

ΓΙΑ ΠΕΣ ΜΟΥ, ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΖΟΝΤΑΙ  
ΜΕ ΣΟΒΑΡΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ;

ΟΜΟΙ ΟΙ ΚΑΡΚΙΝΟΙ ΕΙΝΑΙ ΣΟΒΑΡΟΙ!  
ΑΝΤΙΘΕΤΑ ΟΙ ΛΕΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΟΙ  
ΤΟΞΟΤΕΣ ΕΙΝΑΙ ΠΑΝΤΑ  
ΓΕΛΑΣΤΟΙ!



---

***ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ***

***ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ***

***ΦΑΡΜΑΚΩΝ***



# Ορισμός

---

Ο όρος ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ αναφέρεται στην χρήση κυτταροτοξικών – χημικών ουσιών, με σκοπό την καταστροφή ή τον έλεγχο της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων.

Κυτταροστατικά ή χημειοθεραπευτικοί παράγοντες είναι φάρμακα, τα οποία προκαλούν με διάφορους μηχανισμούς καταστροφή των κυττάρων, τόσο των καρκινικών όσο και των φυσιολογικών, εφόσον βρίσκονται σε *έντονη μεταβολική φάση*.

# Ιστορική Αναδρομή

---

- ❑ Η εφαρμογή της ΧΜΘ έχει τις ρίζες της περίπου στο 1500 π.χ. όταν τα βαριά μέταλλα (αρσενικό, χαλκός, μόλυβδος) χρησιμοποιούνταν για την θεραπεία διαφόρων όγκων και λοιμώξεων.
- ❑ Στο βιβλίο του ιατρού Διοσκουρίδη του Αναζαρβέα ή Ταρσέα «Περί ύλης ιατρικής», το 77 μχ, αναφέρει: το εκχύλισμα της ρίζας του Κολχικού του γλωσσοειδούς όταν εφαρμόζεται τοπικά, προκαλεί σμίκρυνση των όγκων, εάν οι όγκοι δεν έχουν πάρει μεγάλες διαστάσεις.
- ❑ Στα χρόνια του μεσαίωνα την θέση του κολχικού παίρνουν τα μέταλλα όπως το αρσενικό, ο άργυρος, ο ψευδάργυρος, το αντιμόνιο, ο άργυρος και το βισμούθιο.
- ❑ Το 1865 ο γερμανός ερευνητής Lissauer H, ανακοίνωσε ότι βελτίωσε την κατάσταση των ασθενών με λευχαιμία με την χρησιμοποίηση σκευασμάτων αρσενίου.
- ❑ Το 1878 οι Culter & Bradford ανακοίνωσαν ότι πέτυχαν να μειώσουν στο φυσιολογικό τα λευκά με την χρησιμοποίηση του Φοβληρείου διαλύματος (διάλυμα αρσενικόδους καλίου)

- 
- ❑ Στα 1909 μέχρι το 1950, η παραδεδεγμένη θεραπεία για την χρόνια μυελογενή λευχαιμία είναι τα σκευάσματα του αρσενικού.
  - ❑ Το 1912 ο von Koranyi εισάγει τη βενζόλη για την θεραπεία της χρόνιας μυελογενοῦς λευχαιμίας, αλλά εγκαταλείπεται γρήγορα λόγω της μεγάλης τοξικότητας.
  - ❑ Στα 1935 ο Amoroso ξαναθυμάται τις ρίζες του κολχικού. Την επόμενη χρονιά ο Williamson χρησιμοποιεί την κολχικίνη σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο. Τα επόμενα χρόνια απομονώνεται η κολσεμίδα και το τριμεθυλοκολχινικό οξύ.
  - ❑ Στα 1946 ο Haddow και οι συνεργάτες του εισάγουν την ουρεθάνη για την Χ.Μ.Λ και επεκτείνουν την χρήση της και σε συμπαγείς όγκους.
  - ❑ Σημαντικό γεγονός: Το 1914-1918 χρησιμοποιήθηκε το αέριο της μουστάρδας στον Α΄ Παγκόσμιο πόλεμο ως χημικό όπλο.
  - ❑ Στον Β Παγκόσμιο στο λιμάνι του Τάραντα, βυθίστηκε ένα πλοίο με 20 ναυτικούς το οποίο μετέφερε αζωθυπερίτη (Nitrogen Mustard). Οι ναυτικοί εμφάνισαν απλασία του μυελού. Το 1943 χρησιμοποιήθηκε η ίδια ουσία σε ασθενείς με νόσο του Hodgkin.

---

Στον 1<sup>ο</sup> παγκόσμιο πόλεμο η έκθεση των στρατιωτών σε αέρια μουστάρδας είχε ως αποτέλεσμα τον θάνατό τους λόγω απλαστικής αναιμίας.

Τα νιτρώδη της μουστάρδας έχουν σαν αποτέλεσμα την τροποποίηση του DNA των κυττάρων και ανήκουν στην κατηγορία των αλκυλιούντων παραγόντων. Στην ίδια κατηγορία ανήκουν φάρμακα όπως η χλωραμβουκίλη, η μελφαλάνη και η βουσουλφάνη, που αναπτύχθηκαν τη δεκαετία του '50 και παραμένουν κύρια χημειοθεραπευτικά για το μυέλωμα, το λέμφωμα και ορισμένες λευχαιμίες.

---

Επίσης τη δεκαετία του '50 ανακαλύφθηκαν και οι αντιμεταβολίτες, ουσίες που προσομοιάζουν με χημικές ουσίες του σώματος που δρουν μπλοκάροντας τη λειτουργία των πρωτεϊνών.

Οι αντιμεταβολίτες όπως 6-μερκαπτοπουρίνη και 5-φλουορουρακίλη χρησιμοποιούνται ως σήμερα σε συνδυασμένες θεραπείες



---

Μια αιόμη πολύ σημαντική κατηγορία, τα ανάλογα της πλατίνας, ανακαλύφθηκαν το 1965, από τον Barnett Rosenberg στο Michigan όταν μελετούσε την ανάπτυξη βακτηρίων σε ηλεκτρικά πεδία. Από το 1977 εγκρίθηκε η σισπλατίνα, που σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα έφερε την επανάσταση στον καρκίνο του όρχεος αλλά βελτίωσε τη θεραπεία και σε άλλες μορφές καρκίνου.

## Εξέλιξη της χημειοθεραπείας

---

1960 : χημειοθεραπεία που βασίζεται στην τοξικότητα των φαρμάκων.

1975: ειλογιευμένη χημειοθεραπεία που βασίζεται στα βιολογικά χαρακτηριστικά του νεοπλάσματος και τον μηχανισμό δράσης των φαρμάκων.

1995 : στοχευμένη θεραπεία έναντι πολύ ειδικών βιολογικών χαρακτήρων των νεοπλασμάτων .

2005-σήμερα : εξατομικευμένη θεραπεία βασισμένη στο γενετικό προφίλ του νεοπλάσματος και του ασθενούς και στη χρήση στοχευμένων αντικαρκινικών παραγόντων.

# ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

---

- Τα καρκινικά κύτταρα, σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα, χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και άναρχο πολλαπλασιασμό.
- Ο χρόνος ανάπτυξής τους είναι υπεύθυνος για την ευαισθησία των κυττάρων στην χημειοθεραπεία.

---

## ΠΡΟΣΟΧΗ!!!

Τα αντικαρδινικά φάρμακα είναι τα μόνα φάρμακα όπου η τοξική δράση και το τοξικολογικό προφίλ τους **ΔΕΝ ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΙ** αλλά αντιθέτως **ΥΠΑΓΟΡΕΥΕΙ** τη θεραπευτική τους δράση.

