERCOR study. *Ann Oncol* 2004;15:1339.
25. Harder J, Riecken B, Kummer O, et al. Outpatient chemotherapy with gemcitabine and oxaliplatin in patients with biliary tract cancer. *Br J Cancer* 2006;95:848.
26. Dowlati A, Posey J, Ramanathan RK, et al. Multicenter phase II and pharmacokinetic study of rebeccamycin analogue (RA) in advanced biliary cancers. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22. 2003.
27. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1273-81.
28. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2010 available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf
29. Eckel F, Brunner T, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2011;22 Suppl 6:vi40-4.

ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αποτελεί μία από τις συχνότερες νεοπλασίες παγκοσμίως με ιδιαίτερα μεγάλη επίπτωση στην Ασία και την υποσαχάρια Αφρική. Ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας είναι η λοίμωξη από τους ιούς της ηπατίτιδας τύπου Β και C, καθώς επίσης και η μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ ή η έκθεση σε τοξίνες (αφλατοξίνη Β1). Η πρόγνωση είναι πτωχή και το θεραπευτικό πλάνο καθορίζεται με βάση την έκταση της νόσου, τη λειτουργικότητα του υπολειπόμενου υγιούς ηπατικού παρεγχύματος, τον τρόπο ανάπτυξης του νεοπλάσματος, τη συνοσηρότητα και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Οι ριζικοί θεραπευτικοί χειρισμοί (ηπατεκτομή με αφαίρεση του όγκου ή μεταμόσχευση) είναι εφικτοί στη μειοψηφία των ασθενών. Για τη θεραπεία της εκτεταμένης νόσου ο χημειοεμβολισμός έχει αποδειχθεί ότι παρατείνει την επιβίωση και ανακουφίζει από τα συμπτώματα σε αντίθεση με άλλες πρακτικές (π.χ. ενδοογκική έγχυση αλκοόλης) που έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές μόνο για τοπικό έλεγχο της νόσου. Η χορήγηση χημειοθεραπείας ή ιντερφερόνης έχει πτωχά αποτελέσματα. Η χορήγηση του Sorafenib σε ασθενείς με καλή γενική κατάσταση (0-2 κατά ECOG) και Child-Pugh σκορ Α έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με γενικευμένη νόσο. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία στην μελέτη έγκρισης του sorafenib σε ασθενείς με ηπατική βλάβη τύπου Child Β και δημοσιευμένα στοιχεία υποστηρίζουν παρόμοια φαρμακοκινητική σε ασθενείς με Child Α και Β. Κατά συνέπεια, μπορεί να εφαρμοσθεί η χορήγηση του και σε ασθενείς με ηπάτωμα και Child-Pugh σκορ Β με στενή παρακολούθηση για τοξικότητα. Επίσης, υπο-αναλύσεις έχουν δείξει ότι το sorafenib προσφέρει όφελος στην επιβίωση σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί χημειοεμβολισμός, καθώς και σε ασθενείς τόσο με υποκείμενη ηπατίτιδα C, όσο και με υποκείμενη αλκοολική κίρρωση.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C22.0

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή ηπάτωμα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Σχήμα 1.

Sorafenib

Sorafenib 400 mg πρωί και 400 mg βράδυ ημερησίως

Σχήμα 2.

Δοξορουβικίνη

Doxorubicin 60mg/m², ημέρα 1, IV Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

GEMOX

Gemcitabine 1000mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 100mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 4.

PIAF

Cisplatin 20mg/m², ημέρες 1-4, IV + Doxorubicin 60mg/m², ημέρα 1, IV + 5-FU

400mg/m², ημέρες 1-4, IV+ Ιντερφερόνη Α 5 MU, ημέρες 1-4, sc

Κάθε 28 ημέρες

*Η χημειοθεραπεία έχει μικρή δραστηριότητα και πρέπει να χρησιμοποιείται σε επιλεγμένους ασθενείς για ανακούφιση των συμπτωμάτων.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma N Engl J Med. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
2. Martin RC, Jarnagin WR. Randomized clinical trials in hepatocellular carcinoma and biliary cancer. Surg Oncol Clin N Am 2002;11:193, x.
3. Simonetti RG, Liberati A, Angiolini C, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma: a systematic review of randomized controlled trials. Ann Oncol 1997;8:117.
4. Mathurin P, Rixe O, Carbonell N, et al. Review article: Overview of medical treatments in unresectable hepatocellular carcinoma—an impossible meta-analysis? Aliment Pharmacol Ther 1998;12:111.
5. Lee YT. Systemic and regional treatment of primary carcinoma of the liver. Cancer Treat Rev 1977;4:195.
6. Louafi S, Boige V, Ducreux M, et al. Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): results of a phase II study. Cancer 2007;109:1384.
7. Lai CL, Wu PC, Lok AS, et al. Recombinant alpha 2 interferon is superior to doxorubicin for inoperable hepatocellular carcinoma: a prospective randomised trial. Br J Cancer 1989;60:928.
8. Llovet JM, Sala M, Castells L, et al. Randomized controlled trial of interferon treatment for advanced hepatocellular carcinoma. Hepatology 2000;31:54–58.
9. Lai CL, Lau JY, Wu PC, et al. Recombinant interferon-alpha in inoperable hepatocellular carcinoma: a randomized controlled trial. Hepatology 1993;17:389.
10. Falkson G, Lipsitz S, Borden E, et al. Hepatocellular carcinoma. An ECOG randomized phase II study of beta-interferon and menogaril. Am J Clin Oncol 1995;18:287.
11. Farinati F, De MN, Fornasiero A, et al. Prospective controlled trial with antiestrogen drug tamoxifen in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Dig Dis Sci 1992;37:659.
12. Martinez Cerezo FJ, Tomas A, Donoso L, et al. Controlled trial of tamoxifen in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Hepatol 1994;20:702.
13. Liu CL, Fan ST, Ng IO, et al. Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with tamoxifen and the correlation with expression of hormone receptors: a prospective randomized study. Am J Gastroenterol 2000;95:218.
14. Tamoxifen in treatment of hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. CLIP Group (Cancer of the Liver Italian Programme). Lancet 1998;352:17.
15. 197. Poon RT, Ho JW, Tong CS, et al. Prognostic significance of serum vascular endothelial growth factor and endostatin in patients with hepatocellular carcinoma. Br J Surg 2004;91:1354.
16. Patt YZ, Hassan MM, Lozano RD, et al. Thalidomide in the treatment of patients with hepatocellular carcinoma: a phase II trial. Cancer 2005;103:749.
17. Lin AY, Brophy N, Fisher GA, et al. Phase II study of thalidomide in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. Cancer 2005;103:119.
18. Philip PA, Mahoney MR, Allmer C, et al. Phase II study of Erlotinib (OSI-774) in patients with advanced hepatocellular cancer. J Clin Oncol 2005;23:6657.
19. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. J Clin Oncol 2006;24:4293.

20. Murata K, Shiraki K, Kawakita T, et al. Low-dose chemotherapy of cisplatin and 5-fluorouracil or doxorubicin via implanted fusion port for unresectable hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* 2003;23:1719.
21. Ando E, Tanaka M, Yamashita F, et al. Hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis: analysis of 48 cases. *Cancer* 2002;95:588.
22. Carr BI, Zajko A, Bron K, et al. Phase II study of Spherex (degradable starch microspheres) injected into the hepatic artery in conjunction with doxorubicin and cisplatin in the treatment of advanced-stage hepatocellular carcinoma: interim analysis. *Semin Oncol* 1997;24:S6.
23. Furuse J, Ishii H, Satake M, et al. Pilot study of transcatheter arterial chemoembolization with degradable starch microspheres in patients with hepatocellular carcinoma. *Am J Clin Oncol* 2003;26:159.
24. Carr BI. Hepatic artery chemoembolization for advanced stage HCC: experience of 650 patients. *Hepatogastroenterology* 2002;49:79.
25. Stuart K, Stokes K, Jenkins R, et al. Treatment of hepatocellular carcinoma using doxorubicin/ethiodized oil/gelatin powder chemoembolization. *Cancer* 1993;72:3202.
26. Lo CM, Ngan H, Tso WK, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002;35:1164.
27. Llovet JM, Real MI, Montana X, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1734.
28. Steel J, Baum A, Carr B. Quality of life in patients diagnosed with primary hepatocellular carcinoma: hepatic arterial infusion of Cisplatin versus 90-Yttrium microspheres (Therasphere). *Psychooncology* 2004;13:73.
29. Ebied OM, Federle MP, Carr BI, et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer* 2003;97:1042.
30. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, et al. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2007;30:6.
31. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology version 2.2010 available at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/hepatobiliary.pdf
32. UpToDate edition 18.1 (March 2010)

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ (GASTROENTEROPANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMOURS, GEP-NET)

Οι νευροενδοκρινείς όγκοι αντιπροσωπεύουν μία ιστολογικά και βιολογικά ετερογενή ομάδα ασυνηθών νεοπλασιών που μπορούν να αναπτυχθούν από τα εξωκρινή νευροενδοκρινή κύτταρα στον πεπτικό σωλήνα το βρογχικό βλεννογόνο ή τα ενδοκρινή κύτταρα στα νησίδια του παγκρέατος. Μπορούν να εκκρίνουν μια πλειάδα από πεπτίδια ή βιολογικώς ενεργές αμίνες. Τα τελευταία χρόνια με την πρόοδο των διαγνωστικών τεχνικών αναγνωρίζονται όλο και περισσότεροι υπότυποι και προκύπτουν νέες θεραπευτικές επιλογές. Ο ιδανικός χειρισμός αυτών των όγκων γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από πολύ-επιστημονικές ομάδες.

Η ριζική χειρουργική εκτομή είναι η μόνη θεραπευτική στρατηγική που μπορεί να οδηγήσει σε ίαση, αλλά στην πλειονότητα των περιπτώσεων η νόσος διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο. Η εκτομή των ηπατικών μεταστάσεων, η καταστροφή τους με τη χρήση ραδιοσυχνότητας και ο χημειοεμβολισμός αποτελούν κοινή πρακτική, όταν μπορεί να εφαρμοστεί, και θεωρείται ότι αυξάνει την επιβίωση των ασθενών.

Η συστηματική θεραπεία των NET καθοδηγείται από το βαθμό διαφοροποίησης των νεοπλασματικών κυττάρων, ο οποίος έχει και ισχυρή προγνωστική αξία. Σε ασθενείς με λειτουργικούς NET, η χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης αποτελεί ενδεδειγμένη λύση για την αποτελεσματική ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου. Πρόσφατα δε, το Octreotide LAR έλαβε επίσημα ένδειξη ως αντινεοπλασματική θεραπεία για την αντιμετώπιση των NET με εντόπιση στο μέσο έντερο ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας, ανεξαρτήτως συμπτωματολογίας (Μελέτη Promid 15, 17). Η χορήγηση ιντερφερόνης έχει επίσης παρόμοια αποτελέσματα σε επιλεγμένο πληθυσμό ασθενών που υποτροπιάζουν μετά τη χορήγηση αναλόγων σωματοστατίνης.

Η χρήση παραγόντων μοριακής στόχευσης πρόσφατα έχει δώσει θετικά αποτελέσματα. Πιο συγκεκριμένα η αναστολή της mTOR με τον παράγοντα Everolimus στα NET του πεπτικού σωλήνα και η χορήγηση του Sunitinib (αναστολέα πολλαπλών υποδοχέων με δράση τυροσινικής κινάσης) σε παγκρεατικά NET έχουν δώσει θετικά αποτελέσματα. Το everolimus έδειξε όφελος στη θεραπεία ασθενών με χαμηλής και ενδιάμεσης διαφοροποίησης γαστρεντερικούς και παγκρεατικούς NET καθώς και σε πνευμονικούς NET.

Η χημειοθεραπεία χορηγείται σε ασθενείς με χαμηλής διαφοροποίησης NET ή μετά από πρώιμη υποτροπή σε καλά διαφοροποιημένα NET και συνήθως περιλαμβάνει συνδυασμούς πλατινούχου άλατος και ετοποσίδης ή καπεσιταβίνης και τεμοζολομίδης.

Τέλος, η χορήγηση ραδιοσημασμένων (συνήθως με ⁹⁰Y-Dotatoc ή ¹⁷⁷Lu-Dotate) αναλόγων σωματοστατίνης μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα και να αναστείλει την εξέλιξη

της νόσου, ιδίως στους ασθενείς που εμφανίζουν ταχεία πρόσληψη της σωματοστατίνης. Ο ιδανικός χειρισμός αυτών των όγκων γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα από πολύ-επιστημονικές ομάδες.

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΕΝΤΕΡΟΥ

A. ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ – ΘΕΡΑΠΕΙΑ 1^{ΗΣ} ΓΡΑΜΜΗΣ

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im, για περιπτώσεις G1, G2, καλής διαφοροποίησης (WHO 2010)

ή

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ: σε μεταστατικούς όγκους G2 προσθίου εντέρου (foregut)

Streptozocin 500mg/m² IV/d + 5FU 400mg/m² IV /d για 5 ημέρες κάθε 6 εβδομάδες ή

Streptozocin 500mg/m² IV/d για 5 ημέρες κάθε 6 εβδομάδες + Doxorubicin 50mg/m² IV /d1-22

ή

Capecitabine (750 mg/m² δύο φορές την ημέρα, ημέρες 1-14) and temozolomide (200 mg/m² μία φορά την ημέρα, ημέρες 10-14) κάθε 28 ημέρες

ή

Cisplatin-Etoposide, αν G3, χαμηλής διαφοροποίησης

Ανάλογα σωματοστατίνης: Σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας μπορούν να συνδυαστούν με τις παραπάνω θεραπείες σε περιπτώσεις λειτουργικών όγκων (παρουσία καρκινοειδούς συνδρόμου)

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im

ή Λανρεοτίδη LAR 60-120 mg im

ή συνδυασμός αναλόγου σωματοστατίνης με INF -α 5 x 10⁶ U sc, αν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται μόνο με ανάλογο σωματοστατίνης.

ΝΕΥΡΟΕΝΔΟΚΡΙΝΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

ΕΚΤΕΤΑΜΕΝΗ Η ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Χημειοθεραπεία:

Streptozocin 500mg/m² IV/d + 5FU 400mg/m² IV /d για 5 ημέρες κάθε 6 εβδομάδες ή
 Streptozocin 500mg/m² IV/d για 5 ημέρες κάθε 6 εβδομάδες + Doxorubicin 50mg/m² IV /d1-
 22

ή

Capecitabine (750 mg/m² δύο φορές την ημέρα, ημέρες 1-14) and temozolomide (200 mg/m²
 μία φορά την ημέρα, ημέρες 10-14) κάθε 28 days

ή

Cisplatin-Etoposide αν G3, χαμηλής διαφοροποίησης

ή

Everolimus 10 mg P.O. ημερησίως

ή

Sunitinib 37.5 mg P.O. ημερησίως

Everolimus και Sunitinib ενδείκνυνται για τη θεραπεία των ανεγχείρητων ή μεταστατικών, καλά ή μετρίως διαφοροποιημένων παγκρεατικών νευροενδοκρινικών όγκων (pNET) με πρόοδο της νόσου σε ενήλικες.

Ανάλογα σωματοστατίνης: Σε οποιαδήποτε γραμμή θεραπείας μπορούν να συνδυαστούν με τις παραπάνω θεραπείες σε περιπτώσεις λειτουργικών όγκων (παρουσία καρκινοειδούς συνδρόμου ή/και σύνδρομα που συνδέονται με λειτουργικούς pNET όπως ινσουλινώματα, γαστρινώματα, γλουκαγονώματα, VIPώματα κ.ά.)

Οκτρεοτίδη LAR 20-60 mg im

ή Λανρεοτίδη LAR 60-120 mg im

ή συνδυασμός αναλόγου σωματοστατίνης με INF -α 5 x 10⁶ U sc, αν τα συμπτώματα δεν ελέγχονται μόνο με ανάλογο σωματοστατίνης.

Σημείωση: Ασθενείς που παρουσιάζουν νεοπλάσματα με νευροενδοκρινικά χαρακτηριστικά (μικροκυτταρικό νεόπλασμα ουροδόχου κύστεως, προστάτου, πρωκτού ή άλλης εντόπισης, καθώς επίσης και καρκίνωμα Merkel) αντιμετωπίζονται πρακτικά με τον ίδιο τρόπο, όπως τα μικροκυτταρικά νεοπλάσματα του πνεύμονα ή τα νευροενδοκρινικά νεοπλάσματα του πεπτικού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neugut AI, Jacobson JS, Suh S, Mukherjee R, Arber N. The epidemiology of cancer of the small bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7(3):243.
2. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993;71(3):677.
3. Park JG, Kim DW, Hong CW, et al. Germ line mutations of mismatch repair genes in hereditary nonpolyposis colorectal cancer patients with small bowel cancer: International Society for Gastrointestinal
4. Hereditary Tumours collaborative study. *Clin Cancer Res* 2006;12:3389.
5. Green PH, Rampertab SD. Small bowel carcinoma and coeliac disease. *Gut* 2004;53(5):774.
6. Horton KM, Juluru K, Montgomery E, Fishman EK. Computed tomography imaging of gastrointestinal stromal tumors with pathology correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2004;28(6):811.
7. Diagnosis and outcome of small bowel tumors found by capsule endoscopy: a three-center Australian experience. *Am J Gastroenterol* 2006;101(10):2237.
8. Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, et al. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg* 2003;197(1):29.
9. Sarmiento JM, Que FG. Hepatic surgery for metastases from neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin North Am* 2003;12(1):231.
10. Musunuru S, Chen H, Rajpal S, et al. Metastatic neuroendocrine hepatic tumors: resection improves survival. *Arch Surg* 2006;141(10):1000
11. Chan JA, Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2007 May;12(2):253-70.
12. Chan JA, Kulke MH. Progress in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr Oncol Rep*. 2009 May;11(3):193-9.
13. Yao JC, Phan AT, Chang DZ. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol*. 2008;26:4311-8.
14. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:69-76.
15. Arnold R, Müller H, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study of the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study ASCO 2009:Abstr 4508.
16. Raymond E, Niccoli-Sire P, Bang Y, et al. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Abstract No. 127
17. Rinke A, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients With Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group Octreotide Controls Growth in Neuroendocrine Midgut Tumors. *J Clin Oncol*. 2009; 27:4656-4663
18. Arnold et al (2009). *Journal of Clinical Oncology*, 27. 4656-4663.
19. Pavel et al. (2010). ESMO Annual Meeting Announcement
20. Pavel et al. *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005-12

21. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2011)
22. ENETS Guidelines (2011)
23. Yao et al. (2011) New England Journal of Medicine, 364. 514-523
24. Raymond et al. (2011) New England Journal of Medicine, 364. 501-513.

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Ο ορθοκολικός καρκίνος (ΟΚΚ) συνεχίζει να αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας καθώς ευθύνεται για το 8% όλων των κακοήθων όγκων στους ενήλικες και θεωρείται σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρκίνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Η εισαγωγή νεότερων κυτταροτοξικών φαρμάκων (irinotecan και oxaliplatin) έχει επιτύχει σημαντική βελτίωση στη διάμεση επιβίωση. Η θεραπεία μοριακής στόχευσης με μονοκλωνικά αντισώματα ή χημειοθεραπείες έναντι του αυξητικού παράγοντα των ενδοθηλιακών αγγειακών κυττάρων (VEGF; Bevacizumab, aflibercept) και έναντι του υποδοχέα του επιδερμοειδούς αυξητικού παράγοντα (EGFR; Cetuximab, panitumumab) σε συνδυασμό με ΧΜΘ έχει περαιτέρω βελτιώσει τη διάμεση επιβίωση πέραν των δύο ετών, ενώ αυξάνει και το ποσοστό των ασθενών που δυνητικά μπορούν να ιαθούν μετά από εξαίρεση των μεταστατικών εστιών.

A. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C18, C19, C20

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Εξαιρεθείς καρκίνος παχέος εντέρου ή ορθού σταδίου II ή III

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Μετεγχειρητική ή συμπληρωματική θεραπεία μετά από εξαίρεση αδενοκαρκινώματος παχέος εντέρου ή ορθού σταδίου II υψηλού κινδύνου (απόφραξη, διάτρηση, όγκος T4, grade 3, εκτομή ≤ 12 λεμφαδένων, διήθηση αγγείων, λεμφαγγείων ή νεύρων ή υψηλού κινδύνου κατά ONCOTYPE DX COLON) ή σταδίου III. Χορηγείται για 4-6 μήνες.

Λεπτομερείς Ενδείξεις μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας

i. Στο στάδιο I καμία θεραπεία

ii. Στο στάδιο II συμπληρωματική χημειοθεραπεία με φλουοροπυριμιδίνη με ή χωρίς oxaliplatin (FOLFOX/XELOX ή capecitabine ή De Gramont) για 6 μήνες μόνο σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (απόφραξη, διάτρηση, όγκος T4, grade 3, ≤ 12 λεμφαδένων, διήθηση αγγείων, λεμφαγγείων ή νεύρων ή υψηλού κινδύνου κατά ONCOTYPE DX COLON).. Η δοκιμασία μικροδορυφορικής αστάθειας (είτε με ανοσοιστοχημεία είτε με PCR) είναι χρήσιμη σε ασθενείς σταδίου II καθώς φαινότυπος dMMR συνδέεται με αποφυγή χορήγησης χημειοθεραπείας). Για ηλικιωμένους ασθενείς >70 ετών το όφελος της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενο.

iii. Στο στάδιο III συμπληρωματική χημειοθεραπεία σε όλους τους ασθενείς, αν δεν υπάρχει αντένδειξη, με σχήματα που συμπεριλαμβάνουν φλουοροπυριμιδίνη και Oxaliplatin (XELOX ή FOLFOX) για 6 μήνες.

Σχήμα 1.

XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, ημέρες 1-14,
PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

FOLFOX4

Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV+ Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1, 2, σε δώροη IV έγχυση ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 600 mg/m², ημέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.

Τροποποιημένο FOLFOX6

Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus, και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m² σε έγχυση 46 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 4.

FLOX

Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, 15, 29, IV + Leucovorin 500 mg/m², ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση, + 5-FU 500 mg/m², ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus

Κάθε 8 εβδομάδες

Σχήμα 5.

Mayo Clinic Regimen

5-FU bolus 425 mg/m², ημέρες 1-5 + Leucovorin 20 mg/m², ημέρες 1-5

Κάθε 28 ημέρες

Σχήμα 6.

Roswell Park

Leucovorin 500 mg/m² ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus + 5-FU 500 mg/m² , bolus , ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση στη μέση της έγχυσης της Leucovorin
Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

Σχήμα 7.

De Gramont

Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
5-FU 400 mg/m², ημέρες 1,2 bolus, και ακολούθως:
5-FU 600 mg/m² , ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 μέρες

Σχήμα 8.

Capecitabine 1000-1250 mg/m² δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 μέρες

B. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C20

Τις τελευταίες δεκαετίες οι εξελίξεις στους τομείς της χειρουργικής, ακτινοθεραπείας και χημειοθεραπείας έχουν επιφέρει σημαντικές προόδους στην αντιμετώπιση του καρκίνου του ορθού. Παλαιότερα τα ποσοστά τοπικής υποτροπής ήταν ιδιαίτερα υψηλά και κυμαίνονταν από 10% περίπου σε στάδια T1-2N0, 15-35% σε στάδιο T3N0 και 45-60% σε στάδια T3-4N1-2. Με την εφαρμογή της ολικής μεσο-ορθικής εκτομής τα ποσοστά τοπικής υποτροπής σε εξειδικευμένα κέντρα έχουν μειωθεί κάτω από 10%. Εντούτοις, η χειρουργική και ογκολογική διαχείριση αυτών των ασθενών ποικίλλει αναλόγως το στάδιο και τη θέση του όγκου στο ορθό. Για τους ασθενείς με μικρούς καρκίνους του ορθού που είναι περιορισμένοι στον εντερικό τοίχωμα (T1 ή T2) και θέση που επιτρέπει τη διατήρηση του σφικτήρα, η τοπική θεραπεία με την τεχνική της εκτομής του μεσοορθού μπορεί να προσφέρει ικανοποιητικότερα ποσοστά ελέγχου και επιβίωσης, συντηρώντας τη λειτουργία του σφικτήρα. Για τους ασθενείς με μεγαλύτερους όγκους (T3, T4) ή όγκους που εντοπίζονται εγγύς του πρωκτικού δακτυλίου, η προεγχειρητική (εισαγωγική-νεoadjuvant) ακτινοβολία (RT) ή χημειοακτινοθεραπεία έχει χρησιμοποιηθεί για να οδηγήσει σε σμίκρυνση του πρωτοπαθούς όγκου σε μία προσπάθεια να διατηρηθεί η φυσιολογική λειτουργία του σφικτήρα. Παρ' όλα αυτά, απομακρυσμένες

μεταστάσεις εξακολουθούν να παραμένουν η κυριότερη αιτία θανάτου και περισσότερο αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρέπει να ανευρεθούν.

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Εξαιρεθείς ή εξαιρετέος καρκίνος ορθού σταδίου II ή III

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Προεγχειρητική ή μετεγχειρητική συμπληρωματική χημειοακτινοθεραπεία πριν ή μετά από εξαίρεση αδενοκαρκινώματος ορθού σταδίου II ή III.

Σχήμα 1.

Συνδυασμένη χορήγηση ακτινοθεραπείας 50.4 Gy και συνεχούς έγχυσης 5-FU 225 mg/m² ημερησίως για τις 5-6 εβδομάδες που θα διαρκέσει η ακτινοθεραπεία.

Σχήμα 2.

Χορήγηση 5-FU 325 mg/m² IV bolus τις ημέρες 1-4 και 31-33 ταυτόχρονα με την ακτινοθεραπεία.

Σχήμα 3.

Χορήγηση 5-FU σε 24ώρη IV έγχυση 750-1000mg/m², για 5 ημέρες την 1η και την 5η εβδομάδα της ακτινοθεραπείας.

Σχήμα 4.

Capecitabine σε δόση 825mg/m² δις ημερησίως PO καθημερινά 5 ημέρες την εβδομάδα, σε όλη τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας.

Γ. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C18, C19, C20

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Ανεγχείρητος μεταστατικός καρκίνος παχέος εντέρου ή ορθού σταδίου IV

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Παρηγορική χημειοθεραπεία και στοχευτικές θεραπείες σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου ή ορθού.

Σε μειονότητα ασθενών η χημειοθεραπεία και στοχευτικές θεραπείες δύνανται να οδηγήσουν σε κυτταρομείωση και θεραπευτική μεταστασεκτομή (πλήρης εκτομή μεταστάσεων σε ήπαρ ή/και πνεύμονες).

Όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης ή 2ης γραμμής μπορούν να συνδυαστούν με στοχευτικές θεραπείες (βλέπε παρακάτω).

Χημειοθεραπεία 1ης γραμμής

Σχήμα 1.

Roswell Park

5-FU 500 mg/m², bolus , ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση, + Leucovorin 500 mg/m² ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin
Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

Σχήμα 2.

De Gramont

Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:
5-FU 400 mg/m², ημέρες 1,2 bolus και ακολούθως:
5-FU 600 mg/m², ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.

Capecitabine 1000-1250 mg/m² δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

AIO

Leucovorin 200 mg/m² ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 2600 mg/m², ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 7 εβδομάδες

Σχήμα 5.

FOLFOX-4

Oxaliplatin 85 mg/m², μέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m², μέρες 1, 2, σε δίωρη IV έγχυση ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², μέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 600 mg/m², μέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

FOLFOX-6

Oxaliplatin 100 mg/m², μέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², μέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², μέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400-3000 mg/m² σε έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.

Τροποποιημένο FOLFOX-6

Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m² σε έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 8.

FOLFOX-7

Oxaliplatin 130 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m² σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 9.

Τροποποιημένο FOLFOX-7

Oxaliplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 3000 mg/m² σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 10.

Τροποποιημένο FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m², ημέρα 1, σε δίδωρη IV
έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400
mg/m² σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 11.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1, 2, σε δίδωρη IV
έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m², ημέρες 1, 2, bolus IV και ακολούθως 5-FU 600
mg/m² (ημέρα 1,2) σε έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 12.

FOLFOXIRI

Irinotecan 150-165 mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 200
mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 2400-3200 mg/m² σε IV έγχυση
48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 13.

FOLFIRINOX ACCORD

Irinotecan 150 mg/m², ημέρα 1, IV + Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin
200 mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV
bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m² σε IV έγχυση 48 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 14.

XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, ημέρες 1-14,
PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 15.

XLIRI

Irinotecan 210 mg/m², IV + Capecitabine 850 mg/m² δις ημερησίως για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 16.

IROX

Oxaliplatin 85 mg/m², IV + Irinotecan 200 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες

Χημειοθεραπεία διάσωσης (2ης και 3ης γραμμής)

Σχήμα 1.

Roswell Park

5-FU 500 mg/m², bolus , ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε 2ωρη IV έγχυση, + Leucovorin

500 mg/m² ημέρα 1, 8, 15, 22, 29, 36 IV bolus, στη μέση της έγχυσης της Leucovorin

Κάθε εβδομάδα, για 6 εβδομάδες, σε κύκλους 8 εβδομάδων

Σχήμα 2.

De Gramont

Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1,2, σε 2ωρη IV έγχυση, ακολουθούμενη από:

5-FU 400 mg/m², ημέρες 1,2 bolus και ακολούθως:

5-FU 600 mg/m², ημέρες 1,2, σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 3.

Capecitabine 1000-1250 mg/m² δις ημερησίως, για 14 ημέρες, PO

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

AIO

Leucovorin 200 mg/m² ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 2 ωρών + 5-FU 2600

mg/m², ημέρες 1, 8, 15, 22, 29, 36 σε IV έγχυση 22 ωρών

Κάθε 7 εβδομάδες

Σχήμα 5.

FOLFOX-4

Oxaliplatin 85 mg/m², μέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m², μέρες 1, 2, σε δίωρη IV
έγχυση ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², μέρα 1,2 IV bolus, και ακολούθως 5-FU 600
mg/m², μέρα 1,2 σε IV έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 6.

FOLFOX-6

Oxaliplatin 100 mg/m², μέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², μέρα 1 σε 2ωρη IV
έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², μέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400-
3000 mg/m² σε έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 7.

Τροποποιημένο FOLFOX-6

Oxaliplatin 85 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1 σε 2ωρη IV έγχυση,
ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m² σε
έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 8.

FOLFOX-7

Oxaliplatin 130 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV έγχυση,
ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400 mg/m² σε
IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 9.

Τροποποιημένο FOLFOX-7

Oxaliplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400 mg/m², ημέρα 1, σε 2ωρη IV
έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 3000 mg/m² σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 10.

Τροποποιημένο FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 400mg/m², ημέρα 1, σε δώρη IV
έγχυση, ακολουθούμενη από 5-FU 400 mg/m², ημέρα 1, IV bolus και ακολούθως 5-FU 2400
mg/m² σε IV έγχυση 46 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 11.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1, 2, σε δώρη IV
έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m², ημέρες 1, 2, bolus IV και ακολούθως 5-FU 600
mg/m² (ημέρα 1,2) σε έγχυση 22 ωρών
Κάθε 15 ημέρες

Σχήμα 12.

XELOX

Oxaliplatin 130 mg/m², ημέρα 1, IV + Capecitabine 1000 mg/m² δις ημερησίως, ημέρες 1-14,
PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 13.

XELIRI

Irinotecan 210 mg/m², IV + Capecitabine 850 mg/m² δις ημερησίως για 14 ημέρες, PO
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 14.

IROX

Oxaliplatin 85 mg/m², IV + Irinotecan 200 mg/m², IV, Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 15.

Irinotecan

Irinotecan 300-350 mg/m² IV, Ημέρα 1
Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 16.

UFT

UFT 100 mg/m², για 28 μέρες, πρωί-μεσημέρι-βράδυ + Leucovorin 30 mg/m², για 28 ημέρες πρωί-μεσημέρι-βράδυ, PO
Κάθε 35 ημέρες

Σχήμα 17.

CM

Capecitabine 2000 mg/m², po, ημέρες 1- 14 + Mitomycin-C 7 mg/m², IV, κάθε 6 εβδομάδες (κάθε 2ο κύκλο)
Κάθε 3 εβδομάδες

Στοχευτική θεραπεία

Οι στοχευτικές θεραπείες χορηγούνται σε συνδυασμό με τα προαναφερθέντα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης και 2ης γραμμής ή σε ό,τι αφορά στα anti-EGFRαντισώματα και ως μονοθεραπεία στην 3η γραμμή.

1. Bevacizumab:

5-10 mg/kg κάθε 2 εβδομάδες ή 7,5mg/kg κάθε 3 εβδομάδες

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης και 2ης γραμμής. Επίσης μετά την χορήγηση της στην 1η γραμμή μπορεί να συνεχιστεί η χορήγηση της και στην 2η γραμμή χημειοθεραπείας.

2. Afibercept

4mg/kg σε IV έγχυση κάθε 2 εβδομάδες σε συνδυασμό με το χημειοθεραπευτικό σχήμα FOLFIRI σε ενήλικες με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (MCRC) των οποίων η νόσος έχει επιδεινωθεί μετά από πρώτης γραμμής χημειοθεραπεία για μεταστατική νόσο με βάση την οξαλιπλατίνη. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί και σε ασθενείς των οποίων η νόσος επιδεινώθηκε ενώ ελάμβαναν επικουρική χημειοθεραπεία με βάση την οξαλιπλατίνη σε χρονικό διάστημα μικρότερο των έξι μηνών από το πέρας επικουρικής χημειοθεραπείας.

3. Cetuximab

Σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο ογκογονίδιο RAS στον όγκο:

250 mg/m² εβδομαδιαίως (πρώτη εβδομάδα δόση φόρτισης με 400mg/m²) ή 500 mg/m² ανά 2 εβδομάδες

Σε συνδυασμό με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης ή 2ης γραμμής. Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση της σε συνδυασμό με bolus 5FU ή φθοριοπυριμιδίνες από του στόματος.

Ενδείκνυται επίσης ως μονοθεραπεία στην 3η-4η γραμμή.

Ενδείκνυται επίσης και σε συνδυασμό με ιρινοτεκάνη μετά από απότυχία στην ιρινοτεκάνη.

4. Panitumumab

Σε ασθενείς με μη μεταλλαγμένο ογκογονίδιο RAS στον όγκο:

6 mg/kg ανά 2 εβδομάδες ή 9 mg/Kg ανά 3 εβδομάδες

Σε συνδυασμό με όλα τα σχήματα χημειοθεραπείας 1ης ή 2ης γραμμής. Συνιστάται να αποφεύγεται η χορήγηση της σε συνδυασμό με bolus 5FU ή φθοριοπυριμιδίνες από του στόματος.

Ενδείκνυται επίσης ως μονοθεραπεία στην 3η-4η γραμμή.

5. Regorafenib

Regorafenib 160 mg PO ημερησίως για 21 ημέρες.

Κάθε 28 ημέρες.

Ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με μεταστατικό ορθοκολικό καρκίνο (CRC) οι οποίοι έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία με, ή δεν θεωρούνται υποψήφιοι για, διαθέσιμες θεραπείες. Αυτές συμπεριλαμβάνουν χημειοθεραπεία με βάση φθοριοπυριμιδίνη, θεραπεία με αντι-VEGF και θεραπεία με αντι-EGFR.

Σημείωση 1: Απόλυτος προϋπόθεση για την χορήγηση anti-EGFR αντισωμάτων αποτελεί η απουσία στον όγκο μεταλλάξεων στα εξόνια 2,3,4 των γονιδίων KRAS και NRAS. Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την δραστηριότητα ή μη των αντι-EGFR αντισωμάτων (cetuximab και panitumumab) σε ασθενείς με μεταλλαγμένο B-Raf. Ως εκ τούτου, έλεγχος B-Raf πρέπει να γίνεται μόνο στα πλαίσια κλινικών ή μεταφραστικών μελετών.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Allegram CJ, Jessup, JM, Somerfield, MR, et al. American Society of Clinical Oncology Provisional Clinical Opinion: Testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal cancer to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy.
2. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, Juan T, Sikorski R, Suggs S, Radinsky R, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:1626–1634.
3. Andre, T, Boni, C, Mounedji-Boudiaf, L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343.
4. André T, Boni C, Navarro M, Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol.* 2009;27:3109-16
5. Arkenau, HT Schmol, H, Kubicka, S, et al. Infusional 5-fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin (FUFOX) versus capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) as first line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC): Results of the safety and efficacy analysis (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 247s
6. Aschele C, Pinto C, Cordio S, et al. Preoperative fluorouracil (FU)-based chemoradiation with and without weekly oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic response analysis of the Studio Terapia Adiuvante Retto (STAR)-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr CRA4008)
7. Bajetta E, Di Bartolomeo M, Buzzoni R, et al. Uracil/ftorafur/leucovorin combined with irinotecan (TEGAFIRI) or oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer patients: results of randomised phase II study. *Br J Cancer.* 2007;96(3):439-44.
8. Bennouna J, Perrier H, Paillot B, et al. A phase II study of oral uracil/ftorafur (UFT) plus leucovorin combined with oxaliplatin (TEGAFOX) as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer'. *Br J Cancer.* 2006;94(1):69-73.
9. Benson AB, 3rd, Schrag, D, Somerfield, MR, et al. ASCO Recommendations on Adjuvant Chemotherapy for Stage II Colon Cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3408.
10. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de BF, Donea S, Ludwig H, Schuch G, Stroh C, Loos AH, Zubel A, Koralewski P (2008) Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 27(5): 663–671
11. Bosset, JF, Calais, G, Mineur, L, et al. Enhanced Tumorocidal Effect of Chemotherapy With Preoperative Radiotherapy for Rectal Cancer: Preliminary Results—EORTC 22921. *J Clin Oncol* 2005; 23:5620.
12. Bosset, JF, Collette, L, Calais, G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114.
13. Bountouroglou N, Ziras N, Sarris G, et al. The RACOX phase I study: radiation (RA), capecitabine © and oxaliplatin (OX) as adjuvant treatment of stage II and III rectal cancer. *J BUON* 2004;9(4):383-90.
14. Cassidy, J, Clark, S, Diaz-Rubio, E, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2006.
15. Cassidy, J, Scheithauere, W, McKendrick, J, et al. Capecitabine vs bolus 5-FU/leucovorin as adjuvant therapy for colon cancer (the X-ACT study): Efficacy results of a phase III trial(abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:247s (abstract 3509).

16. Cassidy, J, Tabernero, J, Twelves, C, et al. XELOX (Capecitabine plus Oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:2084
17. Cassidy, J, Twelves, C, Van Cutsem, E, et al. First-line oral capecitabine therapy in metastatic colorectal cancer: a favorable safety profile compared with intravenous 5-fluorouracil/leucovorin. *Ann Oncol* 2002; 13:566.
18. Ceelen, WP, Van Nieuwenhove, Y, Fierens, K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; :CD006041.
19. Chung, KY, Shia, J, Kemeny, NE, et al. Cetuximab shows activity in colorectal cancer patients with tumors that do not express the epidermal growth factor receptor by immunohistochemistry. *J Clin Oncol* 2005; 23:1803
20. Colucci, G, Gebbia, V, Paoletti, G, et al. Phase III randomized trial of FOLFIRI versus FOLFOX4 in the treatment of advanced colorectal cancer: a multicenter study of the Gruppo Oncologico Dell'Italia Meridionale. *J Clin Oncol* 2005; 23:4866.
21. Colucci, G, Maiello, E, Gebbia, V, et al. Preliminary results of a randomized multicenter trial of the Gruppo Oncologico Italia Meridionale (GOIM) comparing FOLFIRI vs FOLFOX in advanced colorectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:255a.
22. Craven, I, Crellin, A, Cooper, R, et al. Preoperative radiotherapy combined with 5 days per week capecitabine chemotherapy in locally advanced rectal cancer. *Br J Cancer* 2007; 97:1333.
23. Cunningham, D, Humblet, Y, Siena, S, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus Irinotecan in Irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337.
24. de Gramont, A, Figer, A, Seymour, M, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without Oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938.
25. Di Nicolantonio, F, Martini, M, Molinari, F, et al. Wild-type BRAF is required for response to panitumumab or cetuximab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:5705.
26. Douillard J, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel ME, Humblet Y, Cunningham D, Wolf M, Gansert JL (2009) Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. *J Clin Oncol* 2010 vol. 28;31 4697-4705
27. Dunst, J, Reese, T, Hoff, P, et al. Capecitabine combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment of locally advanced rectal cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 21: 277a.
28. Figueredo, A, Charrette, ML, Maroun, J, et al. Adjuvant therapy for stage II colon cancer: a systematic review from the Cancer Care Ontario Program in evidence-based care's gastrointestinal cancer disease site group. *J Clin Oncol* 2004; 22:3395.
29. Gerard J, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Randomized multicenter phase III trial comparing two neoadjuvant chemoradiotherapy (CT-RT) regimens (RT45-Cap versus RT50-Capox) in patients (pts) with locally advanced rectal cancer (LARC): Results of the ACCORD 12/0405 PRODIGE 2. *J Clin Oncol* 27:18s, 2009 (suppl; abstr LBA4007)
30. Gerard, J, Bonnetain, F, Conroy, T, et al. Preoperative (preop) radiotherapy (RT) + 5 FU/folinic acid (FA) in T3-4 rectal cancers: results of the FFCD 9203 randomized trial (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:247s.