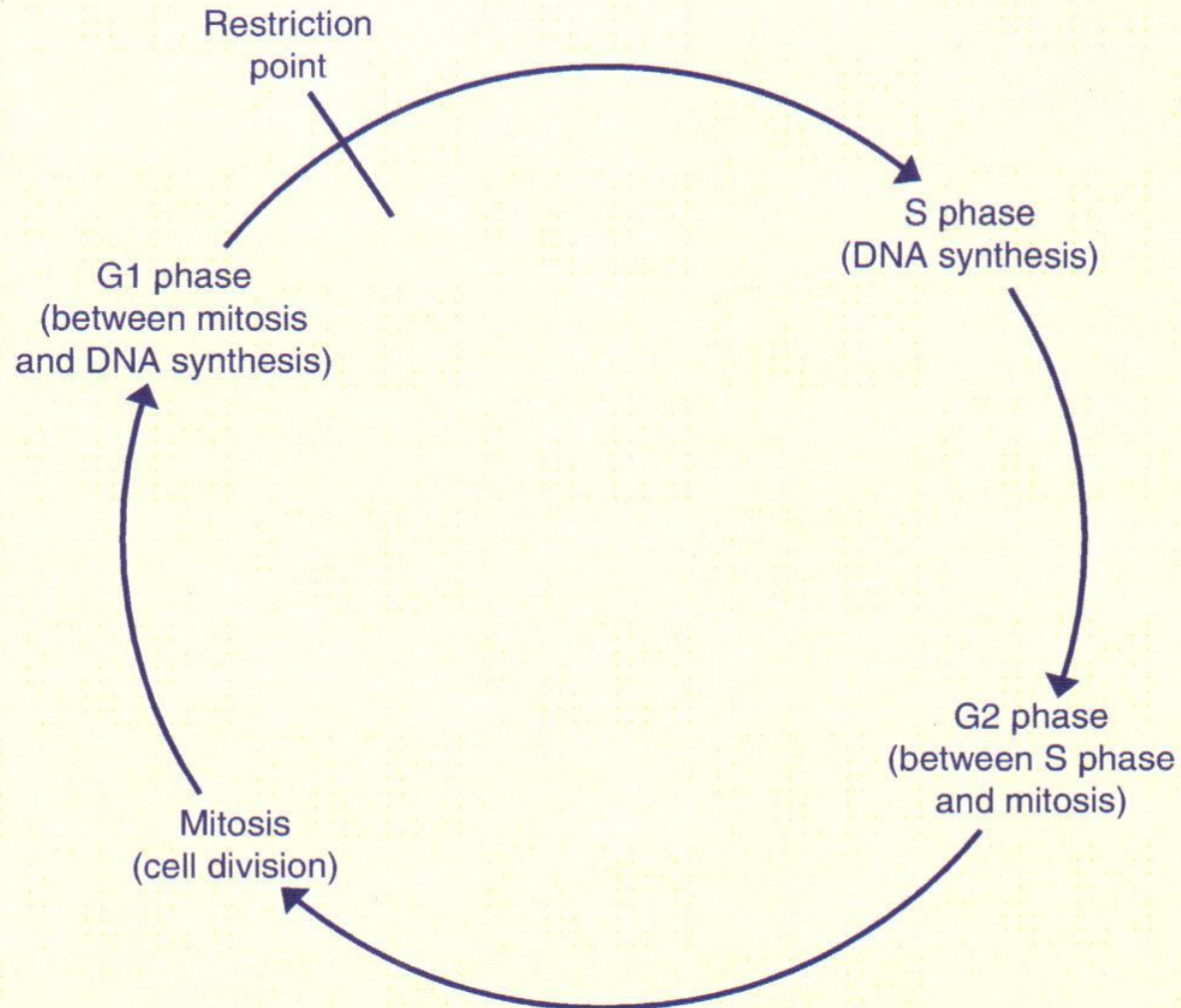
## Κύριες φαρμακοδυναμικές παράμετροι.

---

Η θεραπευτική δόση των αντικαρκινικών φαρμάκων προσδιορίζεται από τις:

- **Μέγιστη ανεκτή δόση** (Maximum tolerate dose, MTD), δηλαδή τη μέγιστη δόση που προκαλεί ανεκτό (όχι δυνητικά θανατηφόρο) αποτέλεσμα.
- **Δοσοπεριοριστική τοξικότητα** (Dose –limiting toxicity, DLT), δηλαδή τη μέγιστη σοβαρή τοξικότητα που απαγορεύει την περαιτέρω αύξηση της δόσης χορήγησης.

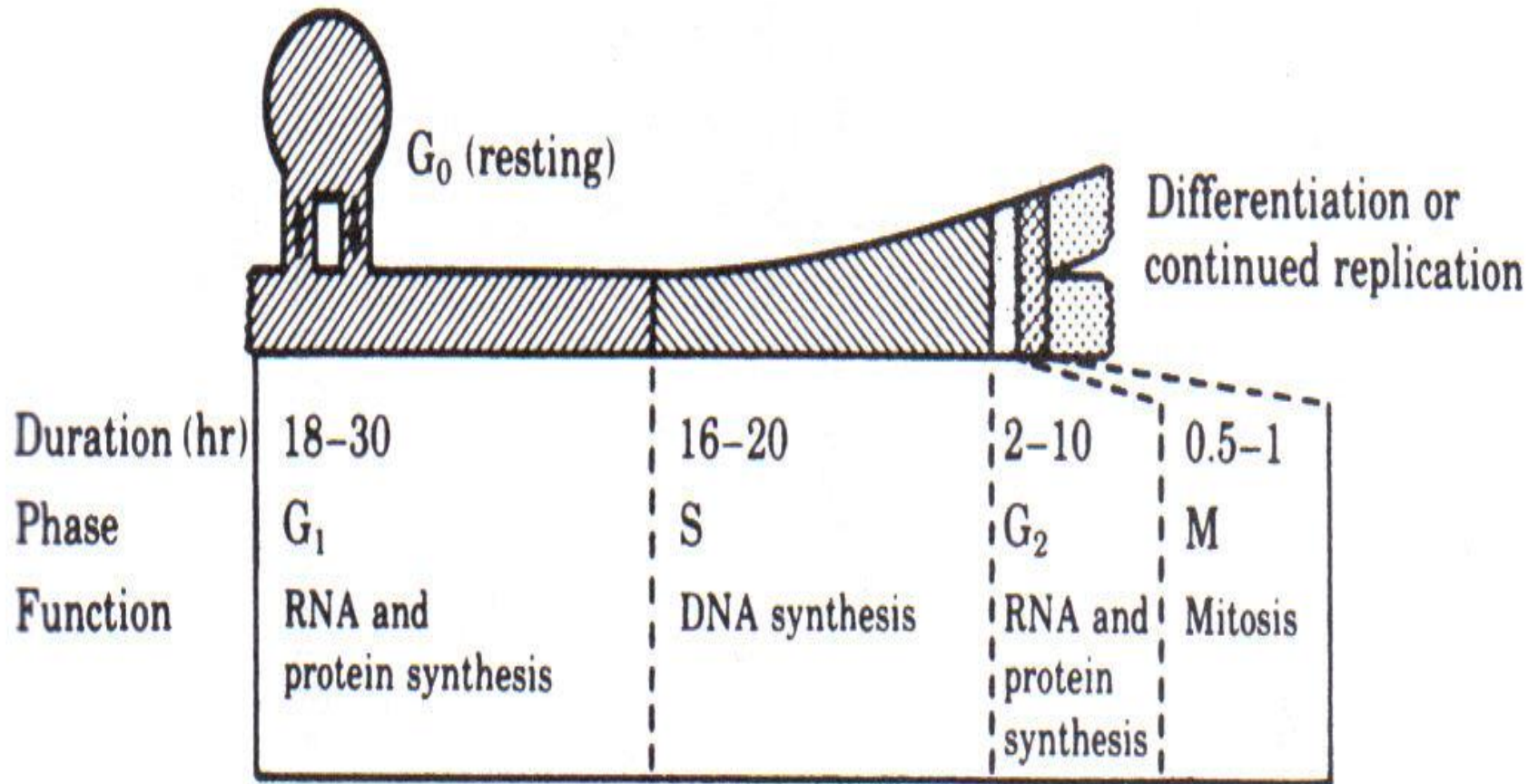
# ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΥΚΛΟΣ



# Η ζωή του κυττάρου

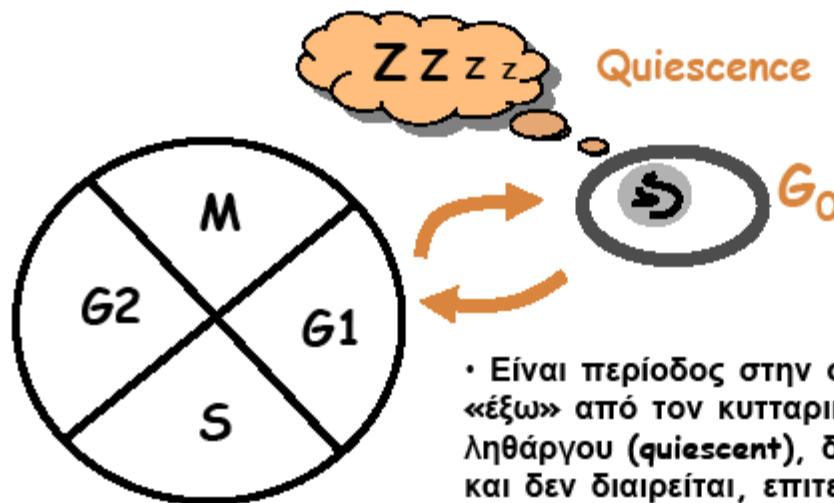


# ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΤΤΑΡΙΚΟΥ ΚΥΚΛΟΥ





# Η φάση $G_0$



- Είναι περίοδος στην οποία το κύτταρο ευρίσκεται «έξω» από τον κυτταρικό κύκλο, σε κατάσταση ληθάργου (*quiescent*), δηλαδή δεν διπλασιάζει το DNA και δεν διαιρείται, επιτελεί όμως άλλες λειτουργίες (μεταβολισμός, επικοινωνία, κίνηση, κ.α.)
- Σε συνθήκες κυτταροκαλιέργειας, τα κύτταρα πηγαίνουν από τη  $G_1$  στη  $G_0$  όταν οι θρεπτικές ουσίες δεν επαρκούν, έως ότου υπάρξουν πάλι προϋποθέσεις να πολλαπλασιαστούν οπότε επιστρέφουν στην  $G_1$  και συνεχίζουν τον κυτταρικό κύκλο
- Στον οργανισμό, τα διαφοροποιημένα κύτταρα (ποια είναι?) είναι μόνιμα σε φάση  $G_0$

# ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ ΤΗΣ ΚΙΝΗΤΙΚΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ

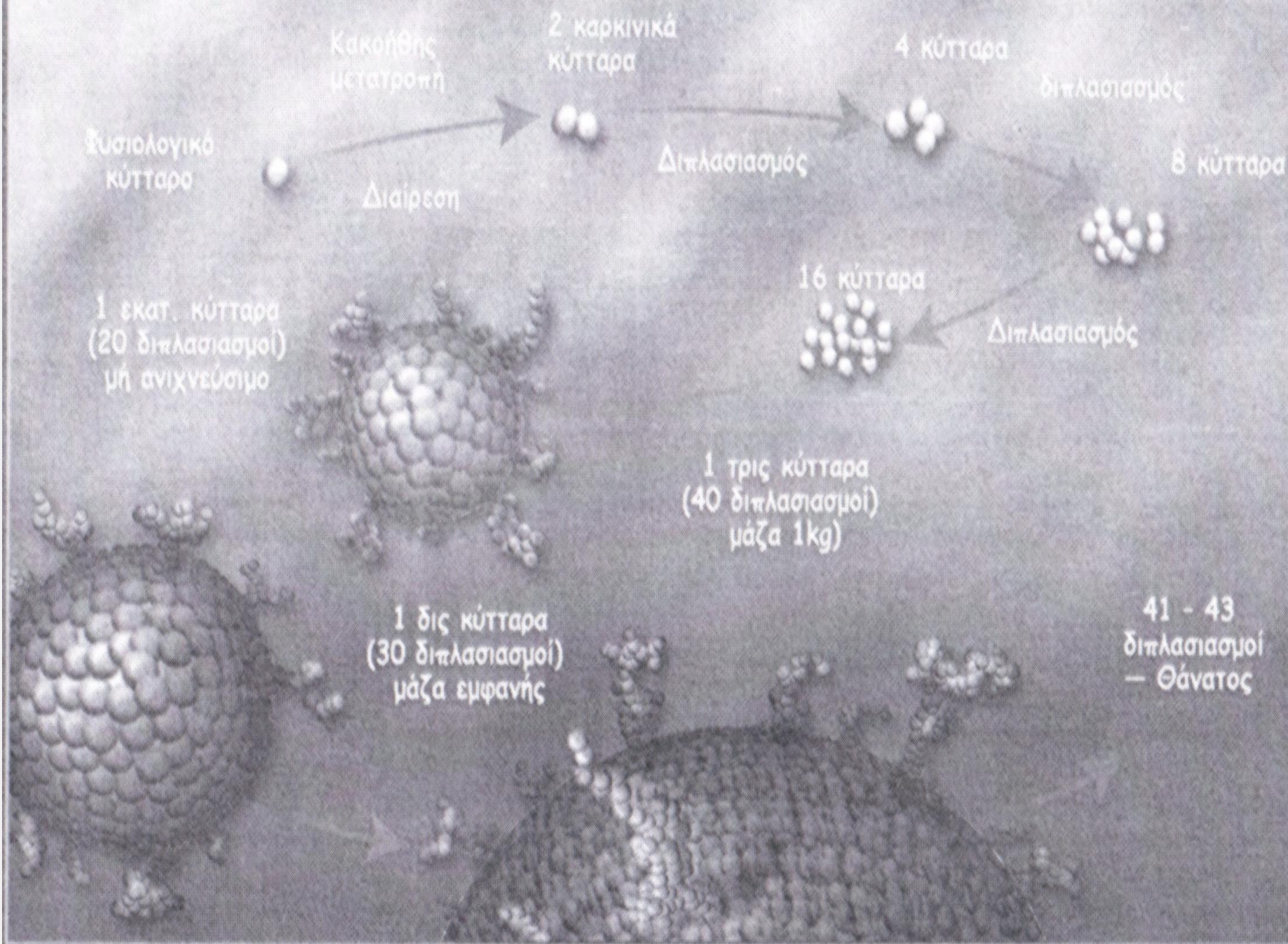
---

▣ **ΧΡΟΝΟΣ ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΕΩΣ**: Η χρονική διάρκεια μεταξύ δύο μιτώσεων. Εξαρτάται από την διάρκεια των επί μέρους φάσεων του κυττ. Κύκλου.

▣ **ΧΡΟΝΟΣ ΔΙΠΛΑΣΣΙΑΣΜΟΥ**: Ο απαραίτητος χρόνος για να διπλασιαστεί ένας πληθυσμός. Κυμαίνεται από 1 εβδομάδα έως και περισσότερο από 1 χρόνο, ανάλογα με τον ιστολογικό τύπο και το αν πρόκειται για πρωτοπαθή όγκο ή για μεταστατικές εστίες.

## ▣ **ΜΙΤΩΤΙΚΟΣ ΔΕΙΚΤΗΣ**

▣ **ΔΕΙΚΤΗΣ ΣΗΜΑΝΣΕΩΣ** του DNA του πυρήνα με σεσημασμένη θυμιδίνη. Παριστά την αναλογία των κυττάρων που βρίσκονται στην φάση S.



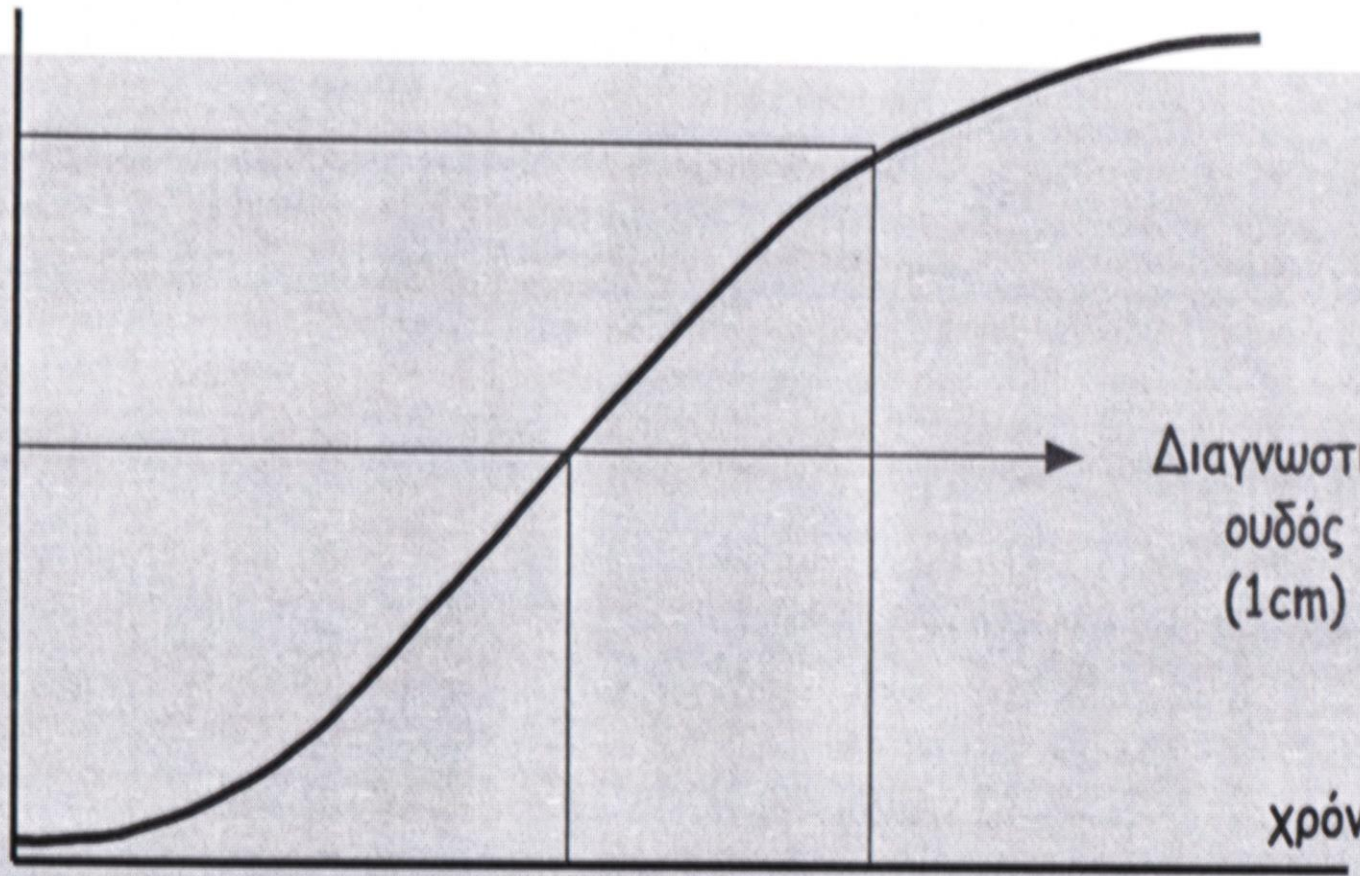
Αριθμός  
καρκινικών κυττάρων

$10^{12}$

$10^9$

Διαγνωστική  
ουδός  
(1cm)

χρόνος



Περί ανίχνευσης  
καρκίνου

Περί θανάτου  
καρκίνου

Όριο  
κλινικής  
ανίχνευσης

Θάνατος  
ξενιστή

# Ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου εξαρτάται από διάφορους ενδιάμεσους παράγοντες

---

- Την διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.
- Growth fraction (το σταθερό ποσοστό κυττάρων που βρίσκεται κάθε στιγμή σε αναπαραγωγική δράση). Χαρακτηρίζει την ταχύτητα αύξησης του κάθε νεοπλάσματος.
- Τον συνολικό αριθμό των κυττάρων πληθυσμιακά (χρόνος που ξεκινά ο πολλαπλασιασμός).
- Τον χρόνο θανάτου του κυττάρου.

---

Όταν ο νεοπλασματικός ιστός εξετάζεται ως σύνολο, τότε φαίνεται ότι μερικά μόνον από τα κύτταρα του βρίσκονται εντός του κυτταρικού κύκλου, δηλαδή σε φάση ενεργού πολλαπλασιασμού.

Μεγάλο μέρος του κυτταρικού νεοπλασματικού πληθυσμού βρίσκεται σε αδρανή φάση G0 ή τα κύτταρα του είναι διαφοροποιημένα σε τέτοιο βαθμό, που δεν μπορούν πλέον να πολλαπλασιάζονται και επομένως πεθαίνουν.

Το κλάσμα των κυττάρων εκείνων που βρίσκονται εντός του κυτταρικού κύκλου μπορεί να υπολογιστεί με τη βοήθεια της αυτοραδιογραφίας με  $^3\text{H}$ -Th, με τον προσδιορισμό του δείκτη σήμανσης με θυμιδίνη (TLI).

---

Ο TLI υποδηλώνει το ποσοστό των κυττάρων που συνθέτουν DNA κατά τη χρονική στιγμή της έκθεσης τους στο ραδιοϊσότοπο  $3\text{H}$ -Th.

Ο υπολογισμός του TLI γίνεται ως εξής:

$\text{TLI} = \text{αριθμός σημασμένων κυττάρων} / \text{συνολικός αριθμός κυττάρων}$

Ο TLI για τους συμπαγείς όγκους είναι χαμηλός (από 1% ως 8%) σε σύγκριση με τους ταχέως πολλαπλασιαζόμενους όγκους του λεμφοποιητικού ιστού, όπως το λέμφωμα του Burkitt, που πλησιάζει το 30%.

$\text{GF} = \text{TLI} \times \text{Tc} / \text{Ts} \times \lambda$ , όπου

GF το συνολικό κλάσμα των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων

Tc η διάρκεια του συνολικού κυτταρικού κύκλου

Ts η διάρκεια της φάσης S

$\lambda$  μια σταθερά σχεδόν πάντα κοντά στο 1

## Κυτταρική απώλεια

---

Ο ρυθμός ανάπτυξης του όγκου εξαρτάται από τρεις βασικές παραμέτρους:

1. Τη διάρκεια του κυτταρικού κύκλου.
2. Το ποσοστό των πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων .
3. Τον παράγοντα της κυτταρικής απώλειας.



---

Κυτταρική απώλεια συμβαίνει σε όλους τους κυτταρικούς πληθυσμούς νεοπλασματικούς και μη και είναι αποτέλεσμα της τελικής διαφοροποίησης και απομάκρυνσης του κυττάρου ή του θανάτου/καταστροφής του κυττάρου, χωρίς τελική διαφοροποίηση.

Το παρατηρούμενο μέγεθος ενός όγκου κάθε χρονική στιγμή είναι αποτέλεσμα μιας λεπτής ισορροπίας ανάμεσα στην κυτταρική παραγωγή και την κυτταρική καταστροφή.

# ΕΙΔΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

---

- ❑ Εισαγωγική χημειοθεραπεία ή χημειοθεραπεία επαγωγής (induction chemotherapy).
- ❑ Χημειοθεραπεία σταθεροποίησης (consolidation chemotherapy).
- ❑ Εντατικοποιημένη χημειοθεραπεία (Intensification chemotherapy).
- ❑ Χημειοθεραπεία συντήρησης (Maintenance chemotherapy).
- ❑ Επικουρική ή προφυλακτική ή συμπληρωματική χημειοθεραπεία (adjuvant chemotherapy).
- ❑ Προεγχειρητική χημειοθεραπεία (primary chemotherapy) ή νεοεπικουρική (neoadjuvant).
- ❑ Χημειοθεραπεία – διάσωσης (salvage chemotherapy).
- ❑ Παρηγορητική Χημειοθεραπεία (palliative chemotherapy).
- ❑ Χρονοβιολογική Χημειοθεραπεία (Circadian, chronobiologic chemotherapy).

# ΕΙΔΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

---

- ❑ Συστηματική χημειοθεραπεία.
- ❑ Ενδαρτηριακή χημειοθεραπεία.
- ❑ Ενδοπεριτοναϊκή χημειοθεραπεία.
- ❑ Ενδοπλευρική ή ενδουπεζωκοτική χημειοθεραπεία.
- ❑ Ενδοπερικαρδιακή χημειοθεραπεία.
- ❑ Ενδοκοιλιακή και ενδοραχιαία χημειοθεραπεία (Omaya).
- ❑ Έγχυση σε απομονωμένο μέλος.
- ❑ Ενδοκυστική χορήγηση κυτταροστατικών.
- ❑ Ενδογκική έγχυση κυτταροστατικών.

## Να θυμάσαι...

---

- ▣ **Πλήρης ύφεση** είναι η πλήρης εξάλειψη μετρητής και εκτιμήσιμης νόσου, χωρίς να υπάρχει καμιά κλινική ή εργαστηριακή εκδήλωση της νόσου.
- ▣ **Μερική ύφεση** είναι η κατά 50 % τουλάχιστον υποχώρηση της μετρητής νόσου χωρίς εμφάνιση νέων εστιών.
- ▣ **Επιδεινούμενη νόσος** είναι η αύξηση των διαστάσεων της μετρητής νόσου ή η εμφάνιση νέων εστιών.

# Σκοπός της Χημειοθεραπείας...

---

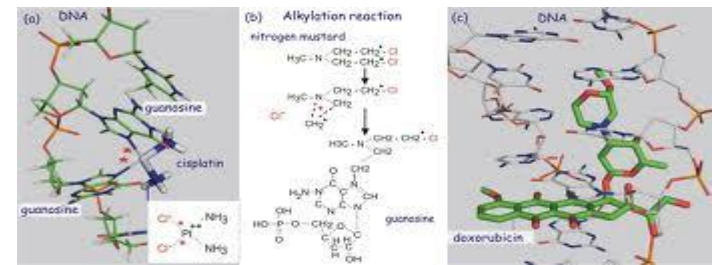
- Πρόληψη.
- Να θεραπεύσει τον καρκίνο, εμποδίζοντας τα καρκινικά κύτταρα να πολλαπλασιαστούν, να διηθήσουν τα παρακείμενα και να δώσουν μεταστάσεις.
- Να μετατρέψει την νόσο σε χρόνια και να την διατηρήσει σε αυτήν την φάση.
- Να διατηρήσει τη ζωή και τις βασικές λειτουργίες.
- *ΙΔΑΝΙΚΟΤΕΡΟ ΣΕΝΑΡΙΟ: Να μπορώ να επιλέγω ένα φάρμακο που θα τιθασεύει τον πολλαπλασιασμό με τις λιγότερο δυνατές επιδράσεις στα υγιή κύτταρα.*

# Δράση των φαρμάκων..

---

- ❑ Προκαλούν βλάβη στην δομή του DNA.
- ❑ Δεσμεύουν την σύνθεση του RNA.
- ❑ Δρουν στην άτρακτο του κυττάρου.
- ❑ Αναστέλλουν ένζυμα απαραίτητα για τον κυτταρικό μεταβολισμό.

# Αλκυλίωση



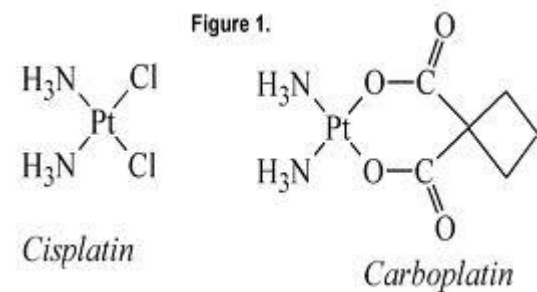
Γίνεται με την απελευθέρωση αλκυλίων, δηλαδή ελεύθερων ριζών, οι οποίες συνάπτονται στο DNA και αλλοιώνουν τη δομή του.

- ❑ Αζωτούχες μουστάρδες (Mechlorethamine, Cyclophosphamide, Melphalan, Ifosfamide).
- ❑ Νιτροζουρίες (Carmustine, Lomustine, Semustine, Streptozocin).
- ❑ Άλλες ενώσεις (Thiotepa, Dacarbazine, Mitomycin C, Procarbazine).

# Συνέργεια πλατίνης στην χιαστή σύνδεση

---

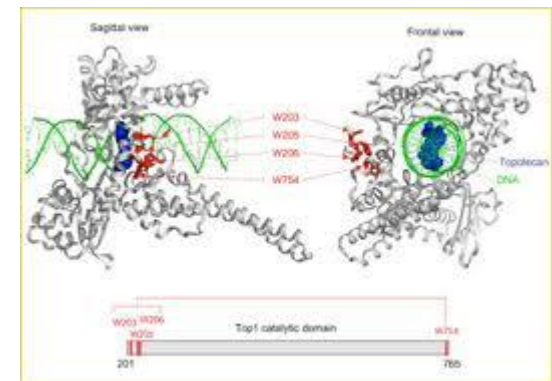
- ❑ Σύμπλοκα με πλατίνη προκαλούν χιαστή σύνδεση και βλάβη στο DNA
- ❑ (Cisplatin, Carboplatin, Oxaliplatin)





# Δράση στη διπλή άλυσσο μέσω της τοποϊσομεράσης II

- Δρουν στη διπλή άλυσσο του DNA μέσω αναστολής της τοποϊσομεράσης II.
- Αντιβιοτικά (Doxorubicin, Mitoxantrone, Idarubicin, Epirubicin, Amsacrine).
- Ποδοφυλλοτοξίνες (Etoposide, Teniposide).