31. Giantonio, BJ, Catalano, PJ, Meropol, NJ, et al. High-dose bevacizumab improves survival when combined with FOLFOX4 in previously treated advanced colorectal cancer: Results from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) study E3200 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1s.
32. Gill, S, Loprinzi, CL, Sargent, DJ, et al. Pooled analysis of fluorouracil-based adjuvant therapy for stage II and III colon cancer: who benefits and by how much? *J Clin Oncol* 2004; 22:1797.
33. Goldberg, RM, Sargent, DJ, Morton, RF, et al. A randomized controlled trial of Fluorouracil plus leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:23.
34. Gray, RG, Barnwell, J, Hills, R, et al. QUASAR: a randomized study of adjuvant chemotherapy vs observation including 3238 colorectal cancer patients (abstracts). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 246a.
35. Grothey, A, Sargent, D, Goldberg, RM, Schmoll, HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004; 22:1209.
36. Grothey, A, Sugrue, MM, Purdie, DM, et al. Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *J Clin Oncol* 2008; 26:5326.
37. Guillem, JG, Diaz-Gonzalez, JA, Minsky, BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26:368.
38. Hecht, JR, Mitchell, E, Chidiac, T, et al. A Randomized Phase IIIB Trial of Chemotherapy, Bevacizumab, and Panitumumab Compared With Chemotherapy and Bevacizumab Alone for Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:672.
39. Hennig, IM, Naik, JD, Brown, S, et al. Severe sequence-specific toxicity when capecitabine is given after Fluorouracil and leucovorin. *J Clin Oncol* 2008; 26:3411.
40. Hochster, HS, Hart, LL, Ramanathan, RK, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol* 2008; 26:3523.
41. Hochster, HS, Welles, L, Hart, L, et al. Safety and efficacy of bevacizumab (Bev) when added to oxaliplatin/fluoropyrimidine (O/F) regimens as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): TREE 1 2 Studies (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:254a
42. Hurwitz, H, Fehrenbacher, L, Novotny, W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2335.
43. Jin J, Li YX, Wang JW, et al. Phase I study of oxaliplatin in combination with capecitabine and radiotherapy as postoperative treatment for stage II and III rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72(3):671-7.
44. Karapetis, CS, Khambata-Ford, S, Jonker, DJ, et al. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757.
45. Kim, J, Kim, J, Cho, M, et al. Preoperative chemoradiation using oral capecitabine in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 54:403
46. Kim, JC, Kim, TW, Kim, JH, et al. Preoperative concurrent radiotherapy with capecitabine before total mesorectal excision in locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 346

47. C. Kohne, L. Mineur, R. Greil, H. Primary analysis of a phase II study (20060314) combining first-line panitumumab (pmab) with FOLFIRI in the treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium Abstr. No 414.
48. Koopman, M, Antonini, NF, Douma, J, et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:135.
49. Kuebler, JP, Wieand, HS, O'Connell, MJ, et al. Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *J Clin Oncol* 2007; 25:2198.
50. Lee, JH, Lee, JH, Ahn, JH, et al. Randomised trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: a preliminary report. *J Clin Oncol* 2002; 20:1751.
51. Lenz, HJ, Van Cutsem, E, Khambata-Ford, S, et al. Multicenter phase II and translational study of cetuximab in metastatic colorectal carcinoma refractory to irinotecan, oxaliplatin, and fluoropyrimidines. *J Clin Oncol* 2006; 24:4914.
52. Martenson, JA Jr, Willet CG, Sargent, DJ, et al. Phase III study of adjuvant chemotherapy and radiation therapy compared with chemotherapy alone in the surgical adjuvant treatment of colon cancer: results of intergroup protocol 0130. *J Clin Oncol* 2004; 22:3277.
53. Merkel, S, Wein, A, Gunther, K, Papadopoulos, T. High-risk groups of patients with stage II colon carcinoma. *Cancer* 2001; 92:1435.
54. Minsky, BD. Adjuvant management of rectal cancer: the more we learn, the less we know. *J Clin Oncol* 2007; 25:4339.
55. Nagtegaal, ID, Quirke, P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer?. *J Clin Oncol* 2008; 26:303.
56. National comprehensive Cancer network (NCCN) version 3.2010 guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colon.pdf
57. Patt, YZ, Leibmann, J, Diamandidis, D, et al. Capecitabine plus irinotecan as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: Final safety findings from a phase III trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23:271a.
58. Peeters M, Price T-J, Cervantes A et al. Randomized Phase III Study of Panitumumab With Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) Compared With FOLFIRI Alone As Second-Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2010,28; 31: 4706-4713
59. Quah, HM, Chou, JF, Gonen, M, et al. Identification of patients with high-risk stage II colon cancer for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 2008; 51:503.
60. Rödel C, Arnold D, Hipp M, et al. Phase I-II trial of cetuximab, capecitabine, oxaliplatin, and radiotherapy as preoperative treatment in rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70(4):1081-6.
61. Rödel C, Liersch T, Hermann RM, et al. Multicenter phase II trial of chemoradiation with oxaliplatin for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2007;25(1):110-7.
62. Saltz, LB, Clarke, S, Diaz-Rubio, E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26:2013.

63. Saltz, LB, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905.
64. Saltz, LB, Lenz, HJ, Kindler, HL, et al. Randomized Phase II Trial of Cetuximab, Bevacizumab, and Irinotecan Compared With Cetuximab and Bevacizumab Alone in Irinotecan-Refractory Colorectal Cancer: The BOND-2 Study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4557.
65. Saltz, LB, Niedzwicki, D, Hoillis, D, et al. Irinotecan plus fluorouracil/leucovorin versus fluorouracil/leucovorin alone in stage III colon cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004 ; 23 :246a
66. Sastre, J, Massuti, B, Tabernero, JM, et al. Preliminary results of a randomized phase III trial of the TTD group comparing capecitabine and oxaliplatin (CapeOx) vs oxaliplatin and 5-fluorouracil in continuous infusion as first line treatment in advanced or metastatic colorectal cancer (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 252s.
67. Sauer, R, Becker, H, Hohenberger, W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731.
68. Sauer, R, et al. Adjuvant versus neoadjuvant combined modality treatment for locally advanced rectal cancer: first results of the German Rectal Cancer Study (CAO/ARO/AIO-94) (abstract). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57:S124.
69. Schalhorn, A, Ludwig, F, Quietzsch, D, et al. Phase III Trial of Irinotecan Plus Oxaliplatin (IROX) Versus Irinotecan Plus 5-FU/Folinic Acid (FOLFIRI) as First-Line Treatment of Metastatic Colorectal Cancer (CRC): The FIRE-Trial (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23 (16s): 250s
70. Smalley, SR, Benedetti, J, Williamson, S, et al. Intergroup 0144-phase III trial of 5-FU based chemotherapy regimens plus radiotherapy (XRT) in postoperative adjuvant rectal cancer. Bolus 5-FU vs prolonged venous infusion (PVI) before and after XRT + PVI vs bolus 5-FU+leucovorin+ levamisole before and after XRT+bolus 5-FU+LV (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:251a.
71. Smith, RE, Colangelo, L, Wieand, HS, et al. Randomised trial of adjuvant therapy in colon carcinoma: 10 year results of NSABP protocol C-01. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:1128.
72. Sobrero, AF, Maurel, J, Fehrenbacher, L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311.
73. Souglakos, J, Androulakis, N, Syrigos, K, et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicentre randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94:798.
74. Souglakos J, Philips J, Wang R, Marwah S, Silver M, Tzardi M, Silver J, Ogino S, Hooshmand S, Kwak E, et al. Prognostic and predictive value of common mutations for treatment response and survival in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009;101:465-472.
75. Souglakos, J, Mavroudis, D, Kakolyris, S, et al. Triplet Combination with irinotecan plus oxaliplatin plus continuous-infusion fluorouracil and leucovorin as first-line treatment in metastatic colorectal cancer: A multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2651.
76. Tebbutt NC, Wilson K, Gebbski VJ Capecitabine, bevacizumab, and mitomycin in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the Australasian Gastrointestinal Trials Group Randomized Phase III MAX Study *J Clin Oncol*. 2010;28:3191-8.

77. Tol, J, Koopman, M, Cats, A, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360:563.
78. Tournigand, C, Andre, T, Achille, E, et al. FOLFIRI Followed by FOLFOX6 or the Reverse Sequence in Advanced Colorectal Cancer: A Randomised GERCOR Study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229.
79. Twelves, C, Wong, A, Nowacki, MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:2696.
80. UpToDate edition 18.1 (March 2010)
81. Van Cutsem, E, Peeters, M, Siena, S, et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658.
82. Van Cutsem, E, Twelves, C, Cassidy, J, Allman, D. Oral Capecitabine Compared With Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin In Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Large Phase III Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097.
83. Van Cutsem E, Köhne CH, Hitre E, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2009;360:1408-17.
84. Venook, A, Niedzwicki, D, Hollis, d, et al. Phase III study of irinotecan/5FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24:148s
85. Wolmark, N, Rockett, H, Fisher, B, et al. The benefit of Leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocol c-03. *J Clin Oncol* 1993; 11:1879.
86. Wolmark, N, Wieand, S, Kuebler, JP, et al. A phase III trial comparing FULV to FULV and oxaliplatin in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-07 (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:1092s.
87. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Mamon HJ, Mayer RJ. Adjuvant treatment of colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2007;57(3):168-85.
88. Ychou, M, Raoul, JL, Douillard, JY, et al. A phase III randomized trial of LV5FU2 +CPT-11 versus LV5FU2 alone in adjuvant high risk colon cancer (FNCLCC Accord02/FFCD9802 trial) (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23:246s.
89. Van Cutsem E., Tabernero J., et al. Addition of Afibercept to Fluorouracil, Leucovorin and Irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an Oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncology* October 1, 2012, Vol. 30, No 28, pp 3499-3506.
90. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X. Epub 2012 Nov 22. PubMed PMID: 23177514.

ΠΡΩΚΤΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

Τα καρκινώματα που αναπτύσσονται στην πρωκτική περιοχή είναι κατά 80% πλακώδους ιστολογίας. Η επιμόλυνση από τον HPV θεωρείται αιτιολογικός παράγοντας ενώ υπάρχει αυξημένη επίπτωση σε ασθενείς με HIV λοίμωξη. Οι μικρές βλάβες εξαιρούνται χειρουργικά ενώ μεγαλύτερες μπορεί να ιαθούν πλήρως με συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία. Από τη δεκαετία του 1970, η συνδυασμένη χημειο-ακτινοθεραπεία θεωρείται ως η βέλτιστη επιλογή, καθώς οδηγεί σε πλήρη ύφεση ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών και διασώζει το σφικτήρα. Αυξανόμενες δόσεις ακτινοθεραπείας και περισσότερο εντατικοποιημένα σχήματα βρίσκονται υπό δοκιμή. Σε περίπτωση αποτυχίας παθολογο-ανατομικής πλήρους υφέσεως ή τοπικής υποτροπής επιχειρείται χειρουργείο διάσωσης (κοιλιοπερινεϊκή εκτομή).

Στις σπάνιες περιπτώσεις ανάπτυξης μεταστατικής νόσου οι ασθενείς θεραπεύονται με σχήματα με βάση το 5-FU, συνήθως παρόμοια με αυτά που χρησιμοποιούνται στο μεταστατικό καρκίνο παχέος εντέρου.

Τα αδενοκαρκινώματα του πρωκτού αντιμετωπίζονται όπως τα αντίστοιχα του ορθού.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C21.0, C21.1, C21.2, C21.8

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Κακοήθη νεοπλάσματα του πρωκτού και του πρωκτικού σωλήνα.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Χημειοακτινοθεραπεία 1ης γραμμής

Σχήμα 1.

5-FU + Mitomycin-C

5-FU 750-1000 mg/m², IV 24ωρος έγχυση, ημέρες 1- 4 κάθε 4 εβδομάδες + Mitomycin-C 10-15 mg/m², IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία 45-50.4Gy

Σχήμα 2.

Παρατεταμένο 5-FU + Mitomycin-C

5-FU 200 mg/m², IV συνεχής έγχυση, Ημέρες 1- 28 + Mitomycin-C 10 mg/m², IV, ημέρα 1 + Ακτινοθεραπεία

Σχήμα 3.

FUP

5-FU 750-1000 mg/m², IV συνεχώς ημέρες 1- 5 + Cisplatin 60-100 mg/m², IV, ημέρα 2

Κάθε 4 εβδομάδες + Ακτινοθεραπεία

Χημειοακτινοθεραπεία 2ης γραμμής

Σχήμα 1.

FUP

5-FU 750-1000 mg/m², IV συνεχώς ημέρες 1- 5 + Cisplatin 60-100 mg/m², IV, ημέρα 2

Κάθε 4 εβδομάδες + Ακτινοθεραπεία

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Berry JM, Palefsky JM. A review of human papillomavirus vaccines: from basic science to clinical trials. *Front Bioscience* 2003;8:S333.
2. Palefsky JM, Berry JM, Jay N, et al. A trial of SGN-00101(HspE7) to treat high grade and intraepithelial neoplasia in HIV-positive individuals, *AIDS* 2006;20:1151.
3. Stanley M. Prophylactic HPV vaccines: prospects for eliminating ano-genital cancer. *Br J Cancer* 2007;96:1320.
4. Klas JV, Rothenberger DA, Wong WD, et al. Malignant tumors of the anal canal. The spectrum of disease, treatment and outcomes. *Cancer* 1999;85:1686.
5. Martenson JA, Gunderson LL. External radiation therapy without chemotherapy in the management of anal cancer. *Cancer* 1993;71:1736.
6. Otim-Oyet D, Ford H, Fisher C, et al. Radical radiotherapy for carcinoma of the anal canal. *Clin Oncol* 1990;2:84.
7. Papillon J, Mayer M, Montbarbon JF, et al. A new approach to the management of epidermoid carcinoma of the anal canal. *Cancer* 1983;51:1830.
8. Hu K, Minsky BD, Cohen AM, et al. 30 Gy may be an adequate dose in patients with anal cancer treatment with excisional biopsy followed by combined-modality therapy. *J Surg Oncol* 1999;70:71.
9. Nigro ND, Vaitkevicius VK, Considine B. Combined therapy for cancer of the anal canal: a preliminary report. *Dis Colon Rectum* 1974;17:354.
10. UKCCCR Anal Canal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomized trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil and mitomycin C. *Lancet* 1996;348:1049.
11. Flam M, John M, Pajak TF, et al. The role of mitomycin C in combination with 5-fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized Intergroup study. *J Clin Oncol* 1996;14:2527.
12. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, et al. Intergroup RTOG 9811 Phase III Comparison of chemoradiation with 5FU and Mitomycin vs. 5Fu and cisplatin for anal canal carcinoma: impact on disease-free, overall and colostomy-free survival. *Proc Am Soc Ther Rad Oncol, Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;(Suppl):S24.
13. Flam M. Author update. In: Mayer RJ, ed. *Highlights of clinical gastrointestinal cancer research. Classic Papers and Current Comments* 1999;3:539.
14. John M, Pajak T, Flam M, et al. Dose acceleration in chemoradiation for anal cancer: preliminary results of RTOG 9208. *Cancer J Sci Am* 1996;2:205.
15. John M, Pajak T, Krieg R, et al. Dose escalation without split-course chemoradiation for anal cancer: results of a Phase II RTOG study [abstract]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;39(Suppl 2):203.
16. Martenson JA, Lipsitz SR, Wagner H, et al. Initial results of a phase II trial of radiation therapy, 5-fluorouracil and cisplatin for patients with anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35:745.
17. Brunet R, Becouarn Y, Pigneux J, et al. Cisplatin et fluorouracile en chimiothérapie néoadjuvante des carcinomas épidermoïdes du canal anal. *Lyon Chirurgical* 1990;87:77.
18. Peiffert D, Giovanni M, Ducreux M, et al. High dose radiation therapy and neoadjuvant plus concomitant chemotherapy with 5fluorouracil and cisplatinum in patients with locally advanced squamous cell anal canal cancer: final results of a Phase II study. *Ann Oncol* 2001;12:397.

19. Hung A, Crane C, Delclos M, et al. Cisplatin-based combined modality therapy for anal carcinoma: a wider therapeutic index. *Cancer* 2003;97:1195.

9. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του προστάτη αποτελεί τη συχνότερη νεοπλασματική νόσο στους άντρες με ετήσια επίπτωση 200/100.000 αντρών. Ο προληπτικός έλεγχος με τη μέτρηση του PSA που ξεκίνησε τα τελευταία 20 χρόνια οδήγησε στην πιο έγκαιρη διάγνωση της νόσου και στην αποτελεσματικότερη θεραπεία της. Ο μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος πιθανότατα είχε ως αποτέλεσμα και την υπερδιάγνωση του καρκίνου του προστάτη, αφού παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση της επίπτωσης του και μόνο το 10-15% αποβιώνει από αίτια που σχετίζονται με τη νόσο.

A. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΙΟΧΗΜΙΚΗ ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΟΠΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρέπει να εκτιμώνται για την πιθανή υποψηφιότητά τους για τοπική θεραπεία διασώσεως. Ο χρόνος έναρξης του ανδρογονικού αποκλεισμού εξαρτάται ανάλογα με την ταχύτητα ανόδου PSA, πιθανές επιπλοκές της θεραπείας, συνοσηρότητα και την σχετική αγωνία του ασθενούς ως προς την παρακολούθηση της νόσου του. Ασθενείς με παρατεταμένο χρόνο διπλασιασμού του PSA και μικρότερο προσδόκιμο επιβίωσης μπορούν να τεθούν σε πρόγραμμα παρακολούθησης. Ασθενείς με βραχύ χρόνο διπλασιασμού του PSA και μεγάλο προσδόκιμο επιβίωσης θα πρέπει να ενθαρρύνονται υπέρ της έγκαιρης έναρξης ανδρογονικού αποκλεισμού. Οι ασθενείς που επιλέγουν θεραπεία ανδρογονικού αποκλεισμού μπορεί να επιλέξουν διακοπτόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό. Μία μελέτη φάσεως III έδειξε ότι ο διακοπτόμενος δεν ήταν κατώτερος από τον συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό. Μία αύξηση κατά 7% στην θνητότητα από καρκίνο προστάτου στο σκέλος του διακοπτόμενου ανδρογονικού αποκλεισμού αντισταθμίστηκε από περισσότερους θανάτους μη σχετιζόμενους με καρκίνο προστάτου στο σκέλος του συνεχούς ανδρογονικού αποκλεισμού. Στην υποκατηγορία των ασθενών με Gleasonscore 8-10 (σε μή προγραμματισμένη σύγκριση) υπήρχε όφελος επιβίωσης στην ομάδα του συνεχούς ανδρογονικού αποκλεισμού (διάμεση 8 έτη έναντι 6,8 ετών).

B. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΠΡΟΧΩΡΗΜΕΝΗ ΝΟΣΟ ΧΩΡΙΣ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟ

Μπορεί να αντιμετωπισθούν με τις κάτωθι επιλογές:

- 1) Ορχιεκτομή,
- 2) LHRH ανάλογα με ή χωρίς αντιανδρογόνο τουλάχιστον για 7 ημέρες για την αποφυγή απότομης επιδείνωσης (flare),
- 3) LHRH ανταγωνιστές,
- 4) Συνδυαστικό ανδρογονικό αποκλεισμό,
- 5) Παρακολούθηση για ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς μεταστάσεις,
- 6) Συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό μαζί με χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη (75 mg/m²/3εβδομάδες) χωρίς πρεδνιζόνη για 6 κύκλους για ασθενείς με υψηλού φορτίου μεταστατική νόσο (πολλαπλές οστικές εντοπίσεις και σε εστίες εκτός σπονδυλικής στήλης / πυέλου ή / και σπλαχνικές μεταστάσεις). Η χημειοθεραπεία δεν πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ορμονο-ευαίσθητο καρκίνο προστάτη χωρίς μεταστάσεις ή σε ασθενείς με χαμηλού φορτίου μεταστατική νόσο .
- 7) Διακοπτόμενο ανδρογονικό αποκλεισμό σε μεταστατικούς ασυμπτωματικούς ασθενείς που παρουσιάζουν πολλές επιπλοκές από τον συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό, αναγνωρίζοντας ότι ο διακοπτόμενος ανδρογονικός αποκλεισμός επιβάλλει στενή παρακολούθηση του PSA και τεστοστερόνης ορού, ειδικά στα μεσοδιαστήματα χωρίς θεραπεία, και ότι οι ασθενείς θα χρειαστεί να επιστρέψουν σε συνεχή ανδρογονικό αποκλεισμό όταν υπάρξουν ενδείξεις επιδείνωσης της νόσου.

Γ. ΟΣΤΙΚΗ ΥΓΕΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΑΝΔΡΟΓΟΝΙΚΟΥ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

Χρειάζεται έλεγχος και θεραπεία οστεοπορώσεως σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες:

- 1) Συμπλήρωμα ασβεστίου (1200 mg/ημέρα) και βιταμίνη D3 (800-1000 IU/ημέρα) για όλους τους άνδρες > 50 ετών.
- 2) Πρόσθετη θεραπεία για άνδρες με > 3% 10-ετή κίνδυνο για κάταγμα ισχίου ή για άνδρες με > 20% κίνδυνο για οστεοπορωτικό κάταγμα, σύμφωνα με τον αλγόριθμο FRAX® της Π.Ο.Υ. που είναι α) denosumab 60 mg sq/ 6μήνες, ή β) zoledronic acid 5 mg iv / έτος, ή γ) alendronate 70 mg po / εβδομάδα.

Δ. ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Ο καρκίνος του προστάτη χαρακτηρίζεται ως ευνουχοάντοχος, μόνο όταν υπάρχει βιοχημική ένδειξη πως είχε επιτευχθεί ο ανδρογονικός αποκλεισμός (επίπεδα τεστοστερόνης ορού < 50 ng/dl) και υπάρχει κλινική ή και βιοχημική επιδείνωση νόσου μετά και την απόσυρση αντιανδρογόνου αν είχε χρησιμοποιηθεί.

Δ1. ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΜΗ-ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν επίπεδα ευνουχισμού τεστοστερόνης ορού

1. Κλινική μελέτη
2. Παρακολούθηση, ειδικά αν ο χρόνος διπλασιασμού του PSA ορού είναι \geq από 10 μήνες
3. Δεύτερης γραμμής ορμονικοί χειρισμοί, ειδικά αν ο χρόνος διπλασιασμού του PSA ορού είναι \leq από 10 μήνες
 - a. Αντιανδρογόνο
 - b. Απόσυρση αντιανδρογόνου (αν το ελάμβανε ο ασθενής)
 - c. Κετοκοναζόλη (με υποκατάσταση υδροκορτιζόνης)
 - d. Χαμηλές δόσεις στεροειδών (π.χ. Prednisone 5 mg / ημέρα)
 - e. Χαμηλές δόσεις οιστρογόνων σε ασθενείς χωρίς καρδιαγγειακά προβλήματα (π.χ. DES 1-2 mg /day)

Δ2. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΣ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΟΥ

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να διατηρούν επίπεδα ευνουχισμού τεστοστερόνης ορού και να δέχονται την βέλτιστη υποστηρικτική θεραπεία.

Δ2α. ΤΡΙΤΕΥΟΝΤΕΣ ΟΡΜΟΝΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ για ασυμπτωματικούς μεταστατικούς ασθενείς χωρίς σπλαχνικές μεταστάσεις προ χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη ή ασυμπτωματικούς / ήπια συμπτωματικούς μεταστατικούς ασθενείς μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη:

1. Abiraterone acetate, 1000mg/ημέρα πρό φαγητού σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη 5mg δύο φορές την ημέρα, ως θεραπεία 2ης γραμμής (κατηγορία 1).

2. Enzalutamide 160 mg /ημέρα, με ή χωρίς φαγητό – με ή χωρίς πρεδνιζόνη (προσοχή σε συγχορηγούμενα φάρμακα – ειδικά πραζόλες), ως θεραπεία 2ης γραμμής (κατηγορία 1).

Δ2β. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1. Docetaxel 75 mg/m², IV + Prednisolone 5mg δις/ημέρα (για όλη τη διάρκεια του κύκλου), PO κάθε 21 μέρες

2. Docetaxel 60-70 mg/m² (ημέρα 2), IV + Estramustine 280 mg (2 tablets) 3 φορές / ημέρα (ημέρες 1-5), PO, Dexamethasone 20 mg PO κάθε 12 ώρες χ 3 φορές (ημέρες 1-2) κάθε 21 ημέρες

3. Mitoxantrone 12mg/m², IV + Prednisolone 5mg δις/ημέρα, PO, κάθε 21 μέρες

4. Vinorelbine 25-30mg/m² IV ή 60-80 mg/m², ημέρες 1, 8, PO + Prednisolone 5mg δις/ημέρα, PO, κάθε 21 μέρες

5. Cabazitaxel, 25mg/m², IV + Prednisone ή Prednisolone 10mg/ημέρα (καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας), ως θεραπεία 2ης γραμμής μετά από θεραπευτικό σχήμα που περιείχε docetaxel, με προφύλαξη με GCSF, κάθε 21 ημέρες

6. Ένταξη σε κλινική μελέτη.

Δ2γ. ΟΣΤΙΚΗ ΣΤΟΧΕΥΣΗ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΟΥ ΕΥΝΟΥΧΟΑΝΤΟΧΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

1) Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις συστήνεται ένα από τα ακόλουθα για πρόληψη σκελετικών συμβαμάτων (παθολογικά κατάγματα, συμπίεση νωτιαίου μυελού,, ανάγκη χειρουργικής παρέμβασης ή ακτινοθεραπείας) (κατηγορία 1) με συγχορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D, αν και η βέλτιστη διάρκεια θεραπείας με αυτούς τους παράγοντες δεν είναι γνωστή:

I. Ζολεδρονικό οξύ (4 mg/3-4 εβδομάδες iv) με παρακολούθηση νεφρικής λειτουργίας, ή

II. Μονοκλωνικό anti-RANKL αντίσωμα Denosumab (120mg/4 εβδομάδες sq)

2) Το Radium-223 (Xofigo / Alpharadin) (α-emitter) είναι εγκεκριμένο για θεραπεία συμπτωματικών οστικών μεταστάσεων ευνοχο-άντοχου καρκίνου προστάτη απουσία σπλαχνικών μεταστάσεων με βελτίωση συμπτωμάτων και συνολικής επιβίωσης (κατηγορία

1). Μπορεί να συγχωρηγηθεί με denosumab ή διφωσφονικά, ενώ η συγχωρήγησή του με χημειοθεραπεία αυξάνει την αιματολογική τοξικότητα.

3) Συστηματική ακτινοθεραπεία είτε με ^{89}Sr είτε με ^{153}Sm μπορεί να έχει παρηγορική δράση σε ορισμένους συμπτωματικούς ασθενείς με εκτεταμένες οστικές μεταστάσεις που δεν απαντούν ή δεν είναι υποψήφιοι για χημειοθεραπεία ή εξωτερική ακτινοθεραπεία και δεν απαντούν σε συστηματική αναλγητική αγωγή, αλλά συνδυάζονται με βραχεία ανταπόκριση και μεγαλύτερη μυελοτοξικότητα (β -emitters) σχέση το Radium-223 (Xofigo / Alpharadin).

Σημείωση 1: Η χημειοθεραπεία να δίδεται μόνο σε ασθενείς με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο προστάτη. Υπ' αυτήν την έννοια ορμονοθεραπείες 2^{ης} γραμμής, αλλαγή-απόσυρση αντιανδρογόνων, κετοκοναζόλη, κορτικοστεροειδή, καλό είναι να χορηγούνται στους ασθενείς πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας. Εξαιρέση αποτελούν οι ασθενείς με μεταστατικό ορμονο-εξαρτώμενο καρκίνο προστάτη και υψηλό φορτίο μεταστατικής νόσου (ίδια Β6 ανωτέρω).

Σημείωση 2: Τα GnRH ανάλογα θα πρέπει να συνεχίζονται μαζί με τη χημειοθεραπεία (τα επίπεδα τεστοστερόνης να είναι <50 ng/dl). Η χορήγηση αντιανδρογόνων θα πρέπει να έχει διακοπεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας εκτός από τα περιστατικά μεταστατικού μικροκυτταρικού καρκίνου προστάτη όπου δεν αναμένεται απάντηση στην απόσυρση αντι-ανδρογόνου και η χημειοθεραπεία πρέπει να μην καθυστερεί.

Σημείωση 3: Η υποψία ύπαρξης μικροκυτταρικού καρκίνου προστάτη τίθεται σε ασθενείς με υψηλό αρχικό Gleason score (9-10), χαμηλό PSA ορού για το φορτίο νόσου και συνήθως απουσία ή βραχεία απάντηση στην αρχική ορμονική θεραπεία. Σε αυτούς τους ασθενείς ενδείκνυται επανάληψη βιοψίας προσβάσιμης εστίας για ιστολογική ταυτοποίηση. Αυτοί οι ασθενείς μπορούν να αντιμετωπισθούν με χημειοθεραπευτικά σχήματα όπως σισπλατίνη/ετοποσίδη, καρβοπλατίνη/ετοποσίδη ή σχήματα βασισμένα σε δοσεταξέλη ή ένταξη σε κλινική μελέτη. Οι ασθενείς με νευροενδοκρινή διαφοροποίηση διαφέρουν από τους ασθενείς με μικροκυτταρικό καρκίνο προστάτη. Νευροενδοκρινή διαφοροποίηση είναι πολύ πιο συχνή και προς το παρόν δεν υπάρχουν στοιχεία που να υπαγορεύουν αλλαγή θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Σημείωση 4: Σε ασθενείς με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο προστάτου μετά από χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη και η οξείκη αμπιρατερόνη (με πρεδνιζόνη) και η ενζαλουταμίδη έδειξαν όφελος συνολικής επιβίωσης (κατηγορία I). Δεν υπάρχει προς το παρόν ένδειξη βάσει μελετών για την βέλτιστη αλληλουχία αυτών των θεραπειών μετά από χημειοθεραπεία.

Σημείωση 5: Και στις δύο μελέτες (αμπιρατερόνης και ενζαλουταμίδης) σε ασθενείς με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο προστάτου προ χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη εισήχθησαν ασθενείς είτε χωρίς είτε με λίγα συμπτώματα από την μεταστατική τους νόσο. Σε ασθενείς με σημαντικά συμπτώματα (π.χ. έντονα οστικά άλγη) δεν υπάρχει προς το παρόν σύγκριση για την παρηγορική τους δράση σε σχέση με χημειοθεραπεία με δοσεταξέλη. Η οξείκη αμπιρατερόνη και η ενζαλουταμίδη είναι εγκεκριμένες για χορήγηση σε ασθενείς με μεταστατικό ενουχοάντοχο καρκίνο προστάτου χωρίς ή με λίγα συμπτώματα προ χημειοθεραπείας με δοσεταξέλη (κατηγορία I).

Σημείωση 6: Συστήνεται έλεγχος και ιατρική παρέμβαση για πρόληψη / θεραπεία σακχαρώδους διαβήτη και καρδιαγγειακής νόσου σε ασθενείς υπό ανδρογονικό αποκλεισμό.

ΦΑΡΜΑΚΑ-ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Όλα τα προαναφερθέντα φάρμακα έχουν πάρει επίσημη έγκριση για τη νόσο:

1. *Docetaxel*
2. *Estramustin*
3. *Mitoxantrone*
4. *Vinorelbine*
5. *Cabazitaxel*
6. *Abiraterone (Zytiga)*
7. *Denosumab (XGEVA/ Prolia)*
8. *Zolendronic acid (Zometa)*
9. *Alendronate (Fosamax)*
10. *Enzalutamide (Xtandi)*
11. *Radium-223 (Xofigo, previously Alpharadin)*
12. *Strontium-89 (Metastron)*
13. *153-Samarium (Lexidronam)*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abratt RP, Brune D, Dimopoulos MA, et al. Randomized phase III study of intravenous vinorelbine plus hormone therapy versus hormone therapy alone in hormone-refractory prostate cancer. *Ann Oncol* 2004; 15: 1613
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed. Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York 2002. p. 310.
3. Eisenberger MA, De Wit R, Berry W, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel + prednisone and mitoxantrone + prednisone in patients with hormone-refractory prostate cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 22: 2a.
4. Halabi S, Small EJ, Kantoff PW, et al. Prognostic model for predicting survival in men with hormone-refractory metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1232.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jun 9. [Epub ahead of print]
6. Machiels JP, Mazzeo F, Clausse M, et al. Prospective randomized study comparing docetaxel, estramustine, and prednisone with docetaxel and prednisone in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(32):5261-8.
7. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/prostate.pdf
8. Oh, WK, Manola, J, Babic, V, et al. Response to second-line chemotherapy in patients with hormone refractory prostate cancer receiving two sequences of mitoxantrone and taxanes. *Urology* 2006; 67:1235.
9. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004 ;351(15):1513-20.
10. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004;96(11):879-82.
11. Smaletz O, Scher HI, Small EJ, et al. Nomogram for overall survival of patients with progressive metastatic prostate cancer after castration. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3972.
12. Small EJ, Halabi S, Dawson NA, et al. Antiandrogen withdrawal alone or in combination with Ketoconazole in Androgen-Independent Prostate Cancer Patients: A Phase III Trial (CALGB 9583). *J Clin Oncol* 2004; 22: 1025.
13. Small EJ, Vogelzang NJ. Second-line hormonal therapy for advanced prostate cancer: a shifting paradigm. *J Clin Oncol* 1997; 15: 382
14. Steineck G, Reuter V, Kelly WK, et al. Cytotoxic treatment of aggressive prostate tumors with or without neuroendocrine elements. *Acta Oncol* 2002; 41: 668.
15. Tannock, IF, de Wit, R, Berry, WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1502.
16. Yagoda A, Petrylak D. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. *Cancer* 1993; 71: 1098.
17. Yamamoto T, Ito K, Ohi M, Kubota, Y. Diagnostic significance of digital rectal examination and transrectal ultrasonography in men with prostate-specific antigen levels of 4 NG/ML or less. *Urology* 2001; 58: 994.
18. Smith MR et al: Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361: 745-55

19. Mountzios I, Bournakis E, Efstathiou E et al: Intermittent docetaxel chemotherapy in patients with castrate-resistant prostate cancer. *Urology*. 2011 Mar;77(3):682-7. Epub 2011 Jan 22.
20. Johann Sebastian de Bono et al: Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial, for the TROPIC Investigators, *Lancet* 2010; 376: 1147–54
21. Omlin A, de Bono JS: Therapeutic Options for Advanced Prostate Cancer: 2011 Update. *Curr Urol Rep*. 2012 Feb 29. [Epub ahead of print]
22. de Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, et al: Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med*. 2011 May 26;364(21):1995-2005.
23. Karim Fizazi et al: Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22. Epub 2011 Feb 25.
24. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al (September 2012): "Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy". *N. Engl. J. Med.* 367 (13): 1187–97. doi:10.1056/NEJMoa1207506. PMID 22894553.
25. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al (December 2012). "Abiraterone in Metastatic Prostate Cancer without Previous Chemotherapy". *N. Engl. J. Med.* 368 (2): 138–48. doi:10.1056/NEJMoa1209096. PMC 3683570. PMID 23228172.
25. Sweeney C, Chen Y-H, Carducci MA, et al: Impact on overall survival (OS) with chemohormonal therapy versus hormonal therapy for hormone-sensitive newly metastatic prostate cancer (mPrCa): An ECOG-led phase III randomized trial [abstract]. *J Clin Oncol* 2014;32(Suppl 15): LBA2.
26. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al: Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-433.
27. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al: Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *NEnglJMed* 2013;368:138-148.
28. Crook JM, O'Callaghan CJ, Duncan G, et al: Intermittent androgen suppression for rising PSA level after radiotherapy. *NEnglJMed* 2012;367:895-903.

10. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του όρχεως εμφανίζεται κυρίως σε νεαρούς ενήλικες και έχει πολύ καλύτερη πρόγνωση από όλους τους άλλους όγκους που αναπτύσσονται στα άτομα αυτής της ηλικίας. Διαιρούνται βασικά σε δύο ομάδες: τους σεμινωματικούς και τους μη σεμινωματικούς όγκους, στους οποίους συμπεριλαμβάνονται το εμβρυϊκό καρκίνωμα, τεράτωμα, χοριοκαρκίνωμα και ο όγκος του λεκιθικού ασκού. Τα τερατώματα διακρίνονται σε ώριμα και άωρα. Όγκοι με σεμινωματικά και μη σεμινωματικά νεοπλασματικά στοιχεία θα πρέπει να αντιμετωπίζονται σαν μη σεμινωματικοί όγκοι.

Θεμελιώδους σημασίας στη διάγνωση, σταδιοποίηση, πρόγνωση και παρακολούθηση κατέχουν οι καρκινικοί δείκτες AFP, βHCG και LDH. Η LDH είναι μικρότερης ειδικότητας από τους υπολοίπους δύο.

Ασθενείς με ιστολογικό τύπο σεμινώματος και μετεγχειρητικά υψηλά επίπεδα AFP θα πρέπει να κατατάσσονται στην ομάδα των μη σεμινωματικών όγκων.

Πάνω από 90% των ασθενών με όγκους όρχεων από γεννητικά κύτταρα θεραπεύονται. Η πολύ καλή πρόγνωση και επιβίωση αυτών των ασθενών οφείλονται κυρίως στην εξέλιξη και δραστηριότητα των χημειοθεραπευτικών σχημάτων με βάση τη πλατίνα.

Σημαντικό είναι οι ασθενείς με όγκους όρχεων από γεννητικά κύτταρα να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα, στελεχωμένα από έμπειρους γιατρούς και οργανωμένες ομάδες. Η τακτική παρακολούθηση, η αντιμετώπιση της τοξικότητας μετά τις θεραπευτικές παρεμβάσεις, αλλά και της απώτερης τοξικότητας καλό είναι να επαφίεται σε κέντρα με εμπειρία.

ΣΥΝΗΘΕΣΤΕΡΑ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

1. BEP

Bleomycin 30 mg, ημέρες 1, 8, 15, IV

Etoposide 100 mg/m², ημέρες 1-5, IV

Cisplatin 20 mg/m², ημέρες 1-5, IV

Κάθε 21 ημέρες

2. EP

Etoposide 100 mg/m², ημέρες 1-5, IV

Cisplatin 20 mg/m², ημέρες 1-5, IV

Κάθε 21 ημέρες

3. VIP

Etoposide 75 mg/m², ημέρες 1-5, IV
Ifosfamide 1,2 gr/m², ημέρες 1-5, IV + Mesna
Cisplatin 20 mg/m², ημέρες 1-5, IV
Κάθε 21 ημέρες

4. VeIP

Vinblastine 0,11 mg/kg, ημέρες 1-2, IV
Ifosfamide 1,2 gr/m², ημέρες 1-5, IV + Mesna
Cisplatin 20 mg/m², ημέρες 1-5, IV
Κάθε 21 ημέρες

5. TIP

Paclitaxel 250 mg/m², ημέρα 1, 24ωρη IV έγχυση
Ifosfamide 1,5 gr/m², ημέρες 2-5, IV + Mesna
Cisplatin 25 mg/m², ημέρες 2-5, IV
Κάθε 21 ημέρες

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ ΔΙΑΣΩΣΗΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΟΡΧΕΩΣ

1. GemOx

Gemcitabine 1000-1200 mg/m² IV, ημέρες 1 και 8
Oxaliplatin 130 mg/m² IV, ημέρα 1
Κάθε 21 ημέρες

2. PG

Paclitaxel 100 mg/m², IV, ημέρες 1, 8, 15
Gemcitabine 1000 mg/m², IV, ημέρες 1, 8, 15
Κάθε 28 ημέρες (μέχρι 6 κύκλους)

3. GPO

Gemcitabine 800 mg/m², IV, ημέρες 1, 8
Paclitaxel 80 mg/m², IV, ημέρες 1, 8
Oxaliplatin 130 mg/m², IV, ημέρα 1
Κάθε 21 ημέρες

Σημείωση 1 (σεμινώματα):

- για τους ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I χαμηλού κινδύνου (όγκος <4cm, χωρίς διήθηση λεμφαγγείων και αγγείων ή αλλήρειου δικτύου και ηλικία >30 ετών) συστήνεται η εντατική παρακολούθηση.
- μετεγχειρητικά, οι ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου I μπορούν να υποβληθούν σε ακτινοθεραπεία ή σε 1 ή 2 κύκλους Carboplatin AUC7 (οι επιλογές θεωρούνται ίδιας θεραπευτικής αξίας). Απαιτείται ενημέρωση και συζήτηση με τον ασθενή.
- στα σπερματοκυτταρικά σεμινώματα δεν χρειάζεται καμία συμπληρωματική θεραπεία.
- σε περίπτωση σεμινώματος σταδίου I, με αυξανόμενα επίπεδα AFP ή/και βHCG ή/και LDH (στάδιο IS), συστήνεται ακτινοθεραπεία.
- σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου IIA συστήνονται ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία με 3 κύκλους BEP ή 4 κύκλους EP. Προτιμάται η ακτινοθεραπεία. Χρειάζεται προηγούμενη συζήτηση με τον ασθενή.
- ασθενείς με σεμίνωμα σταδίου IIB, με λεμφαδενικές μεταστάσεις >3 cm, συστήνονται 3 κύκλοι BEP ή 4 κύκλοι EP. Εναλλακτικά, σε μη ογκώδεις λεμφαδενικές μεταστάσεις μπορεί να δοθεί ακτινοθεραπεία.
- σε ασθενείς σταδίων IIC και III συστήνονται χημειοθεραπείες (σε ασθενείς καλής πρόγνωσης χορηγούνται 3 κύκλοι BEP ή 4 κύκλοι EP και σε ασθενείς ενδιάμεσης πρόγνωσης χορηγούνται 4 κύκλοι BEP).
- σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίων IIB, IIC, III, που μετά το τέλος των χημειοθεραπειών παραμένουν οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες ≤ 3 cm και φυσιολογικά επίπεδα δεικτών συστήνεται τακτική παρακολούθηση.
- σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίων IIB, IIC, III, που μετά το τέλος των χημειοθεραπειών παραμένουν οπισθοπεριτοναϊκοί λεμφαδένες >3 cm και φυσιολογικά επίπεδα δεικτών, χρειάζεται η διενέργεια PET-scan 6 εβδομάδες μετά από το τέλος των χημειοθεραπειών. Σε περίπτωση αρνητικού PET συστήνεται στενή παρακολούθηση. Σε περίπτωση θετικού PET θα πρέπει να συζητηθεί ο οπισθοπεριτοναϊκός λεμφαδενικός καθαρισμός.
- σε ασθενείς με σεμίνωμα σταδίων IIB, IIC, III, που μετά το τέλος των χημειοθεραπειών εμφανίζουν πρόοδο της νόσου ή/και αυξανόμενα επίπεδα δεικτών συστήνεται χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής

Σημείωση 2 (μη σεμινωματώδεις όγκοι):

- σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου IA συστήνεται παρακολούθηση ή οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Η τελευταία μέθοδος δεν συστήνεται να γίνεται σε μη εξειδικευμένα κέντρα, λόγω σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών.
- σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου IB συστήνεται χημειοθεραπεία με 1 ή 2 κύκλους BEP ή οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Η τελευταία μέθοδος δεν συστήνεται να γίνεται σε μη εξειδικευμένα κέντρα, λόγω σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών.
- ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I θεωρούνται υψηλού κινδύνου όταν υπάρχει λεμφαγγειακή διήθηση ή ποσοστό εμβρυικού καρκινώματος πάνω από 30-50%. Σε αυτούς τους ασθενείς χορηγούνται προφυλακτικά 2 κύκλοι BEP.
- ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου I και με αυξανόμενα επίπεδα AFP ή/και βHCG μετά την ορχεκτομή (στάδιο IS), συστήνονται 4 κύκλοι EP ή 3 κύκλοι BEP.