- 
- ❑ Δρουν με την παρέμβασή τους, η οποία δεσμεύει τη σύνθεση του RNA (Dactinomycin, Mithramycin).
  - ❑ Δρουν ως δηλητήρια της ατράκτου (αλκαλοειδή της Βίνκα).

# Αντιμεταβολίτες

---

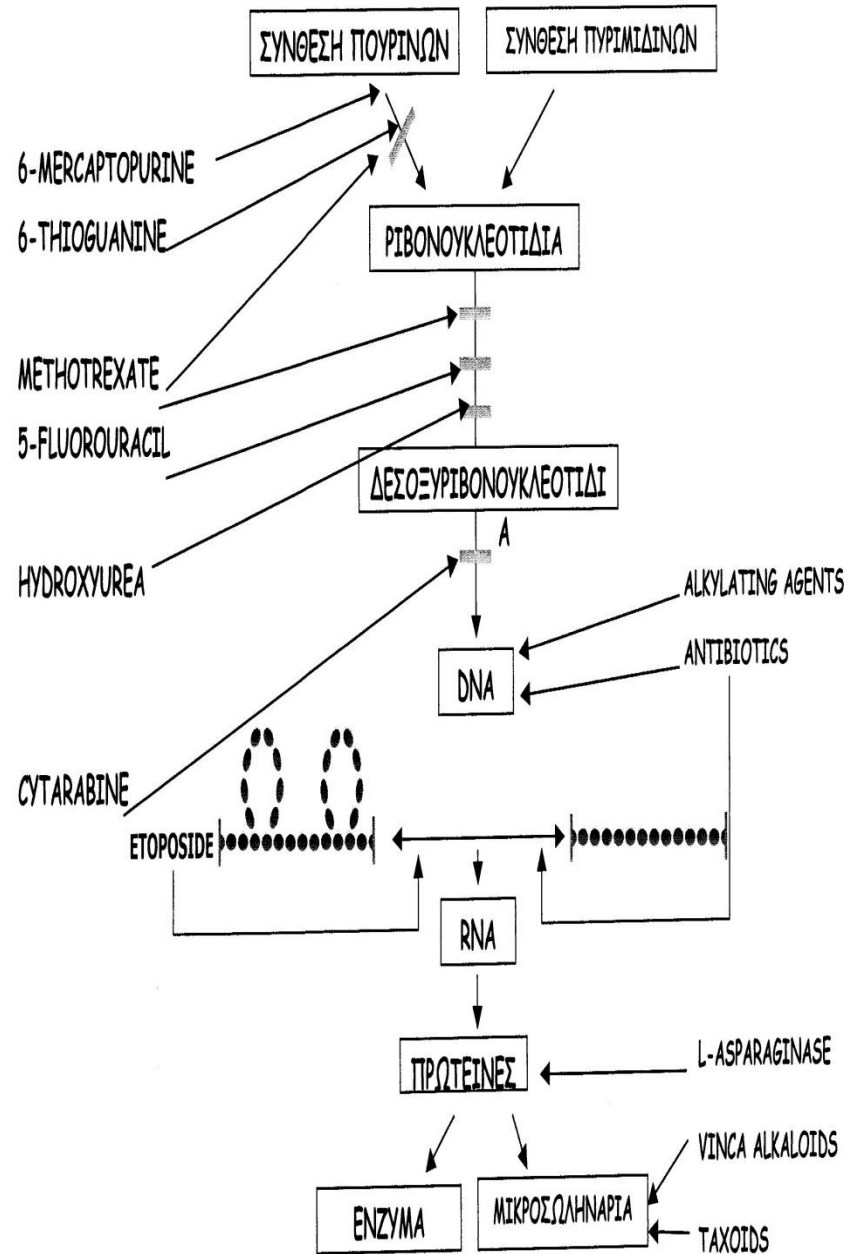
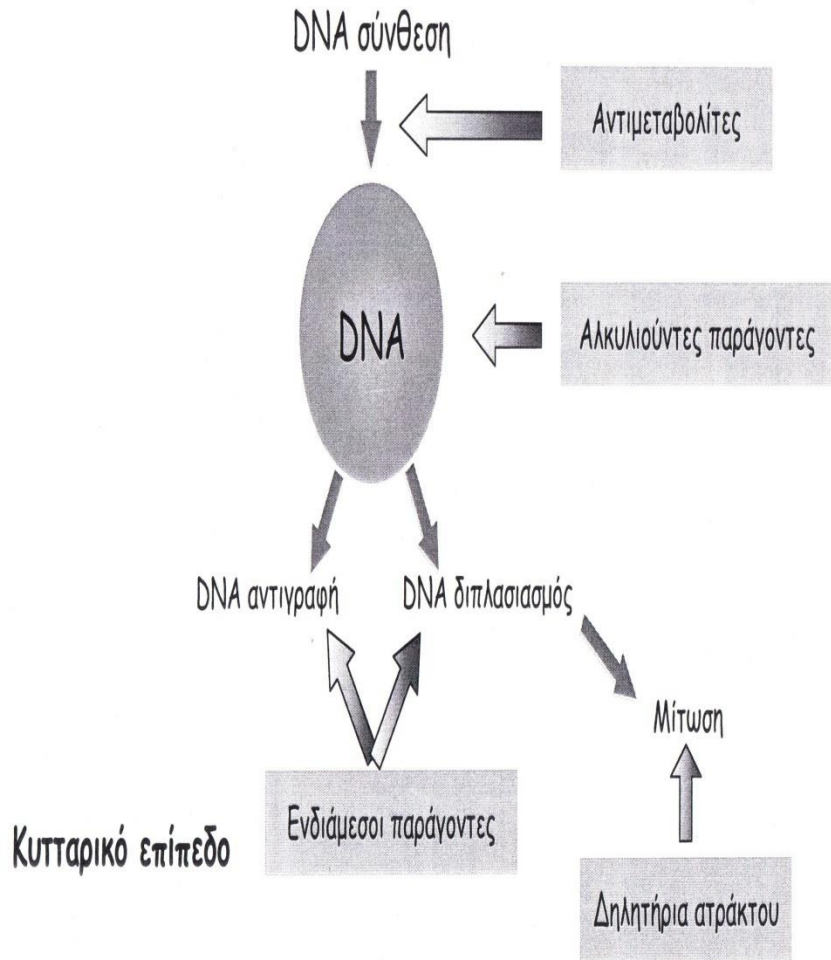
- ❑ Αντιφυλλικά (methotrexate, tomudex, pemetrexide).
- ❑ 5-φθοριοπυριμιδίνες, αναστέλλουν τη θυμιδική συνθετάση (5-fluorouracil, Ftorafur).
- ❑ Ανάλογα της κυτιδίνης (Cytarabine, Gemcitabine).
- ❑ Αντιμεταβολίτες της πουρίνης, οι οποίες αναστέλλουν το ένζυμο φωσφο-ριβοζυλοπυροφωσφορική αμινοτρανσφεράση (6-thioguanine).
- ❑ Ανάλογα της αδενοσίνης, που δρουν στην αδενοσinoaδεαμινάση (Pentostatin, Cladribine, Fludarabine).

## Η αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, μπορεί να γίνει σε διάφορα επίπεδα μέσα στο κύτταρο όπως:

---

1. Στην μακρομοριακή του σύνθεση και λειτουργικότητα.
2. Στην δομή του κυτταροπλάσματος.
3. Στην σύνθεση και την λειτουργικότητα της κυτταρικής μεμβράνης, ή / και.
4. Στο περιβάλλον όπου αναπτύσσεται το καρκινικό κύτταρο.

# ΣΗΜΕΙΑ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΤΟΞΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ



# Μαθηματικά μοντέλα καταγραφής των καμπυλών ανάπτυξης των όγκων

---

Μοντέλο των **Skipper – Schabel – Wilcox**. Στην γραφική παράσταση, ο άξονας  $y$  που εμφανίζει την λογαριθμική αρίθμηση του πληθυσμού των νεοπλασματικών κυττάρων, η καμπύλη ανάπτυξης του όγκου παίρνει τη μορφή της **ευθείας γραμμής**.

Μοντέλο των **Goldie & Goldman**. Ένας όγκος ο οποίος την στιγμή της διάγνωσης αποτελείται από  $10^9$  κύτταρα, εμπεριέχει  $10^2$  έως  $10^3$  κύτταρα με χαρακτηριστικά αντίστασης. Καθώς η ΧΜΘ συνεχίζει το ποσοστό των ανθεκτικών κυττάρων συνεχίζει να μεγαλώνει, με αποτέλεσμα να κατακυριαρχούν τα ανθεκτικά κύτταρα στον όγκο.