Σημείωση 3 (μη σεμινωματώδεις όγκοι):

- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου IIA και φυσιολογικά επίπεδα AFP ή/και βHCG μετά την ορχεκτομή συστήνονται 4 κύκλοι EP ή 3 κύκλοι BEP ή οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Η τελευταία μέθοδος δεν συστήνεται να γίνεται σε μη εξειδικευμένα κέντρα, λόγω σοβαρών μετεγχειρητικών επιπλοκών.
- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους σταδίου IIB με φυσιολογικά επίπεδα AFP ή/και βHCG μετά την ορχεκτομή συστήνονται 4 κύκλοι EP ή 3 κύκλοι BEP ή οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή αναλόγως της εντόπισης των λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Σημείωση 4 (μη σεμινωματώδεις όγκοι):

- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους προχωρημένων σταδίων και χαμηλού κινδύνου υποτροπής (IS, IIA-S1, IIB-S1, IIIA) συστήνονται 4 κύκλοι EP ή 3 κύκλοι BEP.
- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους ενδιάμεσου κινδύνου υποτροπής και σταδίου IIIB συστήνονται 4 κύκλοι BEP
- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους υψηλού κινδύνου υποτροπής και σταδίου IIIC συστήνονται 4 κύκλοι BEP (ή VIP)
- Έλεγχος με PET μετά από το τέλος των χημειοθεραπειών σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους και προχωρημένη νόσο δεν ενδείκνυται.

- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους και προχωρημένη νόσο στους οποίους υπάρχει υπολειμματική οπισθοπεριτοναϊκή νόσος και φυσιολογικά επίπεδα δεικτών, συστήνεται οπισθοπεριτοναϊκή λεμφαδενεκτομή. Αν η ιστολογική είναι νεκρωτικός ιστός ή ώριμο τεράτωμα συστήνεται παρακολούθηση. Αν παραμένει νεοπλασματικός ιστός συστήνονται 2 κύκλοι EP ή VeIP ή TIP.
- Σε ασθενείς με μη σεμινωματώδεις όγκους και προχωρημένη νόσο στους οποίους υπάρχει υπολειμματική οπισθοπεριτοναϊκή νόσος και παθολογικά επίπεδα δεικτών, συστήνεται χημειοθεραπεία 2ης γραμμής

Σημείωση 5: Το σχήμα VIP μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά αντί του BEP σε περίπτωση αντένδειξης της Bleomycin ή σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει Etoposide στη θεραπεία 1ης γραμμής.

Σημείωση 6: Το τριήμερο BEP είναι ισοδύναμο με το πενθήμερο, αλλά τοξικότερο και δεν προτιμάται.

Σημείωση 7: Το σχήμα TIP προτιμάται σαν 2ης γραμμής θεραπεία σε προχωρημένους μη σεμινωματικούς όγκους κακής πρόγνωσης.

Σημείωση 8: Στην πράξη πολλές φορές στο σχήμα VeIP η δεύτερη μέρα χορήγησης της Vinblastine μπορεί να παραλειφθεί. Επίσης, στο σχήμα TIP ενίοτε χρειάζεται μείωση της δόσης της Paclitaxel λόγω τοξικότητας.

Σημείωση 9: Ο χειρισμός ασθενών με υπολειπόμενη νόσο μετά από χημειοθεραπεία 1ης γραμμής, ή με χημειοανθεκτική νόσο ή με υποτροπιάζουσα νόσο πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο κέντρο.

Σημείωση 10: Προσεγγίσεις με μεγαθεραπείες και αυτόλογη μεταμόσχευση δεν προσέδωσαν βελτίωση στην επιβίωση. Χρειάζεται επιλογή ασθενών που θα λάβουν τέτοια θεραπεία και μέσα σε ερευνητικά πρωτόκολλα.

Σημείωση 11: Γενικά στον καρκίνο του όρχεως οι κύκλοι της χημειοθεραπείας πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 3 εβδομάδες (21 ημέρες) ανεξάρτητα από τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων, εφόσον ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι >100.000. Αναβολή της χημειοθεραπείας πρέπει να γίνεται μόνο αν υπάρχει λοίμωξη ή θρομβοπενία < 100.000.

Σημείωση 12: Σε περιπτώσεις πολύ προχωρημένου καρκίνου όρχεως ή ταχέως εξελισσόμενης νόσου απειλητικής για τη ζωή που απαιτείται επείγουσα χορήγηση χημειοθεραπείας, η διάγνωση θα πρέπει να βασιστεί στην τυπική κλινική εικόνα και στις αυξημένες τιμές των καρκινικών δεικτών βHCG και/ή AFP (και όχι κατ' ανάγκη στη βιοψία μετά από ορχεκτομή). Η ορχεκτομή μπορεί να διενεργηθεί σε δεύτερο χρόνο, μετά από την ύφεση της νόσου.

Σημείωση 13: Έλεγχος (και αποθήκευση) σπέρματος θα πρέπει να συστήνεται σε όλους τους ασθενείς πριν από την αρχική ορχεκτομή ή πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας.

Σημείωση 14: Μετά την ολοκλήρωση της αρχικής θεραπείας οι ασθενείς θα πρέπει να εντάσσονται σε ένα τακτικό πρόγραμμα ιατρικής παρακολούθησης τόσο για την πιθανότητα υποτροπής της αρχικής νόσου όσο και τις απώτερες επιπλοκές της θεραπείας. Οι τελευταίες μπορεί να είναι είτε δεύτερα νεοπλάσματα όπως πχ λευχαιμίες κ.α., είτε καρδιαγγειακά νοσήματα, μεταβολικό σύνδρομο κ.ά.. Θα πρέπει λοιπόν οι ασθενείς να ενθαρρύνονται στη διατήρηση κανονικού σωματικού βάρους, στην άσκηση και στη αποφυγή ή διακοπή του καπνίσματος. Έλεγχος για απώτερες υποτροπές ή προληπτική διερεύνηση του άλλου όρχεως θα πρέπει να γίνονται τακτικά.

Σημείωση 15: Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με διφωσφονικά/ 3-4 εβδομάδες ή, *denosumab*/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγηση τους.

ΦΑΡΜΑΚΑ-ΕΓΚΡΙΣΕΙΣ

Στη συγκεκριμένη νόσο είναι τόσο σπάνια και αναγκαία η χορήγηση άλλων πέραν του BEP φαρμάκων που κάθε τέτοιο φάρμακο πρέπει να χορηγείται άμεσα μετά από αίτημα του ειδικού ιατρού μια και πρόκειται συνήθως για νεαρούς ασθενείς.

A. Συνήθη φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του καρκίνου του όρχεως:

1. *Cisplatin*
2. *Carboplatin*
3. *Ifosfamide*
4. *Mesna*
5. *Etoposide*
6. *Bleomycin*
7. *Vinblastine*
9. *Paclitaxel*

B. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται σε πρωτόκολλα διάσωσης:

1. *Gemcitabine*
2. *Oxaliplatin*
3. *Irinotecan*
4. *Methotrexate*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albers, P, Siener, R, Krege, S, et al. Randomized phase III trial comparing retroperitoneal lymph node dissection with one course of bleomycin and etoposide plus cisplatin chemotherapy in the adjuvant treatment of clinical stage I nonseminomatous testicular germ cell tumors: AUO trial AH 01/94 by the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2966.
2. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 5th ed, Fleming, ID, Cooper, JS, Henson, DE, et al (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997, p225.
3. Bajorin, DF, Nichols, CR, Margolin, KA, et al. Phase III trial of conventional-dose chemotherapy alone or with high-dose chemotherapy for metastatic germ cell tumors (GCT) patients: A cooperative group trial by Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, ECOG, SWOG, and CALGB (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24: 219s
4. Beard CJ, Travis LB, Chen MH, et al. Outcomes in stage I testicular seminoma: a population-based study of 9193 patients. *Cancer* 2013;119(15): 2771
5. Beck, SD, Patel, MI, Sheinfeld, J. Tumor marker levels in post-chemotherapy cystic masses: clinical implications for patients with germ cell tumors. *J Urol* 2004; 171: 168.
6. Bayens, YC, Helle, PA, Van Putten, WL, Mali, SP. Orchidectomy followed by radiotherapy in 176 stage I and II testicular seminoma patients: benefits of a 10-year follow-up study. *Radiother Oncol* 1992; 25: 97.
7. Bohlen, D, Borner, M, Sontag, RW, et al. Long-term results following adjuvant chemotherapy in patients with clinical stage I testicular nonseminomatous malignant germ cell tumors with high risk factors. *J Urol* 1999; 161: 1148.
8. Choo, R, Thomas, G, Woo, T, et al. Long-term outcome of postorchietomy surveillance for Stage I testicular seminoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 61: 736.
9. Classen, J, Schmidberger, H, Meisner, C, et al. Radiotherapy for Stages IIA/B Testicular Seminoma: Final Report of a Prospective Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1101.
10. Culine, S, Kerbrat, P, Bouzy, J, et al. The optimal chemotherapy regimen for good-risk metastatic non seminomatous germ cell tumors (MNSGCT) is 3 cycles of bleomycin, etoposide and cisplatin: mature results of a randomized trial (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 382a.
11. de Wit, R, Roberts, JT, Wilkinson, PM, et al. Equivalence of three or four cycles of bleomycin, etoposide, and cisplatin chemotherapy and of a 3- or 5-day schedule in good-prognosis germ cell cancer: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1629.
12. Donadio, AC, Sheinfeld, J, Bacik, J, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin (TIP): an effective second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell tumors (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 383a
13. Dieckmann, KP, Albers, P, Classen, J, et al. Late relapse of testicular germ cell neoplasms: a descriptive analysis of 122 cases. *J Urol* 2005; 173: 824.

14. Farhat, F, Culine, S, Theodore, C, et al. Cisplatin and ifosfamide with either vinblastine or etoposide as salvage therapy for refractory or relapsing germ cell tumor patients: the Institut Gustave Roussy experience. *Cancer* 1996; 77: 1193.
15. Fizazi K, Gravis G, Flechon A, et al. Combining gemcitabine, cisplatin, and ifosfamide (GIP) is active in patients with relapsed metastatic germ-cell tumors (GCT): A prospective multicenter GETUG phase II trial. *Ann Oncol* 2014 Mar 4. [Epub ahead of print].
16. Flechon, A, Bompas, E, Biron, P, Droz, JP. Management of post-chemotherapy residual masses in advanced seminoma. *J Urol* 2002; 168: 1975.
17. Fossa, SD, Horwich, A, Russell, JM, et al. Optimal planning target volume for stage I testicular seminoma: A Medical Research Council randomized trial. Medical Research Council Testicular Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 1146.
18. Fossa, SD, Jones, WG, Stenning, SP, et al. Quality of life after radiotherapy (RT) for stage I seminoma: results from a randomised trial of two RT schedules (MRC TE18) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21: 188a.
19. Garcia Del Muro, X, Maroto, P, Guma, J, et al. Chemotherapy as an alternative to radiotherapy in the treatment of stages IIA/IIB testicular seminoma: a Spanish Germ Cell Cancer Group study (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 388a.
20. Hinton, S, Catalano, PJ, Einhorn, LH, et al. Cisplatin, etoposide and either bleomycin or ifosfamide in the treatment of disseminated germ cell tumors. *Cancer* 2003; 97: 1869.
21. Horwich, A, Sleijfer, DT, Fossa, SD, et al. Randomized trial of bleomycin, etoposide, and Cisplatin compared with bleomycin, etoposide, and carboplatin in good-prognosis metastatic nonseminomatous germ cell cancer: a Multiinstitutional Medical Research Council/European Organization for Research and Treatment of Cancer Trial. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1844.
22. Horwich A, Nicol D, Huddart R. Testicular germ cell tumours. *BMJ* 2013;347: f5526.
23. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 594.
24. Jemal, A, Tiwari, RC, Murray, T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8.
25. Kollmannsberger, C, Nichols, C, Bokemeyer, C. Recent advances in management of patients with platinum-refractory testicular germ cell tumors. *Cancer* 2006; 106: 1217.
26. Kondagunta, GV, Bacik, J, Bajorin, D, et al. Etoposide and Cisplatin chemotherapy for metastatic good-risk germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9290.
27. Krege, S, Souchon, R, Schmoll, HJ. Interdisciplinary consensus on diagnosis and treatment of testicular germ cell tumors: result of an update conference on evidence-based medicine (EBM). *Eur Urol* 2001;40: 372
28. McCaffrey, JA, Mazumdar, M, Bajorin, DF, et al. Ifosfamide- and cisplatin-containing chemotherapy as first-line salvage therapy in germ cell tumors: response and survival. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2559

29. Mead, GM, Cullen, MH, Huddart, R, et al. A phase II trial of TIP (paclitaxel, ifosfamide and cisplatin) given as second-line (post-BEP) salvage chemotherapy for patients with metastatic germ cell cancer: a medical research council trial. *Br J Cancer* 2005; 93: 178.
30. Mencil, PJ, Motzer, RJ, Mazumdar, M, et al. Advanced seminoma: treatment results, survival, and prognostic factors in 142 patients. *J Clin Oncol* 1994; 12: 120.
31. Miller, KD, Loehrer, PJ, Gonin, R, Einhorn, LH. Salvage chemotherapy with vinblastine, ifosfamide, and cisplatin in recurrent seminoma. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1427.
32. Motzer, RJ, Nichols, CJ, Margolin, KA, et al. Phase III randomized trial of conventional-dose chemotherapy with or without high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue as first-line treatment for patients with poor-prognosis metastatic germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 247.
33. Motzer, RJ, Sheinfeld, J, Mazumdar, M, et al. Paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin second-line therapy for patients with relapsed testicular germ cell cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2413.
34. NCCN Guidelines. At: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/testicular.pdf
35. Nichols, CR, Williams, SD, Loehrer, PJ, et al. Randomized study of cisplatin dose intensity in poor-risk germ cell tumors: a Southeastern Cancer Study Group and Southwest Oncology Group protocol. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1163.
36. Oldenburg, J, Alfsen, GC, Waehre, H, Fossa, SD. Late recurrences of germ cell malignancies: a populationbased experience over three decades. *Br J Cancer* 2006;94: 820.
37. Oldenburg J, Fosså SD, Nuver J, et al. Testicular Seminoma and Non-Seminoma: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi125-vi132.
38. Oliver, RT, Mason, M, von der Masse, H, et al. A randomized comparison of single agent carboplatin with radiotherapy in the adjuvant treatment of stage I seminoma of the testis, following orchidectomy: MRC TE19/EORTC 30982 (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 385a.
39. Oliver, RT, Ong, J, Shamash J, et al. Long-term follow-up of Anglian Germ Cell Cancer Group surveillance versus patients with Stage 1 nonseminoma treated with adjuvant chemotherapy. *Urology* 2004; 63: 556.
40. Oliver, T, Dieckmann, KP, Steiner, H, et al. Pooled analysis of phase 2 reports of 2 v 1 course of carboplatin as adjuvant for stage I seminoma (abstract). *J Clin Oncol* 2005;23: 395s.
41. Oliver, RT, Mason, MD, Mead, GM, et al. Radiotherapy versus single-dose carboplatin in adjuvant treatment of stage I seminoma: a randomised trial. *Lancet* 2005; 366: 293.
42. Oliver, T, Dieckmann, KP, Steiner, H, et al. Pooled analysis of phase 2 reports of 2 v 1 course of carboplatin as adjuvant for stage I seminoma (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 395s.
43. Pectasides, D, Pectasides, M, Farmakis, D, et al. Gemcitabine and oxaliplatin (GEMOX) in patients with cisplatin-refractory germ cell tumors: a phase II study. *Ann Oncol* 2004; 15: 493.
44. Pico, JL, Rosti, G, Kramar, A, et al. A randomised trial of high-dose chemotherapy in the salvage treatment of patients failing first-line platinum chemotherapy for advanced germ cell tumours. *Ann Oncol* 2005;16: 1152.

45. Pont, J, Bokemeyer, C, Harstrick, A, et al. Chemotherapy for germ cell tumors relapsing after high-dose chemotherapy and stem cell support: a retrospective multicenter study of the Austrian Study Group on Urologic Oncology. *Ann Oncol* 1997; 8: 1229.
46. Reiter, WJ, Brodowicz, T, Alavi, S, et al. Twelve-year experience with two courses of adjuvant single-agent carboplatin therapy for clinical stage I seminoma. *J Clin Oncol* 2001; 19: 101.
47. Ronnen, EA, Kondagunta, GV, Bacik, J, et al. Treatment outcome and incidence for late relapse of germ cell tumor patients: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 23: 383s.
48. Rosti, G, De Giorgi, U, Wandt, H, et al. First-line high-dose chemotherapy for patients with poor prognosis extragonadal germ cell tumors: the experience of the European Bone Marrow Transplantation (EBMT) Solid Tumors Working Party. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 1033
49. Schmoll, HJ, Kollmannsberger, C, Metzner, B, Hartmann, JT. Long-term results of first-line sequential high-dose etoposide, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy plus autologous stem cell support for patients with advanced metastatic germ cell cancer: an extended phase I/II study of the German Testicular Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4083.
50. Schmoll, HJ, Souchon, R, Krege, S, et al. European consensus on diagnosis and treatment of germ cell cancer: a report of the European Germ Cell Cancer Consensus Group (EGCCCG). *Ann Oncol* 2004;15: 1377.
51. Sharp, DS, Carver, BS, Eggener, SE, et al. Clinical outcome and predictors of survival in late relapse of germ cell tumor. *J Clin Oncol* 2008; 26: 5524.
52. Stephenson, AJ, Bosl, GJ, Bajorin, DF, et al. Retroperitoneal lymph node dissection in patients with low stage testicular cancer with embryonal carcinoma predominance and/or lymphovascular invasion. *J Urol* 2005; 174: 557.
53. Stoter, G, Sleyfer, DT, ten Bokkel, Huinink WW, et al. High-dose versus low-dose vinblastine in cisplatinvinblastine-bleomycin combination chemotherapy of non-seminomatous testicular cancer: a randomized study of the EORTC Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1199.
54. Toner, GC, Stockler, MR, Boyer, MJ, et al. Comparison of two standard chemotherapy regimens for goodprognosis germ-cell tumours: a randomised trial. Australian and New Zealand Germ Cell Trial Group. *Lancet* 2001; 357: 739.
55. Vergouwe, Y, Steyerberg, EW, Foster, RS, et al. Validation of a prediction model and its predictors for the histology of residual masses in nonseminomatous testicular cancer. *J Urol* 2001; 165: 84.
56. Vuky, J, Tickoo, SK, Sheinfeld, J, et al. Salvage chemotherapy for patients with advanced pure seminoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 297.
57. Weissbach, L, Bussar-Maatz, R, Flechtner, H, et al. RPLND or primary chemotherapy in clinical stage IIA/B nonseminomatous germ cell tumors? Results of a prospective multicenter trial including quality of life assessment. *Eur Urol* 2000; 37: 582.

11. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι κακοήθεις όγκοι του νεφρού αποτελούν το 3,8% περίπου των νεοπλασιών των ενηλίκων. Υπάρχει παγκόσμια αύξηση της συχνότητας που φτάνει το 2% ετησίως. Η εμφάνιση στους άνδρες είναι διπλάσια από αυτή στις γυναίκες. Συχνότερη ηλικία εμφάνισης της νόσου είναι η 4^η και 6^η δεκαετία της ζωής. Παράγοντες που συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του νεφρού είναι: το κάπνισμα, η αστική ζωή, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου νεφρού, γενετικά σύνδρομα (νόσος Von Hippel-Lindau, σύνδρομο Birt-Hogg-Dube). Ιστολογικά διαιρούνται σε αδενοκαρκινώματα (ή υπερνεφρώματα ή όγκοι του Grawitz), (90%, εκ των οποίων είναι διαυγοκυτταρικά νεοπλάσματα), σε όγκους από μεταβατικό επιθήλιο (εξορμούν από την νεφρική πύελο), και σε σπάνιους όγκους, όπως νεφροβλαστώματα (ή όγκοι του Wilms), λεμφώματα, σαρκώματα, ρενινώματα, αιμαγγειοπερικυττώματα, κ.ά.

Πίνακας 1. Κριτήρια Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre
Απουσία αυτών των κριτηρίων σχετίζεται με καλή πρόγνωση
Παρουσία ενός ή δυο κριτηρίων σχετίζεται με ενδιάμεση πρόγνωση
Παρουσία τριών ή παραπάνω κριτηρίων σχετίζεται με πτωχή πρόγνωση
(Παρουσία περισσότερων των τριών κριτηρίων είναι προγνωστικός δείκτης μικρής επιβίωσης)
Επίπεδα Γαλακτικής Δεϋδρογένης (LDH) > 1.5 φορές υψηλότερα ανωτέρου του φυσιολογικού ορίου
Επίπεδα Αιμοσφαιρίνης < από το κατώτερο φυσιολογικό όριο
Διορθωμένα επίπεδα ασβεστίου ορού > 10 mg/dl (2.5 mmol/lit)
Διάστημα μεταξύ πρώτης διάγνωσης και έναρξης συστηματικής θεραπείας μικρότερο του ενός έτους.
Βαθμολογία στην κλίμακα Karnofsky (ps) ≤ 70
Δύο ή περισσότερες εστίες μεταστάσεων στα όργανα

A. ΕΝΤΟΠΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

1. Η κύρια θεραπεία είναι η χειρουργική (νεφρεκτομή).
2. Μερική νεφρεκτομή συστήνεται σε επιλεγμένους ασθενείς, όπως:
 - A. Σε όγκους <4 cm
 - B. Σε απουσία του άλλου νεφρού, νεφρική ανεπάρκεια, αμφοτερόπλευρες νεφρικές μάζες, οικογενή καρκίνο νεφρού.
3. Συμπληρωματική χημειο- ή ανοσο-θεραπεία δεν συστήνεται λόγω αρνητικών αποτελεσμάτων σε μελέτες τυχαίας κατανομής ασθενών.

B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Η παρουσία μεταστατικής νόσου δεν θεωρείται αντένδειξη νεφρεκτομής. Κυτταρομειωτική νεφρεκτομή (επί παρουσίας σύγχρονης μεταστατικής νόσου) εν γένει ενδείκνυται πριν την έναρξη συστηματικής θεραπείας σε ασθενείς με εξαιρετική γενική κατάσταση υγείας (ECOGPS<2), καλό προγνωστικό δείκτη νόσου, πνευμονική μόνο μεταστατική νόσο (απουσία εγκεφαλικών και ηπατικών μεταστάσεων).

Η μεταστασεκτομή προτείνεται συνήθως με την προϋπόθεση ύπαρξης μονήρους εξαιρεσίμης μετάστασης (ιδιαίτερα επί πνευμονικής, οστικής ή εγκεφαλικής μετάστασης) και / ή εμφάνισης της μετάστασης σε χρόνο >2 έτη από τη νεφρεκτομή.

B1. ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

1. Εγκεκριμένες θεραπείες για το μεταστατικό διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα είναι οι εξής:

1ης γραμμής θεραπείες:

Κλινική μελέτη ή

Sunitinib (κατηγορία 1) ή

Temsirolimus (κατηγορία 1 σε ασθενείς με πτωχή πρόγνωση, και κατηγορία 2B σε επιλεγμένους ασθενείς άλλων προγνωστικών ομάδων) ή

Bevacizumab + IFNa (κατηγορία 1) ή

Pazopanib (κατηγορία 1) ή

Υψηλής δόσης Ιντερλευκίνη -2 σε επιλεγμένους ασθενείς ή

Axitinib ή

Sorafenib σε επιλεγμένους ασθενείς και

Υποστηρικτική αγωγή

2ης γραμμής θεραπείες για το μεταστατικό διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα:

Κλινική μελέτη ή

Στοχεύουσα θεραπεία

Μετά από αγωγή με αναστολέα τυροσινικών κινασών

Everolimus (κατηγορία 1)

Axitinib (κατηγορία 1)

Sorafenib (κατηγορία 2A)

Sunitinib (κατηγορία 2A)

Pazopanib

Temsirolimus (κατηγορία 2B)

Bevacizumab (κατηγορία 2B)

Μετά από αγωγή με κυτοκίνες

Axitinib (κατηγορία 1)

Sorafenib (κατηγορία 1)

Sunitinib (κατηγορία 1)

Pazopanib (κατηγορία 1)

Temsirolimus (κατηγορία 2A)

Bevacizumab (κατηγορία 2A) ή

Θεραπεία με κυτοκίνες

Υψηλής δόσης Ιντερλευκίνη – 2 σε επιλεγμένους ασθενείς (κατηγορία 2B)

και

Υποστηρικτική αγωγή

2. Για ασθενείς με υποτροπιάζοντα / μεταστατικό μη-διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα νεφρού εγκεκριμένες θεραπείες είναι οι εξής:

A. 1^{ης} γραμμής θεραπεία

Κλινική μελέτη ή

Temsirolimus (κατηγορία I σε ασθενείς με πτωχή πρόγνωση, και κατηγορία 2A σε επιλεγμένους ασθενείς άλλων προγνωστικών ομάδων) ή

Sorafenib (κατηγορία 2A) ή

Sunitinib (κατηγορία 2A) ή

Pazopanib(κατηγορία 2A) ή

Axitinib (κατηγορία 2A) ή

Everolimus (κατηγορία 2A) ή

Bevacizumab (κατηγορία 2A) ή

Erlotinib (κατηγορία 2A)

και

Υποστηρικτική αγωγή

Οι θεραπείες που στοχεύουν τη δράση του VEGF και του mTOR πήραν ένδειξη στη θεραπεία τόσο της 1^{ης} όσο και της 2^{ης} γραμμής του αδενοκαρκινώματος του νεφρού.

1. Sunitinib 50 mg/ημέρα, po, επί 4 εβδομάδες και ακολούθως 2 εβδομάδες διακοπή
2. Pazopanib, 800 mg/ημέρα, PO
3. Sorafenib 400 mg, 2 φορές ημερησίως PO

4. Bevacizumab 10 mg/kg, IV, κάθε 2 εβδομάδες + Interferon-α 9 MU, ΥΔ, τρις εβδομαδιαίως
5. Temsirolimus 25 mg, IV, εβδομαδιαία
6. Everolimus 10 mg/ημέρα, PO
7. Axitinib 5 mg, 2 φορές ημερησίως PO (με τιτλοποίηση προς τα άνω της δόσης επί απουσίας σημαντικής υπέρτασης)
8. Erlotinib 150 mg/ ημέρα PO

Σημείωση 1: Δεν υπάρχουν συγκριτικά δεδομένα μεταξύ των περισσότερων ανωτέρω θεραπειών. Μια μη κατωτερότητας μελέτη φάσης III (COMPARZ), η οποία συνέκρινε το Pazopanib με το Sunitinib ως θεραπείες πρώτης γραμμής έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα αλλά διαφοροποιημένο προφίλ ασφάλειας (υπέρ του Pazopanib ως προς την κόπωση, σύνδρομο παλαμών-πελμάτων, δυσγευσία, θρομβοκυττοπενία και υπέρ του Sunitinib ως προς την τρανσαμινασαιμία). Σε τυχαίοποιημένη φάσεως II μελέτη (RECORD-3) έναρξη θεραπείας με sunitinib ακολουθούμενη από everolimus (σε σύγκριση με την αντίθετη αλληλουχία) συνδυάστηκε με καλύτερο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και συνολική επιβίωση.

Σημείωση 2: Σε ασθενείς που υποτροπιάζουν μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής με αναστολείς VEGFR (Sunitinib, Sorafenib ή Pazopanib) το everolimus έδειξε καλύτερο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου σε σχέση με placebo (RECORD 1 μελέτη, κατηγορία 1) ενώ το axitinib έδειξε καλύτερο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου σε σχέση με sorafenib (μελέτη AXIS, κατηγορία 1) το οποίο όμως δεν μεταφράστηκε σε βελτίωση συνολικής επιβίωσης. Η διαδοχική χορήγηση αναστολέων τυροσινικής κάψης (Sunitinib, Sorafenib), φαίνεται ότι προσφέρει αθροιστικό όφελος ως προς το ελεύθερο προόδου νόσου διάστημα και είναι υπό διερεύνηση.

Σημείωση 3: Το Temsirolimus έχει ένδειξη στην 1^η γραμμή σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Σημείωση 4: Σε ασθενείς με μη-διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο (θηλώδες και χρωμόφοβο καρκίνωμα) η αγωγή με Sorafenib, Sunitinib ή Temsirolimus ή Everolimus έχει δείξει σχετικά καλά αποτελέσματα. Ωστόσο, οι μελέτες έχουν ιδιαίτερα μικρό αριθμό ασθενών με αυτούς τους υπότυπους.

B2. ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η ανοσοθεραπεία ήταν μέχρι το 2005 ο ακρογωνιαίος λίθος στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του νεφρού. Μετά την εισαγωγή των στοχευτικών παραγόντων στη θεραπευτική η χρήση της έχει περιοριστεί. Δεν ενδείκνυται πλέον η μονοθεραπεία με IFN-α, ενώ η θεραπεία με υψηλές δόσεις IL-2 (παρατίθεται πιο κάτω) εμφανίζει ιδιαίτερα σημαντικές παρενέργειες με αμφίβολη αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, σε μικρό ποσοστό ασθενών (περίπου 6%) επιτυγχάνει μακροχρόνιες πλήρεις υφέσεις και ίσως θα μπορούσε να θεωρηθεί ως επιλογή σε μερικούς ασθενείς.

1. Interferon-α

i. χαμηλές δόσεις: $2-5 \times 10^6$ IU/m²/ημέρα, sc

ii. υψηλές δόσεις: 20×10^6 IU/ημέρα, im

2. Interleukin-2

i. υψηλές δόσεις: 720.000 IU/kg, IV κάθε 8 ώρες, για 14 δόσεις. Επαναλαμβάνεται μετά μεσοδιάστημα 9 ημερών

ii. άλλες δόσεις: $3-18 \times 10^6$ IU/ημέρα

***Σημείωση:** Η χορήγηση υψηλών δόσεων Interleukin-2 χρειάζεται υποστήριξη σε τμήμα εντατικής θεραπείας.*

B3. ΔΙΦΩΣΦΟΝΙΚΑ

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις, συστήνεται η χορήγηση ζολενδρονικού οξέος (4 mg/3-4 εβδομάδες).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΤΥΠΟΙ - ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Η σαρκωματοειδής διαφοροποίηση δεν αποτελεί ιστολογικό υπότυπο αλλά τρόπο διηθητικής ανάπτυξης και είναι ενδεικτική επιθετικής νόσου. Μικρές μελέτες με το συνδυασμό δοξορουβικίνης γεμισιταμπίνης ή γεμισιταμπίνης & καπεσιταμπίνης έδειξαν κάποια κλινική δραστηριότητα και θα μπορούσαν να προταθούν σε τέτοιους ασθενείς. Πέρα από αυτή την

περίπτωση, σήμερα θεωρείται ότι η κλασσική χημειοθεραπεία δεν έχει θέση στο διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

Ασθενείς με όγκους των *αθροιστικών σωληναρίων, μυελώδη καρκίνο νεφρού ή με σαρκωματώδη στοιχεία* μπορεί να απαντήσουν σε χημειοθεραπεία με συνδυασμούς *αλάτων πλατίνας, ταξανών, γεμισιταμπίνης ή ιφωσφαμίδης*. Τα φάρμακα αυτά μπορούν να χορηγούνται μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος ιατρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ClarkJI, AtkinsMB, UrbaWJ, et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3133
2. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for Treatment of Renal Cell Carcinoma: Final Efficacy and Safety Results of the Phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. *J Clin Oncol*. 2009 May 18. [Epub ahead of print]
3. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumabplusinterferonalfa-2afortreatmentofmetastaticrenalcellcarcinoma: arandomised, double-blindphaseIIItrial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
4. EscudierBJ, RavaudaA, NigrierS, et al. UpdateonAVORENtrialinmetastaticrenalcellcarcinoma (mRCC): Efficacyandsafetyinsubgroupsofpatients (pts) andpharmacokinetic (PK) analysis. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 5025
5. Figlin RA, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon (IFN)-alfa as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2008;26:abstr 5024
6. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, et al. High-dose aldesleukin in renal cell carcinoma: long-term survival update. *Cancer J Sci Am* 1997;3:S70
7. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*2001;345(23):1655.
8. Gupta K, Miller JD, Li JZ et al. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literature review. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 193–205.
9. HudesG, CarducciM, TomczakP, et al. Temsirolimus, interferonalfa, orbothforadvancedrenal-cellcarcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-81.
10. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008;58(2):71-96
11. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171(3):1066-70.
12. MickischGH, GarinA, VanPoppelH, dePriekL, SylvesterR. Radicalnephrectomyplusinterferon-alfa-basedimmunotherapycomparedwithinterferonalfaaloneinmetastaticrenal-cellcarcinoma: arandomisedtrial. *Lancet* 2001;358(9286):966.
13. Motzer RJ, Bacik J, Schwartz LH et al. Prognostic factors for survival inpreviously treated patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*2004. 22(3): p. 454–63.
14. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002;20(1):289-96.
15. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.

16. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC) after progression on VEGFr-TKI therapy: Results from a randomized, double-blind, multicenter Phase-III study. *J Clin Oncol* 2008;26:abstr LBA5026
17. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol* 2009 Aug 1.22;3584-3590.
18. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24
19. Motzer RJ, Rini BI, Michaelson MD, et al. Phase 2 trials of SU11248 show antitumor activity in second-line therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma (RCC). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2005 23: 4508
20. Motzer RJ, Russo P. Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol* 2000;163:408
21. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *NEJM* 2013;369:722-731.
22. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al: Axitinib versus sorafenib as second line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-562.
23. Escudier BJ, Porta C, Bono P, et al: Patient preference between pazopanib (Paz) and sunitinib (Sun): results of a randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over study in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) – PISCES study. NCT 01064310 (abstract). *J Clin Oncol* 2012;30: Abstract CRA 4502.
24. Muss HB, Costanzi JJ, Leavitt R, et al. Recombinant alfa interferon in renal cell carcinoma: a randomized trial of two routes of administration. *J Clin Oncol* 1987;5:286
25. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1545.
26. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf
27. Pyrhonen S, Salminen E, Ruutu M, et al. Prospective randomized trial of interferon alfa-2a plus vinblastine versus vinblastine alone in patients with advanced renal cell cancer. *J Clin Oncol* 1999;17:2859
28. Quesada JR, Swanson DA, Gutterman JU. Phase II study of interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma: a progress report. *J Clin Oncol* 1985;3:1086
29. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al.
Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol* 2008;26(33):5422-8.
30. Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al.
Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2419

31. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet* 2011;378: 1931-1939.
32. Rosenberg SA, Yang JC, White DE, et al. Durability of complete responses in patients with metastatic cancer treated with high-dose interleukin-2. *Ann Surg* 1998;228:319
33. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or Bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008;26: abstr 5123
34. Szczylik C, Eisen T, Oudard S, et al. Randomized Phase III trial of the multi-kinase inhibitor sorafenib (BAY 43-9006) in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). *Eur J Cancer Suppl* 2005;3(2):26
35. Trump DL, Elson P, Probert K, et al. Randomized, controlled trial of adjuvant therapy with lymphoblastoid interferon (L-IFN) in resected, high-risk renal cell carcinoma (HR-RCC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 1996;15:253
36. Umeda T, Nijjima T. Phase II study of alpha interferon on renal cell carcinoma. Summary of three collaborative trials. *Cancer* 1986;58:1231
37. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, et al.: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014;32:2765-2772.
38. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:552-562.

12. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος της ουροδόχου κύστης είναι μια σχετικά συχνή νεοπλασία με ετήσια επίπτωση 30/100.000 κατοίκους. Οι άντρες παρουσιάζουν τριπλάσια συχνότητα από τις γυναίκες. Κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες είναι το κάπνισμα και η επαγγελματική έκθεση σε συγκεκριμένες χημικές ουσίες. Το 80% των ασθενών είναι μεγαλύτερο από 60 ετών και το 20% θα καταλήξει από τη νόσο. Κυρίαρχο ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου έχει η χειρουργική θεραπεία, αλλά σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου είναι απαραίτητη η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία.

Περισσότεροι από 90% των ουροθηλιακών καρκίνων εντοπίζονται στην ουροδόχο κύστη, 8% ξεκινούν από την νεφρική πύελο και το υπόλοιπο 2% ξεκινούν από τον ουρητήρα ή την ουρήθρα. Η πλειονότητα των ουροθηλιακών καρκίνων αντιπροσωπεύουν νεοπλάσματα εκ μεταβατικού επιθηλίου ενώ 1,4% είναι αδenoκαρκινώματα και 1% μικροκυτταρικά καρκινώματα. Μεικτά νεοπλάσματα (εκ μεταβατικού επιθηλίου και αδenoκαρκινώματα, πλακώδη καρκινώματα, με ή χωρίς μικροθηλώδη ή σαρκοματοειδή υπότυπο) είναι συχνά και αντιμετωπίζονται ως ουροθηλιακά καρκινώματα.

Η χημειοθεραπεία που χρησιμοποιείται για ουροθηλιακά καρκινώματα δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική για όγκους αμιγώς μη-ουροθηλιακής ιστολογίας (π.χ. αμιγή αδenoκαρκινώματα ή εκ πλακώδους επιθηλίου).

Η ενδεικνυόμενη θεραπεία μυοδιηθητικής μη-μεταστατικής νόσου ουροδόχου κύστεως είναι χειρουργική – ριζική κυστεκτομή (κυστεοπροστατεκτομή στους άνδρες και κυστεκτομή και συχνά και υστερεκτομή στις γυναίκες) με ταυτόχρονη πυελική λεμφαδενεκτομή +/- χαμηλή παρα-αορτική/παρα-κηλική λεμφαδενεκτομή, που εξασφαλίζουν εκτός της καλύτερης χειρουργικής σταδιοποίησης και καλύτερη συνολική επιβίωση και λιγότερες πυελικές υποτροπές. Συστήνεται ισχυρά η χορήγηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση την σισπλατίνη σε ασθενείς που δύνανται να λάβουν τέτοια χημειοθεραπεία.

Υπάρχουν στοιχεία για στρατηγικές διατήρησης ουροδόχου κύστεως σε επιλεγμένους ασθενείς και σε πολύ έμπειρα κέντρα με την χρήση επιθετικής διουρηθρικής εκτομής ακολουθούμενης από ταυτόχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία.

Ασθενείς με σημαντική συνοσηρότητα ή κακή γενική κατάσταση αντιμετωπίζονται είτε μόνο με διουρηθρική εκτομή είτε με ακτινοθεραπεία (μόνη της ή με χημειοθεραπεία).

A. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Συστηματική χημειοθεραπεία χορηγείται μόνο σε μεταστατική ή διηθητική νόσο (T2N0-3 ή TanyN+, στάδια II-IV), ποτέ σε T1 όγκους και επιφανειακή νόσο (όπου - αναλόγως του σταδίου και της διαφοροποίησης του όγκου - η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί ενδοκυστικά).

ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ Ή ΝΕΟ-ΕΠΙΚΟΥΡΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Σε ασθενείς χωρίς απομακρυσμένες μεταστάσεις η χημειοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικά ή μετεγχειρητικά, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία.