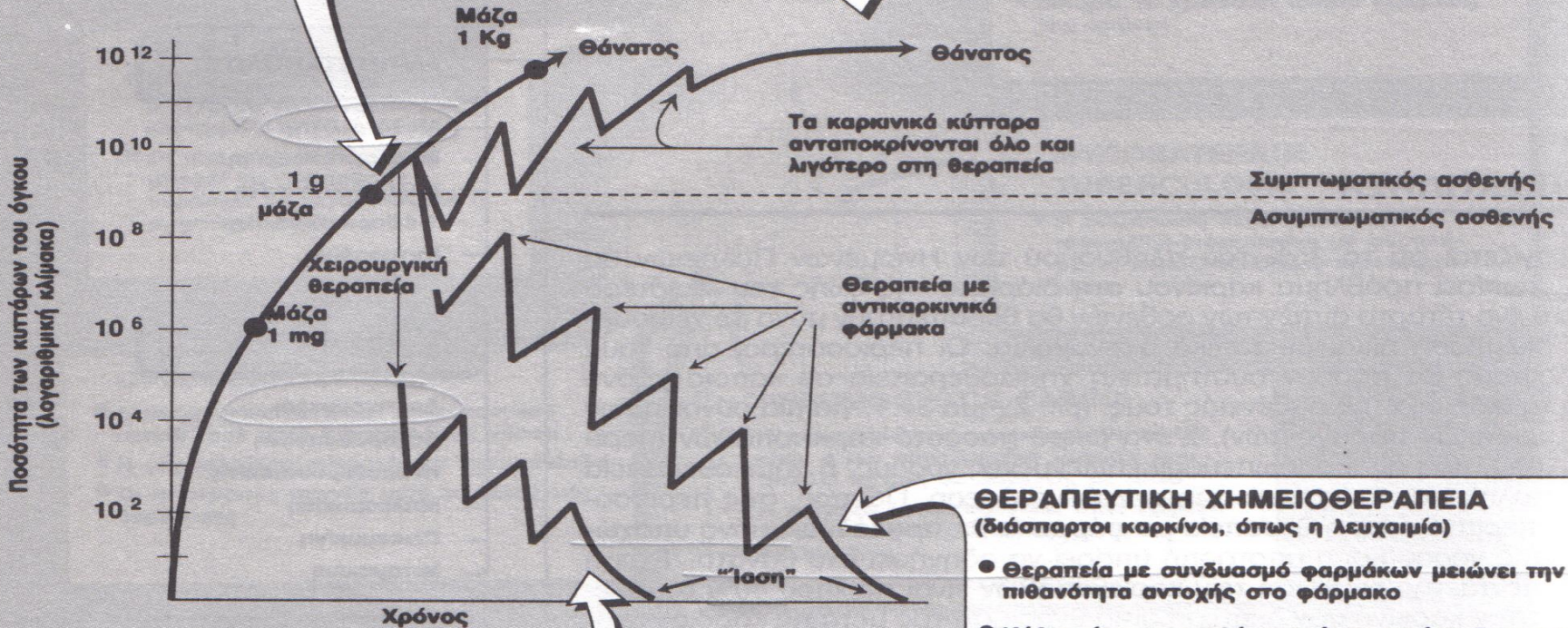
Μοντέλο του **Gompertz**. Η ανάπτυξη των ανθρωπίνων νεοπλασματικών όγκων σπανίως παίρνει την μορφή του μοντέλου που καθόρισαν οι Skipper et al. Ο ίδιος διατύπωσε τον **μη εκθετικό τύπο** ανάπτυξης. Κατά το πρώιμο στάδιο υπάρχει εκθετική ανάπτυξη. Καθώς ο όγκος μεγαλώνει σε σημείο να δίνει συμπτώματα, το μεγαλύτερο μέρος της ανάπτυξης έχει ολοκληρωθεί και η ανάπτυξη δεν είναι εκθετική, αλλά έχει πάρει **σχήμα πλατώ**.

Μοντέλο **Norton-Simon**. Προσπάθησαν να λύσουν την αποτυχία της εφαρμοσμένης χημειοθεραπείας. Εξέφρασαν την υπόθεση ότι η θεραπεία προκαλεί ένα **ποσοστό ύφεσης το οποίο είναι αναλογικό προς τον αναμενόμενο για ένα συγκεκριμένο όγκο ρυθμό ανάπτυξης**. Ο καλύτερος τρόπος θεραπείας είναι να εκριζωθούν πρώτα τα επικρατούντα κύτταρα τα οποία αναπτύσσονται ταχέως και είναι πιο χημειοευαίσθητα και μετά τα πλέον αργά πολλαπλασιαζόμενα. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την χρονική συμπύκνωση των ώσεων και με την διαδοχική χορήγηση των φαρμάκων.

- $10^9$  κύτταρα είναι η μικρότερη ποσότητα κυττάρων του όγκου που είναι φυσιολογικά ανιχνεύσιμα
- Αυτά τα 1 δισεκατομμύριο κύτταρα αντιπροσωπεύουν ένα βάρος όγκου περίπου 1 gram
- Τα κλινικά συμπτώματα συνήθως πρωτοεμφανίζονται σ' αυτό το στάδιο

## ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Οι αρχικές υφέσεις είναι παροδικές με συμπτώματα που επανεμφανίζονται μεταξύ των περιόδων θεραπείας
- Η επιβίωση μεγαλώνει, αλλά ο ασθενής τελικά πεθαίνει από τη νόσο

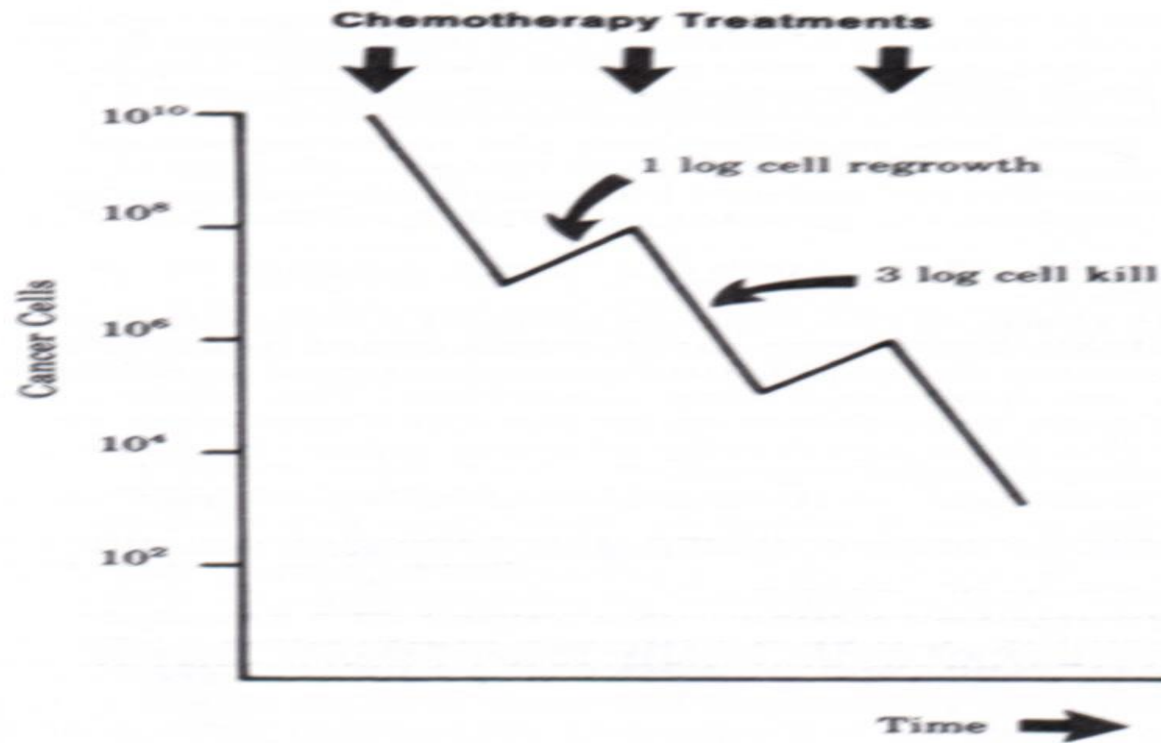


## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (συμπαγείς όγκοι, όπως το καρκίνωμα των όρχεων)

- Η μάζα του όγκου μειώνεται αρχικά με χειρουργική θεραπεία ή/και με ακτινοβολία
- Η θεραπεία των αφανών μικρομεταστάσεων συνεχίζεται και μετά την εξαφάνιση των κλινικών συμπτωμάτων του καρκίνου

## ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ (διάσπαρτοι καρκίνοι, όπως η λευχαιμία)

- Θεραπεία με συνδυασμό φαρμάκων μειώνει την πιθανότητα αντοχής στο φάρμακο
- Κάθε φάρμακο επιλέγεται ώστε να έχει διαφορετική κυτταρική θέση δράσης ή διαφορετική ειδικότητα κυτταρικού κύκλου
- Κάθε φάρμακο επιλέγεται ώστε να έχει τοξικότητα σε διαφορετικά όργανα



**Fig. 1-1. The effect of chemotherapy on cancer cell numbers. In an ideal system, chemotherapy kills a constant proportion of the remaining cancer cells with each dose. Between doses, cell regrowth occurs. When therapy is successful, cell killing is greater than cell growth.**

Η καταστροφή καρκινικών κυττάρων από χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ακολουθεί **κινητική πρώτης τάξης**, που σημαίνει ότι μια δόση του φαρμάκου καταστρέφει ένα σταθερό κλάσμα κυττάρων (ιδανικό σύστημα).

Όταν η ΧΜΘ είναι επιτυχής, ο αριθμός των καρκινικών κυττάρων που φονεύεται είναι **μεγαλύτερος από τον πολλαπλασιασμό τους**.



# Χαρακτηριστικά του ιδανικού συστήματος

---

- ▣ Όλα τα κύτταρα σε ένα κυτταρικό πληθυσμό είναι ισοδυνάμως ευαίσθητα στο φάρμακο.
- ▣ Η δεκτικότητα και η ευαισθησία του κυττάρου είναι ανεξάρτητη από τους τοπικούς παράγοντες όπως η περίσσεια αίματος και η περιβάλλουσα ίνωση.
- ▣ Η κυτταρική ευαισθησία δεν μεταβάλλεται κατά την διάρκεια της θεραπείας.

# Αντίσταση στα αντινεοπλασματικά φάρμακα

---

- Η ύπαρξη αντίστασης είναι ένα σύνθετο φαινόμενο ενός ειδικού φαρμάκου, ενός όγκου, του περιβάλλοντος που φιλοξενεί το φάρμακο και πολλών άλλων παραμέτρων.
- Αντίσταση στα φάρμακα μπορεί να είναι **φυσική** αντίσταση όπου ο όγκος δεν ανταποκρίνεται εξ' αρχής στην χορηγηθείσα χημειοθεραπευτική αγωγή και **επίκτητη** αντίσταση όπου υπάρχει αντίσταση μετά από επιτυχή χημειοθεραπεία.
- Υφίστανται 3 βασικές κατηγορίες αντίστασης: κινητική, βιοχημική και φαρμακολογική.

# Κινητική του κυττάρου και αντίσταση

---

Βασίζεται στην κινητική του κυτταρικού πληθυσμού σε συσχέτιση με τον κύκλο και τις φάσεις του κύκλου, την ανάπτυξη του όγκου κλπ.

Ελάττωση του μεγέθους του όγκου με χ/ο ή ακτινοθεραπεία.

Χρησιμοποίηση συνδυασμών φαρμάκων που δρουν στα κύτταρα που βρίσκονται σε φάση G<sub>0</sub>.

Να υπάρχει συντονισμός φαρμάκων που θα προλαμβάνουν τα κύτταρα να διαφύγουν από την φάση τους, να τα συγχρονίζουν ώστε να αυξάνει ο αριθμός των φονευθέντων κυττάρων.

# Βιοχημικοί λόγοι αντίστασης

---

Εμφανίζεται αντίσταση για λόγους βιοχημικούς (όπως η δυνατότητα του όγκου να απενεργοποιήσει το φάρμακο). Πιθανόν να ελαττώνεται η απορρόφηση του φαρμάκου, να αυξάνεται η διάχυση του φαρμάκου εντός του κυττάρου, να ελαττώνεται η ενδοκυττάρια δραστηριότητα, ή να μεγαλώνει η απενεργοποίηση του φαρμάκου κ.α

Η πολλαπλή φαρμακευτική αντίσταση (MDR Multidrug Resistance) είναι ένα φαινόμενο όπου η θεραπεία με κάποια φάρμακα προκαλεί αντίσταση όχι μόνο σε αυτό το φάρμακο ή στην κατηγορία του αλλά και σε άλλα φάρμακα μη σχετιζόμενα με αυτό. Σχετίζεται με ένα μηχανισμό ο οποίος προκαλεί την διάχυση του φαρμάκου εκτός του κυττάρου με συνέπεια την χαμηλή ενδοκυττάρια συγκέντρωσή του. Συσχετίζεται με υπερέκφραση κάποιας  $p$  γλυκοπρωτεΐνης. Άλλες πρωτεΐνες που εκφράζουν πολλαπλή φαρμακευτική αντίσταση είναι η MDR και ο LRP.

Χρησιμοποίηση αναστολέων ιόντων ασβεστίου, αντιαρρυθμικών φαρμάκων, αναλόγων κυκλοσπορίνης, χρησιμοποίηση υψηλότερων δόσεων με ταυτόχρονη προστασία των υγιών κυττάρων, χρησιμοποίηση αυξητικών παραγόντων κ.α.

# Φαρμακολογικά αίτια αντίστασης

---

Μπορεί να είναι συνεπεία φτωχής απορρόφησης, αυξημένης έκκρισης ή μεταβολισμού, με αποτέλεσμα την εμφάνιση χαμηλών επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα ή φτωχής μεταφοράς του φαρμάκου (πχ ΚΝΣ).

Επιλογή δόσης βασισμένης σε γνωστή φαρμακολογική συμπεριφορά.

## Karnofski Performance Status

---

- 100 φυσιολογικός, χωρίς προβλήματα, χωρίς ένδειξη νόσου
- 90 ικανός για καθημερινή δραστηριότητα, ελάχιστα συμπτώματα νόσου
- 80 φυσιολογική δραστηριότητα με προσπάθεια, κάποια σημεία νόσου
- 70 αυτοεξυπηρετούμενος, ανίκανος να ολοκληρώσει φυσιολογική δραστηριότητα ή εργασία
- 60 χρειάζεται περιστασιακά βοήθεια από άλλους αλλά ικανός να καλύψει τις ανάγκες του

---

50    χρειάζεται σημαντική βοήθεια από τους άλλους και συχνή  
ιατρική φροντίδα

40    ανίκανος, απαιτείται ειδική βοήθεια και φροντίδα

30    σοβαρά ανίκανος, ενδείκνυται νοσοκομειακή περίθαλψη,  
επικείμενος θάνατος

20    σοβαρά ασθενής, απαιτείται νοσοκομειακή περίθαλψη και  
ενεργή υποστηρικτική θεραπεία

10    ετοιμοθάνατος

0    θνήσκων

# ECOG Performance Status

---

- 0 πλήρως ενεργός, ικανός να ανταπεξέλθει σε όλες τις δραστηριότητες όπως και πριν νοσήσει χωρίς περιορισμό
- 1 περιορισμός σε φυσικά επίπονες δραστηριότητες, αλλά ικανός να ανταπεξέλθει σε ελαφρές εργασίες π.χ. οικιακά, δουλειά γραφείου
- 2 ικανός για να αυτοεξυπηρετηθεί αλλά ανίκανος να εργασθεί όρθιος πάνω από το 50% της ημέρας
- 3 ικανός για περιορισμένη αυτοεξυπηρέτηση στο κρεβάτι ή στην καρέκλα πάνω από το 50% της ημέρας
- 4 τελείως ανίκανος, δεν αυτοεξυπηρετείται, καθηλωμένος στο κρεβάτι ή την καρέκλα



---

# Υπολογισμός σωματικής επιφάνειας

---

Όλα τα χημειοθεραπευτικά χορηγούνται με βάση την επιφάνεια σώματος. Η συνολική δόση χορήγησης είναι το γινόμενο της δόσης του φαρμάκου ανά  $m^2$  επί την επιφάνεια σώματος.

Η επιφάνεια σώματος υπολογίζεται με την φόρμουλα του Dubois και χρησιμοποιεί το βάρος (σε kg) και το ύψος (σε cm).

$$BSA = (W^{0,425} \times H^{0,725}) \times 0,007184$$

---

# Υπολογισμός δόσης

---

## Έννοια του λογαριθμικού θανάτου

Γιατί οι επαναλαμβανόμενοι κύκλοι χημειοθεραπείας με κυτταροστατικά μπορούν να εξουδετερώσουν όλα τα καρκινικά κύτταρα ενώ οι εφάπαξ δόσεις δεν έχουν την ίδια δυνατότητα?

Παρανοήτο ΖΩΑ του Άρκι  
ΔΕΝ ΒΛΕΠΟ ΒΕΛΤΙΩΣΗ



ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΕΣ

- 
1. Μετά από κάθε κύκλο ΧΜΘ επιβιώνει πάντα ένας δεδομένος αριθμός νεοπλασματικών κυττάρων, που δεν διαφέρουν σε τίποτα από τα κύτταρα εκείνα που καταστράφηκαν από τη χορήγηση του προηγούμενου κύκλου θεραπείας.
  2. Μετά από κάθε κύκλο θεραπείας καταστρέφεται πάντα το ίδιο ποσοστό ( και όχι ο ίδιος αριθμός ) κυττάρων.
  3. Για να εξαλειφθεί πλήρως ο όγκος, χρειάζονται πολλαπλές και συνεχόμενες δόσεις του φαρμάκιου.

## Παράδειγμα

---

Κατά την αρχή της θεραπείας ο όγκος περιλαμβάνει  $10^{10}$  κύτταρα.

Αν κάθε κύκλος θεραπείας καταστρέφει το 99,9% των κυττάρων, τότε το κλάσμα των κυττάρων που επιβιώνει μετά από κάθε κύκλο θεραπείας είναι το 1 τοις χιλίοις του συνολικού πληθυσμού και επομένως επιτυγχάνεται μείωση κατά τρεις δυνάμεις του 10, δηλαδή από  $10^{10}$  σε  $10^7$  κύτταρα.

Αν επίσης ληφθεί υπόψη ότι λόγω συνεχιζόμενου πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων μεταξύ δυο συνεχόμενων κύκλων, ο νεοπλασματικός πληθυσμός αναπαράγεται και αυξάνει κατά έναν λογάριθμο, τότε για να εξαλειφθεί μέχρι και το τελευταίο καρκινικό κύτταρο θα απαιτηθούν συνολικά 5 κύκλοι.