Σημείωση 1: Τυχαιοποιημένες μελέτες και μετα-αναλύσεις δείχνουν όφελος συνολικής επιβίωσης με την εφαρμογή εισαγωγικής χημειοθεραπείας με βάση την σισπλατίνη σε ασθενείς με όγκους κλινικά T2 και T3 νόσο. Μετα-ανάλυση δείχνει όφελος στο διάστημα ελεύθερο προόδου νόσου και πιθανόν και συνολικής επιβίωσης με τη χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (pT3, pT4, pN+) μετά την κυστεκτομή. Η εισαγωγική χημειοθεραπεία προτιμάται έναντι της επικουρικής βάσει ισχυροτέρων βιβλιογραφικών δεδομένων). Η εισαγωγική χημειοθεραπεία συστήνεται και σε επιλεγμένους ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνωμα ανώτερης αποχετευτικής οδού (ειδικά υψηλού σταδίου και grade) καθώς η νεφρική λειτουργία θα μειωθεί μετά τη νεφρο-ουρητηρεκτομή και ίσως αποκλείσει την χορήγηση επικουρικής χημειοθεραπείας. Dose-dense MVAC προτιμάται έναντι του κλασικού MVAC βάσει κλινικών μελετών (κατηγορία 1) που δείχνουν ότι το DDMVAC είναι πιο αποτελεσματικό και καλύτερα ανεκτό από το κλασικό MVAC σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο. Εισαγωγική χημειοθεραπεία με γεμισιταμπίνη-σισπλατίνη είναι επίσης μια αποδεκτή εναλλακτική βάσει μελετών που δείχνουν ισοδυναμία με το κλασικό MVAC σε προχωρημένη νόσο. Δεν είναι διευκρινισμένος ο ακριβής αριθμός των απαιτούμενων χημειοθεραπευτικών κύκλων. Τουλάχιστον 3 κύκλοι χημειοθεραπείας βασισμένοι σε σισπλατίνη (είτε MVAC είτε Gemcitabine/Cisplatin) μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εισαγωγική ή επικουρική θεραπεία. Δεν πρέπει να υποκαθίσταται η σισπλατίνη από καρβοπλατίνη στην εισαγωγική ή επικουρική χημειοθεραπεία. Σε ασθενείς με οριακή νεφρική λειτουργία δύναται να χορηγηθεί Cisplatin σε μειωμένη ημερήσια δόση (είτε μέρες 1 & 2 είτε μέρες 1 & 8). Για ασθενείς που δεν είναι υποψήφιοι για χορήγηση σισπλατίνης δεν υπάρχουν δεδομένα να υποστηρίξουν την χορήγηση εισαγωγικής χημειοθεραπείας. Λόγω της σπανιότητάς τους, δεν υπάρχουν στοιχεία για επικουρική χημειοθεραπεία σε μη-ουροθηλιακά καρκινώματα. Η αντιμετώπιση μεικτών όγκων

(ουροθηλιακά + αδενοκαρκινώματα ή εκ πλακώδους επιθηλίου) ακολουθεί την θεραπεία των νεοπλασμάτων ουροθηλιακού τύπου.

Σημείωση 2: Ασθενείς σταδίων $\leq T2N0$, χωρίς λεμφαγγειακή διήθηση, δε συστήνεται να λάβουν χημειοθεραπεία.

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ ΔΙΑΤΗΡΗΣΗΣ ΚΥΣΤΗΣ (ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ)

Προϋποθέσεις για προσπάθεια διατήρησης ουροδόχου κύστεως περιλαμβάνουν:

1. Ασθενείς με όγκους T2, T3a (μονήρεις T2 ή αρχόμενοι T3 όγκοι, < 6 εκ, χωρίς σχετιζόμενη υδρονέφρωση ή συνύπαρξη εκτεταμένου CIS και με καλή νεφρική λειτουργία που επιτρέπει χορήγηση Cisplatin)
2. Πλήρης, «επιθετική» TURBT
3. Cisplatin 100mg/m² (ημέρες 1,22 IV) συγχρόνως με ακτινοθεραπεία 1.8 Gy/ημέρα, μέχρις ολικής δόσης 40 Gy
4. Επανάλεγχος την 7^η εβδομάδα με κυστεοσκόπηση, λήψη βιοψιών, κυτταρολογικές
5. Επί μη πλήρους ύφεσης: κυστεκτομή
 - Επί πλήρους ύφεσης: συνέχιση του πρωτοκόλλου με άλλα 25 Gy (σύνολο 65 Gy) μαζί με ένα κύκλο Cisplatin 100 mg/m²

Σημείωση 1: Τα πρωτόκολλα διατήρησης θα πρέπει να θεωρηθούν σαν εναλλακτική θεραπεία και να εφαρμόζονται σε ασθενείς αυξημένου διεγχειρητικού κινδύνου (σοβαρά συνοδά νοσήματα), και σε ασθενείς που αρνούνται κυστεκτομή. Χρειάζεται προηγούμενη συζήτηση και ενημέρωση του ασθενούς.

Σημείωση 2: Στη βιβλιογραφία περιγράφονται και άλλα πρωτόκολλα διάσωσης κύστεως (Cisplatin/5FU ή Cisplatin/ Mitomycin C ή Cisplatin/Πακλιταξέλη). Το ανωτέρω είναι το πλέον χρησιμοποιούμενο και καλά μελετημένο.

B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Χημειοθεραπευτικά σχήματα

1. Cisplatin 70 mg/m² (ημέρα 2) IV + Gemcitabine 1000 mg/m² (ημέρες 1, 8, 15), IV

Κάθε 28 ημέρες (κατηγορία 1)

2. Dose-dense MVAC με GCSF προφύλαξη κάθε 15 ημέρες

3. Methotrexate 30 mg/m² (ημέρα 1) IV + Vinblastine 3 mg/m² (ημέρα 1) IV + Doxorubicin 30 mg/m² (ημέρα 1) IV ή Epirubicin 50mg/m² IV + Cisplatin 70 mg/m² (ημέρα 1) IV + GCSF ημέρες 3-7. (κατηγορία 1)

4. MVAC-MVEC

Methotrexate 30 mg/m² (ημέρες 1, 15, 22), IV + Vinblastine 3 mg/m² (ημέρες 1, 15, 22), IV + Doxorubicin 30 mg/m² (ημέρα 2), IV ή Epirubicin 50mg/m², IV + Cisplatin 70 mg/m² (ημέρα 2), IV

Κάθε 28 ημέρες

5. PAC (ή CISCA)

Cisplatin 100 mg/m² (ημέρα 2), IV + Doxorubicin 50 mg/m² (ημέρα 1), IV + Cyclophosphamide 650 mg/m² (ημέρα 1), IV

Κάθε 28 ημέρες

6. CMV

Cisplatin 70 mg/m² (ημέρα 2), IV + Methotrexate 30 mg/m² (ημέρες 1, 8), IV + Vinblastine 4 mg/m² (ημέρες 1, 8), IV

Κάθε 28 ημέρες

Σημείωση 1: Ασθενείς που δεν δύνανται να λάβουν σισπλατίνη μπορεί να ενταχθούν σε κλινικές μελέτες ή να λάβουν σχήματα με μικρότερη τοξικότητα είτε με βάση ταξάνες ή με καρβοπλατίνη ή μονοθεραπεία (κατηγορία 2B).

Συστηματική χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής

Vinflunine: Έχει δείξει δραστηριότητα ως θεραπεία 2ης γραμμής στο μεταστατικό ουροθηλιακό καρκίνου και χορηγείται στη δόση 280-320 mg/m² IV κάθε 21 ημέρες.

Αναλόγως με το σχήμα που χρησιμοποιήθηκε στην πρώτη γραμμή χημειοθεραπείας, ασθενείς σε δεύτερη γραμμή χημειοθεραπείας μπορεί να οφεληθούν είτε από μονοθεραπεία με Vinflunine, είτε από μονοθεραπεία με Cisplatin, Carboplatin, Doxorubicin, 5FU, Ifosfamide, Pemetrexed, Methotrexate και Vinblastine είτε από συνδυαστική χημειοθεραπεία με συνδυασμούς 2 ή 3 εκ των ανωτέρω φαρμάκων.

Σημείωση 1: Ακτινευαισθητοποιός χημειοθεραπεία χορηγείται είτε μετά από επιθετική TURBT μαζί με ακτινοθεραπεία ως θεραπεία διάσωσης της ουροδόχου κύστεως (Cisplatin, Cisplatin & 5FU, 5FU & Mytomycin-C, Cisplatin & Paclitaxel) είτε μαζί με παρηγορική ακτινοθεραπεία πυελικής ή μεταστατικής νόσου (Cisplatin, ταξάνη, 5FU, 5FU & Mytomycin-C, Capecitabine, χαμηλής δόσης Gemcitabine).

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

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

A. Παλαιά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη νόσο από τη δεκαετία του 1980 και θα πρέπει επιτρέπεται η χορήγησή τους χωρίς ειδική αιτιολόγηση είναι:

1. **Cisplatin, Carboplatin**
2. **Doxorubicin**
3. **Epirubicin**
4. **Cyclophosphamide-Ifosfamide**
5. **Vinblastine**
6. **Methotrexate**

B. Μετά από ειδική αιτιολόγηση μπορεί να χορηγηθούν άλλα φάρμακα όπως το Paclitaxel και το Docetaxel.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 5th ed, Fleming, ID, Cooper, JS, Henson, DE, et al (Eds), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1997. p 241.
2. Ardavanis, A, Tryfonopoulos, D, Alexopoulos, A, et al. Gemcitabine and docetaxel as first-line treatment for advanced urothelial carcinoma: a phase II study. *Br J Cancer* 2005; 92:645.
3. Carteni, G, Dogliotti, L, Crucitta, E, et al. Phase II randomized trial of gemcitabine plus cisplatin and gemcitabine plus carboplatin in patients with advanced or metastatic transitional cell carcinoma of the urothelium (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22:384a.
4. Cole, CJ, Pollack, A, Zagars, GK, et al. Local control of muscle-invasive bladder cancer: preoperative radiotherapy and cystectomy versus cystectomy alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32:331.
5. Dreicer, R, Manola, J, Roth, BJ, et al. Phase II study of cisplatin and paclitaxel in advanced carcinoma of the urothelium: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:1058.
6. Dreicer, R, Manola, J, Roth, BJ, et al. Phase III trial of methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin versus carboplatin and paclitaxel in patients with advanced carcinoma of the urothelium. *Cancer* 2004; 100:1639.
7. Geller, NL, Sternberg, CN, Penenberg, D, et al. Prognostic factors for survival of patients with advanced urothelial tumors treated with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1991; 67:1525.
8. Gitlitz, BJ, Baker, C, Chapman, Y, et al. A phase II study of gemcitabine and docetaxel therapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2003; 98:1863.
9. Grossman, HB, Natale, RB, Tangen, CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:859.
10. Hall, RR. Updated results of a randomised controlled trial of neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002; 21:178
11. Herr, HW, Bajorin, DF, Scher, HI. Neoadjuvant chemotherapy and bladder-sparing surgery for invasive bladder cancer: ten-year outcome. *J Clin Oncol* 1998; 16:1298.
12. Hussain, M, Vaishampayan, U, Du, W, et al. Combination Paclitaxel, Carboplatin, and Gemcitabine Is an Active Treatment for Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2527.
13. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jun 9. [Epub ahead of print]
14. Kachnic, LA, Kaufman, DS, Griffin, PP, et al. Bladder preservation by combined modality therapy in invasive bladder cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:1022
15. Lehmann J, Franzaring L, Thüroff J, et al. Complete long-term survival data from a trial of adjuvant chemotherapy vs control after radical cystectomy for locally advanced bladder cancer. *BJU Int* 2006;97(1):42-7.

16. LehmannJ, RetzM, WiemersC, etal. Adjuvantcisplatinplumethotrexateversusmethotrexate, vinblastine,epirubicin, andcisplatininlocallyadvancedbladdercancer: resultsofarandomized, multicenter, phaseIIItrial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005;23(22):4963-74.
17. Lehmann, J, Retz, M, Wiemers, C, etal. Adjuvantcisplatinplumethotrexateversusmethotrexate, vinblastine, epirubicin, andcisplatininlocallyadvancedbladdercancer: resultsofarandomized, multicenter, phaseIIItrial (AUO-AB 05/95). J Clin Oncol 2005; 23:4963.
18. Logothetis, CJ, Dexeus, FH, Finn, L, et al. Aprospective randomizedtrialcomparingMVACandCISCAchemotherapyforpatientswithmetastaticurotheli altumors. J Clin Oncol 1990; 8:1050
19. Mead, GM, Russell, M, Clark, P, et al. A randomized trial comparing methotrexate and vinblastine (MV) with cisplatin, methotrexate and vinblastine (CMV) in advanced transitional cell carcinoma: results and a report on prognostic factors in a Medical Research Council study. MRC Advanced Bladder Cancer Working Party. Br J Cancer 1998; 78:1067.
20. Meluch, AA, Greco, FA, Burris HA, 3rd, et al. Paclitaxel and gemcitabine chemotherapy for advanced transitional-cell carcinoma of the urothelial tract: a phase ii trial of the minnie pearl cancer research network. J Clin Oncol 2001; 19:3018.
21. Millikan, R, Dinney, C, Swanson, D, et al. Integrated therapy for locally advanced bladder cancer: final report of a randomized trial of cystectomy plus adjuvant M-VAC versus cystectomy with both preoperative and postoperative M-VAC. J Clin Oncol 2001; 19:4005.
22. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bladder.pdf
23. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2:CD005246
24. Pow-Sang, JM, Seigne, JD. Contemporary management of superficial bladder cancer. Cancer Control 2000; 7:335.
25. Rodel, C, Grabenbauer, GG, Kuhn, R, et al. Combined-modality treatment and selective organ preservation in invasive bladder cancer: long-term results. J Clin Oncol 2002; 20:3061.
26. Rosenberg, JE, Carroll, PR, Small, EJ. Update on chemotherapy for advanced bladder cancer. J Urol 2005; 174:14.
27. Ruggeri EM, Giannarelli D, Bria E, et al. Adjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder carcinoma: a pooled analysis from phase III studies. Cancer 2006;106(4):783-8.
28. Sanchez-Ortiz, RF, Huang, WC, Mick, R, Van Arsdalen, KN. AnIntervalLongerthan 12 WeeksBetweentheDiagnosisofMuscleInvasionandCystectomyisAssociatedwithWorseOutcomeinBladder Carcinoma. J Urol 2003; 169:110.
29. Schultz, P, Herr, HW, Zhang, ZF, et al. Neoadjuvant chemotherapy for invasive bladder cancer: prognostic factors for survival of patients treated with M-VAC with 5-year follow-up. J Clin Oncol 1994; 12:1394.

30. SherifA, HolmbergL, RintalaE, etal; NordicUrothelialCancerGroup. Neoadjuvantcisplatinumbasedcombinationchemotherapyinpatientswithinvasivebladdercancer: acombinedanalysisoftwoNordicstudies. Eur Urol. 2004;45(3):297-303.
31. Shipley WU, Winter KA, Kaufman DS, et al. Phase III trial of neoadjuvant chemotherapy in patients with invasive bladder cancer treated with selective bladder preservation by combined radiation therapy and chemotherapy: initial results of Radiation Therapy Oncology Group 89-03. J Clin Oncol. 1998;16(11):3576-83.
32. Sternberg CN, de Mulder PH, Schomagel JH, et al: Randomized phase III trial of high-dose-intensity methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (MVAC) chemotherapy and recombinant human granulocyte colony-stimulating factor versus classic MVAC in advanced urothelial tract tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer Protocol no. 30924. J Clin Oncol 2001;19:2638-2646.
33. Sternberg, CN, Pansadoro, V, Calabro, F, et al. Can patient selection for bladder preservation be based on response to chemotherapy? Cancer 2003; 97:1644.
34. Stockle, M, Wellek, S, Meyenburg, W, et al. Radical cystectomy with or without adjuvant polychemotherapy for non-organ-confined transitional cell carcinoma of the urinary bladder: prognostic impact of lymph node involvement. Urology 1996; 48:868.
35. Vale, C. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. Lancet 2003; 361:1927.
36. vonderMaase, H, Hansen, SW, Robeerts, JT, etal. Gemcitabineandcisplatinversusmethotrexate, vinblastine, doxorubicin, andcisplatininadvancedormetastaticbladdercancer: resultsofalarge, randomized, multinational, multicenter, phaseIIstudy. J Clin Oncol 2000; 18:3068.
37. Winqvist, E, Kirchner, TS, Segal, R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004; 171:561.
38. Winqvist, E, Kirchner, TS, Segal, R, et al. Neoadjuvant chemotherapy for transitional cell carcinoma of the bladder: a systematic review and meta-analysis. J Urol 2004; 171:561.
39. Zietman, AL, Shipley, WU, Kaufman, DS, et al. A phase I/II trial of transurethral surgery combined with concurrent cisplatin, 5-fluorouracil and twice daily radiation followed by selective bladder preservation in operable patients with muscle invading bladder cancer. J Urol 1998; 160:1673.

13. ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κακόηθες μελάνωμα είναι η κακοήθεια με τη μεγαλύτερη αύξηση συχνότητας εμφάνισης νέων περιστατικών στον ανδρικό πληθυσμό και η δεύτερη μεγαλύτερη στο γυναικείο (μετά τον καρκίνο του πνεύμονα). Κύρια θεραπεία είναι η χειρουργική αφαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και των μεταστατικών λεμφαδένων.

A. ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Ενδείξεις: Στάδια IIb, IIc και III (κατά AJCC)

1. Interferon-α

i) Υψηλές δόσεις

20x10⁶ IU/m²/μέρα iv, 5μέρες/εβδ για 4 εβδομάδες και ακολούθως

10x10⁶ U/m² sc, 3 μέρες/εβδ για 11 μήνες

ii) Μέτριες και χαμηλές δόσεις

3-10x10⁶ IU/m² sc, 3 μέρες/εβδ για 3-36 μήνες

2. Pegylated Interferon α-2b

6 μg/kg/εβδ sc x 8 εβδ, και ακολούθως 3 μg/kg/εβδ sc, για πέντε έτη.

Σημείωση 1: Η συμπληρωματική θεραπεία μπορεί να χορηγηθεί μετεγχειρητικά είτε αμέσως μετά την αφαίρεση της πρωτοπαθούς βλάβης, είτε μετάχρονα έπειτα από αφαίρεση (τοπικοπεριοχικής) υποτροπής, εφ' όσον δεν δόθηκε προηγουμένως.

Σημείωση 2: Η θετική επίπτωση της Interferon-α στο διάστημα μέχρι την υποτροπή είναι εξακριβωμένη σε πολλές μελέτες χωρίς όμως επιβεβαιωμένο όφελος στην ολική επιβίωση (αν και μετά-ανάλυση έχει δείξει όφελος και στην επιβίωση). Επιβάλλεται η προηγούμενη ενημέρωση του ασθενούς, δεδομένου ότι η μη χορήγηση συμπληρωματικής μετεγχειρητικής ανοσοθεραπείας με Interferon-α (ή η ένταξη του ασθενούς σε ερευνητικό πρωτόκολλο) μπορεί να είναι θεμιτή επιλογή.

Σημείωση 3: Η χημειοθεραπεία δεν απέδειξε όφελος σαν συμπληρωματική θεραπεία και δε συστήνεται.

Σημείωση 4: Η pegylated Interferon-α έχει δείξει ισοδυναμία με την Interferon-α.

Σημείωση 5: Με τη μελέτη της HeGOG θα μπορούσε κανείς να παραμείνει μόνο στο σκέλος των υψηλών δόσεων ενδοφλεβίως αν δεν συμφωνεί ο ασθενής ή λόγω τοξικότητας.

Β. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Ipilimumab
3mg/kg iv κάθε 3 εβδομάδες (4 κύκλοι)
2. Vemurafenib (Σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF) 960 mg po δύο φορές την ημέρα
3. DTIC
 - a. 250 mg/m²/μέρα iv για 5 μέρες ή
 - b. 1000 mg/m²/μέρα 1 κάθε 21 μέρες
 - c. 800mg/m² κάθε 15 μέρες
4. Temozolomide
200 mg/m²/μέρα po για 5 μέρες κάθε 28 μέρες
5. Interleukin-2 (υψηλές δόσεις)
720,000 IU/Kg, iv κάθε 8 ώρες, επί 14 ώσεις. Επαναλαμβάνεται σε μεσοδιαστήματα 9 ημερών (χρειάζεται εμπειρία και υποστήριξη από μονάδα εντατικής θεραπείας λόγω υψηλής τοξικότητας)
6. Πρωτόκολλα χημειο-ανοσοθεραπείας με βάση τη dacarbazine ή την temozolomide (με Cisplatin, Vinblastine με ή χωρίς Interferon-α, Interleukin-2)
7. Fotemustin (κυρίως σε ασθενείς με εγκεφαλικές μεταστάσεις)
100/m² IV μέρες 1,8,15, παύση 5 εβδομάδων και ακολούθως ανά 21 μέρες.
8. **CVD**: Cisplatin 80 mg/m², vinblastine 8 mg/m², DTIC 800mg/m² iv κάθε 21 μέρες.
9. Vindesine 2.5 mg/m² μέρα 1, IV
DTIC 300 mg/m² μέρες 1-3, IV κάθε 21 μέρες
10. Θεραπεία διάσωσης
Paclitaxel 175mg/ m²+Carboplatin AUC 5-6 IV
11. Dabrafenib 150mg δύο φορές /ημέρα (Σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF)
12. Trametinib 2mg/ημέρα (Σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF)
13. Συνδυασμός Dabrafenib 150mg δύο φορές /ημέρα + Trametinib 2mg/ημέρα (Σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF)

14. Συνδυασμός Vemurafenib 960 mg po δύο φορές την ημέρα + cobimetinib 60mg/ημέρα (Σε ασθενείς των οποίων ο όγκος παρουσιάζει μεταλλάξεις του γονιδίου BRAF)
15. Pembrolizumab 2mg/kg/3 εβδομάδες/IV
16. Nivolumab 3mg/kg/2 εβδομάδες/IV
17. Nivolumab 1mg/kg/3 εβδομάδες/IV +ipilimumab 3mg/kg /3 εβδομάδες για 4 κύκλους ακολουθούμενους από nivolumab στην ίδια δόση μέχρι πρόοδου νόσου
18. Προτροπή για εγγραφή των ασθενών σε πολυκεντρικά πρωτόκολλα.

Σημείωση 1: Για τη χορήγηση vemurafenib απαιτείται ο έλεγχος του όγκου για την ύπαρξη μεταλλάξεων B-RAF, ειδικά τη μετάλλαξη V600E (αλλά και άλλες που βρίσκουμε σε μικρότερη συχνότητα), καθότι είναι δραστικό μόνο σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Το trametinib έχει λάβει έγκριση FDA, αλλά δεν κυκλοφορεί ακόμη στην Ελλάδα. Οι συνδυασμοί dabrafenib+trametinib και vemurafenib+cobimetinib έχουν λάβει έγκριση FDA και EMA.

Σημείωση 2: Σε μεταστατικά μελανώματα σπλαγχνων, βλεννογόνων, παλαμών-πελμάτων ή αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας θα πρέπει να ελέγχεται ο όγκος για μεταλλάξεις του c-kit και σε ύπαρξή τους δικαιολογείται η χορήγηση imatinib.

Σημείωση 3: Το ipilimumab συστήνεται σε ασθενείς που έχουν προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον 3 μήνες, μόνο του, σαν 1ης γραμμής θεραπεία, σύμφωνα με απόφαση του EMA.

Σημείωση 4: Το pembrolizumab έχει λάβει έγκριση EMA, αλλά δεν κυκλοφορεί ακόμη στην Ελλάδα

Σημείωση 5: Το nivolumab έχει λάβει έγκριση από FDA μετά από ipilimumab, ενώ από EMA η έγκριση του είναι ανεξαρτήτως γραμμής θεραπείας, δεν κυκλοφορεί ακόμη στην Ελλάδα

Σημείωση 6: Ο συνδυασμός nivolumab + ipilimumab έχει λάβει έγκριση από FDA σε BRAFwild-type ασθενείς σαν 1^{ης} γραμμής θεραπεία

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Για όλα τα παρακάτω υποστηρίζεται η χρήση τους από όλες τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες:

1. **Cisplatin/Carboplatin**
2. **Vinblastine**
3. **Paclitaxel**
4. **Temozolomide**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bottomley A, Coens C, Suci S, et al. Adjuvant Therapy With Pegylated Interferon Alfa-2b Versus Observation in Resected Stage III Melanoma: A Phase III Randomized Controlled Trial of Health-Related Quality of Life and Symptoms by the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2009 May 11. [Epub ahead of print]
2. Cascinelli N, et al. Effect of long-term adjuvant therapy with interferon alpha-2a in patients with regional node metastases from cutaneous melanoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:866
3. Kirkwood JM, Manola J, Ibrahim J, Sondak V, Ernstoff MS, Rao U; Eastern Cooperative Oncology Group. A pooled analysis of eastern cooperative oncology group and intergroup trials of adjuvant high-dose interferon for melanoma. *Clin Cancer Res* 2004 ;10(5):1670-7.
4. Eggermont AM, Suci S, MacKie R, et al; EORTC Melanoma Group. Post-surgery adjuvant therapy with intermediate doses of interferon alfa 2b versus observation in patients with stage IIB/III melanoma (EORTC 18952): randomised controlled trial. *Lancet* 1;366(9492):1189-96.
5. Eggermont AM. The role interferon-alpha in malignant melanoma remains to be defined. *Eur J Cancer* 2001;37:2147
6. Kirkwood JM, Ibrahim JG, Sondak VK, et al. High-dose interferon alfa-2b significantly prolongs relapse-free and overall survival compared with the GM²-KLH/QS-21 vaccine in patients with resected stage IIB-III melanoma: results of intergroup trial E1694/S9512/C509801. *J Clin Oncol* 2001;19:2370
- 7.
8. Grob JJ, Dreno B, de la Salmonière P, et al. Randomised trial of interferon alpha-2a as adjuvant therapy in resected primary melanoma thicker than 1.5 mm without clinically detectable node metastases. French Cooperative Group on Melanoma. *Lancet* 1998;351(9120):1905-10
9. Hancock BW, et al. Adjuvant interferon in high-risk melanoma: the AIM HIGH Study—United Kingdom Coordinating Committee on Cancer Research randomized study of adjuvant low-dose extended-duration interferon alfa-2a in high-risk resected malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2004;22:53
10. Hauschild A, Gogas H, Tarhini A, et al. Practical guidelines for the management of interferon-alpha-2b side effects in patients receiving adjuvant treatment for melanoma: expert opinion. *Cancer* 2008;112(5):982-94
11. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2,621 patients. *J Clin Oncol* 2007;25(34):5426-34
12. Khayat D, Avril MF, Auclerc G. Clinical value of the nitrosourea fotemustine in disseminated malignant melanoma: overview on 1022 patients including 144 patients with cerebral metastases. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1993
13. Pehamberger H, et al. Adjuvant interferon alfa-2a treatment in resected primary stage II cutaneous melanoma. Austrian Malignant Melanoma Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1998;16:1425

14. Kleeberg UR, Brocker EB, Lejeune FJ. Adjuvant trial in melanoma patients comparing rIFN-a to rIFN-g to Iscador to a control group after curative resection of high risk primary (>3 mm) or regional lymph node metastasis (EORTC 18871). *Eur J Cancer* 1999;35[Suppl 4]:S82
15. Pectasides D, Dafni U, Bafaloukos D, et al.: Randomized phase III study of 1 month versus 1 year of adjuvant high-dose interferon alfa-2b in patients with resected high-risk melanoma. *J Clin Oncol.* 2009 Feb 20;27(6):939-44. Epub 2009 Jan 12
16. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *The New England journal of medicine.* Aug 19;363(8):711-23.
17. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, M DJ, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *The New England journal of medicine.* Jun 30;364(26):2517-26.
18. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *The New England journal of medicine.* Jun 30;364(26):2507-16.
19. Legha SS, Ring S, Bedikian A, et al. Treatment of metastatic melanoma with combined chemotherapy containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) and biotherapy using interleukin-2 and interferon-alpha. *Ann Oncol* 1996;7(8):827-35
20. Falkson CI, et al. Phase III trial of dacarbazine versus dacarbazine with interferon alpha-2b versus dacarbazine with tamoxifen versus dacarbazine with interferon alpha-2b and tamoxifen in patients with metastatic malignant melanoma: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16:1743
21. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999;17(9):2745-51
22. Del Prete SA, et al. Combination chemotherapy with cisplatin, carmustine, dacarbazine, and tamoxifen in metastatic melanoma. *Cancer Treat Rep* 1984;68:1403
23. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine, and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989;64:2024
24. Rao RD, Holtan SG, Ingle JN, et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer* 2006;106(2):375-82
25. Yamaguchi M, Harada K, Ando N, Kawamura T, Shibagaki N, Shimada S. Marked response to imatinib mesylate in metastatic acral lentiginous melanoma on the thumb. *Clin Exp Dermatol.* 2010 Jun 7.
26. Hodi FS, Friedlander P, Corless CL, Heinrich MC, Mac RS, Kruse A, Jagannathan J, Van den Abbeele AD, Velazquez EF, Demetri GD, Fisher DE: Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J Clin Oncol* 2008;26:2046-2051
27. Lutzky J, Bauer J, Bastian BC: Dose-dependent, complete response to imatinib of a metastatic mucosal melanoma with a K642E KIT mutation. *Pigment Cell Melanoma Res* 2008;21:492-493

28. Middleton MR, Grob JJ, Aaronson N, et al. Randomized phase III study of temozolomide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic malignant melanoma. *J Clin Oncol* 2000;18:158-166.
29. Bafaloukos D, et al. Temozolomide in combination with docetaxel in patients with advanced melanoma: a phase II study of the Hellenic Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2002;20:420
30. Flaherty KT, Lee SJ, Schuchter LM, et al. Final results of E2603: A double-blind, randomized phase III trial comparing carboplatin (C)/paclitaxel (P) with or without sorafenib (S) in metastatic melanoma. *J Clin Oncol (ASCO Meeting Abstracts)* 2010. 28:(suppl; abstr):8511.
31. NCCN Guidelines™ Version 3.2015 .Melanoma
32. R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim. . Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v194-v197.
33. M.Postow, J. Chesney, A. Pavlick et al. Nivolumab and Ipilimumab versus Ipilimumab in Untreated Melanoma .*N Engl J Med* 2015;372: 2006-17
34. 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.
35. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320
36. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375
37. Ribas A, Hodi FS, Kefford R, et al. Efficacy and safety of the anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in 411 patients (pts) with melanoma (MEL) (Abstract LBA9000). 2014 American Society of Clinical Oncology (ASCO) meeting
38. Duad A, Ribas A, Robert C, et al. Long-term efficacy of pembrolizumab (pembro; MK-3475) in a pooled analysis of 655 patients (pts) with advanced melanoma (MEL) enrolled in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol* 33, 2015 (suppl; abstr 9005)
39. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372:2521.

14. ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα σαρκώματα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα σπάνιων κακοήθων νεοπλασμάτων και αντιπροσωπεύουν το 1% όλων των κακοηθειών στους ενήλικες (το αντίστοιχο ποσοστό στον παιδιατρικό πληθυσμό ανέρχεται στο 15%). Τα σαρκώματα μαλακών μορίων είναι συχνότερα από τα σαρκώματα οστών, με αναλογία 4 προς 1. Λόγω της σπανιότητας και της ετερογένειας των σαρκωμάτων, συστήνεται η αντιμετώπισή τους σε εξειδικευμένα κέντρα από ομάδες έμπειρων παθολογοανατόμων, χειρουργών σαρκωμάτων, ακτινοθεραπευτών και παθολόγων ογκολόγων, οι οποίοι θα πρέπει να καταρτίζουν το θεραπευτικό πλάνο εξαρχής από κοινού.

A. ΓΕΝΙΚΑ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το όφελος της χορήγησης συμπληρωματικής χημειοθεραπείας στα σαρκώματα μαλακών μορίων παραμένει υπό αμφισβήτηση και είναι μικρό σε κάθε περίπτωση (έως 5% απόλυτο όφελος στην ολική επιβίωση στα 5 έως 10 έτη). Συστήνεται η εξατομίκευση της θεραπευτικής απόφασης λαμβάνοντας υπόψη την κατάσταση ικανότητας και ηλικία του/της ασθενούς, τυχόν συνοδά νοσήματα και τα χαρακτηριστικά του όγκου (εντόπιση, μέγεθος, ιστολογικός τύπος και βαθμός διαφοροποίησης). Παράδειγμα ασθενούς υποψήφιου για συμπληρωματική ΧΜΘ είναι το εξής: νέος/νέα ασθενής, σε καλή γενική κατάσταση, χωρίς συνοδά προβλήματα υγείας, με ευμέγεθες (>5 εκατοστά), υψηλής κακοήθειας συνοβιακό σάρκωμα ή μυξοειδές λιποσάρκωμα εντοπιζόμενο σε άκρο. Στη λήψη απόφασης για χορήγηση συμπληρωματικής ΧΜΘ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και οι απώτερες τοξικότητες αυτής, όπως για παράδειγμα: στειρότητα, καρδιομυοπάθεια, νεφρική βλάβη και μετάχρονες νεοπλασίες.

Προτεινόμενο ΧΜΘ σχήμα:

Doxorubicin 25 mg/m² IV (ημέρες 1-3) ή Epirubicin 75 mg/m² IV (ημέρα 1) και

Ifosfamide 3g/m²/H IV (ημέρες 1-3), μαζί με Mesna σε δόση από 60% έως ισοδύναμη ifosfamide

Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες για 4-6 κύκλους.

Σημείωση 1: Η δοσολογία του Mesna είναι ίση με το 60% της δόσης της ifosfamide σε 3 διαιρεμένες δόσεις: 0, 4 και 8 ώρες μετά την έναρξη της ifosfamide.

Σημείωση 2: Η συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται, για τον έλεγχο της τοπικής νόσου, σε ασθενείς με καλής διαφοροποίησης σαρκώματα και ελεύθερα χειρουργικά όρια <1 εκατοστό (ειδικά όταν πρόκειται για όγκο μεγέθους >5 εκατοστών), όπως και στους

περισσότερους ασθενείς με μετρίου ή φτωχής διαφοροποίησης σαρκώματα των άκρων, ειδικά στις περιπτώσεις όγκων >5 εκατοστά.

Σημείωση 3: Προεγχειρητική χημειοθεραπεία (με το σχήμα που αναφέρθηκε) ή/και ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται σε δύσκολα εξαιρέσιμα σαρκώματα, για παράδειγμα όταν πρόκειται για μεγάλους όγκους και επιθυμείται η διάσωση του άκρου.

Σημείωση 4: Σε ορισμένες περιπτώσεις σαρκωμάτων των άκρων, προς αποφυγή ακρωτηριασμού, έχει θέση και η τοπικο-περιοχική ΧΜΘ (ILP), η οποία θα πρέπει να διενεργείται σε αναγνωρισμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Η ένδειξη θα πρέπει να τίθεται από ογκολογικό συμβούλιο και ακολούθως ο ασθενής να παραπέμπεται στο ανάλογο κέντρο στην Ελλάδα ή στο εξωτερικό.

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Doxorubicin 25 mg/m² IV (ημέρες 1-3) ή Epirubicin 75 mg/m² IV (ημέρα 1) και Ifosfamide 3gr/m²/H IV (ημέρες 1-3), μαζί με Mesna σε δόση από 60%- 100% της ifosfamide
 Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF.
 Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση: Πρόκειται για τον συνδυασμό που χρησιμοποιείται συνήθως στην 1η γραμμή. Η μονοθεραπεία με ανθρακυκλίνη ή ifosfamide μπορεί να προτιμηθεί έναντι των συνδυασμών σε περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της μεταστατικής νόσου (π.χ. δεν υπάρχει νόσος απειλητική για τη ζωή, ταχέως εξελισσόμενη ή εκτεταμένη σπλαχνική νόσος ή συμπτώματα από τη νόσο).

2. Trabectedin 1.5 mg/m² IV, σε 24ωρη χορήγηση από κεντρικό καθετήρα, κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση: Το Trabectedin (Yondelis®) έχει ένδειξη να χορηγείται μετά από αποτυχία ανθρακυκλίνης και ifosfamide ή δυσανεξία σε αυτά.

3. Pazopanib 800 mg άπαξ ημερησίως. Έχει λάβει έγκριση για τη θεραπεία σαρκωμάτων μαλακών μορίων, εκτός λιποσαρκωμάτων και GIST, σε ασθενείς που παρουσιάζουν πρόοδο νόσου σε σχήμα που περιείχε ανθρακυκλίνη ή δεν είναι ικανοί να λάβουν χημειοθεραπεία.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΙ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

1. Gemcitabine 900 mg/m² IV (ημέρες 1, 8) με ή χωρίς

Docetaxel 100 mg/m² IV (ημέρα 8)

Συστήνεται υποστήριξη με G-CSF τις ημέρες 9-15 στον συνδυασμό.

Το σχήμα επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

Σημείωση: Το σχήμα αυτό συστήνεται ως θεραπεία 1ης-2ης γραμμής στο λειομυοσάρκωμα (ιδιαίτερα της μήτρας), αλλά και στα υπόλοιπα σαρκώματα.

2. Cyclophosphamide 500 mg/m² IV (ημέρα 1) και

Vincristine 1.5 mg/m² IV (μέγιστη δόση 2 mg), (ημέρες 1 και 5) και

Doxorubicin 50 mg/m² IV (ημέρα 1) και

Dacarbazine 400 mg/m² IV (ημέρες 1-3)

Το σχήμα (γνωστό ως CyVADIC) είναι κλασικός συνδυασμός και επαναλαμβάνεται κάθε 21 ημέρες.

3. Paclitaxel 80 mg/m² IV (ημέρες 1, 8, 15) κάθε 28 ημέρες.

4. PegylatedLiposomalDoxorubicin (Caelyx®) 40 mg/m² IV κάθε 28 ημέρες.

Σημείωση: Η θεραπεία με paclitaxel και pegylated liposomal doxorubicin χρησιμοποιείται στα αγγειοσαρκώματα ως εναλλακτικό σχήμα 1ης γραμμής ή ως σχήμα 2ης γραμμής, καθώς και ως θεραπεία 1ης γραμμής στο σάρκωμα Kaposi. Η pegylated liposomal doxorubicin μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά σε ασθενείς με σάρκωμα για τους οποίους αντενδεικνύεται η χορήγηση ανθρακυκλινών.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Στα σαρκώματα είναι δύσκολο ή πρακτικά αδύνατο να διεξαχθούν κλινικές δοκιμές φάσης III και να εξαχθούν κατευθυντήριες οδηγίες με επίπεδο τεκμηρίωσης I, καθώς πρόκειται για σπάνια νεοπλάσματα με μεγάλη ετερογένεια. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις η χρήση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων (π.χ. docetaxel, gemcitabine, paclitaxel, pegylated liposomal doxorubicin, vinorelbine) στηρίζεται είτε σε μελέτες φάσης II είτε σε κατευθυντήριες γραμμές

που προκύπτουν από συγκερασμό απόψεων ειδικών (consensus). Συστήνεται, ιδιαίτερα σε είδη σαρκωμάτων που είναι σπάνια και απαντώνται σε νεαρές ηλικίες, να καταβάλλεται προσπάθεια ώστε να εξετάζεται κάθε περίπτωση ξεχωριστά. Σχετικά παραδείγματα αποτελούν τα εξής:

- Solitary Fibrous Tumor/Hemangiopericytoma (αναφορές για δραστικότητα του sunitinib και του συνδυασμού temozolomide/bevacizumab),
- Angiosarcoma (vinorelbine, sorafenib, sunitinib, bevacizumab),
- Pigmented Villonodular Synovitis/Tenosynovial Giant Cell Tumor (PVNS/TGCT) (imatinib),
- alveolar soft part sarcoma (sunitinib), clear cell sarcoma (sunitinib),
- PEComa/RecurrentAngiomyolipoma/Lymphangioliomyomatosis (sirolimus/everolimus)
- chordoma (imatinib, sunitinib, erlotinib, erlotinib/cetuximab, imatinib/cisplatin, imatinib/sirolimus).

B. ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ

Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ραβδομυοσάρκωμα διακρίνονται ανάλογα με το στάδιο, την εντόπιση, το μέγεθος του όγκου, την ηλικία, την ιστολογική κατάταξη και την παρουσία ή όχι λεμφαδενικών ή απομακρυσμένων μεταστάσεων στις εξής προγνωστικές ομάδες: Εξαιρετικής πρόγνωσης, Πολύ καλής πρόγνωσης, Καλής πρόγνωσης και Πτωχής πρόγνωσης.

Οι ασθενείς κάθε προγνωστικής ομάδας αντιμετωπίζονται με το ανάλογο χημειοθεραπευτικό σχήμα. Οι ασθενείς συστήνεται να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα.

1. Στην ομάδα *εξαιρετικής πρόγνωσης* χορηγείται το σχήμα VA για ένα έτος:

Vincristine 1.5 mg/m² IV (μέγιστη δόση 2mg), εβδομαδιαία, τις εξής εβδομάδες 0-8, 12-20, 24-32 και 36-44

Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-45

2. Στην ομάδα *πολύ καλής πρόγνωσης* χορηγείται το σχήμα VAC για ένα έτος:

Vincristine 1.5 mg/m² IV (μέγιστη δόση 2mg), εβδομαδιαία, τις εβδομάδες 0-8, 12-20, 24-32 και 36-44

Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-45

Cyclophosphamide 1200 mg/m² IV (μαζί με Mesna και G-CSF), κάθε 3 εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-42

Σημείωση: *όχι χημειοθεραπεία την εβδομάδα 21, ενώ κατά τις εβδομάδες 33 και 45 χορηγείται μόνο Actinomycin-D. Επίσης, θα πρέπει να παραλείπονται κάποιες δόσεις Actinomycin-D στους ασθενείς που ξεκινούν ΑΚΘ.*

3. Στην ομάδα καλής πρόγνωσης χορηγείται το σχήμα VAC για ένα έτος:

Vincristine 1.5 mg/m² IV (μέγιστη δόση 2mg), ανά εβδομάδα, τις εβδομάδες 0-13, 16, 19-25, 28, 31-37 και 40

Actinomycin-D 0.045 mg/Kg IV (μέγιστη δόση 2.5mg) κάθε τρεις εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-40

Cyclophosphamide 1200 mg/m² IV (μαζί με Mesna και G-CSF), κάθε 3 εβδομάδες, τις εβδομάδες 0-40

Σημείωση: *θα πρέπει να παραλείπονται κάποιες δόσεις Actinomycin-D στους ασθενείς που ξεκινούν ΑΚΘ.*

Στους ενήλικες ασθενείς μπορεί να χορηγηθεί ο συνδυασμός Cisplatin+Adriamycin.

4. Οι ασθενείς πτωχής πρόγνωσης είναι προτιμότερο να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με πειραματικά πρωτόκολλα θεραπείας, καθώς έχουν πολύ κακή πρόγνωση με τα συμβατικά σχήματα. Μερικοί ασθενείς πτωχής πρόγνωσης (εξαρχής μεταστατική νόσος) έχουν ωστόσο καλύτερη πορεία. Έτσι, ασθενείς ηλικίας 1-10 ετών με εμβρυϊκό ραβδομυοσάρκωμα, απουσία οστικής ή οστεομυελικής νόσου και παρουσία λιγότερων από 2 μεταστατικών εστιών μπορούν να αντιμετωπισθούν με συμβατικά σχήματα, όπως το VAC.

5. Σε πρόοδο νόσου χρησιμοποιούνται οι συνδυασμοί:

- Topotecan 0.75mg/m²/ D (Ημέρες 1-5) + cyclophosphamide 250mg/m²/D (Ημέρες 1-5) ανά 21 ημέρες
- Irinotecan 50mg/m²/D (Ημέρες 1-5) + vincristine 1.5mg/m²/ H 1 και 8, κάθε 28 ημέρες

Γ. ΣΤΡΩΜΑΤΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ ΤΟΥ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ (GIST)

Οι στρωματικοί όγκοι του γαστρεντερικού αποτελούν μια ιδιαίτερη ομάδα σαρκωμάτων που εκφράζουν στην συντριπτική πλειοψηφία τον υποδοχέα c-kit (CD117). Χαρακτηριστική είναι η απουσία ευαισθησίας τους στη χημειοθεραπεία. Η εισαγωγή της στοχεύουσας θεραπείας με imatinib έχει αλλάξει τη φυσική ιστορία της νόσου των ασθενών με GIST.

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Πρόσφατα αποδείχθηκε ότι η συμπληρωματική θεραπεία με imatinib για 3 έτη βελτιώνει το διάστημα ελεύθερο υποτροπής και την ολική επιβίωση ασθενών με GIST που έχουν νόσο σημαντικού κινδύνου υποτροπής. Καθώς δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες σχετικά με τα προγνωστικά χαρακτηριστικά των ασθενών που θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματική θεραπεία, η ερμηνεία του «σημαντικού κινδύνου υποτροπής» θα πρέπει να γίνεται ανά περίπτωση.

Imatinib 400 mg άπαξ ημερησίως επί 3 έτη, PO.

ΠΡΟΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Οριακά εξαιρέσιμοι ή ανεγχείρητοι όγκοι (μη μεταστατική νόσος) μπορούν να αντιμετωπισθούν αρχικά με χορήγηση imatinib, με σκοπό τη χειρουργική αφαίρεση της νόσου σε ύστερο χρόνο. Οι ασθενείς συστήνεται να αντιμετωπίζονται σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία.

ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. Imatinib 400 mg PO ημερησίως μέχρι την υποτροπή

Σημείωση 1: Ασθενείς που υποτροπιάζουν υπό imatinib 400mg ημερησίως μπορούν να αντιμετωπισθούν με αύξηση της δόσης στα 800 mg ημερησίως, εφόσον είχαν καλή ανοχή στην δόση των 400mg ημερησίως.

Σημείωση 2: Η χορήγηση imatinib σε δόση 800 mg εξ αρχής συστήνεται στους ασθενείς με μετάλλαξη στο εξόνιο 9 του γονιδίου KIT.

2. Sunitinib 50 mg ημερησίως PO, σε κύκλους 6 εβδομάδων (χορήγηση φαρμάκου για 4 εβδομάδες ακολουθούμενη από διάλειμμα 2 εβδομάδων), μέχρι την υποτροπή. Επίσης, η συνεχής χορήγηση sunitinib 37.5 mg ημερησίως PO φαίνεται πως είναι το ίδιο αποτελεσματική και ασφαλής.

Σημείωση: Η αγωγή με sunitinib ενδείκνυται μόνο για ασθενείς με GIST που υποτροπίασαν υπό imatinib ή εμφάνισαν δυσανοχή στη θεραπεία.

3. Regorafenib, 160mg 3 weeks on/ one week off, μετά αποτυχία σε imatinib και sunitinib.

Δ. ΠΡΟΕΧΟΝ ΔΕΡΜΑΤΟΪΝΟΣΑΡΚΩΜΑ

Η χορήγηση imatinib έχει ένδειξη σε ασθενείς με ανεγχείρητο, υποτροπιάζον ή/και μεταστατικό προέχον δερματοΐνοσάρκωμα. Η δόση είναι 800mg ημερησίως.

Ε. ΔΕΣΜΟΕΙΔΗΣ ΟΓΚΟΣ (ΙΝΩΜΑΤΩΣΗ)

Η συστηματική θεραπεία συστήνεται για τους/τις ασθενείς με ανεγχείρητους όγκους ή στις περιπτώσεις όπου η χειρουργική εκτομή προβλέπεται ότι θα προκαλέσει μη αποδεκτή νοσηρότητα. Η επιλογή της θεραπείας γίνεται πάντοτε ανά περίπτωση και οι ασθενείς συστήνεται να παραπέμπονται για αντιμετώπιση σε εξειδικευμένα κέντρα με αντίστοιχη εμπειρία. Οι συστηματικές θεραπείες διακρίνονται στις κλασικές ΧΜΘ και σε λιγότερο τοξικές θεραπείες.

Στις περιπτώσεις όπου δεν απαιτείται άμεση ανταπόκριση της νόσου, προτιμώνται μη τοξικές θεραπείες, όπως αντι-οιστρογόνα (tamoxifen, toremifen) ή αναστολείς αρωματάσης, μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου (π.χ. celecoxib, sulindac), αναστολέων τυροσινικής κινάσης (imatinib, sorafenib). Επί αποτυχίας των ανωτέρω ή εφόσον απαιτείται άμεση ανταπόκριση, συστήνεται η χορήγηση ΧΜΘ. Σχήματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι: doxorubicin με ή χωρίς dacarbazine, εβδομαδιαία μετρονομική δόση methotrexate μαζί με vinblastine, χαμηλή δόση interferon, pegylated liposomal doxorubicin, vinorelbine.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft tissue sarcoma in adults. Sarcoma Meta-analysis Collaboration (SMAC). *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;
2. Antman K, et al. An intergroup phase III randomized study of doxorubicin and dacarbazine with or without ifosfamide and mesna in advanced soft tissue and bone sarcomas. *J Clin Oncol* 1993; 11:1276.
3. Athanasou N, et al. Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v204–v213, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq223.
4. Azzarelli A, et al. Low-dose chemotherapy with methotrexate and vinblastine for patients with advanced aggressive fibromatosis. *Cancer*. 2001;92(5):1259-1264
5. Benson JR, et al. Management of desmoid tumours including a case report of toremifene. *Ann Oncol*. 1994 Feb;5(2):173-7.
6. Bissler JJ, et al. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):140.
7. Blanke CD, et al. Phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing the kit receptor tyrosine kinase: S0033. *J Clin Oncol*. 2008;26(4):626.
8. Blay JY, et al. Complete response to imatinib in relapsing pigmented villonodular synovitis/tenosynovial giant cell tumor (PVNS/TGCT). *Ann Oncol*. 2008;19(4):821.
9. Blay JY and Le Cesne A. Adjuvant chemotherapy in localized soft tissue sarcomas: still not proven. *Oncologist*. 2009;14(10):1013
10. Bramwell VH, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for the palliative treatment of adult patients with locally advanced or metastatic soft tissue sarcoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; :CD003293.
11. Campbell NP, et al. Final results of a University of Chicago phase II consortium trial of sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM)- and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl 4; abstr 4)
12. Casali PG and Blay JY. Soft tissue sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v198–v203, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq209
13. Casali PG, et al. Adding cisplatin (CDDP) to imatinib (IM) reestablishes tumor response following secondary resistance to IM in advanced chordoma. 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part 1. *J Clin Oncol*. 2007 Jun 20;25 (18S): Abstract #10038.
14. Casali PG, et al. Imatinib mesylate in chordoma. *Cancer*. 2004 Nov 1;101(9):2086-97.
15. Chao AS, et al. Successful treatment of recurrent pelvic desmoid tumour with tamoxifen: case report. *Hum Reprod*. 2000 Feb;15(2):311-3.
16. Chugh R, et al. Efficacy of imatinib in aggressive fibromatosis: Results of a phase II multicenter Sarcoma Alliance for Research through Collaboration (SARC) trial. *Clin Cancer Res*. 2010 Oct 1;16(19):4884-91.
17. Crist WM, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *J Clin Oncol* 2001; 19:3091.
18. Dagher R, et al. Approval Summary: Imatinib Mesylate in the Treatment of Metastatic and/or Unresectable Malignant Gastrointestinal Stromal Tumors. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3034
19. de Camargo VP, et al. Clinical outcomes of systemic therapy for patients with deep fibromatosis (desmoid tumor). *Cancer*. 2010 May 1;116(9):2258-65.
20. De Yao JT, et al. Scalp Angiosarcoma Remission with Bevacizumab and Radiotherapy without Surgery: A Case Report and Review of the Literature. *Sarcoma*. 2011

21. DeLaney TF, et al. Neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy for large extremity soft-tissue sarcomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56:1117.
22. Dematteo RP, et al. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9669):1097.
23. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;368(9544):1329.
24. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4188.
25. Dileo P, et al. Gemcitabine and vinorelbine combination chemotherapy for patients with advanced soft tissue sarcomas: results of a phase II trial. *Cancer*. 2007;109:1863-1869.
26. Edmonson JH, et al. Randomized comparison of doxorubicin alone versus ifosfamide plus doxorubicin or mitomycin, doxorubicin, and cisplatin against advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol*. 1993 Jul;11(7):1269-75.
27. Eilber FC, et al. The impact of chemotherapy on the survival of patients with high-grade primary extremity liposarcoma. *Ann Surg* 2004; 240:686.
28. Eiling S, et al. Complete remission of radioresistant cutaneous angiosarcoma of the scalp by systemic treatment with liposomal doxorubicin *Br J Dermatol* 2002;147:150-153
29. Fata F, et al. Paclitaxel in the treatment of patients with angiosarcoma of the scalp or face. *Cancer* 1999; 86:2034.
30. Ferrari A, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98:571.
31. Fiore M, et al. Desmoid-Type Fibromatosis: A Front-Line Conservative Approach to Select Patients for Surgical Treatment. *Ann Surg Oncol* (2009) 16:2587-2593
32. Frustaci S, et al. Adjuvant chemotherapy for adult soft tissue sarcomas of the extremities and girdles: results of the Italian randomized cooperative trial. *J Clin Oncol* 2001; 19:1238
33. George S, et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. *Eur J Cancer*. 2009;45(11):1959.
34. George S, et al. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3154-60
35. Gill PS, et al. Paclitaxel is safe and effective in the treatment of advanced AIDS-related Kaposi's sarcoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:1876
36. Grobmyer SR, et al. Neo-adjuvant chemotherapy for primary high-grade extremity soft tissue sarcoma. *Ann Oncol*. 2004 Nov;15(11):1667-72.
37. Hansmann A, et al. High-dose tamoxifen and sulindac as first-line treatment for desmoid tumors. *Cancer*. 2004 Feb 1;100(3):612-20.
38. Heinrich MC, et al. Correlation of kinase genotype and clinical outcome in the North American Intergroup Phase III Trial of imatinib mesylate for treatment of advanced gastrointestinal stromal tumor: CALGB 150105 Study by Cancer and Leukemia Group B and Southwest Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5360.
39. Hensley ML, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2824.
40. Hoffman HT, et al. Update in management of head and neck sarcoma. *Curr Opin Oncol* 2004; 16:333.

41. Jemal A, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54:8.
42. Joensuu H, et al. Twelve versus 36 months of adjuvant imatinib as treatment of operable GIST with a high risk of recurrence: Final results of a randomized trial (SSGXVIII/AIO) (abstract LBA1). *J Clin Oncol* 2011; 29:18s:775s
43. Judson I, et al. Randomised phase II trial of pegylated liposomal doxorubicin (DOXIL/CAELYX) versus doxorubicin in the treatment of advanced or metastatic soft tissue sarcoma: a study by the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *Eur J Cancer*. 2001;37(7):870.
44. Karakousis CP, et al. Resectability and survival in retroperitoneal sarcomas. *Ann Surg Oncol* 1996; 3:150.
45. Keohan ML and Taub, RN. Chemotherapy for advanced sarcoma: Therapeutic decisions and modalities. *Semin Oncol* 1997; 24:572.
46. Kindler HL, et al. Sorafenib (SOR) in patients (pts) with imatinib (IM) and sunitinib (SU)-resistant (RES) gastrointestinal stromal tumors (GIST): Final results of a University of Chicago Phase II Consortium trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 10009)
47. Lans TE, et al. Isolated limb perfusions with tumor necrosis factor and melphalan for locally recurrent soft tissue sarcoma in previously irradiated limbs. *Ann Surg Oncol* 2005; 12:406.
48. Le Cesne A, et al. Phase II Study of ET-743 in Advanced Soft Tissue Sarcomas: A European Organisation for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:576.
49. Leithner A, et al. Treatment of extra-abdominal desmoid tumors with interferon-alpha with or without tretinoin. *J Surg Oncol*. 2000 Jan;73(1):21-5.
50. Leu KM, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004;22(9):1706-1712
51. Little DJ, et al. Adult rhabdomyosarcoma: outcome following multimodality treatment. *Cancer* 2002; 95:377.
52. Maki RG, et al. Phase II study of sorafenib in patients with metastatic or recurrent sarcomas. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 1;27(19):3133-40.
53. Maki RG, et al. Differential sensitivity to imatinib of 2 patients with metastatic sarcoma arising from dermatofibrosarcoma protuberans. *Int J Cancer* 2002; 100:623.
54. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/sarcoma.pdf
55. Palumbo R, et al. Dose-intensive first-line chemotherapy with epirubicin and continuous infusion ifosfamide in adult patients with advanced soft tissue sarcomas: a phase II study. *Eur J Cancer* 1999; 35:66.
56. Park MS, et al. Activity of temozolomide and bevacizumab in the treatment of locally advanced, recurrent, and metastatic hemangiopericytoma and malignant solitary fibrous tumor. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4939-47
57. Park SH, et al. Sorafenib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumors who failed two or more prior tyrosine kinase inhibitors: a phase II study of Korean gastrointestinal stromal tumors study group. *Invest New Drugs*. 2012 Jan 25.
58. Penel N, et al. Imatinib for progressive and recurrent aggressive fibromatosis (desmoid tumors): an FNCLCC/French Sarcoma Group phase II trial with a long-term follow-up. *Annals of Oncology Advance Access published July 9, 2010*
59. Penel N, et al. Phase II trial of weekly paclitaxel for unresectable angiosarcoma: the ANGIOTAX Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(32):5269.

60. Pervaiz N, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer*. 2008;113(3):573.
61. Pisters PW and O'Sullivan B. Retroperitoneal sarcomas: combined modality treatment approaches. *Curr Opin Oncol* 2002; 14:400.
62. Raney RB, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2011 Apr 1;29(10):1312-8. Epub 2011 Feb 28.
63. Raut CP, et al. Surgical management of advanced gastrointestinal stromal tumors after treatment with targeted systemic therapy using kinase inhibitors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2325
64. Ray-Coquard I, et al. Sorafenib for Patients with Advanced Angiosarcoma: A Phase II Trial from the French Sarcoma Group (GSF/GETO). *Oncologist*. 2012 Jan 27
65. Rosenberg SA, et al. The treatment of soft-tissue sarcomas of the extremities: prospective randomized evaluations of (1) limb-sparing surgery plus radiation therapy compared with amputation and (2) the role of adjuvant chemotherapy. *Ann Surg* 1982; 196:305
66. Rutkowski P, et al. Imatinib Mesylate in Advanced Dermatofibrosarcoma Protuberans: Pooled Analysis of Two Phase II Clinical Trials. *J Clin Oncol* 28:1772-1779,2010.
67. Santoro A, et al. Doxorubicin versus CYVADIC versus doxorubicin plus ifosfamide in first-line treatment of advanced soft tissue sarcomas: a randomized study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(7):1537
68. Sawaki A, et al. Phase 2 study of nilotinib as third-line therapy for patients with gastrointestinal stromal tumor. *Cancer*. 2011
69. Schlemmer M, et al. Paclitaxel in patients with advanced angiosarcomas of soft tissue: a retrospective study of the EORTC soft tissue and bone sarcoma group. *Eur J Cancer*. 2008;44(16):2433.
70. Seiter K, et al. Successful treatment of a desmoid tumor with doxorubicin. *Cancer*. 1993 Apr 1;71(7):2242-4.
71. Siegel R, et al. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012 Jan-Feb;62(1):10-29
72. Siehl JM, et al. Ifosfamide/liposomal daunorubicin is a well tolerated and active first-line chemotherapy regimen in advanced soft tissue sarcoma. *Cancer* 2005; 104:611.
73. Singhal N, et al. Response to erlotinib in a patient with treatment refractory chordoma. *Anticancer Drugs*. 2009 Nov;20(10):953-5.
74. Skubitz KM and Haddad PA. Paclitaxel and pegylated-liposomal doxorubicin are both active in angiosarcoma. *Cancer*. 2005;104(2):361.
75. Stacchiotti S, et al. Response to imatinib plus sirolimus in advanced chordoma. *Ann Oncol*. 2009 Nov;20(11):1886-94.
76. Stacchiotti S, et al. Sunitinib malate and figitumumab in solitary fibrous tumor: patterns and molecular bases of tumor response. *Mol Cancer Ther*. 2010;9(5):1286.
77. Stacchiotti S, et al. Tumor response to sunitinib malate observed in clear-cell sarcoma. *Ann Oncol*. 2010;21(5):1130.
78. Stewart S, et al. Randomized comparative trial of pegylated liposomal doxorubicin versus bleomycin and vincristine in the treatment of AIDS-related KS. International Pegylated Liposomal Doxorubicin Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16:683

79. Van Der Graaf WT, et al. PALETTE: A randomized, double-blind, phase III trial of pazopanib versus placebo in patients (pts) with soft-tissue sarcoma (STS) whose disease has progressed during or following prior chemotherapy—An EORTC STBSG Global Network Study (EORTC 62072) (abstract 10002). *J Clin Oncol* 2011; 29:605s
80. Van Glabbeke M, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens. A European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:150.
81. van Oosterom AT, et al. Results of randomised studies of the EORTC Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (STBSG) with two different ifosfamide regimens in first- and second-line chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma patients. *Eur J Cancer*. 2002;38(18):2397.
82. Wagner AJ, et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol*. 2010;28(5):835.
83. Walterhouse D, et al. Shorter duration therapy that includes vincristine (V), dactinomycin (A), and lower doses of cyclophosphamide (C) with or without radiation therapy for patients with newly diagnosed low-risk embryonal rhabdomyosarcoma (ERMS): A report from the Children's Oncology Group (COG). *J Clin Oncol* 2011; 29:5895 (abstract 9516).
84. Worden FP, et al. Randomized phase II evaluation of 6 g/m² of ifosfamide plus doxorubicin and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) compared with 12 g/m² of ifosfamide plus doxorubicin and G-CSF in the treatment of poor-prognosis soft tissue sarcoma. *J Clin Oncol* 2005; 23:105.
85. Yovine A, et al. Phase II Study of Ecteinascidin-743 in Advanced Pretreated Soft Tissue Sarcoma Patients. *J Clin Oncol* 2004; 22:890.
86. Demetri G, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):295-302

15. ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οστεοσάρκωμα αποτελεί το συχνότερο οστικό όγκο, αν και η ετήσια επίπτωση του είναι μόλις 5/1.000.000 κατοίκους. Η συχνότητα του είναι μεγαλύτερη κατά την εφηβεία και σε άτομα πάνω των 60 ετών. Η σύγχρονη χειρουργική αντιμετώπιση αυτών των όγκων επιτυγχάνει την αποφυγή του ακρωτηριασμού στο 80% των περιπτώσεων. Η προσθήκη της χημειοθεραπείας αύξησε το ποσοστό της ίασης των ασθενών που πάσχουν από οστεοσάρκωμα από 20% σε 60%. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών των όγκων αποτελεί η αντιμετώπιση των ασθενών από κέντρα αναφοράς με εμπειρία στα οστικά σαρκώματα.

A. ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

1. Cisplatin 100mg/m², IV + Doxorubicin 75mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες

Σημείωση: Χορηγούνται 3 κύκλοι προεγχειρητικά και 3 μετεγχειρητικά (προτιμάται λόγω πρακτικών πλεονεκτημάτων και δυνατότητας προγνωστικών πληροφοριών ανάλογα με την έκταση της ιστολογικής απάντησης) είτε 6 κύκλοι μετεγχειρητικά

2. Σχήμα API-AI

Adriamycin 75mg/m²IV + Cisplatin 75 mg/m²IV + Ifosfamide 1,5g/m²/dIVD1-3

Εναλλασσόμενο ανά 15 ημέρες με AI, παραλείποντας την Ifosfamide, με κάλυψη με G-CSF, χαρακτηρίζει έναν κύκλο. Χορηγούνται 2-3 κύκλοι, χειρουργείο και ολοκλήρωση ΧΜΘ ανάλογα με την απάντηση στη ΧΜΘ.

3. T-10^A

- Methotrexate 12 g/m², IV
- Leucovorine 15 mg κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, IV /εβδομάδες: 0,1,5,6,13,14,18,19,23,24,37,38 ή glucarpidase σε ασθενείς με καθυστερημένη κάθαρση κρεατινίνης λόγω διαταραγμένης νεφρικής λειτουργίας (50Units/kg IV bolus άπαξ)

Εγχείρηση τη 10^η εβδομάδα

- Doxorubicin 37,5 mg/m² x 2 ημέρες, IV
- Cisplatin 60 mg/m² x 2 ημέρες, IV / εβδομάδες: 2,7,25,28
- Doxorubicin 30 mg/m² x 3 ημέρες, IV

Εβδομάδα: 20

- Cyclophosphamide 600 mg/m² x 3 ημέρες, IV
- Bleomycin 15 mg/m² x 3 ημέρες, IV
- Actinomycin-D 0,6 mg/m² x 3 ημέρες, IV / εβδομάδες: 15,31,34,39,42

4. T-10B:

- Methotrexate 12 g/m², IV
- Leucovorin 15 mg, κάθε 6 ώρες για 10 δόσεις, IV / εβδομάδες: 3,4,8,9,13,14,18,19,23,24,37,38
- Doxorubicin 37,5 mg/m² x 2 ημέρες, IV
- Cisplatin 60 mg/m² x 2 ημέρες, IV / εβδομάδες: 5,10,25,28
- Doxorubicin 30 mg/m² x 3 ημέρες, IV / εβδομάδα: 20
- Cyclophosphamide 600 mg/m² x 3 ημέρες, IV
- Bleomycin 15 mg/m² x 3 ημέρες, IV
- Actinomycin-D 0,6 mg/m² x 3 ημέρες, IV
- εβδομάδες: 15,31,34,39,42

Σημείωση 1: Τα χαμηλής κακοήθειας επιφανειακά οστεοσαρκώματα και κυρίως τα παραοστικά μπορούν να αντιμετωπιστούν μόνο με εγχείρηση.

Σημείωση 2: Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο επί μη πλήρους χειρουργικής εξαίρεσης και ανάλογα με τηνεντόπιση.

Σημείωση 3: Επί μη καλής απάντησης στην προεγχειρητική χημειοθεραπεία (κάτω από 90% νέκρωση) χρησιμοποιούνται εναλλακτικά σχήματα με χρήση άλλων παραγόντων (Ifosfamide/Etoposide).

Σημείωση 4: Ασθενείς με 1-2 εξαιρέσιμες πνευμονικές μεταστάσεις, θα πρέπει να χειρουργούνται μετά τη χημειοθεραπεία εφόσον οι μεταστάσεις είτε εμφανίσθηκαν εξαρχής είτε αναπτύχθηκαν τουλάχιστον ένα χρόνο μετά το τέλος της θεραπείας.

Σημείωση 5: Η προσθήκη του ανοσοτροποποιητικού παράγοντα mifamurtide στην μετεγχειρητική χημειοθεραπεία συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική αύξηση της ολικής επιβίωσης και τάση για αύξηση της επιβίωσης ελεύθερης νόσου σε τυχαιοποιημένη μελέτη (35). Έχει εγκριθεί σε συνδυασμό με τα καθιερωμένα σχήματα για τη θεραπεία υψηλού βαθμού κακοήθειας, χειρουργήσιμου, μη μεταστατικού οστεοσαρκώματος, μετά από μακροσκοπική πλήρη χειρουργική εκτομή, σε άτομα ηλικίας 2-30 ετών.

Β. ΥΠΟΤΡΟΠΗ (ΤΟΠΙΚΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ)

Στην υποτροπή ενδείκνυται η χημειοθεραπεία και η αφαίρεση (αν αυτό είναι δυνατό) της τοπικής νόσου ή των πνευμονικών μεταστάσεων (βλ. σημείωση 4 στην προηγούμενη ενότητα).

Στους ασθενείς που έχουν ήδη πάρει θεραπεία με τα σχήματα υψηλής δόσης μεθοτρεξάτης χρησιμοποιείται ο συνδυασμός Ifosfamide /Etoposide με ή χωρίς Carboplatin

Ifosfamide 1800 mg/m², ημέρες 1-5, IV + Mesna 2880 mg/m², ημέρες 1-5, IV + Etoposide 100 mg/m², ημέρες 1-5, IV +/- Carboplatin 400 mg/m², ημέρες 1-2

Κάθε 21 ημέρες, με αιματολογική υποστήριξη

Ως θεραπεία διάσωσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ο συνδυασμός Gemcitabine/Docetaxel.

Gemcitabine 675 mg/m² (ημέρα 1, 8) με ροή 10 mg/m²/min, IV + Docetaxel 75 mg/m² (ημέρα 8), IV + G-CSF (μέρες 9-15)

Κάθε 21 ημέρες

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Όλα πρακτικά τα φάρμακα είναι εκτός ενδείξεων. Είναι παλιά φάρμακα, χαμηλού κόστους, αλλά υποστηρίζονται από όλες τις κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από όλες τις εξειδικευμένες ομάδες ανά τον κόσμο (20). Η χρήση των **Gemcitabine, Docetaxel** υποστηρίζεται από τις μελέτες (33,34) και διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (20). Θα πρέπει να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bacci, G, Bertoni, F, Longhi, A, et al. Neoadjuvant chemotherapy for high-grade central osteosarcoma of the extremity. Histologic response to preoperative chemotherapy correlates with histologic subtype of the tumor. *Cancer* 2003; 97:3068.
2. Bielack, SS, Kempf-Bielack, B, Winkler, K, et al. Osteosarcoma: relationship of response to preoperative chemotherapy and type of surgery to local recurrence. *J Clin Oncol* 1996; 14:683.
3. Chawla, SP, Sankhala, KK, Chua, V, et al. A phase II study of AP23573 (an mTOR inhibitor) in patients (pts) with advanced sarcomas (abstract). *J Clin Oncol* 2005; 24: 833s.
4. Eilber, F, Giuliano, A, Eckardt, J, et al. Adjuvant chemotherapy for osteosarcoma: a randomized prospective trial. *J Clin Oncol* 1987; 5:21.
5. Ferguson, WS, Goorin, AM. Current treatment of osteosarcoma. *Cancer Invest* 2001; 19:292.
6. Ferrari, S, Bertoni, F, Mercuri, M, et al. Predictive factors of disease-free survival for non-metastatic osteosarcoma of the extremity: an analysis of 300 patients treated at the Rizzoli Institute. *Ann Oncol* 2001; 12:1145.
7. Gelderblom H, Sydes MR, Morgan RC, et al. Survival after recurrent osteosarcoma: Data from three European Osteosarcoma Intergroup (EOI) randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008;26: (suppl, abstr 10505)
8. Goorin, AM, Schwartzentruber, DJ, Devidas, M, et al. Presurgical Chemotherapy Compared With Immediate Surgery and Adjuvant Chemotherapy for Nonmetastatic Osteosarcoma: Pediatric Oncology Group Study POG-8651. *J Clin Oncol* 2003; 21:1574.
9. Harris, MB, Gieser, P, Goorin, AM, et al. Treatment of metastatic osteosarcoma at diagnosis: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3641.
10. Huvos, A. Bone Tumors: Diagnosis, Treatment, Prognosis, 2nd ed, WB Saunders, Philadelphia 1991.
11. Kager, L, Zoubek, A, Potechger, U, et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant cooperative osteosarcoma study group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21:2011
12. Le Vu, B, de Vathaire, F, Shamsaldin, A, et al. Radiation dose, chemotherapy and risk of osteosarcoma after solid tumors during childhood. *Int J Cancer* 1998; 77:370.
13. Leu, KM, Ostruszka, LJ, Shewach, D, et al. Laboratory and clinical evidence of synergistic cytotoxicity of sequential treatment with gemcitabine followed by docetaxel in the treatment of sarcoma. *J Clin Oncol* 2004; 22:1706.
14. Lewis, IJ, Weeden, S, Machin, D, et al. Received dose and dose-intensity of chemotherapy and outcome in nonmetastatic extremity osteosarcoma. European Osteosarcoma Intergroup. *J Clin Oncol* 2000; 18:4028.
15. Link, MP, Goorin, AM, Horowitz, M, et al. Adjuvant chemotherapy of high-grade osteosarcoma of the extremity. Updated results of the Multi-Institutional Osteosarcoma Study. *Clin Orthop* 1991; :8.
16. Machak, GN, Tkachev, SI, Solovyev, YN, et al. Neoadjuvant chemotherapy and local radiotherapy for high-grade osteosarcoma of the extremities. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:147.
17. Meyers, P, Schwartz, C, Bernstein, M, et al. Addition of ifosfamide and muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate improves event-free survival in localized osteosarcoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20:367a
18. Meyers, PA, Heller, G, Healey, J, et al. Chemotherapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *J Clin Oncol* 1992; 10:5.

19. Meyers, PA, Schwartz, CL, Krailo, M, et al. Osteosarcoma: a randomized, prospective trial of the addition of ifosfamide and/or muramyl tripeptide to cisplatin, doxorubicin, and high-dose methotrexate. *J Clin Oncol* 2005; 23:2004.
20. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf
21. Ozaki, T, Flege, S, Kevric, M, et al. Osteosarcoma of the pelvis: experience of the cooperative osteosarcoma study group. *J Clin Oncol* 2003; 21:334.
22. Ozaki, T, Flege, S, Liljenqvist, U, et al. Osteosarcoma of the spine: experience of the Cooperative Osteosarcoma Study Group. *Cancer* 2002; 94:1069.
23. Patel, SJ, Lynch, JW Jr, Johnson, T, et al. Dose-intense ifosfamide/doxorubicin/cisplatin based chemotherapy for osteosarcoma in adults. *Am J Clin Oncol* 2002; 25:489.
24. Provisor, AJ, Ettinger, LJ, Nachman, JB, et al. Treatment of nonmetastatic osteosarcoma of the extremity with preoperative and postoperative chemotherapy: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:76.
25. Sissons, HA. The WHO classification of bone tumors. *Recent Results Cancer Res* 1976; :104
26. Smeland, S, Muller, C, Alvegard, TA, Wiklund, T. ScandinavianSarcomaGroupOsteosarcomaStudySSGVIII. Prognostic factors for outcome and the role of replacement salvage chemotherapy for poor histological responders. *Eur J Cancer* 2002; 39:488.
27. Souhami, RL, Craft, AW, Van der, Eijken JW, et al. Randomised trial of two regimens of chemotherapy in operable osteosarcoma: a study of the European Osteosarcoma Intergroup. *Lancet* 1997; 350:911.
28. Tap WD, Eilber FR, Rosen G, et al. Long-term follow-up (>20 years) for one of the original randomized prospective trials evaluating adjuvant chemotherapy in patients with high-grade operable osteosarcoma. *J Clin Oncol* 2009;27:15s(abstr 10514)
29. Unni, KK. Osteosarcoma. In: Dahlin'sBoneTumors. 5th edition. General aspects and data on 11,087 cases, Unni, KK (Ed), Lippincott-Raven, Philadelphia, 1996. p.143.
30. UpToDate edition 17.1 (Iαv 2009)
31. Zalupski, MM, Rankin, C, Ryan, JR, et al. Adjuvant therapy of osteosarcoma—A Phase II trial: southwest oncology group study 9139. *Cancer* 2004; 100:818.
32. Zelcer, S, Kellick, M, Wexler, LH, et al. Methotrexatelevelsandoutcomeinosteosarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 44:638.
33. Navid F, Willert JR, McCarville MB, et al. Combination of gemcitabine and docetaxel in the treatment of children and young adults with refractory bone sarcoma. *Cancer*. 2008;113:419-425
34. Merimsky O, Meller I, Flusser G, et al. Gemcitabine in soft tissue or bone sarcoma resistant to standard chemotherapy: a phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2000;45:177-181.
35. Meyers PA, Schwartz CL, Krailo MD et al. Osteosarcoma: the addition of muramyl tripeptide to chemotherapy improves overall survival--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 26(4), 633-638 (2008).

16. ΣΑΡΚΩΜΑ EWING

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οικογένεια των σαρκωμάτων Ewing αποτελεί μια από τις πιο συχνές κακοήθειες σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες ηλικίας ως 25 ετών. Περιλαμβάνει το οστικό σάρκωμα Ewing και το μη-οστικό (νευροεκτοδερμικός όγκος και όγκος του Askin). Το 70% των ασθενών είναι μικρότεροι των 20 ετών και συνήθως αντιμετωπίζονται σε παιδιατρικές ογκολογικές μονάδες. Το 80-90% των ασθενών θα εμφανίσει μεταστάσεις αν δε χορηγηθεί συστηματική χημειοθεραπεία. Η χρησιμοποίηση εντατικών χημειοθεραπευτικών πρωτοκόλλων έχει διπλασιάσει την 5ετή επιβίωση τα τελευταία 30 χρόνια, από το 30% στο 60%. Βασική προϋπόθεση για τη σωστή αντιμετώπιση αυτών των όγκων αποτελεί η αντιμετώπιση των ασθενών από κέντρα αναφοράς με εμπειρία στα οστικά σαρκώματα.

A. ΤΟΠΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

VDCA/IE

Vincristine 2 mg/m² (μέχρι maximum 2mg), ημέρα 1, IV

κύκλοι: 1,3,5,7,9,11,13,15,17

Doxorubicin 75 mg/m², ημέρα 1, IV

κύκλοι: 1,3,5,7,9

Cyclophosphamide (+mesna) 1200 mg/m², ημέρα 1, IV

κύκλοι: 1,3,5,7,9,11,13,15,17

Actinomycin-D 1,25 mg/m², ημέρα 1 (μέχρι maximum 2,5 mg)

κύκλοι: 11,13,15,17

Ifosfamide (+mesna) 1800 mg/m², ημέρες 1-5, IV

κύκλοι: 2,4,6,8,10,12,14,16

Etoposide 100 mg/m², ημέρες 1-5, IV

κύκλοι: 2,4,6,8,10,12,14,16

Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 21 ημέρες για σύνολο 17 κύκλων

Σημείωση 1: Γίνονται εισαγωγικά οι 4-6 κύκλοι και στη συνέχεια μετά την τοπική θεραπεία, επέμβαση ή ακτινοθεραπεία, ακολουθούν οι υπόλοιποι κύκλοι.

Σημείωση 2: Συμπληρωματική ακτινοθεραπεία μετά την εγχείρηση γίνεται μόνο σε περίπτωση θετικών χειρουργικών ορίων.

Σημείωση 3: Σε ασθενείς με μη-καλή ανταπόκριση στους πρώτους κύκλους θεραπείας ακολουθείται ακτινοθεραπεία ή/και εξαίρεση της πρωτοπαθούς εστίας και στη συνέχεια παρηγορική χημειοθεραπεία.

B. ΜΕΤΑΣΤΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

1. VDCA

Vincristine 1,5 mg/m² (μέχρι maximum 2mg), ημέρα 1, IV + Doxorubicin 75 mg/m², ημέρα 1, IV

κύκλοι: 1-5

Cyclophosphamide (+mesna) 1200 mg/m², ημέρα 1, IV + Actinomycin-D 1,25 mg/m² (μέχρι maximum 2,5mg)

Μετά από τον 6^ο κύκλο

Οι κύκλοι επαναλαμβάνονται κάθε 21 ημέρες

2. IE

Ifosfamide (+mesna) 1800 mg/m², ημέρες 1-5, IV + Etoposide 100 mg/m², ημέρες 1-5, IV

Κάθε 21 ημέρες

3. Topotecan 0.75mg/m²/ D (Ημέρες 1-5) + Cyclophosphamide 250mg/m²/D (Ημέρες 1-5) ανά 21 ημέρες

4. Temozolomide 100mg/m²/ d (ημέρες 1-5) and Irinotecan 20mg/m²/d (ημέρες 1-5 και 8-12) κάθε 21-28 ημέρες.

Σημείωση 1: Το σχήμα 2 χρησιμοποιείται σε περιπτώσεις που οι ασθενείς έχουν λάβει VDCA.

Σημείωση 2: Στη μεταστατική νόσο δε βρέθηκε ότι βοηθάει η χορήγηση Ifosfamide/Etoposide μαζί με VDCA ή η χρήση υψηλών δόσεων χημειοθεραπείας μαζί με μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Σημείωση 3: Η χρήση ακτινοβολίας κρίνεται κατά περίπτωση.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Όλα τα φάρμακα δεν έχουν ένδειξη. Είναι παλιά φάρμακα χαμηλού κόστους, αλλά υποστηρίζεται η χρήση τους από όλες τις κατευθυντήριες γραμμές και χρησιμοποιούνται από όλες τις εξειδικευμένες ομάδες ανά τον κόσμο (14). Η χρήση των **topotecan**, **temozolomide** και **irinotecan** -που χρησιμοποιούνται ως θεραπεία διάσωσης- υποστηρίζεται από τις μελέτες 24-30 και από διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (14). **Όλα τα φάρμακα θα πρέπει να χορηγούνται χωρίς ιδιαίτερη άδεια.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002. p.187.
2. Bacci, G, Forni, C, Longhi, A, et al. Long-term outcome for patients with non-metastatic Ewing's sarcoma treated with adjuvant and neoadjuvant chemotherapies. 402 patients treated at Rizzoli between 1972 and 1992. *Eur J Cancer* 2004; 40:73.
3. Barker, LM, Pendergrass, TW, Sanders, JE, Hawkins, DS. Survival After Recurrence of Ewing's Sarcoma Family of Tumors. *J Clin Oncol* 2005; 23:4354.
4. Bertuzzi, A, Castagna, L, Nozza, A, et al. High-dose chemotherapy in poor-prognosis adult small round-cell tumors: Clinical and molecular results from a prospective study. *J Clin Oncol* 2002; 20:2181.
5. Burdach, S, van Kaick, B, Laws, HJ, et al. Allogeneic and autologous stem-cell transplantation in advanced Ewing tumors. An update after long-term follow-up from two centers of the European Intergroup Study EICESS. *Ann Oncol* 2000; 11:1451
6. Cotterill, SJ, Ahrens, S, Paulussen, M, et al. Prognostic factors in Ewing's tumor of bone: Analysis of 975 patients from the European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study Group. *J Clin Oncol* 2000; 18:3108.
7. Craft, A, Cotterill, S, Malcolm, A, et al. Ifosfamide-containing chemotherapy in Ewing's sarcoma: The Second United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Medical Research Council Ewing's Tumor Study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3628.
8. Grier, HE, Krailo, MD, Tarbell, NJ, Link, MP. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003; 348:694.
9. Grier, HE. The Ewing family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44:991
10. Kolb, EA, Kushner, BH, Gorlick, R, et al. Long-Term Event-Free Survival After Intensive Chemotherapy for Ewing's Family of Tumors in Children and Young Adults. *J Clin Oncol* 2003; 21:3423.
11. Ladenstein, R, Lasset, C, Pinkerton, R, et al. Impact of megatherapy in children with high-risk Ewing's tumours in complete remission: A report from the EBMT Solid Tumour Registry. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15:697.
12. Laurence, V, Pierga, JY, Barthier, S, et al. Long-term follow up of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with Ewing tumor. *Am J Clin Oncol* 2005; 28:301.
13. Miser, JS, Krailo, MD, Tarbell, NJ, et al. Treatment of metastatic Ewing's sarcoma or primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of combination ifosfamide and etoposide—a Children's Cancer Group and Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2004; 22:2873.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/bone.pdf
15. Nesbit ME Jr, Gehan EA, Burgert EO Jr, et al. Multimodal therapy for the management of primary, nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: A long-term follow-up of the First Intergroup study. *J Clin Oncol* 1990; 8:1664.
16. Nilbert M, Saeter G, Elomaa I, et al. Ewing's sarcoma treatment in Scandinavia 1984-1990--ten-year results of the Scandinavian Sarcoma Group Protocol SSGIV. *Acta Oncol* 1998; 37:375.
17. Paulussen, M, Ahrens, S, Craft, AW, et al. Ewing's tumors with primary lung metastases: Survival analysis of 114 (European Intergroup) Cooperative Ewing's Sarcoma Studies patients. *J Clin Oncol* 1998; 16:3044.
18. Paulussen, M, Ahrens, S, Dunst, J, et al. Localized Ewing tumor of bone: Final results of the cooperative Ewing's Sarcoma Study CESS 86. *J Clin Oncol* 2001; 19:1818.

19. Pinkerton, CR, Bataillard, A, Guillo, S, et al. Treatment strategies for metastatic Ewing's sarcoma. *Eur J Cancer* 2001; 37:1338.
20. Rodriguez-Galindo, C, Spunt, SL, Pappo, AS. Treatment of Ewing sarcoma family of tumors: current status and outlook for the future. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:276.
21. UpToDate edition 17.1 (Ιαν 2009)
22. Whelan, JS, Burcombe, RJ, Janinis, J, et al. A systematic review of the role of pulmonary irradiation in the management of primary bone tumours. *Ann Oncol* 2002; 13:23.
23. Womer, RB, Daller, RT, Fenton, JG, Miser, JS. Granulocyte colony stimulating factor permits dose intensification by interval compression in the treatment of Ewing's sarcomas and soft tissue sarcomas in children. *Eur J Cancer* 2000; 36:87.
24. Bernstein ML, Devidas M, Lafreniere D, et al. Intensive therapy with growth factor support for patients with Ewing tumor metastatic at diagnosis: Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Phase II Study 9457--a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2006;24:152-159.
25. Hunold A, Weddeling N, Paulussen M, Ranft A, Liebscher C, Jurgens H. Topotecan and cyclophosphamide in patients with refractory or relapsed Ewing tumors. *Pediatr Blood Cancer.* 2006;47:795-800
26. Kushner BH, Kramer K, Meyers PA, Wollner N, Cheung NK. Pilot study of topotecan and high-dose cyclophosphamide for resistant pediatric solid tumors. *Med Pediatr Oncol.* 2000;35:468-474
27. Saylor RL, 3rd, Stine KC, Sullivan J, et al. Cyclophosphamide plus topotecan in children with recurrent or refractory solid tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2001;19:3463-3469.
28. Casey DA, Wexler LH, Merchant MS, et al. Irinotecan and temozolomide for Ewing sarcoma: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1029-1034.
29. Wagner LM, Crews KR, Iacono LC, et al. Phase I trial of temozolomide and protracted irinotecan in pediatric patients with refractory solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2004;10:840-848.
30. Wagner LM, McAllister N, Goldsby RE, et al. Temozolomide and intravenous irinotecan for treatment of advanced Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48: 132-139

17. ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι όγκοι του εγκεφάλου αποτελούν μία ετερογενή ομάδα νεοπλασμάτων των ενηλίκων όπου κάθε υποκατηγορία έχει τη δική της βιολογία, πρόγνωση και θεραπεία. Οι όγκοι της γλοίας αποτελούν το 40% των όγκων του εγκεφάλου στον ενήλικα, ακολουθούμενοι σε συχνότητα από το μηνιγγίωμα, με 28%. Ο ρόλος της χημειοθεραπείας συνεχώς αυξάνει τόσο σε επικουρική χορήγηση όσο και σε μη χειρουργήσιμους όγκους. Οι όγκοι εμβρυικής προέλευσης (μυελοβλάστωμα, όγκοι από γεννητικά κύτταρα) αποτελούν ιδιαίτερη υποκατηγορία, που χρειάζεται συνδυασμένη αντιμετώπιση με χειρουργική εκτομή, χημειο- και ακτινοθεραπεία, κατά προτίμηση σε εξειδικευμένο κέντρο.

A. LOW-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑΤΑ ΚΑΙ LOW-GRADE ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΙΩΜΑΤΑ

Αντιμετωπίζονται με χειρουργική εξαίρεση όπου είναι δυνατόν, και σε περίπτωση πλήρους αφαίρεσης, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς υποβάλλονται σε παρακολούθηση. Η ακτινοθεραπεία (A/Θ), είτε ως κύρια θεραπευτική προσέγγιση σε ανεγχείρητους όγκους είτε ως επικουρική θεραπεία μετά από μη πλήρη εκτομή, και η χημειοθεραπεία (X/Θ) δυνατόν να χορηγηθούν σε πολλούς ασθενείς, μολονότι ο βέλτιστος χρόνος και η διαδοχή αυτών των θεραπειών δεν έχουν καθοριστεί με σαφήνεια. Στην υποτροπή, τα low-grade αστροκυττώματα μπορούν να αντιμετωπιστούν με A/Θ και τα low-grade ολιγοδενδρογλιώματα με X/Θ, με βάση την διαφορετική ευαισθησία τους προς αυτές τις θεραπείες.

B. HIGH-GRADE ΑΣΤΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΙ ΟΓΚΟΙ (WHO grade III: Αναπλαστικό αστροκύττωμα και WHO grade IV: Πολύμορφο γλοιοβλάστωμα)

Η τρέχουσα θεραπεία εκλογής είναι η μέγιστη χειρουργική αφαίρεση (κυρίως σε νέους ασθενείς με καλή γενική κατάσταση, PS 0-1) και ακολούθως κλασματική A/Θ με ή χωρίς X/Θ. Η συνολική δόση A/Θ τυπικά φθάνει στα 50-60 Gy με ημερήσια δόση 1,8-2,0 Gy. Ταυτόχρονη χορήγηση τεμοζολομίδης καθώς και επικουρική χορήγηση της για 6 μήνες συνιστάται για ασθενείς ηλικίας 18-70 ετών που είναι κατάλληλοι για ριζική θεραπεία. Ακόμη, η τεμοζολομίδα μπορεί να χορηγηθεί και σε άλλες συνθήκες (PS 2, μετά από βιοψία μόνο, ηλικία >70, ενδιάμεσου βαθμού γλιώμα). Επιγενετική ανενεργοποίηση του ενζύμου επιδιόρθωσης του DNA methylguanine methyltransferase (MGMT) φαίνεται ότι είναι ισχυρός προβλεπτικός παράγων για την έκβαση. Οι ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν φέρουν μεθυλίωση του προαγωγέα της MGMT (promoter methylation) είναι λιγότερο πιθανό να επωφεληθούν από την τεμοζολομίδα και άλλους αλκυλιωτικούς παράγοντες. Η μετεγχειρητική τοπική εφαρμογή καρμουστίνης (BCNU) με μορφή αργά αποδεσμευομένων πολυμερών (wafers) δείχνει οριακό όφελος.

Στην υποτροπή, το standard of care θεραπευτικής αντιμετώπισης είναι αμφιλεγόμενο. Επαναθεραπεία μπορεί να είναι στερεοτακτική A/Θ, επανεκτομή, τεμοζολομίδα, συστηματική χ/θ ή εφαρμογή πειραματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων στα πλαίσια κλινικών δοκιμών. Μεταξύ των νέων στοχευουσών θεραπειών το bevacizumab έδειξε κλινική δραστηριότητα είτε

σαν μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό με irinotecan με υποσχόμενο ποσοστό progression free survival στους 6 μήνες.

Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟ ΟΛΙΓΟΔΕΝΔΡΟΓΛΟΙΩΜΑ ΚΑΙ ΟΛΙΓΟΑΣΤΡΟΚΥΤΤΩΜΑ

Η χειρουργική εκτομή, η Α/Θ και η Χ/Θ χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση τους. Η συνολική εξαίρεση του όγκου αποτελεί το βασικό βήμα στην αντιμετώπιση τους και ο βαθμός της αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Μεγάλες μελέτες φάσης III επικουρικής ΧΜΘ με συνδυασμό procarbazine, lomustine και vincristine έδειξαν ότι βελτιώνει την progression free survival αλλά όχι τη συνολική επιβίωση. Κλινικές μελέτες επίσης υποδεικνύουν χημειοευαισθησία στην temozolomide. Η Χ/Θ ολοένα και περισσότερο υποκαθιστά την Α/Θ σαν αρχική μετεγχειρητική αντιμετώπιση με την Α/Θ να προστίθεται είτε μετά το τέλος της χ/θ είτε κατά την εμφάνιση υποτροπής/επιδείνωσης. Η απώλεια αλληλίου του χρωμοσώματος 1 είναι ένας σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας χημειοευαισθησίας, ενώ η συνδυασμένη απώλεια των χρωμοσωμάτων 1p και 19q είναι ισχυρός παράγων χημειο-ευαισθησίας (PCV ή τεμοζολομίδη), progression free survival και συνολικής επιβίωσης.

ΣΧΗΜΑΤΑ

1. Temozolomide 75mg/m²/ημέρα PO για 6-7 εβδομάδες συνεχώς ταυτόχρονα με Α/Θ 2Gy/ημέρα για 5 ημέρες/εβδομάδα για 6-7 εβδομάδες ακολουθούμενη από Temozolomide 150-200mg/m² PO d1-5 κάθε 4εβδομάδες για 6 κύκλους.
2. Temozolomide 150-200mg/m² PO d1-5 κάθε 4εβδομάδες για 6 κύκλους.
3. **BCNU** (Carmustine) 200mg/m² IV d1 κάθε 8 εβδομάδες για 6 κύκλους μαζί με Α/Θ
Εμφύτευμα BCNU (carmustine wafer 7,7 mg): 1-8 εμφυτεύματα (max 61,4 mg)
4. Συνδυασμένη Χ/Θ

PCV:

CCNU 110 mg/m² PO d1

Procarbazine 60mg/m² PO d8-21

Vincristine 1.4mg/m²(max 2mg) IV d8+29

Επανάληψη κάθε 6 εβδομάδες

Ή

CCNU 100mg/m² PO d1

Procarbazine 100mg/m² PO d1-10

Vincristine 1.5mg/m²(max 2mg) IV d1

Επανάληψη κάθε 6 εβδομάδες (maximum 12 κύκλοι)

5. Bevacizumab 10mg/kg + Irinotecan 180mg/m², κάθε 2 εβδομάδες μέχρι επιδείνωσης της νόσου ή bevacizumab 10mg/kg κάθε 15 ημέρες +temozolamide 150-200mg/m²/ημέρα για πέντε ημέρες κάθε 28 ημέρες.
6. Συνδυασμοί βασισμένοι στην πλατίνα (cisplatin ή carboplatin)

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Τα Bevacizumab+irinotecan υποστηρίζονται από την έγκριση του Bevacizumab από το FDA (41), τις κατευθυντήριες γραμμές (42,43) και από πολλές μελέτες (27-31, 33-41). Επίσης η vincristine από τις κατευθυντήριες γραμμές (42,43) το ίδιο και τα πλατινούχα σκευάσματα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Brandsma D,van den Bent MJ. Molecular targeted therapies and chemotherapy in malignant gliomas. *Curr.Opin.Oncol* 19;2007:598-605
2. Butowski NA et al. .Diagnosis ad treatment of recurrent high-grade astrocytoma.*J Clin Oncol* 24;2006:1273-1280
3. DeAngelis LM. Medical progress:Brain tumors.*N Engl J Med* 344;2001:114-23
4. Eichler AF,Loeffler JS.Multidisciplinary mamagement of brain metastases.*Oncologist* 12;2007:884-898
5. Glioma Meta-analysis Trialists (GMT) Group.Chemotherapy in adult high-grade glioma:a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12randomized trials.*Lancet* 359;2002:1011-1018
6. Grier JT,Batchelor T.Low -grade glioma in adults.*Oncologist* 11;2006:681-693
7. Jaeckle KAet al. Current strategies in treatment og oligodendroglioma:evolution of molecular signatures of response. *J Clin Oncol* 24;2006:1246-1252.
8. Sathornsumetee S et al. Molecularly targeted therapy for malignant glioma.*Cancer* 110;2007:13-24
9. Schiff D et al. Outcome in adult low-grade glioma:the impact of prognostic factors ad treatment.*Neurology* 69;2007;1366-73
10. Stupp R et al. Chemoradiotherapy in malignant glioma:standard of care and future directions.*J Clin Oncol* 25;2007;4127-36
11. Chinot O=L.et al. Safety and efficacy of temozolamide in patients with recurrent anaplastic oligodendrogliomas after standard radiotherapy and chemotherapy. *J Clin Oncol* 19;2001:2449-55
12. Chinot O-L et al.Phase II study of temozolamide without radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme in elderly population. *Cancer* 100;2004:2208-14
13. Van den Bent MJ et al.Second-line chemotherapy with temozolamide in recurrent oligodendroglioma after PCV chemotherapy:EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972.*Ann Oncol* 14;2003:599-602
14. Van den Bent MJ et al. Phase II study of first-line chemotherapy with temozolamide in recurrent oligodendroglioma tumors:EORTC Brain Tumor Group study 26971.*J Clin Oncol* 21;2003:2525-28
15. Mirimanoff R-O et al. Radiotherapy and temozolamide in newly diagnosed glioblastoma: recursive partitioning analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 24;2006;2563-69
16. Stupp R et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolamide for glioblastoma.*N Engj J Med* 352;2005;987-996
17. Stupp R et al.Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolamide followed by adjuvant temozolamide.*J Clin Oncol* 20;2002:1375-82
18. Buckner JC et al. Phase III trial of carmustine and cisplatin compared with carmustine and standard radiation therapy or accelerated radiation therapy in patients with glioblastoma multiforme:North Central Cancer Treatment Group 937252and Southwest Oncology Group9503 trial.*J Clin Oncol* 24;2006;3871-79
19. Walker MD et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant gliomas after surgery.*N Engl J Med* 303;1980:1323-29
20. Brandes AA et al. Efficacy and feasibility of standard procarbazine,lomustine and vincristine chemotherapyin anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma recurrent after radiotherapy.A phase II study.*Cancer* 101;2004:2079-85
21. Van den Bent MJ et al. Adjuvant procarbazine,lomustine and vincristine improves progression free survival but not overall survival in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma and oligoastrocytoma: a randomized EORTC phase III trial.*J Clin Oncol* 24;2006;2715-22

22. Caincross G et al. Phase III trial of chemotherapy plus radiotherapy compared with radiotherapy alone or pure and mixed anaplastic oligodendroglioma: Intergroup Radiation Oncology Group Trial 9402. *J Clin Oncol* 24;2006;2707-14
23. Prados MD et al. Phase III randomized study of radiotherapy plus procarbazine, lomustine and vincristine with or without BUdR for treatment of anaplastic astrocytoma: final report of RTOG 9404. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 58;2004:1147-52
24. Medical Research Council Brain Tumor Working Party. Randomized trial of procarbazine, lomustine and vincristine in the adjuvant treatment of high-grade astrocytoma: A Medical Research Council Trial. *J Clin Oncol* 19;2001:509-18
25. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10): 997-1003
26. Lo HW, Cao X, Zhu H, Ali-Osman F. Constitutively activated STAT3 frequently co-expresses with epidermal growth factor receptor in high-grade gliomas and targeting STAT3 sensitizes them to Iressa and alkylators. *Clin Cancer Res* 2008;14(19):6042-6054.
27. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol.* 2005;7:369.
28. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, et al. Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma. *Clin Cancer Res* 2007;13(4):1253-1259.
29. Norden AD, Young GS, Setayesh K, et al. Bevacizumab for recurrent malignant gliomas: efficacy, toxicity, and patterns of recurrence. *Neurology.* 2008;70(10):779-787.
30. Kreisl TN, Kim L, Moore K, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):740-745.
31. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(28):4733-4740.
32. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* 2000;83(5):588-593.
33. Kang TY, Jin T, Elinzano H, Peereboom D. Irinotecan and bevacizumab in progressive primary brain tumors, an evaluation of efficacy and safety. *J Neurooncol.* 2008;89(1):113-118.
34. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol.* 2009;91(3):329-336.
35. Chamberlain MC, Johnston S. Bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic oligodendroglioma. *Cancer.* 2009;115:1734-1743
36. Chamberlain MC, Johnston S. Salvage chemotherapy with bevacizumab for recurrent alkylator-refractory anaplastic astrocytoma. *J Neurooncol.* 2009;91:359-367
37. Taillibert S, Vincent LA, Granger B, et al. Bevacizumab and irinotecan for recurrent oligodendroglial tumors. *Neurology.* 2009;72:1601-1606.
38. Chamberlain MC, Wei-Tsao DD, Blumenthal DT, Glantz MJ. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent temozolomide-refractory anaplastic astrocytoma. *Cancer.* 2008;112:2038-2045
39. Chamberlain MC. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent oligodendrogliomas. *J Neurooncol.* 2002;59:157-163
40. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer.* 2010 Jul 27. [Epub ahead of print]
41. Cohen MH, Shen YL, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *Oncologist.* 2009 Nov;14(11):1131-8. Epub 2009 Nov 6
42. NCCN Guidelines™ Version 2.2011 Central Nervous System Cancers

43. Stupp R, Tonn J-C, Brada M, et al. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2010) 21 (suppl 5): v190-v193.

18. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου αφορά τις εξής βασικές ανατομικές περιοχές: στοματική κοιλότητα, φάρυγγας (ρινοφάρυγγας, στοματοφάρυγγας, υποφάρυγγας), λάρυγγας, ρινική κοιλότητα και μείζονες και ελάσσονες σιελογόνους αδένες.

Ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου έχει ετήσια επίπτωση 15-20 νέες περιπτώσεις/100.000 κατοίκους. Είναι ξεκάθαρη η συσχέτιση του καπνίσματος και της κατανάλωσης αλκοόλ με την ανάπτυξη καρκίνου κεφαλής-τραχήλου. Ο ιός HPV (και ιδιαίτερα ο τύπος 16) ευθύνεται για την παθογένεση πολλών καρκίνων του στοματοφάρυγγα (αμυγδαλές και βάση γλώσσας), ιδιαίτερα σε ασθενείς χωρίς ιστορικό κατανάλωσης καπνού ή αλκοόλ. Θεωρείται υποομάδα με καλύτερη πρόγνωση, χωρίς όμως –προς στιγμήν- να υπάρχει σχετική διαφοροποίηση στην θεραπευτική προσέγγιση.

Η ριζική θεραπευτική αντιμετώπιση των όγκων κεφαλής-τραχήλου απαιτεί την άριστη συνεργασία χειρουργών, ακτινοθεραπευτών και παθολόγων ογκολόγων, που απαραίτητως θα πρέπει να έχουν την δέουσα εμπειρία. Παρά τις πολλές προτεινόμενες θεραπευτικές οδηγίες, οι διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις μπορεί να έχουν διαφορετικό συγχρονισμό, αναλόγως των εξατομικευμένων αναγκών κάθε ασθενούς, γεγονός που απαιτεί λήψη αποφάσεων από ογκολογικά συμβούλια.

Τέλος, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις δημιουργούν συχνά πολλές τοξικότητες και έντονα λειτουργικά προβλήματα στους ασθενείς, γεγονός που καθιστά απαραίτητη την αντιμετώπισή τους από εξειδικευμένα ογκολογικά κέντρα, καθ' όσον στην ομάδα υποστήριξης των ασθενών χρειάζεται να συμμετέχουν και άλλοι επιστήμονες (οδοντίατροι, γναθοχειρουργοί, διαιτολόγοι, ψυχολόγοι, φωνιάτροι, κ.ά.).

ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟ ΚΕΦΑΛΗΣ ΚΑΙ ΤΡΑΧΗΛΟΥ

Η χημειοθεραπεία έχει απόλυτη ένδειξη σε μεταστατική νόσο και ανεγχείρητη υποτροπή. Επίσης, μπορεί να χορηγηθεί προεγχειρητικώς (εισαγωγική χημειοθεραπεία) σε εγχειρήσιμους και μη εγχειρήσιμους τοπικά προχωρημένους όγκους (στάδια III, IV). Πρωτόκολλα σύγχρονης χημειοθεραπείας και ακτινοθεραπείας δυνατόν να χρησιμοποιηθούν προεγχειρητικώς, ως εισαγωγική θεραπεία (σε εγχειρήσιμους και μη εγχειρήσιμους όγκους), μετεγχειρητικώς (επικουρική θεραπεία) και σε ασθενείς με προοπτική διατήρησης λάρυγγος.

Χημειοθεραπεία σε μεταστατική νόσο

1. PF:

Cisplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV και 5-FU 1000 mg/m², ημέρες 1-5 σε IV συνεχή έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

2. PF + Cetuximab:

Cetuximab 400 mg/m² IV (φόρτιση), και ακολούθως, μετά 1 εβδομάδα:

Cetuximab 250 mg/m², ανά εβδομάδα, IV και Cisplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV και 5-FU 1000 mg/m², ημέρες 1-4 σε IV συνεχή έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

3. TP

Cisplatin 75 mg/m², ημέρα 1, IV και Docetaxel 75 mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

4. CP

Cisplatin 75-100 mg/m², IV και Paclitaxel 175 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες

5. Carboplatin AUC5, IV, ημέρα 1 και 5-FU 1000 mg/m², ημέρες 1-5 σε IV συνεχή έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

6. Cetuximab 400 mg/m² IV (φόρτιση), και ακολούθως, μετά 1 εβδομάδα:

Carboplatin AUC5, ημέρα 1 και 5-FU 1000 mg/m², ημέρες 1-4 σε IV συνεχή έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

7. Carboplatin AUC6, ημέρα 1, IV και Docetaxel 65 mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

8. Carboplatin AUC6, ημέρα 1, IV και Paclitaxel 200 mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

9. Cetuximab 400 mg/m² IV (φόρτιση), και ακολούθως, μετά 1 εβδομάδα:

Cetuximab 250 mg/m², ανά εβδομάδα, IV και Cisplatin 100mg/m², ημέρα 1, IV

Κάθε 21 ημέρες

10. Paclitaxel 175 mg/m², IV + Cisplatin 60 mg/m², IV + Ifosfamide 1000 mg/m² ημέρες 1-3 σε

συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

11. Cisplatin 75 mg/m², IV + 5-FU 750 mg/m² ημέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 28 ημέρες

12. Methotrexate 40 mg/m² εβδομαδιαίως, IV (3 ώσεις ισοδυναμούν με ένα κύκλο)

13. Paclitaxel 200 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες

14. Docetaxel 75 mg/m², IV

Κάθε 21 ημέρες

Εισαγωγική χημειοθεραπεία

1. Docetaxel 75 mg/m², IV και Cisplatin 75 mg/m², IV και 5 -FU 750 mg/m² ημέρες 1-5 σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

2. Docetaxel 75 mg/m², ημέρα 1, IV και Cisplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV και 5 -FU 1000 mg/m² ημέρες 1-4 σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

3. Paclitaxel 175mg/m² IV και Cisplatin 100 mg/m², ημέρα 1, IV και 5 -FU 500 mg/m² ημέρες 2-6 σε συνεχή IV έγχυση

Κάθε 21 ημέρες

Σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία:

1. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Cisplatin 100mg/m², ημέρες 1, 22, 43, IV.

2. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Cisplatin 40mg/m², εβδομαδιαίως, IV για 6-7 εβδομάδες.

3. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Carboplatin, AUC 5, ανά 21 ημέρες, IV

4. Ακτινοθεραπεία συγχρόνως με Cetuximab (δόση εφόδου 400mg/m², IV, 1 εβδομάδα πριν από την έναρξη της ΑΚΘ και ακολούθως 250mg/m² εβδομαδιαίως,

Σημείωση 1: Στις συνδυασμένες χημειοθεραπείες αντί της Cisplatin, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η Carboplatin στη δόση των AUC5 σε περιπτώσεις ασθενών που δεν δύνανται να λάβουν Cisplatin.

Σημείωση 2: Ο συνδυασμοί PF και Cisplatin/Paclitaxel έχουν δείξει ισοδυναμία, αλλά η Paclitaxel δεν έχει ένδειξη στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Σημείωση 3: Στη μεταστατική νόσο, σε σχήματα που χρησιμοποιείται το Cetuximab, το τελευταίο συνεχίζεται μετά το τέλος της χημειοθεραπείας ως θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με ανταπόκριση και μέχρις επιδεινώσεως της νόσου.

Σημείωση 4: Η MTX χορηγείται συνήθως ως θεραπεία διάσωσης ή σε ασθενείς με χαμηλό PS ή σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Δεν χορηγείται συγχρόνως με ακτινοθεραπεία.

Σημείωση 5: Η Carboplatin έχει μικρότερη ακτινοευαισθητοποιό δράση από τη Cisplatin. Παρ' όλα αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί μαζί με ακτινοθεραπεία εναλλακτικώς σε ασθενείς με αντένδειξη χορήγησης Cisplatin..

Σημείωση 6: Υπάρχουν πρωτόκολλα π.χ.: Cisplatin/5-FU, Cisplatin/Paclitaxel, 5-FU/Hydroxyurea, κλπ που μπορούν να δοθούν συγχρόνως με ακτινοθεραπεία, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή μόνο σε επιλεγμένους ασθενείς, λόγω σημαντικής τοξικότητας.

Σημείωση 7: Στον τοπικά εκτεταμένο καρκίνο του ρινοφάρυγγος χορηγείται θεραπεία εφόδου με σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία και ακολουθεί συμπληρωματική χημειοθεραπεία (3 κύκλοι PF). Πάντως, δεν έχει αποδειχτεί όφελος ως προς την επιβίωση από την προσθήκη της συμπληρωματικής χημειοθεραπείας.

Σημείωση 8: Στον μεταστατικό ή υποτροπιάζοντα καρκίνο ρινοφάρυγγα χρησιμοποιούνται συνδυασμοί χημειοθεραπείας με πλατίνα. Άλλοι δραστικοί παράγοντες, που μπορούν να χορηγηθούν και ως μονοθεραπεία, είναι οι: gemcitabine (δεν έχει έγκριση), paclitaxel, docetaxel, vinorelbine, ifosfamide, doxorubicin.

Σημείωση 9: Σε ασθενείς με προχωρημένο εγχειρήσιμο ή ανεγχείρητο καρκίνο η εισαγωγική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό DCF έχει δείξει όφελος στην επιβίωση.

Σημείωση 10: Τα πρωτόκολλα διατήρησης λάρυγγος δεν πρέπει να θεωρηθούν σαν πρώτης γραμμής θεραπευτική επιλογή, αλλά να εφαρμόζονται σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο περιεγχειρητικής νοσηρότητας και σε ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε λαρυγγεκτομή. Απαιτείται συζήτηση και έγκριση από τον ασθενή.

Σημείωση 11: Στα πρωτόκολλα διατήρησης λάρυγγος μπορεί να χρησιμοποιηθεί εισαγωγική χημειοθεραπεία με το συνδυασμό DCF (2-3 κύκλοι) και ακολούθως (στους ασθενείς με ανταπόκριση) να γίνεται σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία. Σε περιπτώσεις ασθενών που δεν έχουν πλήρη ανταπόκριση θα πρέπει να γίνεται λαρυγγεκτομή ή/και λεμφαδενικός καθαρισμός υπολειμματικών λεμφαδενικών μεταστάσεων.

Σημείωση 12: Η σύγχρονη χημειο-ακτινοθεραπεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετεγχειρητικώς σε όγκους σιελογόνων αδένων, όταν υπάρχει υπολειμματική νόσος, ή σε grade 3 αδenoκαρκινώματα ή σε περιπτώσεις λεμφαδενικής μετάστασης με εξωκαψική επέκταση, διήθησης λεμφαγγείων, νεύρων. Παρ'

όλα αυτά η υπεροχή της μεθόδου έναντι μόνης ακτινοθεραπείας δεν είναι απολύτως τεκμηριωμένη σε τυχαιοποιημένες μελέτες

Σημείωση 13: Ως επικουρική χημειοθεραπεία σε αδενοκαρκίνωμα σιελογόνων αδένων (*grade 3*) και σε ανεγχείρητους ή/και μεταστατικούς όγκους σιελογόνων αδένων (κυψελιδικό, αδενοκυστικό, αδενοκαρκίνωμα), μπορεί να χρησιμοποιηθεί το σχήμα CAP (Cyclophosphamide-500/Adriamycin-50/Cisplatin-50).

Σημείωση 14: Σε καρκίνο στοματοφάρυγγα θα πρέπει να προτείνεται έλεγχος για HPV με *in situ* υβριδισμό καθώς και ανοσοϊστοχημικός προσδιορισμός της πρωτεΐνης p16. Με τα ως τώρα δεδομένα, τα αποτελέσματα από τον έλεγχο για HPV και p16 δεν επηρεάζουν τη θεραπευτική απόφαση, έχουν όμως προγνωστική σημασία.

Σημείωση 15: Ασθενείς με οστικές μεταστάσεις μπορούν να είναι σε αγωγή με διφωσφονικά/ 3-4 εβδομάδες ή, *denosumab*/μήνα, εφόσον δεν υπάρχουν αντενδείξεις για τη χορήγησή τους.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΕΚΤΟΣ ΕΝΔΕΙΞΕΩΝ

Το **Paclitaxel** δεν έχει έγκριση για τους όγκους Κεφαλής/Τραχήλου, αλλά θα πρέπει να χορηγείται μετά από αιτιολογημένο αίτημα του θεράποντος.

Το **Carboplatin** δεν έχει έγκριση για τους όγκους Κεφαλής/Τραχήλου. Μπορεί να υποκαταστήσει την cisplatin σε ασθενείς που δεν μπορούν να τη λάβουν. **Μπορεί να χορηγείται χωρίς ιδιαίτερη αιτιολόγηση.**

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Adelstein DJ, Lavertu P, Saxton JP, et al. Mature results of a phase III randomized trial comparing concurrent chemoradiotherapy with radiation therapy alone in patients with stage III and IV squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer* 2000; 88: 876
2. Adelstein DJ, Li Y, Adams GL, et al. An Intergroup Phase III Comparison of Standard Radiation Therapy and Two Schedules of Concurrent Chemoradiotherapy in Patients With Unresectable Squamous Cell Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 92.
3. AJCC (American Joint Committee on Cancer) Cancer Staging Manual, 6th ed, Greene, FL, Page, DL, Fleming, ID, et al (Eds), Springer-Verlag, New York, 2002.
4. ASCO, Pfister DG, Laurie SA, Weinstein GS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline for the use of larynx-preservation strategies in the treatment of laryngeal cancer. *J Clin Oncol* 2006;24(22):3693.
5. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 1945.
6. Bonner JA, Giralt J, Harari PM, et al. Phase III study of high dose radiation with or without cetuximab in the treatment of locoregionally advanced squamous cell cancer of the head and neck (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 489s.
7. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, Cohen RB, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11(1):21.
8. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *Engl J Med* 2006;354:567.
9. Bourhis J, Amand C, Pignon J-P. Update of MACH-NC (Meta-Analysis of Chemotherapy in Head & Neck Cancer) database focused on concomitant chemoradiotherapy. *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004;22:5505.
10. Brizel DM, Prosnitz RG, Hunter S, et al. Necessity for adjuvant neck dissection in setting of concurrent chemoradiation for advanced head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004; 58: 14.
11. Burtneess B, Goldwasser MA, Flood W, Mattar B, Forastiere AA. Phase III randomized trial of cisplatin plus placebo compared with cisplatin plus cetuximab in metastatic/recurrent head and neck cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 8646.
12. Calais G, Alfonsi M, Bardet E, et al. Randomized trial of radiation therapy versus concomitant chemotherapy and radiation therapy for advanced stage oropharynx carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2081.
13. Chan AT, Ngan R, Teo P, et al. Final results of a phase III randomized study of concurrent weekly cisplatin-RT versus RT alone in locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 492a.
14. Chan ATC, Grégoire V, Lefebvre J-L, et al. Nasopharyngeal cancer: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii83-vii85.
15. Chen L, Hu CS, Chen XZ, et al. Concurrent chemoradiotherapy plus adjuvant chemotherapy versus concurrent chemoradiotherapy alone in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma: a phase 3 multicentre randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012;13(2):163.
16. Clark JI, Hofmeister C, Choudhury A, et al. Phase II evaluation of paclitaxel in combination with carboplatin in advanced head and neck carcinoma. *Cancer* 2001;92(9):2334.
17. Dreyfuss AI, Clark JR, Norris CM, et al. Docetaxel: an active drug for squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1672.

18. Fonseca E, Cruz JJ, Rodriguez CA, et al. Randomized trial of neoadjuvant chemotherapy with cisplatin plus 5-fluorouracil, with or without leucovorin, in locally advanced head and neck cancer. *Ann Oncol* 1997; 8: 713.
19. Forastiere AA, Metch B, Schuller DE, et al. Randomized comparison of cisplatin plus fluorouracil and carboplatin plus fluorouracil versus methotrexate in advanced squamous-cell carcinoma of the head and neck: a Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1992;10(8):1245.
20. Forastiere AA, Shank D, Neuberg D, et al. Final report of a phase II evaluation of paclitaxel in patients with advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: an Eastern Cooperative Oncology Group trial (PA390). *Cancer* 1998;82(11):2270.
21. Forastiere AA, Trotti A. Radiotherapy and concurrent chemotherapy: a strategy that improves locoregional control and survival in oropharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2065.
22. Forastiere AA, Leong T, Rowinsky E, et al. Phase III comparison of high-dose paclitaxel + cisplatin + granulocyte colony-stimulating factor versus low-dose paclitaxel + cisplatin in advanced head and neck cancer: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1393. *J Clin Oncol* 2001;19(4):1088.
23. Forastiere AA, Goepfert H, Maor M, et al. Concurrent chemotherapy and radiotherapy for organ preservation in advanced laryngeal cancer. *N Engl J Med* 2003;349(22):2091.
24. Gibson MK, Li Y, Murphy B, et al. Randomized phase III evaluation of cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin plus paclitaxel in advanced head and neck cancer (E1395): an intergroup trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3562.
25. Glisson BS, Murphy BA, Frenette G, et al. Phase II Trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy in patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1593.
26. Gregoire V, Lefebvre J-L, Licitra L, Felip E. Squamous cell carcinoma of the head and neck: EHNS-ESMO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21 (suppl 5): v184-v186.
27. Haraf DJ, Rosen FR, Stenson K, Argiris A. Induction chemotherapy followed by concomitant TFHX chemoradiotherapy with reduced dose radiation in advanced head and neck cancer. *Clin Cancer Res* 2003; 9: 5936.
28. Hitt R, Lopez-Pousa A, Rodriguez M, et al. Phase III study comparing cisplatin (P) plus 5-FU (F) versus P, F, and paclitaxel (T) as induction therapy in locally advanced head and neck cancer (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 496.
29. Hitt R, López-Pousa A, Martínez-Trufero J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus fluorouracil to paclitaxel, cisplatin, and fluorouracil induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy in locally advanced head and neck cancer. *J Clin Oncol* 2005;23(34): 8636.
30. Hosal AS, Fan C, Barnes L, Myers EN. Salivary duct carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 720.
31. Induction chemotherapy plus radiation compared with surgery plus radiation in patients with advanced laryngeal cancer. The Department of Veterans Affairs Laryngeal Cancer Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1685.
32. Jacobs C, Lyman G, Velez-García E, et al. A phase III randomized study comparing cisplatin and fluorouracil as single agents and in combination for advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol* 1992;10(2): 257.
33. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8.
34. Kwong DL, Sham JS, Au GK, et al. Concurrent and adjuvant chemotherapy for nasopharyngeal carcinoma: a factorial study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2643.
35. Lefebvre JL, Chevalier D, Lubinski B, et al. Larynx preservation in pyriform sinus cancer: Preliminary results of a European Organization for Research and Treatment of Cancer phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 890.
36. Licitra L, Cavina R, Grandi C et al. Cisplatin, doxorubicin and cyclophosphamide in advanced salivary gland carcinoma. A phase II trial of 22 patients. *Ann Oncol* 1996; 7: 640.

37. Lin JC, Jan JS, Hsu CY, et al. Phase III Study of Concurrent Chemoradiotherapy Versus Radiotherapy Alone for Advanced Nasopharyngeal Carcinoma: Positive Effect on Overall and Progression-Free Survival. *J Clin Oncol* 2003; 21: 631.
38. Murphy B, Li Y, Cella D, et al. Phase III study comparing cisplatin 5-fluorouracil versus cisplatin paclitaxel in metastatic/recurrent head neck cancer (abstract) *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001; 20: 224a.
39. NCCN Guidelines. At http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/head-and-neck.pdf
40. Paccagnella A, Orlando A, Marchiori C, et al. Phase III trial of initial chemotherapy in stage III or IV head and neck cancers: A study by the Gruppodidi Studio Sui Tumori Della Testa E Del Coloo. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 265.
41. Pignon JP, Bourhis J, Domenge C, et al. Chemotherapy added to locoregional treatment for head and neck squamous-cell carcinoma: three meta-analyses of updated individual data. *Lancet* 2000; 355:949.
42. Pignon JP, le Maître A, Bourhis J; MACH-NC Collaborative Group. Meta-analyses of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;69(2 Suppl):S112-S114.
43. Posner MR, Hershock DM, Blajman CR, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-15.
44. Samlowski WE, Moon J, Kuebler JP, et al. Evaluation of the combination of docetaxel/carboplatin in patients with metastatic or recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (SCCHN): a Southwest Oncology Group Phase II study. *Cancer Invest* 2007;25(3): 182.
45. Soo KC, Tan EH, Wee J, et al. Surgery and adjuvant radiotherapy vs concurrent chemoradiotherapy in stage III/IV nonmetastatic squamous cell head and neck cancer: a randomised comparison. *Br J Cancer* 2005; 93: 279.
46. Urba SG, Moon J, Giri PG, et al. Organ preservation for advanced resectable cancer of the base of tongue and hypopharynx: a southwest oncology group trial. *J Clin Oncol* 2005; 23: 88.
47. Vermorken J, Mesia R, Vega V, et al. Cetuximab extends survival of patients with recurrent or metastatic SCCHN when added to first line platinum based therapy - Results of a randomized phase III (Extreme) study [abstract]. *ASCO Annual Meeting Proceedings. J Clin Oncol* 2007;25: 6091.
48. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, et al. Standard cisplatin/infusional 5-fluorouracil (PF) vs docetaxel (T) plus PF (TPF) as neoadjuvant chemotherapy for nonresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck: a phase III trial of the EORTC Head and Neck Cancer Group (EORTC #24971) (abstract). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004; 23: 490s.
49. Vermorken JB, Remenar E, van Herpen C, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2007;357(17): 1695.
50. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11): 1116.
51. Zhang L, Zhang Y, Huang PY, et al. Phase II clinical study of gemcitabine in the treatment of patients with advanced nasopharyngeal carcinoma after the failure of platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 2008;61(1):33.

19. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επίπτωση του καρκίνου του θυρεοειδούς παρουσιάζει αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες σε όλο τον κόσμο κυρίως λόγω της αύξησης του μικροθηλωματώδους ιστολογικού υποτύπου. Η χρήση υπέρηχων και FNA έχουν επιπλέον αυξήσει την διαγνωστική ικανότητα.

Το 60%-80% των καρκίνων θυρεοειδούς που διαγιγνώσκονται σήμερα ανήκουν στον μικροθηλωματώδη τύπο και έχουν εξαιρετική πρόγνωση.

Ο μοναδικός περιβαλλοντικός παράγοντας που αποδεδειγμένα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του θυρεοειδούς είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία και ειδικά στην περίπτωση του μικροθηλωματώδους τύπου, η έκθεση σε αυτή σε νεαρά ηλικία.

Παρά την αύξηση της επίπτωσης, η θνησιμότητα από αυτόν τον καρκίνο μειώνεται τα τελευταία 30 χρόνια (25% περίπου στην Ε.Ε.).

Οι όγκοι του θυρεοειδούς διαιρούνται βασικά σε τρεις κατηγορίες: διαφοροποιημένος καρκίνος (από κύτταρα, θηλώδης και θυλακιώδης), αναπλαστικός (αδιαφοροποίητος) καρκίνος και μυελοειδής (medullary) καρκίνος. Η θεραπευτική προσέγγιση διαφοροποιείται ανάλογα με τον ιστολογικό υπότυπο. Θεραπεία εκλογής είναι η εγχείρηση, όταν είναι δυνατή, που πολλαπλά ακολουθείται από ραδιενεργό ιώδιο και θεραπεία υποκατάστασης με θυροξίνη. Η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία δεν παίζουν πρωτεύοντες ρόλους στην αντιμετώπιση του θυρεοειδικού καρκίνου.

A. ΔΙΑΦΟΡΟΠΟΙΗΜΕΝΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

A1. ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Της αρχικής θεραπείας πάντοτε πρέπει να προηγείται αξιολόγηση της κατάστασης των λεμφαδένων του τραχήλου με την χρήση υπερήχων. Στη συνέχεια γίνεται ολική ή σχεδόν ολική θυροειδεκτομή όταν η διάγνωση έχει γίνει πριν τη χειρουργική επέμβαση και ο όγκος είναι >1 cm ή ανεξάρτητα μεγέθους και ιστολογικού τύπου εάν υπάρχει μεταστατικός, πολυεστιακός ή οικογενής διαφοροποιημένος καρκίνος θυρεοειδούς ή υπάρχει διήθηση αγγείων. Σε περίπτωση που είχε προηγηθεί ημι-θυροειδεκτομή και βρέθηκε όγκος >1cm θα πρέπει να γίνει συμπληρωματική αφαίρεση όλου του θυρεοειδούς. Ημι-θυροειδεκτομή μπορεί να γίνει μόνο σε μικρούς (<1 cm), μονήρεις, χαμηλού κινδύνου όγκους, σε περιπτώσεις που δεν έχει προηγηθεί ακτινοθεραπεία τραχήλου και σε περιπτώσεις που δεν υπάρχουν μεταστατικοί τραχηλικοί λεμφαδένες.

Σε ασθενείς με κλινικά θετικούς τραχηλικούς λεμφαδένες θα πρέπει να γίνει θεραπευτικός λεμφαδενικός καθαρισμός.

Το όφελος της προφυλακτικής τραχηλικής λεμφαδενεκτομής σε απουσία προσβολής των λεμφαδένων δεν είναι σαφές. Παρ' όλα αυτά, προφυλακτική τραχηλική λεμφαδενεκτομή (μονόπλευρη ή αμφοτερόπλευρη) θα πρέπει να συστηθεί σε ασθενείς με T3 και T4 όγκους και κλινικά N0 νόσο.

Μετά την χειρουργική επέμβαση χορηγείται συνήθως I131 με στόχο την καταστροφή εναπομείναντος θυρεοειδικού ιστού και πιθανόν μικροσκοπικού υπολειπόμενου όγκου (συνήθης δόση 3700MBq 131I). Έχουν καθορισθεί μετά από ομοφωνία (European Consensus) 3 κατηγορίες κινδύνου όπου η καταστροφή με τη χρήση 131I μπορεί να έχει ένδειξη.

ΧΑΜΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε περιπτώσεις που υπάρχει μονήρης εστία T1 (< 1cm) No Mo, χωρίς την επέκταση πέραν της κάψουλας του θυρεοειδούς, χωρίς διήθηση αγγείων και ευνοϊκή ιστολογική εικόνα, τότε δεν υπάρχει ένδειξη χορήγησης 131I.

ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε όγκους T3, T4 ή N1 ή M1 υπάρχει απόλυτη Ένδειξη χορήγησης 131I.

ΜΕΤΡΙΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σε ασθενείς με όγκους T1 (> 1 cm) ή T2 No Mo ή πολυεστιακός T1 No Mo ή μη ευνοϊκή ιστολογική εικόνα υπάρχει πιθανή ένδειξη χορήγησης 131I.

Χημειοθεραπεία δεν ενδείκνυται λόγω έλλειψης αποτελεσματικότητας.

A2. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΕ ΑΝΕΓΧΕΙΡΗΤΟ ΟΓΚΟ Ή ΥΠΟΤΡΟΠΗ Ή ΜΕΤΑΣΤΑΣΗ

Τοπική υποτροπή η οποία τεχνικά είναι δυνατή η αφαίρεση, θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με εγχείρηση.

Ανεγχείρητοι όγκοι δυνατόν να αντιμετωπιστούν είτε με 131I (εφ' όσον προσλαμβάνει ιώδιο), είτε με ακτινοθεραπεία (αν δεν προσλαμβάνει ιώδιο).

Η χημειοθεραπεία σε μεταστατική νόσο έχει ελάχιστη δραστηριότητα. Συστήνεται η ενθάρρυνση των ασθενών να εντάσσονται σε κλινικές μελέτες.

Υπάρχουν αρκετές μελέτες σε εξέλιξη για τη δράση πολλών αναστολέων της Τυροσινικής Κινάσης (TKI) όπως, Sorafenib, Sunitinib, Pazopanib, Axinitib, Lenvatinib (E7080), Motesanib, Vorinostat, Despireptide, Decitabine, Bortezomide, Imatinib, Gefitinib κ.ά. και άλλων μορίων, όπως Lenalidomide,

Celecoxibe, κ.ά., σε μεταστατικό διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς, με ικανοποιητικά ποσοστά ανταποκρίσεων και σταθεροποίησης της νόσου (50-60%) και διάρκεια των υφέσεων 12-24 μήνες. Ωριμα αποτελέσματα υπάρχουν για το Vandetamid και Cabozantinib (δες παρακάτω).

Εξ αυτών το Sorafenib έχει πάρει ήδη ένδειξη από FDA και EMEA για τον διαφοροποιημένο καρκίνο θυρεοειδούς που δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί με επιπλέον χορήγηση 131I και εξελίσσεται. Για τη θεραπεία επιθετικού και συμπτωματικού μυελοειδούς καρκίνου του θυρεοειδούς σε ασθενείς με ανεγχείρητη, τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο έχει πάρει έγκριση το Vandetamid

Σε ασθενείς με οστικές μεταστάσεις χορηγούνται διφωσφονικά ή denosumab. Αναλγητική, εντοπισμένη ακτινοθεραπεία μπορεί να συστηθεί σε περιπτώσεις έντονου οστικού άλγους.

Σε μονήρη εγκεφαλική μετάσταση μπορεί να διενεργηθεί μεταστασεκτομή ή στερεοτακτική ακτινοχειρουργική.

Σε άλλες περιπτώσεις μονήρων σπλαγχνικών μεταστάσεων η απόφαση για ενδεχόμενη μεταστασεκτομή θα πρέπει να εξατομικεύεται.

B. ΜΥΕΛΟΕΙΔΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Είναι σποραδικός στο 80% των περιπτώσεων και αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα. Στο υπόλοιπο ποσοστό είναι εκδήλωση κληρονομούμενων συνδρόμων, όπως MEN 2A, MEN 2B και οικογενούς μυελοειδούς καρκίνου θυρεοειδούς και εμφανίζεται σε νεαρότερες ηλικίες.

Ενθαρρύνεται ο έλεγχος μεταλλάξεων RET πρωτο-ογκογονιδίου.

Ελέγχεται πιθανή ύπαρξη οικογενούς συνδρόμου.

Συστήνεται έγκαιρος έλεγχος τυχόν παρουσίας υπερπαραθυρεοειδισμού ή/και φαιοχρωμοκυττώματος, ακόμη και στους ασθενείς με σποραδική νόσο. Σε περίπτωση ανεύρεσης φαιοχρωμοκυττώματος, αυτό θα πρέπει να αφαιρεθεί πριν την θυρεοειδεκτομή

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Απαραίτητη θεωρείται η ολική θυρεοειδεκτομή με σύστοιχο ή αμφοτερόπλευρο λεμφαδενικό καθαρισμό ανεξαρτήτως αν υπάρχει ή όχι κλινική ένδειξη μεταστατικής λεμφαδενοπάθειας. Το είδος της λεμφαδενεκτομής εξαρτάται από το μέγεθος και την εντόπιση της πρωτοπαθούς βλάβης.

Σε περιπτώσεις με παρουσία μονήρους όγκου <1 cm συστήνεται ολική θυρεοειδεκτομή, αλλά ο λεμφαδενικός καθαρισμός θα μπορεί να είναι προαιρετικός σε κλινικά N0 ασθενείς.

Σε παρουσία υπερπαραθυρεοειδισμού εκτιμάται το ενδεχόμενο συναφαίρεσης των παραθυρεοειδών αδένων, εφ' όσον αυτό είναι απαραίτητο. Σε τέτοια περίπτωση, ο χειρουργός θα πρέπει να αφήσει ή να αυτομεταμοσχεύσει ένα τουλάχιστον φυσιολογικό παραθυρεοειδή αδένια.

Σε τοπικά προχωρημένη νόσο δυνατόν να γίνει προσπάθεια debulking χειρουργικής εξαίρεσης νεοπλασματικών όγκων για αποσυμπίεση της τραχείας ή μείωση του άλγους.

Σε περίπτωση απομακρυσμένων μεταστάσεων εκτελείται λιγότερο επιθετική χειρουργική επέμβαση.

Επανεγχείρηση μπορεί να συστηθεί σε ασθενείς με τοπική υποτροπή ή αυξημένα επίπεδα καλτσιτονίνης και υπολειμματική νόσο ή σε κίνδυνο διήθησης ή απόφραξης της τραχείας.

Επικουρική μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία δεν συστήνεται. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με εξωθυρεοειδική επέκταση ή εκτεταμένη λεμφαδενική μετάσταση θα μπορούσε να συστηθεί μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Επίσης, ακτινοθεραπεία συστήνεται σε περιπτώσεις διηθημένων ορίων εκτομής και σε παρουσία τοπικής επέκτασης.

Η χορήγηση 131I δεν έχει ένδειξη στο μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς.

Ο αναστολέας τυροσινικής κινάσης Vandetanib (Caprelsa®) έχουν πάρει έγκριση από τον FDA για προχωρημένο, μεταστατικό μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς. Το Vandetanib, που κυκλοφορεί στην Ευρώπη (και Ελλάδα), έδειξε στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης μέχρι την υποτροπή σε τυχαίοποιημένη κλινική μελέτη φάσεως III έναντι εικονικού φαρμάκου (placebo). Χορηγείται σε δόση 300mg ημερησίως PO, η χρήση του όμως απαιτεί μεγάλη προσοχή, κυρίως λόγω της καρδιοτοξικότητας του φαρμάκου: παράταση διαστήματος QT στο ΗΚΓ, κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (torsades de pointes) έως και αιφνίδιο θάνατο. Στην Ευρώπη υπάρχει ένα σχέδιο ελαχιστοποίησης του κινδύνου (Risk Minimization Plan) βάσει του οποίου απαιτείται ο ιατρός και ο ασθενής να έχουν λάβει και διαβάσει κατάλληλο εκπαιδευτικό υλικό. Η θεραπεία θα πρέπει να αρχίζει στο νοσοκομείο και να επιβλέπεται από ιατρό έμπειρο στη θεραπεία του μεταστατικού καρκίνου του θυρεοειδούς και στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων καθώς και έμπειρο στην αξιολόγηση του ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ΗΚΓ) και συνεχίζεται εκτός νοσοκομείου υπό την επίβλεψη του εκπαιδευμένου θεράποντος ιατρού.

Ασθενείς χωρίς μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET μπορεί να έχουν μειωμένο όφελος από τη θεραπεία με βανδετανίμη και ο λόγος οφέλους/κινδύνου για την ομάδα αυτή των ασθενών μπορεί κατά συνέπεια να διαφέρει από εκείνον της ομάδας των ασθενών με μεταλλάξεις RET. Για ασθενείς στους οποίους η κατάσταση της μετάλλαξης RET θα μπορούσε να είναι αρνητική, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη, ότι το όφελος μπορεί να είναι μικρότερο, προτού ληφθεί η απόφαση για την εξατομικευμένη θεραπεία και η επιλογή χρήσης της βανδετανίμης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά λόγω των κινδύνων, που σχετίζονται με τη θεραπεία. Επομένως συνιστάται η διενέργεια εξέτασης για τη μετάλλαξη του ογκογονιδίου RET. Κατά την εξακρίβωση του καθεστώτος της μετάλλαξης του ογκογονιδίου RET θα πρέπει να λαμβάνονται δείγματα ιστού κατά το διάστημα έναρξης της θεραπείας, εφόσον είναι εφικτό, παρά κατά την περίοδο της διάγνωσης.

Το Cabozantinib είναι αναστολέας τυροσινικής κινάσης του HGFR και του VEGFR-2, που επίσης απέδειξε όφελος στην επιβίωση μέχρι την υποτροπή σε μελέτη φάσης III συγκρινόμενο με placebo.

Η χημειοθεραπεία δεν έχει δείξει σημαντικό όφελος (ανταπόκριση <20%) σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο.

Φάρμακα που έχουν δοκιμαστεί και χρησιμοποιούνται είναι:

- Dacarbazin
- Doxorubicin, Epirubicin
- Streptozocin
- 5-FU

Στην περίπτωση ηπατικών μεταστάσεων ο χημειοεμβολισμός μπορεί να είναι αποτελεσματικός.

Γ. ΑΝΑΠΛΑΣΤΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ

Είναι σπάνιος, αλλά ο πλέον αδιαφοροποίητος και επιθετικός καρκίνος του θυρεοειδούς. Η θνητότητα από τη νόσο φτάνει το 100%. Οι περισσότεροι ασθενείς κατά τη διάγνωση ανευρίσκονται με μεταστατική νόσο.

Αφορά συνήθως ηλικιωμένα άτομα (διάμεση ηλικία διάγνωσης: 71 ετών)

Στο 50% των περιπτώσεων προϋπάρχει ιστορικό διαφοροποιημένου καρκινώματος θυρεοειδούς.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Δυστυχώς δεν υπάρχει ακόμα αποτελεσματική θεραπεία για τον αναπλαστικό καρκίνο θυρεοειδούς. Η διάμεση επιβίωση από τη διάγνωση παραμένει 5 μήνες (ετήσια επιβίωση: 20% των ασθενών).

Σε περιπτώσεις εντοπισμένης στον θυρεοειδή και μη μεταστατικής νόσου διενεργείται λοβεκτομή (η ολική θυρεοειδεκτομή δεν έχει βελτιώσει τις επιβιώσεις).

Debulking εγχείρηση δυνατόν να απαιτηθεί σε περιπτώσεις με κίνδυνο απόφραξης της αναπνευστικής οδού.

Σε τοπικά προχωρημένη, ανεγχείρητη νόσο συστήνεται ακτινοθεραπεία ή σύγχρονη χημειοακτινοθεραπεία (αν και τοξική). Χορηγείται doxorubicin 20 mg/m² εβδομαδιαίως, IV, μαζί με ακτινοθεραπεία. Άλλα κυτταροτοξικά που μπορούν να συνδυασθούν με ακτινοθεραπεία είναι: Paclitaxel, Cisplatin ή συνδυασμός Carboplatin-Paclitaxel (όλα κατά προτίμηση σε εβδομαδιαία χορήγηση).

Ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος κυτταροτοξικός παράγοντας σε αναπλαστικά καρκινώματα είναι η Doxorubicin μόνη ή σε συνδυασμό με Cisplatin. Τελευταία δοκιμάστηκε η Paclitaxel μόνη ή σε συνδυασμό με Cisplatin και έδειξε κάποιο όφελος στην ανταπόκριση, αλλά όχι στην επιβίωση.

Θεραπείες με νεότερα φάρμακα δοκιμάζονται με μικρό -ως στιγμής- όφελος. Μελέτες έχουν γίνει με Fosbretabulin, Combretastatin, Crinobulin, CS-7107, Bevacizumab σε συνδυασμό με Doxorubicin, Cetuximab, Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Imatinib.

Οι ασθενείς να ενθαρρύνονται να συμμετέχουν σε κλινικές δοκιμές.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Anspaugh LR, Catlin RJ, Goldman M . The global impact of the Chernobyl reactor accident. *Science* 1988;16(242): 1513.
2. Baloch ZW, LiVolsi VA. Fine-needle aspiration of the thyroid: today and tomorrow. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22: 929.
3. Bible KC, Suman VJ, Molina JR, et al. A Multicenter Phase 2 Trial of Pazopanib in Metastatic and Progressive Medullary Thyroid Carcinoma: MC057H. *J Clin Endocrinol Metab* 2014;jc20133713.
4. Biondi B, Filetti S, Schlumberger M. Thyroid-hormone therapy and thyroid cancer: a reassessment. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2005;1: 32.
5. Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al . Cancer mortality in the European Union, 1970-2003, with a joinpoint analysis. *Ann Oncol* 2008;19: 631.
6. Cancer Staging Manual. 6th edition. American Joint Committee on Cancer: AJCC, New York, USA: Springer 2002
7. Cantare S, Capezzone M, Marchisotta S, Capuano S, Busanero G, Toti P, Di Santo A, Caruso G, Carli AF, Brilli L, Montanaro A, Pacini F . Impact of proto-oncogene mutation detection in cytological specimens from thyroid nodules improves the diagnostic accuracy of cytology. *J Endocrinal Metab* 2010;95(3): 1365.
8. Castagna MG, Brilli L, Pilli T, et al . Limited value of repeat recombinant human thyrotropin (rhTSH)-stimulated thyroglobulin testing in differentiated thyroid carcinoma patients with previous negative rhTSH-stimulated thyroglobulin and undetectable basal serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93: 76.
9. Chen AY, Jemal A, Ward EM. Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in the United States, 1988-2005. *Cancer* 2009;115: 3801.
10. Cohen EE, Needles BM, Cullen KJ, et al. Phase 2 study of sunitinib in refractory thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26 (suppl): Abstract 6025.
11. Colonna M, Danzon A, Delafosse P, et al. Cancer prevalence in France: time trend, situation in 2002 and extrapolation to 2012. *Eur J Cancer* 2008;44: 115.
12. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al . American Thyroid Association Guidelines Taskforce. The American Thyroid Association Guidelines Taskforce Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006;16: 109.
13. Dean DS, Gharib H Epidemiology of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22: 901.
14. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, et al . Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997;24: 1342.
15. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91: 2892.
16. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89: 163.

17. Elisei R, Schlumberger MJ, Miller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013 ;31(29): 3639.
18. Ezra EW Cohen, Lee S, et al . Axitinib is an active treatment for all histologic subtypes of advanced thyroid cancer: results from a phase II study *J Clin Onc* 2008;28: 4708.
19. Fahey TJ 3rd, Reeve TS, Delbridge L. Increasing incidence and changing presentation of thyroid cancer over a 30-year period. *Br J Surg* 1995;82: 518.
20. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, et al. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996;37: 1468.
21. Galanti MR, Hansson L, Bergström R, et al. Diet and the risk of papillary and follicular thyroid carcinoma: a population-based case-control study in Sweden and Norway. *Cancer Causes Control* 1997;8: 205.
22. Gupta-Abramson V, Troxel AB, Nellore A, et al . Phase II trial of sorafenib in advanced thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2008;26: 4714.
23. Iervasi A, Iervasi G, Ferdeghini M, et al. Clinical relevance of highly sensitive Tg assay in monitoring patients treated for differentiated thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 2007;67: 434.
24. Jacob P, Bogdanova TI, Buglova E, et al Thyroid cancer among Ukrainians and Belarusians who were children or adolescents at the time of the Chernobyl accident. *J Radiol Prot* 2006;26: 51.
25. Jemal A, Murray T, Ward E, et al Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55: 10.
26. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: treatment outcome and prognostic factors. *Cancer* 2005;1(103):1330-1335. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al. Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 2004;150: 133.
27. Kloos RT, Mazzaferri EL. A single recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin measurement predicts differentiated thyroid carcinoma metastases three to five years later. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90: 5047.
28. Kober F, Hermann M, Handler A, Krotka G. Effect of sorafenib in symptomatic metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2007;25: 14065.
29. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y . Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85: 1335.
30. Mettler FA Jr., Williamson MR, Royal HD, et al. Thyroid nodules in the population living around Chernobyl. *JAMA* 1992;268: 616.
31. Nagataki S, Aashizawa KS . Cause of childhood thyroid cancer after the chernobyl accident. *Thyroid* 1998;8: 115.
32. NCCN Guidelines. At: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf
33. Nikiforov YE, Steward DL, Robinson-Smith TM, et al. Molecular testing for mutations in improving the fine needle aspiration diagnosis of thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 2092.
34. Pacini F, Vorontsova T, Molinaro E, et al. Thyroid consequences of the Chernobyl nuclear accident. *Acta Paediatr Suppl* 1999;88: 23.

35. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol* 2006;91: 926.
36. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 787.
37. Pacini F, Castagna MG, Brilli L, Pentheroudakis G. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 7): vii110-vii119.
38. Pennell NA, Daniels GH, Haddad RI, et al . A phase II study of gefitinib in patients with advanced thyroid cancer. *Thyroid* 2008;18: 317.
39. Pilli T, Brianzoni E, Capocchetti F, et al. A comparison of 1850 (50 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) ¹³¹I iodine administered doses for recombinant thyrotropin-stimulated postoperative thyroid remnant ablation in differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 3542.
40. Rago T, Vitti P . Role of thyroid ultrasound in the diagnostic evaluation of thyroid nodules. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;226: 913.
41. Reynolds RM, Weir J, Stockton DL, et al. Changing trends in incidence and mortality of thyroid cancer in Scotland. *Clin Endocrinol* 2005;62: 156.
42. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, et al . Real-time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on ²[¹⁸F]fluoro-²deoxy-²D-glucose-positron emission tomography scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:498.
43. Robinson BG, Paz-Ares L, Krebs A, et al. Vandetanib (100 mg) in patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2664.
44. Sherman SI, Wirth LJ, Droz JP, et al . for the Motesanib Thyroid Cancer Study Group. Motesanib diphosphate in progressive differentiated thyroid cancer. *N Engl J Med* 2008;359: 31.
45. Schlumberger M, Hitzel A, Toubert ME, et al . Comparison of seven serum thyroglobulin assays in the followup of papillary and follicular thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2487.
46. Schlumberger MJ, Elisei R, Bastholt L, et al. Phase II study of safety and efficacy of motesanib in patients with progressive or symptomatic, advanced or metastatic medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2009;27: 3794.
47. Smallridge RC, Meek SE, Morgan MA, et al Monitoring thyroglobulin in a sensitive immunoassay has comparable sensitivity to recombinant human TSH-stimulated thyroglobulin in follow-up of thyroid cancer patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92: 82.
48. Smallridge RC, Marlow LA, Copland JA . Anaplastic thyroid cancer: molecular pathogenesis and emerging therapies. *Endocr Relat Cancer* 2009;16: 17.
49. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma: three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. *Br J Cancer* 2002;86(12): 1848
50. Tronko MD, Bogdanova TI, Komissarenko IV, et al . Thyroid carcinoma in children and adolescents in Ukraine after the Chernobyl nuclear accident: statistical data and clinicomorphologic characteristics. *Cancer* 1999;86: 149.

51. Tuttle RM. Risk-adapted management of thyroid cancer. *Endocr Pract* 2008;14:764.
52. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, et al . [18F]-fluoro-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic (131)I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85: 2082.
53. Wells SA, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib (VAN) in locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer (MTC): A randomized, double-blind phase III trial (ZETA). *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15): Abstract 5503
54. Wells SA Jr, Gosnell JE, Gagel RF, et al. Vandetanib for the treatment of patients with locally advanced or metastatic hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2010;28: 767
55. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012;30(2): 134.

20. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΑΓΝΩΣΤΟΥ ΠΡΩΤΟΠΑΘΟΥΣ ΕΣΤΙΑΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ΚΑΠΕ αντιπροσωπεύει μια ετερογενή ομάδα μεταστατικών όγκων στους οποίους η διαγνωστική διερεύνηση αποτυγχάνει να εντοπίσει την πρωτοπαθή εστία κατά την εποχή της διάγνωσης. Το ΚΑΠΕ αποτελεί το 3 - 5% όλων των κακοήθων όγκων. Στο ΚΑΠΕ περιλαμβάνονται διαφορετικές κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες και διακρίνονται σε υποομάδες φτωχής (80 - 85%) και καλής πρόγνωσης (15 - 20%).

Κλινικοπαθολογοανατομικές οντότητες του ΚΑΠΕ

Καλής πρόγνωσης

Φτωχά διαφοροποιημένο καρκίνωμα της μέσης γραμμής

Γυναίκες με θηλώδες αδеноκαρκίνωμα του περιτοναίου

Γυναίκες με μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα μασχαλιαίων λεμφαδένων

Μεταστατικό πλακώδες καρκίνωμα των τραχηλικών λεμφαδένων

Φτωχά διαφοροποιημένα νευροενδοκρινικά καρκινώματα

Άνδρες με οστεοβλαστικές μεταστάσεις από αδеноκαρκίνωμα με υψηλά επίπεδα PSA ορού ή ανοσοιστοχημικής έκφρασης

Μεμονωμένο πλακώδες καρκίνωμα βουβωνικών λεμφαδένων

Ασθενείς με μονήρη, μικρή, δυνητικά εξαιρεσιμη μεταστατική εστία

Φτωχής πρόγνωσης

Μεταστατικό αδеноκαρκίνωμα ήπατος (ή/και άλλων οργάνων)

Μη-θηλώδες αδеноκαρκίνωμα περιτοναίου

Πολλαπλές εγκεφαλικές μεταστάσεις από αδеноκαρκίνωμα ή πλακώδες καρκίνωμα

Πολλαπλές πνευμονικές ή/και υπεζωκοτικές μεταστάσεις από αδеноκαρκίνωμα

Πολλαπλές οστικές μεταστάσεις από αδеноκαρκίνωμα χωρίς αυξημένα επίπεδα ορού ή ανοσοιστοχημική έκφραση PSA

Η θεραπεία των ασθενών με ΚΑΠΕ θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με την ομάδα ή υποομάδα που ανήκει ο ασθενής. Ασθενείς με φτωχής πρόγνωσης ΚΑΠΕ μπορούν να αντιμετωπιστούν συνολικά (παρά τη δυσμενή τους πρόγνωση) με μια σειρά από θεραπευτικά σχήματα. Πρόσφατα αναγνωρίστηκε υπο-ομάδα ασθενών με σπλαγχνικές (ιδίως ηπατικές) μεταστάσεις με ανοσοιστοχημική έκφραση CK7-, CK20+, CDX2+ στους οποίους πιθανολογείται μεταστατικός κολοορθικός καρκίνος με απάντηση σε σχήματα με φθοριοπυριμιδίνη και οξαλιπλατίνα ή Irinotecan.

Ασθενείς με καλής πρόγνωσης ΚΑΠΕ θα πρέπει να λάβουν διαφορετικά θεραπευτικά σχήματα ανάλογα με την υποομάδα στην οποία ανήκουν. Ουσιαστικά θα πρέπει να αντιμετωπίζονται ανάλογα με τον αντίστοιχο πρωτοπαθή όγκο. Η πρόγνωση των ασθενών αυτών είναι ευνοϊκότερη με μεγαλύτερη επιβίωση συγκριτικά με την ομάδα φτωχής πρόγνωσης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ICD-10:

C80

ΟΡΙΣΜΟΣ - ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ Θ.Π.Σ.:

Κακοήθη νεοπλάσματα χωρίς καθορισμένη εντόπιση, κακοήθη νεοπλάσματα αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ Θ.Π.Σ.:

Παρηγορική αγωγή ασθενών με μεταστατικό καρκίνο αγνώστου πρωτοπαθούς εστίας

Σχήμα 1.

CisGem

Cisplatin 60-75 mg/m², IV, Ημέρα 1 + Gemcitabine 1000 mg/m², IV, Ημέρες 1 και 8

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 2.

CarboGem

Carboplatin AUC 5, IV, Ημέρα 1 + Gemcitabine 1000 mg/m², IV, Ημέρες 1 και 8

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 3.

CisEtop

Cisplatin 75 mg/m², IV, Ημέρα 1, + Etoposide 100 mg/m², IV, Ημέρες 1-3,

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 4.

PC

Paclitaxel 175 mg/m², IV, Ημέρα 1 + Carboplatin AUC 5, IV, Ημέρα 1

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 5.

DC

Docetaxel 75 mg/m², IV, Ημέρα 1 + Carboplatin AUC 5, IV, Ημέρα 1

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 6.

IrOx

Irinotecan 160 mg/m², IV, Ημέρα 1 + Oxaliplatin 80 mg/m², IV, Ημέρα 1

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 7.

CapOx

Capecitabine 1000 mg/m², PO, δις ημερησίως, Ημέρες 1-14, και Oxaliplatin 85 mg/m², IV,

Ημέρα 1

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 8.

Capecitabine 1000 mg/m², PO, δις ημερησίως, Ημέρες 1-14

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 9.

Nav

Vinorelbine 25 mg/m², IV ή 60 mg/m², PO, Ημέρα 1+8

Κάθε 21 ημέρες

Σχήμα 10.

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m², ημέρα 1, IV + Leucovorin 200 mg/m², ημέρες 1, 2, σε δίκωρη IV

έγχυση, ακολουθούμενη από: 5-FU 400 mg/m², ημέρες 1, 2, bolus IV και ακολούθως 5-FU 600

mg/m² (ημέρα 1,2) σε έγχυση 22 ωρών

Κάθε 15 ημέρες

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pavlidis N, E. Briasoulis, G. Pentheroudakis. Cancer of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(5): v228-v231
2. Pentheroudakis G, Stoyianni A, Pavlidis N. Cancer of unknown primary patients with midline nodal distribution: Midway between poor and favourable prognosis? *Cancer Treat Rev.* 2010 ; 28.
3. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2010;75(1):27-42.
4. Pentheroudakis G, Lazaridis G, Pavlidis N. Axillary nodal metastases from carcinoma of unknown primary (CUPAx): a systematic review of published evidence. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;119(1):1- 11.
5. Goulinopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G, Nearchou AD, Ioannidis JP, Pavlidis N. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary site: multiple-treatments meta-analysis. *Cancer Treat Rev.* 2009;35(7):570-3.
6. Pavlidis N, Pentheroudakis G, Plataniotis G. Cervical lymph node metastases of squamous cell carcinoma from an unknown primary site: a favourable prognosis subset of patients with CUP. *Clin Transl Oncol.* 2009;11(6):340-8.
7. Greco FA, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol.* 2009;36(1):65-74.
8. Pavlidis N, Fizazi K. Carcinoma of unknown primary (CUP). *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69(3):271-8.
9. Lazaridis G, Pentheroudakis G, Fountzilas G, Pavlidis N. Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): a retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(8):693-700.
10. Pavlidis N. Forty years experience of treating cancer of unknown primary. *Acta Oncol.* 2007;46(5):592-601.
11. Polyzoidis KS, Miliaras G, Pavlidis N. Brain metastasis of unknown primary: a diagnostic and therapeutic dilemma. *Cancer Treat Rev.* 2005;31(4):247-55.
12. Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of unknown primary. *Eur J Cancer.* 2003;39(14):1990-2005.
13. Varadhachary GR, Raber MN, Matamoros A, Abbruzzese JL. Carcinoma of unknown primary with colon cancer profile-changing paradigm and emerging definitions. *Lancet Oncol.* 2008 Jun;9(6):596-9..

21. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Περίπου 60% των νέων περιπτώσεων καρκίνου και 70% της θνησιμότητας από καρκίνο αφορούν ασθενείς ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Ως συνέπεια της αύξησης του προσδόκιμου επιβίωσης και της γήρανσης του πληθυσμού, η επίπτωση των νεοπλασματικών νοσημάτων στους ηλικιωμένους αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω στο μέλλον.

Το ηλικιακό όριο μετά το οποίο κάποιος ασθενής χαρακτηρίζεται ηλικιωμένος δεν είναι καθορισμένο με σαφήνεια. Η γήρανση είναι μια ιδιαίτερα εξατομικευμένη διαδικασία και οι αλλαγές που περιλαμβάνονται σε αυτήν δε μπορούν να προβλεφθούν με ακρίβεια με βάση την χρονολογική ηλικία. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι μετά τα 70 έτη παρατηρείται μια αυξανόμενη επίπτωση βιολογικών αλλαγών που σχετίζονται με την ηλικία και οδηγούν σε μείωση των λειτουργικών εφεδρειών και αύξηση του κινδύνου εμφάνισης τοξικότητας από την αντινεοπλασματική θεραπεία. Ως εκ τούτου, αλλά και για πρακτικούς λόγους, η ηλικία των 70 θεωρείται το ηλικιακό σημείο αναφοράς που χρησιμοποιείται συνήθως στις ογκολογικές κλινικές μελέτες.

A. ΓΗΡΙΑΤΡΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Η Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση (ΠΓΑ) (Comprehensive Geriatric Assessment, CGA) είναι μια διαδικασία που αναπτύχθηκε για την ενδελεχή αξιολόγηση των πολλαπλών προβλημάτων των ηλικιωμένων ασθενών, προκειμένου να εκτιμηθεί το προσδόκιμο επιβίωσης ανεξάρτητα από τον καρκίνο και ο κίνδυνος επιπλοκών από τη θεραπεία, ώστε να εξατομικευτεί η θεραπευτική αντιμετώπιση. Η ΠΓΑ αξιολογεί τη λειτουργική κατάσταση ενός ασθενή, την ύπαρξη συνοδών νοσημάτων, τη διανοητική κατάσταση και τις συναισθηματικές λειτουργίες του, την κοινωνική υποστήριξη, τη θρεπτική κατάσταση, την πολυφαρμακία και την παρουσία γηριατρικών συνδρόμων. Τα συνηθέστερα εργαλεία τα οποία χρησιμοποιούνται στην ΠΓΑ παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Πολυδιάστατη Γηριατρική Αξιολόγηση	
Παράμετρος	Εργαλεία που χρησιμοποιούνται-παράμετροι που εξετάζονται
Λειτουργική κατάσταση	Activities of Daily Living (ADL) Instrumental Activities of Daily Living (IADL) “Timed Up and Go”
Συνοδά νοσήματα	Charlson index score Cumulative Illness Rating Scale-Geriatric
Διανοητική κατάσταση	Mini Mental State Examination (MMSE)
Συναίσθημα	Geriatric Depression Scale-15 (GDS-15)
Θρέψη	Mini Nutritional Assessment
Γηριατρικά σύνδρομα	Άνοια, παραλήρημα, κατάθλιψη, ακράτεια, οστεοπόρωση με κατάγματα, πτώσεις
Πολυφαρμακία	Αριθμός και αναγκαιότητα φαρμάκων, κίνδυνος αλληλεπιδράσεων
Κοινωνικο-οικονομικές παράμετροι	Οικονομική αυτοτέλεια, πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας, παρουσία αξιόπιστου συνοδού προσώπου

Παρά τη σχετική ομοφωνία για τη χρησιμότητα κάποιου είδους γηριατρικής αξιολόγησης των ηλικιωμένων ασθενών, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την επιλογή συγκεκριμένων εργαλείων καθώς και για την αξιοποίηση των πληροφοριών που προκύπτουν από αυτή, για τη διαχείριση των ασθενών. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της International Society of Geriatric Oncology (SIOG), με βάση την ΠΓΑ, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις μεγάλες κατηγορίες με διαφορετική θεραπευτική αντιμετώπιση: α) ασθενείς με πολύ καλή γενική κατάσταση που μπορούν να λάβουν την καθιερωμένη θεραπεία, όπως και οι νεώτεροι ασθενείς; β) με ενδιάμεση γενική κατάσταση μπορούν να λάβουν θεραπεία προσαρμοσμένη στον κίνδυνο τοξικότητας από αυτή και τέλος γ) ηλικιωμένοι με σοβαρά επηρεασμένη γενική κατάσταση που θα πρέπει να λαμβάνουν μόνο υποστηρικτική αγωγή. Δεν υπάρχουν ισχυρά δεδομένα για τα ακριβή κριτήρια κατηγοριοποίησης των ηλικιωμένων και ενδεικτικά αναφέρονται τα προτεινόμενα από L. Balducci. (Πίνακας 2).

Καθώς η πλήρης γηριατρική αξιολόγηση είναι χρονοβόρα και δύσκολο να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πρακτική, έχει προταθεί η εφαρμογή συντομότερων εργαλείων screening, όπως η VES-13 και η G8, τα οποία θα μπορούν να διακρίνουν τους ηλικιωμένους με ευπάθεια οι οποίοι θα πρέπει να αξιολογηθούν στη συνέχεια περαιτέρω, μειώνοντας έτσι το φόρτο

εργασίας. Η εφαρμογή τέτοιων εργαλείων, όπως και της πλήρους αξιολόγησης, αποτελεί αντικείμενο έρευνας.

Πίνακας 2. Κατηγορίες ηλικιωμένων ασθενών με βάση την ΠΓΑ		
Κατηγορία	Παράμετροι ΠΓΑ	Θεραπευτική προσέγγιση
Group 1: «Ικανοί» (“fit”)	Καμιά ADL και IADL εξάρτηση Χωρίς σοβαρά συνοδά νοσήματα Απουσία γηριατρικού συνδρόμου	Θεραπεία όπως των νεώτερων ασθενών
Group 2: «Ευπαθείς» (“Vulnerable”)	IADL αλλά όχι ADL εξάρτηση Ελεγχόμενη συνοδός νοσηρότητα Απουσία γηριατρικού συνδρόμου Ήπια γνωσιακή έκπτωση	Προσαρμοσμένη θεραπεία Μέτρα αποκατάστασης
Group 3: «Εύθραυστοι» (“Frail”)	ADL εξάρτηση Παρουσία σοβαρής και ανεπαρκώς ελεγχόμενης συνοδού νοσηρότητας Παρουσία γηριατρικού συνδρόμου	Υποστηρικτική αγωγή

B. ΙΔΙΑΙΤΕΡΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

- Η ηλικία από μόνη της δεν αποτελεί λόγο για τη μη χορήγηση επαρκούς θεραπείας.
- Η θεραπευτική απόφαση θα πρέπει να λαμβάνεται με βάση τη βιολογική ηλικία του ασθενούς, ύστερα από κάποιου είδους γηριατρική αξιολόγηση.
- Αιματολογική τοξικότητα
 - Προφυλακτική χορήγηση αυξητικών παραγόντων όταν είναι αναγκαία η χορήγηση επαρκούς έντασης δόσης.
 - Μείωση δόσεων όταν ο στόχος της Χ/Θ είναι ανακουφιστικός.
- Νεφρική τοξικότητα
 - Υπολογισμός της κάθαρσης κρεατινίνης.
 - Τροποποίηση δόσεων Χ/Θ με βάση το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR).
- Καρδιακή τοξικότητα

- Προσοχή στη χορήγηση ανθρακυκλινών ή προσπάθεια αντικατάστασής τους σε προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο.
- Προσοχή στη χορήγηση trastuzumab σε προϋπάρχουσα καρδιακή νόσο.
- Χρήση λιποσωμακίων μορφών ανθρακυκλινών.
- Νευροτοξικότητα
 - Αποφυγή νευροτοξικών φαρμάκων
 - Εκτίμηση ακοής και αποφυγή νευροτοξικών φαρμάκων σε επηρεασμένη ακοή.
 - Παρακολούθηση παρεγκεφαλιδικής λειτουργίας κατά τη χορήγηση υψηλών δόσεων cytarabine.
 - Παρακολούθηση περιφερικής νευροπάθειας.
- Οστεοπόρωση
 - Μέτρηση οστικής πυκνότητας κατά τη χορήγηση ορμονικής θεραπείας με ανδρογονικό αποκλεισμό ή αναστολείς αρωματάσης.
 - Θεραπεία οστεοπόρωσης.
- Γαστρεντερική τοξικότητα
 - Επιθετική ενυδάτωση ασθενών με διάρροιες/εμέτους.
 - Έγκαιρη νοσηλεία και υποστήριξη της θρέψης ασθενών με βλεννογονίτιδα και συνοδό δυσφαγία ή διάρροια.
 - Χορήγηση octreotide σε περιπτώσεις εμμένουσας διάρροιας.

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

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, et al. Studies of illness in the aged. The index of ADL: A standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA* 1963;185:914-9.
2. Lawton MP, Brody EM. The instrumental activities of daily living scale. *Gerontologist* 1969;9:179-186.
3. Folstein M, Folstein S, McHugh P. "Mini-Mental": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-198
4. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-383.
5. Miller MD, Towers A. A manual of guidelines for scoring the cumulative illness rating scale for geriatrics (CIRS-G). University of Pittsburgh, May 1991.
6. Balducci L, Yates J: General guidelines for the management of older patients with cancer. *Oncology* 2000; 14: 221-7.
7. Lyman G, Kuderer N, Agboola O, et al. Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. *Cancer Control* 2003;10:487-499.
8. Repetto L, Carreca I, Maraninchi D, et al. Use of growth factors in the elderly patient with cancer: a report from the Second International Society for Geriatric Oncology (SIOG) 2001 meeting. *Crit Rev Oncol Hematol* 2003;45:123-8.
9. Lichtman S. Chemotherapy in the elderly. *Semin Oncol* 2004;31:160-174.
10. Friedman B, Heisel M, Delevan R. Psychometric properties of the 15-item geriatric depression scale in functionally impaired, cognitively intact, community-dwelling elderly primary care patients. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:1570-1576.
11. Lichtman SM, Wildiers H, Launay-Vacher, et al. International Society of Geriatric Oncology (SIOG) recommendations for the adjustment of dosing in elderly cancer patients with renal insufficiency. *Eur J Cancer* 2007;1:14-34.
12. Pallis A, Fortpied C, Wedding U, et al. EORTC elderly task force position paper: approach to the older cancer patient. *Eur J Cancer* 2010;46(9):1502-13.
13. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology Consensus on Geriatric Assessment in Older Patients with cancer. *J Clin Oncol* 2014;32:2595-2603.
14. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Older Adult Oncology v.2.2015 at: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf

22. ΥΠΟΣΤΗΡΙΚΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΧΡΗΣΗ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΤΩΝ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ (CSFs)

A. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ

Οι ενδείξεις για προφυλακτική χορήγηση G-CSFs εξαρτώνται από τον κίνδυνο εμφάνισης εμπύρετου ουδετεροπενίας ή άλλων συμβαμάτων σχετικών με ουδετεροπενία (λοιμώξεις), τα οποία ενδέχεται να επηρεάσουν την ανοχή της θεραπείας ή και το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

A1. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΟΝ ΠΡΩΤΟ ΚΥΚΛΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

1. Σε σχήματα με πιθανότητα ανάπτυξης εμπύρετου ουδετεροπενίας > 20%
2. Προηγηθείσες χημειοθεραπείες που προκάλεσαν ουδετεροπενία Grade>2 (<1,000 ουδετερόφιλα/mm³).
3. Προηγηθείσα ακτινοθεραπεία σε πύελο ή περιοχή με μεγάλη έκταση μυελού των οστών στο ακτινοθεραπευτικό πεδίο.
4. Προηγηθείσα εμπύρετος ουδετεροπενία με ίδιας ή μικρότερης έντασης χημειοθεραπευτικό σχήμα/
5. Αναγνωρισμένες καταστάσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων
 - ηλικία πάνω από 65 ετών
 - κακό performance status (>2)
 - διήθηση μυελού από τη νόσο
 - ανοσοκαταστολή
 - πρόσφατη μείζονα χειρουργική επέμβαση
 - ανοικτό τραύμα
 - παρουσία κεντρικών καθετήρων-παροχετεύσεων
 - σοβαρές συνυπάρχουσες παθήσεις (νεφρική/ηπατική δυσλειτουργία, κυρίως αυξημένη χολερυθρίνη)

Σημείωση 1: Η πρώτη ένδειξη είναι απόλυτη και στις ενδείξεις 2-5 μπορεί να χορηγηθεί G-CSF για σχήματα με κίνδυνο εμπύρετης ουδετεροπενίας πάνω από 10%.

Σημείωση 2: Σχήματα με πιθανότητα εμπύρετης ουδετεροπενίας πάνω από 20% είναι τα εντατικοποιημένα (ανά 14 μέρες), η χημειοθεραπεία σε ασθενείς με NHL και ηλικία άνω των 65, το TAC και ο συνδυασμός ανθρακυκλίνης και ταξάνης στον καρκίνο του μαστού, τα σχήματα 2^{ης} γραμμής στον καρκίνο του όρχεως και ειδικά το TIP, η χρήση Topotecan στον καρκίνο του πνεύμονα και των ωοθηκών, το CAV (ACO) στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, το TPF στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και τον γαστρικό καρκίνο και αρκετά σχήματα στις αιματολογικές κακοήθειες (βλ. Πίνακα 1).

Πίνακας 1. Παράδειγμα Χημειοθεραπευτικών Σχημάτων με κίνδυνο Ε.Ο. 20%	
Ca Ουροδόχου Κύστης	MVAC (methotrexate, vinblastine, doxorubicin, cisplatin) TC (paclitaxel, cisplatin)
Ca Μαστού	TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide) Dose-dense AC/T (doxorubicin, cyclophosphamide, paclitaxel)
Ca Τραχήλου της Μήτρας	TC (paclitaxel, cisplatin)
Γαστρικός Ca	DCF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil)
Ca Κεφαλής και Τραχήλου	Paclitaxel, ifosfamide, mesna, cisplatin
Non-Hodgkin Λέμφωμα	CHOP-14 ICE RICE DHAP (dexamethasone, cisplatin, cytarabine)
Μη μικροκυτταρικός Ca Πνεύμονα	DP (docetaxel, carboplatin)
Ca Ωοθηκών	Topotecan
Σάρκωμα	MAID (mesna, doxorubicin, ifosfamide, etoposide) Doxorubicin, ifosfamide
Μικροκυτταρικός Ca Πνεύμονα	CAE (cyclophosphamide, doxorubicin, etoposide) Topotecan
Ca Όρχεων	VIP (vinblastine, ifosfamide, cisplatin)

A2. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΤΟΥΣ ΕΠΟΜΕΝΟΥΣ ΚΥΚΛΟΥΣ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ (ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΗ)

Αν ο ασθενής εμφάνισε επεισόδιο εμπύρετης ουδετεροπενίας μετά τον προηγούμενο κύκλο της Χ/Θ και:

- πρέπει να διατηρηθεί η δόση στα ίδια επίπεδα (ιάσιμα νεοπλάσματα).
- η δόση έχει ελαττωθεί υπερβολικά ή σημειώνονται πολύ μεγάλες καθυστερήσεις μεταξύ των χημειοθεραπειών.

***Σημείωση:** Σε όλες τις άλλες περιπτώσεις προτιμάται η μικρή ελάττωση της δοσολογίας ή αλλαγή σχήματος.*

B. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΣΕ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

B1. ΑΠΥΡΕΤΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ (απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων: < 1.500/μl)

Δε συνιστάται η χρήση αυξητικών παραγόντων σε απύρετους ουδετεροπενικούς ασθενείς Grade I-II.

Ο ασθενής λαμβάνει οδηγίες προφύλαξης από πιθανές λοιμώξεις έως ότου αποκατασταθεί η ουδετεροπενία

B2. ΕΜΠΥΡΕΤΟΣ ΟΥΔΕΤΕΡΟΠΕΝΙΑ

Χορηγούμε G-CSFs σε παρουσία ενός τουλάχιστον από τους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Προβλεπόμενη διάρκεια ουδετεροπενίας πάνω από 3 -5 ημέρες
- Ηλικία >65 ετών
- Ουδετερόφιλα <500/μL (ουδετεροπενία βαθμού 4)
- Σήψη -Πολυοργανική δυσλειτουργία-αμοδυναμική αστάθεια
- Πνευμονία-άλλη ενεργός λοίμωξη
- Κυτταρίτιδα - Απόστημα
- Παρουσία ή ισχυρή υποψία ενεργού μικροβιακής λοίμωξης
- Μυκητιασική λοίμωξη
- Ανεξέλεγκτη πρωτοπαθής νόσος
- Συνυπάρχουσα λεμφοπενία

Σημείωση: Στους υπόλοιπους ασθενείς η εμπύρετος ουδετεροπενία θεωρείται ότι είναι ανεπίπλεκτη και γενικά δε χρειάζεται θεραπεία με αυξητικούς παράγοντες.

Γ. ΧΡΗΣΗ G-CSF ΓΙΑ ΑΥΞΗΣΗ ΕΝΤΑΣΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ (DOSE INTENSITY)

Μόνο στα πλαίσια κλινικών μελετών

Δ. ΧΡΗΣΗ G-CSF ΣΕ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΚΑΙ ΡΒΡC

- Κινητοποίηση περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (PBPC).
- 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση μυελού ή ΡΒΡC.

Ε. ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Σε ασθενείς που λαμβάνουν σύγχρονη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία συστήνεται η αποφυγή G-CSF και ιδιαίτερα σε ακτινοθεραπεία μεσοθωρακίου (αύξηση παρενεργειών).
- Σε ασθενείς που λαμβάνουν μόνο ακτινοθεραπεία μπορεί να χορηγηθεί G-CSF, αν υπάρχουν σημαντικές καθυστερήσεις στη χορήγηση της ακτινοθεραπείας λόγω ουδετεροπενίας.

ΣΤ. ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

1. Filgrastim – Lenograstim (G-CSF) 5 µg/Kg/μέρα, ΥΔ εκτός από περιπτώσεις κινητοποίησης περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, οπότε χορηγούνται 10 µg/Kg/μέρα σε 1 ή 2 δόσεις, ΥΔ.
2. Molgramostin (GM-CSF) 5-10 µg/Kg/μέρα, ΥΔ
3. PEG- Filgrastim : 6 mg, ΥΔ, εφάπαξ

Ζ. ΕΝΑΡΞΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

1. Να χορηγούνται 24-72 ώρες μετά τη θεραπεία.
2. Χορήγηση μέχρι ο αριθμός των ουδετερόφιλων να φτάσει τουλάχιστον τις 3000/µL.

3. Η PEG-filgrastim να χορηγείται 24 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία (δεν έχει αποδειχτεί η ασφάλεια της, αν και χρησιμοποιείται, για 15ήμερα σχήματα). Δεν έχει ένδειξη σε παιδιά και σε ασθενείς με βάρος μικρότερο των 45Kg και χορηγείται εφάπαξ.
4. Σε μεταμόσχευση μυελού ή PBPC ξεκινάμε με χορήγηση διπλάσιας δόσης 24-72 ώρες μετά τη μεταμόσχευση και συνεχίζουμε μέχρι τα ουδετερόφιλα να ξεπεράσουν τα 1500/μL για 3 ημέρες, οπότε μειώνουμε στην κανονική δόση και διακόπτουμε τη χορήγηση αν παραμείνουν τα ουδετερόφιλα πάνω από 1000/μL για ακόμα 3 ημέρες.
5. Επί αποτυχίας ή καθυστέρησης παραγωγής ουδετερόφιλων μετά τη μεταμόσχευση χορηγείται GM-CSF 10 μg/Kg/μέρα υποδορίως για 14 ημέρες και ακολούθως διακόπτεται για 7 ημέρες για 3 συνολικά κύκλους με διπλασιασμό της δόσης στον 3ο κύκλο.

Η χορήγηση βιοπαρόμοιων (bio-similar) αυξητικών παραγόντων είναι δυνατή εφόσον υπάρχουν για τα βιοπαρόμοια αυτά φάρμακα επαρκώς τεκμηριωμένες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα.

Σημείωση: Δεν υπάρχουν επαρκείς μελέτες για την ισοδυναμία μεταξύ G-CSF και GM-CSF, φαίνεται όμως ότι στις συνιστώμενες δόσεις δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητα και την τοξικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer*. 2006 Oct;42(15):2433-53.
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines available online at www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
3. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006 Jul 1;24(19):3187-205.
4. UpToDate edition 15.1 (March 2013)

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΕΣΜΟ ΓΙΑ ΤΗΝ ΧΡΗΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΔΙΕΓΕΡΣΗΣ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗΣ (Π.Δ.Ε.) ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ενδείξεις χρήσης των Π.Δ.Ε.

Στους Π.Δ.Ε. ανήκουν οι Epoetin, A, Epoetin B, Darbepoetin και Epoetin Z. Η ένδειξη των Π.Δ.Ε. είναι η θεραπεία της συμπτωματικής αναιμίας της οφειλόμενης σε χημειοθεραπεία σε ενήλικες ασθενείς με μη-μυελοειδείς κακοήθειες. Ο στόχος είναι να αποφευχθούν οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων με τις επιπλοκές τους (υπερφόρτωση σιδήρου, μετάδοση λοίμωξης, ανοσοκαταστολή λόγω μεταγγίσεων) και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής η σχετιζόμενη με την υγεία (HRQoL) με την αύξηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης (Hb).

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκου (EMA) έχει εγκρίνει τη χρήση των Π.Δ.Ε ως εξής:

- Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία και έχουν επίπεδο $Hb \leq 11$ g/dl, η θεραπεία με Π.Δ.Ε πρέπει να αποτελεί μια επιλογή για να αυξηθεί η Hb μέχρι 2 g/dl ή να αποφευχθεί η περαιτέρω μείωση της [II,A].
- Σε ασθενείς που δεν αντιμετωπίζονται με χημειοθεραπεία δεν υπάρχει ένδειξη για την χορήγηση Π.Δ.Ε και πιθανόν να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων ή και θανάτου όταν η Π.Δ.Ε χορηγούνται για να επιτευχθεί επίπεδο Hb 13-14 g/dl [I,A].
- Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με προοπτική ίασης (επικουρική χημειοθεραπεία) οι Π.Δ.Ε πρέπει να αποφεύγονται και να χρησιμοποιούνται μόνο σε απόλυτη ένδειξη ταχείας ανόδου της Hb και όταν η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά δεν είναι δυνατή. [D].

Οι συστάσεις θεραπείας σύμφωνα με την εγκεκριμένη έγκριση δίνονται στον παρακάτω πίνακα και μπορούν να ακολουθηθούν αν δεν υπάρχει υποψία λειτουργικής έλλειψης σιδήρου (φερριτίνη < 100 mg/ml και κορεσμός TFS < 20%):

- Εάν η αύξηση της Hb είναι τουλάχιστον 1 g/dl παραπάνω από την αρχική τιμή μετά από 4 εβδομάδες θεραπείας η δόση μπορεί να παραμείνει η ίδια ή να μειωθεί κατά 25%.
- Εάν η αύξηση της Hb < 1 g/dl παραπάνω από την αρχική τιμή μετά από 3-4 εβδομάδες θεραπείας, η δόση του επιλεγμένου Π.Δ.Ε μπορεί να αυξηθεί (βλ. πίνακα). Εάν μετά από 4 επιπλέον εβδομάδες θεραπείας η Hb έχει αυξηθεί ≥ 1 g/dl η δόση μπορεί να παραμείνει η ίδια ή να μειωθεί κατά 25%.

- Σε περίπτωση ανταπόκρισης η θεραπεία με Π.Δ.Ε πρέπει να διακοπεί 4 εβδομάδες μετά το τέλος της χημειοθεραπείας.
- Εάν η αύξηση της Hb είναι <1 g/dl παραπάνω από την αρχική τιμή μετά από 8-9 εβδομάδες θεραπείας, η ανταπόκριση στη θεραπεία με Π.Δ.Ε δεν είναι πιθανή και η θεραπεία πρέπει να διακοπεί.
- Εάν η αιμοσφαιρίνη αυξηθεί >2 g/dl για 4 εβδομάδες ή εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβεί τα 12 g/dl, η δόση πρέπει να μειωθεί κατά περίπου 25-50% (βλέπε Πίνακα 1).
- Εάν η αιμοσφαιρίνη υπερβεί τα 13 g/dl, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί έως ότου η αιμοσφαιρίνη πέσει κάτω από τα 11 g/dl και μετά να ξαναρχίσει σε μια δόση 25% χαμηλότερη της προηγούμενης δόσης.
- Η ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL) βελτιώνεται από τους Π.Δ.Ε.
- Η συνέχιση της θεραπείας με Π.Δ.Ε πέραν των 6-8 εβδομάδων και απουσία ανταπόκρισης (αύξηση της αιμοσφαιρίνης <1-2 g/dl ή εξάλειψης της ανάγκης για μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων, δεν είναι ωφέλιμη [I,A]).
- Το επίπεδο Hb δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 13 g/dl [II,B].
- Δεν υπάρχουν κλινικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφορετικών Π.Δ.Ε σε σχέση με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.
- Η χορήγηση βιοπαρόμοιων (bio-similar) αυξητικών παραγόντων είναι δυνατή εφόσον υπάρχουν για τα βιοπαρόμοια αυτά φάρμακα επαρκώς τεκμηριωμένες μελέτες βιοϊσοδυναμίας με τα αντίστοιχα πρωτότυπα σκευάσματα

Πίνακας 1. Συστάσεις Θεραπείας Σύμφωνα με την Εγκεκριμένη Ένδειξη (Ε.Μ.Ε.Α.)				
	Εποετίνη Α	Εποετίνη Β	Δαρβεποετίνη	Εποετίνη Ζ
Αρχική Θεραπεία	150 IU/kg s.c. t.i.w.	30 000 IU s.c. q.w.	2.25 µg/kg s.c. q.w.	150 IU/kg s.c. t.i.w.
	450 IU/kg s.c. q.w.		500 µg (6.75 µg/kg) s.c. q.3w	450 IU/kg s.c. q.w.
Αύξηση Δόσης	300 IU/kg s.c. t.i.w.	60 000 IU s.c. q.w.	Δεν ενδείκνυται	300 IU/kg s.c. t.i.w.
Μείωση Δόσης	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%	Σε επίτευξη αποτελέσματος: 25%-50%
	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%	Εάν Hb > 12 g/dl: 25%
	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%-50%	Εάν αύξηση Hb > 2 g/dl/4 εβδ.: 25%- 50%
Διακοπή Δόσης	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl	Εάν Hb > 13 g/dl έως 12 g/dl

s.c.: υποδόρια **t.i.w.**, τρις εβδομαδιαίως, **q.w.**, άπαξ εβδομαδιαίως, **q.3w.**, άπαξ ανά 3 εβδομάδες

Συστάσεις σε σχέση με το Σίδηρο

- Αρχική και περιοδική παρακολούθηση του σιδήρου, της CRP, της TFS και των επιπέδων φερριτίνης είναι απαραίτητη [D].
- Σε αναιμικούς ασθενείς με μειωμένο σίδηρο, η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου οδηγεί σε μεγαλύτερη αύξηση Hb σε σύγκριση με την από στόματος ή καθόλου υποκατάσταση σιδήρου [II,A].
- Η χορήγηση σιδήρου φαίνεται επίσης να μειώνει τον αριθμό των ασθενών που λαμβάνουν μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων [I].

Ασφάλεια

- Η επίδραση των Π.Δ.Ε στην ανταπόκριση του όγκου και τη συνολική επιβίωση των αναιμικών ασθενών με καρκίνο παραμένει ασαφής:

A) Σε μια μετα-ανάλυση δεν υπήρχε επίδραση στην ελεύθερη νόσου επιβίωση ή στην πρόοδο της νόσου σε ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με δαρβεποετίνη [I].

B) Άλλες μετα-αναλύσεις έδειξαν ότι οι Π.Δ.Ε αυξάνουν τη θνησιμότητα [combined hazard ratio (cHR) 1.17, 95% CI 1.06-1.30; RR 1.15; 95% CI 1.03-1.29] και χειροτερεύουν την συνολική επιβίωση όταν δίνονται σε ασθενείς με καρκίνο (cHR 1.06, 95% CI 1.00-1.12).

Γ) Σε 3 μετα-αναλύσεις οι ασθενείς που αντιμετωπίστηκαν με χημειοθεραπεία και χορήγησε Π.Δ.Ε. δεν είχαν αυξημένη θνησιμότητα. (HR 0.97, 95% CI 0.85-1,1; Chr 1.10, 95% CI 0.98-1.24; 1.04, 95% CI 0.86-1.26).

- Ο σχετικός κίνδυνος θρομβοεμβολικών επεισοδίων είναι αυξημένος κατά 67% σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται με Π.Δ.Ε σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο (RR 1.67, 95% CI 1.35-2.06) [I].

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Blanc B, Finch CA, Hallberg L, et al Nutritional anaemias. Report of a WHO Scientific Group. WHO Tech Rep Ser 1968;405:1-40.
2. Groopman JE, Itri LM Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. J Natl Cancer Inst 1999;91:1616-1634.
3. Mercadante S, Gebbia V, Marrazzo A, et al Anemia in cancer: pathophysiology and treatment. Cancer Treat Rev 2000;26:303-311.
4. Wilson J, Yao GL, Raftery J, et al A systematic review and economic evaluation of epoetin alpha, epoetin beta and darbepoetin alpha in anaemia associated with cancer, especially that attributable to cancer treatment. Health Technol Assess 2007;11:1-202.
5. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee, et al The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. Eur J Cancer 2004;40:2293-2306.
6. Jabbour E, Kantarjian HM, Koller C, Taher A Red blood cell transfusions and iron overload in the treatment of patients with myelodysplastic syndromes. Cancer 2008;112:1089-1095.
7. Birgegård G, Gascón P, Ludwig H. Evaluation of anaemia in patients with multiple myeloma and lymphoma: findings of the European Cancer Anaemia Survey. Eur J Haematol 2006;77:378-386.
8. http://ctep.info.nih.gov/reporting/ctc_archive.html (last accessed 8 May 2009).
9. Harper P, Littlewood T. Anaemia of cancer: impact on patient fatigue and long-term outcome. Oncology 2005;69 Suppl 2:2-7.
10. Ryan JL, Carroll JK, Ryan EP, et al. Mechanisms of cancer-related fatigue. Oncologist 2007;12 Suppl 1:22-34.
11. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systematic, quantitative review. Cancer 2001;91:2214-2221.
12. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR> (last accessed 17 March 2008).
13. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Erythropoetin or darbepoetin for patients with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006;(issue 3). CD003407.
14. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. Annu Rev Med 2009;60:181-192.
15. Casadevall N, Durieux P, Dubois S, et al Health, economic, and quality-of-life effects of erythropoietin and granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of myelodysplastic syndromes: a randomized, controlled trial. Blood 2004;104:321-327.
16. Italian Cooperative Study Group for rHuEpo in Myelodysplastic Syndromes. A randomized double-blind placebo-controlled study with subcutaneous recombinant human erythropoietin in patients with low-risk myelodysplastic syndromes. Br J Haematol 1998;103:1070-1074.

17. Ross SD, Allen IE, Probst CA, et al Efficacy and safety of erythropoiesis-stimulating proteins in myelodysplastic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2007;12:1264-1273.
18. Auerbach M, Ballard H, Trout JR, et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;22:1301-1307.
19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S, et al Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alpha administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008;26:1611-1618.
20. Smith RE, Aapro M, Ludwig H, et al Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in patients with active cancer not receiving chemotherapy or radiotherapy: results of a phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Oncol* 2008;26:1040-1050.
21. Ludwig H, Crawford J, Osterborg A, et al Pooled analysis of individual patient-level data from all randomized, double-blind, placebo-controlled trials of darbepoetin alfa in the treatment of patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2009;27:2838-2847.
22. Bohlius J, Schmidlin K, Brillant C, et al Recombinant human erythropoiesis-stimulating agents and mortality in patients with cancer: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2009;373:1532-1542. Erratum in *Lancet* 2009; 374: 28.
23. Tonelli M, Hemmelgarn B, Reiman T, et al. Benefits and harms of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:E62-E71.
24. Bennett CL, Luminari S, Nissenon AR, et al Pure red cell aplasia and epoetin therapy. *N Engl J Med* 2004;351:1403-1408.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΟΣΤΕΟΠΟΡΩΣΗΣ ΟΦΕΙΛΟΜΕΝΗΣ ΣΕ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ορμονική θεραπεία ασθενών με καρκίνο (ανδρογονικός αποκλεισμός σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και χορήγηση αναστολέων αρωματάσης (AI) σε γυναίκες με καρκίνο μαστού), μπορεί να προκαλέσει ή να επιδεινώσει προϋπάρχουσα οστεοπενία ή οστεοπόρωση.

Στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ορμονική θεραπεία που μπορεί να προκαλέσει οστεοπενία, συνιστάται η αρχική εκτίμηση και η περιοδική παρακολούθηση της οστικής μάζας με DEXA scan στην ΟΜΣΣ, το ισχίο (αυχένα μηριαίου) ή και στα δυο.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙ-ΟΣΤΕΟΚΛΑΣΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

- Η συμπλήρωση ασβεστίου στις συνιστώμενες ημερήσιες μονάδες πρόσληψης (διά της τροφής ή των διατροφικών συμπληρωμάτων), τουλάχιστον 1000 mg για άτομα κάτω των 50 ετών χωρίς σοβαρά προβλήματα οστεοπόρωσης και τουλάχιστον 1200 mg για άτομα μεγαλύτερα των 50 ετών και της βιταμίνης D, 800 με 1000 διεθνείς μονάδες (IU) ημερησίως για τους ενήλικες 50 ετών και άνω, αποτελούν αποτελεσματικό μέτρο για τη μείωση του κινδύνου κατάγματος (II,B).
- Αμφότερες οι λήψεις διφωσφονικών από του στόματος και ενδοφλεβίως μπορούν να μετριάσουν τις επιδράσεις των AIs στην οστική απώλεια, σε γυναίκες με καρκίνο μαστού χωρίς οστικές μεταστάσεις, κανείς όμως από τους παράγοντες αυτούς δεν έχει δείξει μείωση στην επίπτωση των καταγμάτων (I,A).
- Το Denosumab χορηγούμενο σε δόση των 60 mg κάθε 6 μήνες μειώνει σημαντικά την επίπτωση των νεοεμφανιζόμενων σπονδυλικών, νεοεμφανιζόμενων μη σπονδυλικών και ισχιακών καταγμάτων στις γυναίκες με οστεοπόρωση (I, A)
- Σε ασθενείς με καρκίνο προστάτη και οστικές μεταστάσεις, η θεραπεία με τα διφωσφονικά Zoledronic acid και παμιδρονάτη, μειώνει αποτελεσματικά την πιθανότητα εμφάνισης σκελετικού συμβάματος (I, A)
- Οι θεραπείες με τα διφωσφονικά Zoledronic acid (4 mg, ετησίως), παμιδρονάτη (90 mg, ανά 6 μήνες) ή με αλενδρονάτη (70 mg από το στόμα, εβδομαδιαίως) είναι αποτελεσματικές στη μείωση της οστικής απώλειας σε άνδρες που έχουν υποστεί ανδρογονικό αποκλεισμό ως θεραπεία του ορμονοευαίσθητου καρκίνου του προστάτη

χωρίς οστικές μεταστάσεις, παρά το γεγονός ότι δεδομένα από προοπτικές μελέτες σχετικά με την επίδραση των διφωσφωνικών στην πρόληψη του κατάγματος δεν είναι διαθέσιμα (II,B).

- Το denosumab σε δόση των 60 mg υποδορίως κάθε 6 μήνες συστήνεται για την πρόληψη των σπονδυλικών καταγμάτων, σε άνδρες σε κίνδυνο, που έχουν υποστεί θεραπεία με ανδρογονικό αποκλεισμό για ορμονοευαίσθητο καρκίνο προστάτη, χωρίς σκελετικές μεταστάσεις (I, A).
- Η ιδανική διάρκεια της αντιαπορροφητικής θεραπείας δεν έχει τεκμηριωθεί. Λογικό είναι, να συνεχίζεται η θεραπεία αν δεν παρουσιάζεται κάποια σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια, όσο ο ανδρογονικός αποκλεισμός ή η θεραπεία με AIs συνεχίζεται σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για κάταγμα (III, B).
- Προς το παρόν, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα ικανά να υποστηρίξουν τη χρήση διφωσφωνικών ή Denosumab για τη μείωση του κινδύνου υποτροπής σε ασθενείς με συμπαγείς όγκους γενικά (I, A). Το Denosumab μπορεί να επιμηκύνει την ελεύθερη οστικών μεταστάσεων επιβίωση σε άνδρες με προστατικό καρκίνο χωρίς νόσο στα οστά (II, B).
- Λόγω της αυξανόμενης ανησυχίας για την ενδεχόμενη τοξικότητα των διφωσφωνικών, όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε οδοντιατρικό έλεγχο και την απαραίτητη προληπτική οδοντιατρική φροντίδα προτού ξεκινήσουν τη θεραπεία με διφωσφωνικά ή denosumab. Θα πρέπει επίσης, πριν κάθε δόση παμιδρονάτης ή ζολενδρονικού οξέος να παρακολουθείται και το επίπεδο της κρεατινίνης στον ορό (I, A). Σε θεραπεία με διφωσφωνικά ή Denosumab πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα ασβεστίου στον ορό (I, A).
- Το denosumab σε δόση των 120 mg χορηγούμενο υποδόρια κάθε μήνα είναι ανώτερο του ζολενδρονικού οξέος στην πρόληψη και την καθυστέρηση των σκελετικών επιπλοκών στους ασθενείς με καρκίνο του μαστού και οστικές μεταστάσεις. Με την υποδόρια έγχυσή του να είναι επαρκής και χωρίς την απαίτηση για νεφρική παρακολούθηση, το Denosumab αποτελεί μια ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή για τις ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (I, B).
- Το denosumab σε δόση των 120 mg χορηγούμενο υποδόρια κάθε μήνα υπερέρχει του ζολενδρονικού οξέος στην καθυστέρηση και την πρόληψη εμφάνισης σκελετικών συμβαμάτων σε άνδρες με ευνουχοάντοχο καρκίνο προστάτη και οστικές μεταστάσεις

(I, B). Με την υποδότη έγχυσή του να είναι επαρκής και χωρίς την απαίτηση για νεφρική παρακολούθηση, το Denosumab αποτελεί μια ενδεδειγμένη θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με οστικές μεταστάσεις (I, B).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Feskanich D, Willett W, Colditz G. Walking and leisure-time activity and risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2002;288:2300–2306.
2. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997;337:670–676.
3. National Institutes of Health: Office of Dietary Supplements. Dietary supplement fact sheet: calcium. Available at: <http://ods.od.nih.gov/factsheets/calcium.asp>. Accessed May 2009.
4. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999–2006.
5. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A et al. 1. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol*. 2002;20(3):850-6.
6. Geisler J, Lonning PE. Endocrine effects of aromatase inhibitors and inactivators in vivo: review of data and method limitations. *J Steroid BiochemMolBiol* 2005;95:75–81.
7. Forbes JF, Cuzick J, Buzdar A, et al. Effect of anastrozole and tamoxifen as adjuvant treatment for early-stage breast cancer: 100-month analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:45–53.
8. Ehrlimann B, Keshaviah A, Coates AS, et al. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* 2005;353:2747–2757.
9. Coombes RC, Hall E, Gibson LJ, et al. Intergroup Exemestane Study: a randomized trial of exemestane after two to three years of tamoxifen therapy in postmenopausal women with primary breast cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1081–1092.
10. Coleman RE, Banks LM, Girgis SI, et al. Skeletal effects of exemestane on bone-mineral density, bone biomarkers, and fracture incidence in postmenopausal women with early breast cancer participating in the Intergroup Exemestane Study (IES): a randomised controlled study. *Lancet Oncol* 2007;8:119–127.
11. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2003;349:1793–1802.
12. Cummings SR, McClung MR, Christiansen C, et al. A phase III study of the effects of denosumab on vertebral, nonvertebral, and hip fracture in women with osteoporosis: results from the FREEDOM trial [abstract]. Presented at the American Society of Bone and Mineral Research 30th Annual Meeting; September 12–16, 2008; Montreal, Quebec, Canada. Abstract 1286.
13. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med* 2005;352:154–164.

14. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL, et al. Pamidronate to prevent bone loss in men receiving gonadotropin releasing hormone agonist therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2001;345:948–955.
15. Powles T, Paterson A, McCloskey E, et al. Reduction in bone relapse and improved survival with oral clodronate for adjuvant
16. Diel IJ, Solomayer EF, Costa SD, et al. Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment. *New Engl J Med* 1998;339:357–363.
17. Diel IJ, Jaschke A, Solomayer EF, et al. Adjuvant oral clodronate improves the overall survival of primary breast cancer patients with micrometastases to the bone marrow: a long-term follow-up. *Ann Oncol* 2008;19:2007–2011.
18. Ha TC, Li H. Meta-analysis of clodronate and breast cancer survival. *Br J Cancer* 2007;96:1796–1
19. Gnant M, Mlineritsch B, Schippinger W et al. Endocrine therapy plus zoledronic acid in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2009;360(7):679-91.
20. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate nonmetastatic prostate cancer. *J ClinOncol* 2005;23:2918–2925.
21. Smith MR, Saad F, Coleman R et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9810):39-46.
22. Lipton A, Theriault RL, Hortobagyi GN, et al. Pamidronate prevents skeletal complications and is effective palliative treatment in women with breast carcinoma and osteolytic bone metastases: long term follow-up of two randomized, placebo- controlled trials. *Cancer* 2000;88:1082–1090.
23. Rosen LS, Gordon D, Kaminski M, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid compared with pamidronate disodium in the treatment of skeletal complications in patients with advanced multiple myeloma or breast carcinoma: a randomized, double- blind, multicenter, comparative trial. *Cancer* 2003;98:1735–1744.
24. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol*. 2010;28(35):5132-9.
25. Ernst DS, Tannock IF, Winqvist EW, et al. Randomized, double- blind, controlled trial of mitoxantrone/prednisone and clodronate versus mitoxantrone/prednisone and placebo in

- patients with hormone-refractory prostate cancer and pain. *J ClinOncol* 2003;21:3335–3342.
26. Small EJ, Smith MR, Seaman JJ, et al. Combined analysis of two multicenter, randomized, placebo-controlled studies of pamidronate disodium for the palliation of bone pain in men with metastatic prostate cancer. *J ClinOncol* 2003;21:4277–4284.
27. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. A randomized, placebo- controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone- refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1458–1468.
28. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet*. 2011 Mar 5;377(9768):813-22.

ΦΛΕΒΙΚΗ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η φλεβική θρομβοεμβολική νόσος (venous thromboembolism-VTE) αποτελεί συχνή επιπλοκή σε ασθενείς με καρκίνο και σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου θανάτου. Στη θρομβοεμβολική νόσο περιλαμβάνονται η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άνω και κάτω άκρων, η πνευμονική εμβολή, η θρόμβωση της άνω κοίλης φλέβας, η θρόμβωση σπλαχνικών φλεβών καθώς και η επιπολής θρομβοφλεβίτιδα.

A. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗ ΝΟΣΟ

Σχετιζόμενοι με τον ασθενή

1. Κληρονομική ή επίκτητη υπερπηκτική διαταραχή.
2. Κακό performance status
3. Παρατεταμένη κατάκλιση-ακινησία
4. Προχωρημένη ηλικία
5. Ιστορικό θρομβοεμβολικής νόσου
6. Παχυσαρκία
7. Κάπνισμα
8. Συνοδά νοσήματα (λοίμωξη, νεφροπάθεια, πνευμονοπάθεια, ηπατοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αρτηριοπάθεια)
9. Πρόσφατο μείζον χειρουργείο στην κοιλιακή χώρα

Σχετιζόμενοι με τη νόσο

1. Παρουσία κακοήθειας
2. Προχωρημένο στάδιο νόσου
3. Τύπος καρκίνου με αυξημένο κίνδυνο VTE (πάγκρεας, στόμαχος, ουροδόχος κύστη, προστάτης, ωοθήκες, ενδομήτριο, τράχηλος μήτρας, πνεύμονας, λέμφωμα, μυελοϊπερπλαστικά σύνδρομα, νεφρός, πολλαπλό μυέλωμα)
4. Περιοχική λεμφαδενοπάθεια με πίεση αγγείων

Σχετιζόμενοι με τη θεραπεία

1. Μείζων χειρουργική επέμβαση
2. Παρουσία κεντρικών φλεβικών καθετήρων
3. Αντινεοπλασματική θεραπεία με μονοκλωνικά αντισώματα ή αναστολείς της κινάσης της τυροσίνης του VEGFR και του EGFR
4. Χορήγηση οιστρογόνων και tamoxifene
5. Χορήγηση ερυθροποιητίνης σε τιμές Hb>13 g/dl (αντενδείκνυται)

ΕΙΔΙΚΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΥΨΗΛΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ (ένδειξη για προληπτική αντιπηκτική αγωγή)

1. Νοσηλευόμενοι ασθενείς με καρκίνο και προσδοκώμενη διάρκεια παραμονής στο Νοσοκομείο πέραν των 7 ημερών
2. Εξωτερικοί ασθενείς με περιορισμένη κινητικότητα-κακή γενική κατάσταση (PS>2)
3. Ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος, στομάχου, ωοθηκών, ενδομητρίου, τραχήλου μήτρας, ουροδόχου κύστεως και προστάτου
4. Ασθενείς υπό χρόνια θεραπεία με αντι-VEGF παράγοντες (μετα-ανάλυση)

Β. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

Σε ασθενείς με καρκίνο και αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολική νόσου, συστήνεται η χορήγηση θεραπειάς προφύλαξης:

1. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
 - Dalteparin 5.000U x 1, sc
 - Enoxaparin 40mg x 1, sc
 - Tinzaparin 4500U x 1, scή 75 UI/kg BΣ
2. Fondaparinux 2.5mg x 1, sc
3. Μή-κλασματοποιημένη ηπαρίνη 5.000Ux 3, sc (μόνο σε νοσηλευόμενους ασθενείς)
4. Κουμαρινικά αντιπηκτικά (επιθυμητό INR: 2-3) (λιγότερο επιθυμητή επιλογή λόγω δυσκολίας φαρμακοκινητικής ρύθμισης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία)

Β. ΧΡΟΝΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΕΙΣΟΔΙΟ ΘΡΟΜΒΟΕΜΒΟΛΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

1. Ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους (LMWH)
2. Κουμαρινικά αντιπηκτικά (επιθυμητό INR: 2-3) (λιγότερο επιθυμητή επιλογή λόγω δυσκολίας φαρμακοκινητικής ρύθμισης σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία)

Β1. Διάρκεια θεραπείας θρομβοεμβολικής νόσου

- Ελάχιστη διάρκεια 3-6 μήνες σε εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση και 6-12 μήνες σε πνευμονική εμβολή.
- Συνεχιζόμενη (δια βίου) θεραπεία σε παρουσία παραγόντων κινδύνου για VTE, πνευμονική εμβολή και σε εξελισσόμενο καρκίνο.
- Σε φλεβική θρόμβωση σχετιζόμενη με κεντρικό φλεβικό καθετήρα, συνέχιση θεραπείας για όσο διάστημα αυτός παραμένει στη θέση του και όχι λιγότερο από 3 μήνες συνολικά.

Γ. ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

1. Πρόσφατη αιμορραγία ΚΝΣ
2. Εξεργασία ΚΝΣ με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας
3. Ενεργός αιμορραγία
4. Θρομβοπενία βαθμού ≥ 3 (αιμοπετάλια $< 25.000 \mu\text{L}$)
5. Σοβαρή δυσλειτουργία αιμοπεταλίων (ουραιμία, φάρμακα, MDS)
6. Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας.
7. Υποκείμενη διαταραχή πήκτικότητας.
8. Νωτιαία αναισθησία ή οσφυονωτιαία παρακέντηση.

Δ. ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗΣ ΕΝΔΑΓΓΕΙΑΚΟΥ ΦΙΛΤΡΟΥ

- Αντένδειξη στη λήψη αντιπηκτικής αγωγής.
- Αποτυχία αντιπηκτικής αγωγής.
- Ανεπαρκής συμμόρφωση στην αντιπηκτική αγωγή.

- Καρδιακή ή πνευμονική δυσλειτουργία σοβαρού βαθμού που θα καθιστούσε απειλητική για τη ζωή την εμφάνιση πνευμονικής εμβολής.
- Ασθενής με πολλαπλά επεισόδια πνευμονικών εμβολών και χρόνια πνευμονική υπέρταση.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Khorana A, Kuderer N, Culakova E, et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood* 2008;111:4902-4907.
2. Mandala M, Prins M, Labianca C, et al. Acquired and inherited risk factors for developing venous thromboembolism in cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: a prospective trial. *Ann Oncol* 2010;21:871-876.
3. Dunkler A, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010;116:5377-5382.
4. Venous thromboembolic disease, NCCN guidelines, version 2.2011 at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vte.pdf

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ
ΣΥΝΟΠΤΙΚΟΣ ΠΙΝΑΚΑΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΑΝΑ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑ

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΜΑΣΤΟΥ	5-FU Anastrozole Bevacizumab Capecitabine Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Docetaxel Doxorubicin Epirubicin Eribulin Everolimus Exemestane Fulvestrant Gemcitabine Lapatinib Letrozole Liposomal doxorubicin Megestrol acetate Methotrexate Mitomycin-C Myocet Paclitaxel Pegylated liposomal doxorubicin Pertuzumab Tamoxifen Trastuzumab (IV ή SC) Trastuzumab emtansine Vinorelbine Zoledronic acid	Palbociclib Pembrolizumab
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΩΟΘΗΚΩΝ	Bevacizumab Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Pegylated liposomal doxorubicin Olaparib Paclitaxel Topotecan Trabectedin	Docetaxel Irinotecan Oxaliplatin Vinorelbine

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΕΝΔΟΜΗΤΡΙΟΥ	Carboplatin Cisplatin Denosumab Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Ifosfamide Megestrol acetate Paclitaxel	Anastrozole Irinotecan Oxaliplatin Vinorelbine
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΡΑΧΗΛΟΥ	5-FU Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Ifosfamide Paclitaxel Topotecan	Capecitabine Vinorelbine
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ	Adriamycin Afatinib Bevacizumab Carboplatin Cetuximab Cisplatin Crizotinib Cyclophosphamide Denosumab Docetaxel Erlotinib Etoposide Farmorubicin Gefitinib Gemcitabine Ifosfamide Nab-paclitaxel Nintedanib Paclitaxel Pemetrexed Ramucirumab Topotecan Vincristin Vinorelbine Zoledronic acid	Irinotecan

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΜΕΣΟΘΗΛΙΩΜΑ	Carboplatin Cisplatin Denosumab Pemetrexed Raltitrexed	Bevacizumab Vinorelbine
ΘΥΜΩΜΑ & ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΘΥΜΟΥ	Capecitabine Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Doxorubicin Etoposide Ifosfamide Paclitaxel Vincristin	Gemcitabine Irinotecan Pemetrexed Sorafenib Sunitinib
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ	5-FU Capecitabine Carboplatin Cisplatin Denosumab Docetaxel Epirubicin Leucovorin Oxaliplatin Paclitaxel	Irinotecan
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ	5-FU Capecitabine Carboplatin Cisplatin Denosumab Docetaxel Epirubicin Leucovorin Oxaliplatin Ramucirumab Trastuzumab	Irinotecan
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ	5-FU Capecitabine Carboplatin Cisplatin Denosumab Erlotinib Gemcitabine Irinotecan Leucovorin Nab-paclitaxel Oxaliplatin	Docetaxel

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΧΟΛΗΦΟΡΟΥ ΔΕΝΔΡΟΥ	5-FU Carboplatin Cisplatin Denosumab Gemcitabine	Capecitabine Docetaxel Oxaliplatin Paclitaxel
ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ	Denosumab Interferon Sorafenib	5-FU Cisplatin Doxorubicin Gemcitabine Oxaliplatin
NET	5-FU Cisplatin Denosumab Doxorubicin Etoposide Everolimus Interferon-a Lanscrotide Octreotide LAR Streptozocin Sunitinib	
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ	5-FU Capecitabine Irinotecan Leucovorin Oxaliplatin Bevacizumab Panitumumab Cetuximab Aflibercept Denosumab Regorafenib UFT	Trifluridine/tipiracil Ramucirumab
ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ ΠΡΩΚΤΟΥ	5-FU Cisplatin Denosumab Mytomycin-C	Capecitabine
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΡΟΣΤΑΤΗ	Abiraterone Carboplatin, Cisplatin Denosumab Docetaxel Enzalutamide Estramustin Mitoxantrone Prednisolone Vinorelbine Zoledronic acid	

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΡΧΕΩΣ	Bleomycin Carboplatin Cisplatin Denosumab Etoposide Ifosfamide Mesna Methotrexate Paclitaxel Vinblastine	Gemcitabine Irinotecan Oxaliplatin
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΝΕΦΡΟΥ	Axitinib Denosumab Everolimus Interferon-a Interleukin-2 Pazopanib Sorafenib Sunitinib Temsirrolimus	Cabozantinib Cisplatin Docetaxel Gemcitabine Ifosfamide Paclitaxel
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΥΡΟΔΟΧΟΥ ΚΥΣΤΗΣ	5-FU Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Doxorubicin Epirubicin Gemcitabine Methotrexate Vinblastine Vinflunine	Docetaxel
ΚΑΚΟΗΘΕΣ ΜΕΛΑΝΩΜΑ	Carboplatin Cisplatin Dabrafenib Denosumab DTIC Fotemustin Interferon-a Interleukin-2 Ipilimumab Temozolomide Trametinib Vemurafenib Vinblastine Vindesine	Cobimetinib Imatinib Paclitaxel Sorafenib

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΣΑΡΚΩΜΑΤΑ ΜΑΛΑΚΩΝ ΜΟΡΙΩΝ	Cyclophosphamide Dacarbazine Denosumab Doxorubicin Epirubicin Ifosfamide Mesna Pazopanib Trabectedin Vincristine	Docetaxel Liposomal doxorubicin Paclitaxel Vinorelbine
ΡΑΒΔΟΜΥΟΣΑΡΚΩΜΑ	Actinomycin Cyclophosphamide Denosumab Vincristine	
GIST	Imatinib Sunitinib	Sorafenib
ΟΣΤΕΟΣΑΡΚΩΜΑ	Actinomycin-D Adriamycin Bleomycin Carboplatin Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Etoposide Ifosfamide Leucovorine Mesna Methotrexate Mifamurtide	
ΣΑΡΚΩΜΑ EWING	Actinomycin-D Cyclophosphamide Doxorubicin Denosumab Etoposide Ifosfamide Mesna Vincristine	
ΟΓΚΟΙ ΕΓΚΕΦΑΛΟΥ	Bevacizumab Carmustine Irinotecan Lomustine Procarbazine Temozolomide Vincristine	

	Υποχρεωτικά Χορηγούμενα Φάρμακα Ανεξαρτήτου Έγκρισης/Ένδειξης	Φάρμακα που απαιτούν Αιτιολογημένο Αίτημα
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΚΕΦΑΛΗΣ & ΤΡΑΧΗΛΟΥ	5-FU Adriamycin Carboplatin Cetuximab Cisplatin Cyclophosphamide Denosumab Docetaxel Hydroxyurea Ifosfamide Methotrexate	Paclitaxel
ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΘΥΡΕΟΕΙΔΟΥΣ	Cabozantinib Denosumab Doxorubicin	Motesanib disphospate Paclitaxel Sorafenib Sunitinib
ΚΑΠΕ	Capecitabine Carboplatin Cisplatin Denosumab Docetaxel Etoposide Gemcitabine Irinotecan Oxaliplatin Paclitaxel	
Βασικοκυτταρικό	Vismodegib	Sonidegib