---

Γιατί σε προχωρημένα στάδια της νόσου μειώνεται η αποτελεσματικότητα της ΧΜΘ?



---

1. Σε προχωρημένα στάδια της νόσου, μείωση του κλάσματος ανάπτυξης του όγκου με αποτέλεσμα μειωμένη ανταπόκριση των βραδέως πολλαπλασιαζόμενων κυττάρων στη ΧΜΘ.

2. Στα τελευταία στάδια της νεοπλασματικής νόσου, εμφανίζονται γενετικά αλλοιωμένα κύτταρα που έχουν την ιδιότητα της φαρμακευτικής αντίστασης

## Εντατικοποιημένη δόση (DOSE INTENSITY)

---

Ως εντατικοποιημένη δόση ορίζεται η δόση του χορηγούμενου χημειοθεραπευτικού φαρμάκου στη μονάδα του χρόνου και εκφράζεται σε  $\text{mg}/\text{m}^2$  /week ανεξάρτητα από τον τρόπο, ρυθμό και την οδό χορήγησης του φαρμάκου.

Να ληφθεί υπόψη ότι:

μικρές μειώσεις δόσεων ΧΜΘ (μέχρι και 20%), αν και δεν φαίνεται ότι επηρεάζουν σημαντικά το ποσοστό των πλήρων ανταποκρίσεων, ωστόσο επηρεάζουν, αφού ο αριθμός των βιώσιμων καρκινικών κυττάρων που υπολείπονται είναι τέτοιος, που ο όγκος θα υποτροπιάσει ξανά με θανάσιμο αποτέλεσμα.

---

Αναδρομικές μελέτες έχουν δείξει σαφή συσχέτιση ανάμεσα στην εντατικοποιημένη δόση και την ανταπόκριση στον καρκίνο των ωοθηκών, του μαστού, του παχέος εντέρου και στα λεμφώματα.

Η ανακάλυψη των αυξητικών παραγόντων της αιμοποιητικής σειράς επιτρέπει πλέον την περαιτέρω εντατικοποίηση της ΧΜΘ.

---

# Συνδυαστική χημειοθεραπεία

---

Η συνδυαστική ΧΜΘ περιλαμβάνει την ταυτόχρονη χορήγηση μιας σειράς χημειοθεραπευτικών (δύο ή τριών τουλάχιστον για τους συμπαγείς όγκους) με διαφορετικό μηχανισμό δράσης και διαφορετικές παρενέργειες, πχ. FEC, CMF, CAV, TC,AC κλπ.

Το πλεονέκτημα της είναι ότι ελαχιστοποιεί την πιθανότητα ανάπτυξης αντίστασης σε οποιοδήποτε από τα συγχορηγούμενα φάρμακα.

# Επιλογή της κατάλληλης θεραπείας

---

- ❑ Τύπος του όγκου.
- ❑ Το στάδιο της νόσου.
- ❑ Η ηλικία του ασθενούς.
- ❑ Η γενικότερη κατάσταση υγείας του ασθενούς.
- ❑ Λοιπά προβλήματα υγείας (καρδιά, ήπαρ, νεφρά κτλ).
- ❑ Προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας.
- ❑ Συνήθως επιλέγονται συνδυασμοί φαρμάκων, προκειμένου το κύτταρο να δέχεται επίθεση μέσω διαφορετικών οδών.
- ❑ Ο θεράπων ιατρός οφείλει να λαμβάνει πάντα υπ' όψιν την συνέργεια ή την ανταγωνιστικότητα μεταξύ των διαφόρων φαρμακευτικών ουσιών.

# Σχεδιασμός δόσεων και σχημάτων

---

- ❑ Τα περισσότερα φάρμακα μετρώνται σε milligrams (mg).
- ❑ Η δόση μπορεί να υπολογιστεί βάση του βάρους του ασθενή (πχ 10mg/Kg).
- ❑ Η δόση μπορεί να υπολογιστεί βάση της επιφανείας σώματος (BSA), η οποία μετράται σε τετραγωνικά μέτρα ( $m^2$ ).
- ❑ Μπορεί να χρησιμοποιηθούν και διάφοροι άλλοι παράμετροι όπως η κάθαρση κρεατινίνης.
- ❑ Διαφέρουν οι δόσεις στα παιδιά.
- ❑ Οι δόσεις μπορεί να προσαρμοστούν στις περιπτώσεις: ηλικιωμένων, με χαμηλό διατροφικό επίπεδο, παχύσαρκων, πολυθεραπευμένων, που έχουν λάβει ακτινοθεραπεία, έχουν πρόβλημα στην νεφρική-ηπατική λειτουργία, έχουν διαταραγμένο αιματολογικό προφίλ.
- ❑ Τα φάρμακα δίνονται συνήθως σε σταθερό επαναλαμβανόμενο κύκλο.

# ΦΑΡΜΑΚΑ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΜΕΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΚΑΡΚΙΝΟ

Ομάδες χρησιμοποιούμενων φαρμάκων:

1. **Κυτταροστατικά** (θ' αναφερθούν παρακάτω).
2. **Ορμονικά-αντιορμονικά σκευάσματα**
  - Αναστολείς σύνθεσης ορμονών (Buserelin, Goserelin κ.ά.)
  - Αναστολείς αρωματάσης στεροειδείς τύπου I (Formestane)
  - Αναστολείς αρωματάσης μη στεροειδείς τύπου II [Anastrozole, Letrozole (Femara)] π.χ. σε καρκίνο μαστού
  - Αντιανδρογόνα (Flutamide, Cyproterone Acetate)
  - Αντιοιστρογόνα (Tamoxifen, Toremifene)
  - Κορτικοειδή (Solu-Cortef, Chrocort, Medrol κ.ά.)
  - Οιστρογόνα (Fosfestrol, Estramustine)
  - Προγεστερινοειδή (Farlutal, Megestrol).
3. **Φάρμακα που επιδρούν στους ανοσιακούς μηχανισμούς**
  - Ιντερφερόνες (IFN- $\alpha_{2a}$ , IFN- $\beta_{2b}$ , IFN- $\gamma$ )
  - Ιντερλευκίνες (IL). Η IL-2 έχει μελετηθεί περισσότερο και ήδη χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη
  - Εμβόλια BCG (Bacillus Carmette Guerin).
4. **Υποστηρικτικά φάρμακα**
  - Αυξητικοί παράγοντες των λευκών αιμοσφαιρίων (G-CSF, GM-CSF κ.ά.)
  - Αυξητικοί παράγοντες των ερυθροκυττάρων (Epoetin Alpha, Epoetin Beta)
  - Ειδικοί προστατευτικοί παράγοντες (Amifostine, Leucovorin, Oromitoxan)
  - Ραδιοϊσότοπα θεραπευτικών εφαρμογών (π.χ. σε οστικές μεταστάσεις  $^{89}\text{Sr}$ ,  $^{186}\text{Re}$ ,  $^{153}\text{Sm}$ )
  - Οστεοπροστατευτικοί παράγοντες-Διφωσφονικά άλατα [Zoledronic Acid (Zometa)], π.χ. σε καρκίνο του μαστού.
5. **Φάρμακα γενικής υποστηρικτικής αγωγής**
  - Οπιοειδή αναλγητικά (Codeine, Morphine Hydrochloride, Pethidine κ.ά.)
  - Αντιεπιληπτικά (Phenobarbital, Primidone κ.ά.)
  - Αντικαταθλιπτικά (Αναστολείς MAO κ.ά.).
6. **Γονιδιακές θεραπείες.** Έχουν ήδη αρχίσει να εφαρμόζονται πειραματικά, τόσο στην Ογκολογία όσο και σε παθήσεις του καρδιακού και του νευρικού συστήματος ( $\text{P}^{53}$  αδενοϊός-Ca κεφαλής και τραχήλου)
7. **Άλλα φάρμακα**
  - Μονοκλωνικά αντισώματα (MA) (Rituximab, σε μη-Hodgkin λεμφώματα, Trastuzumab, σε καρκίνο μαστού).



<b>Chemotherapy class</b>	<b>Mechanism of action and cancers treated</b>	<b>Examples</b>
Alkylating agents	Work directly on DNA to prevent cancer cells from reproducing. Used against chronic leukaemia, non-Hodgkin's lymphoma, Hodgkin's disease, multiple myeloma, and certain cancers of the breast, lung and ovary	Busulphan, carboplatin, cisplatin, cyclophosphamide, dacarbazine, ifosfamide
Antimetabolites	Interfere with DNA and RNA growth. Used to treat chronic leukaemias as well as tumours of the ovary and GI tract	5-fluorouracil, methotrexate, gemcitabine, cytarabine, fludarabine
Antitumour antibiotics	Interfere with DNA metabolism and mitosis or alter cell membranes. Used in a wide variety of cancers	Bleomycin, dactinomycin, daunorubicin, doxorubicin, epirubicin
Mitotic inhibitors	Inhibit mitosis or inhibit enzymes involved in protein synthesis needed for cell reproduction. Used in a wide range of cancers	Paclitaxel, docetaxel, etoposide, vinblastine, vincristine, vinorelbine
Nitrosoureas	Act similarly to alkylating agents by inhibiting the enzymes involved in DNA repair. Used to treat brain tumours, as well as non-Hodgkin's lymphoma, multiple myeloma and malignant melanoma	Nitrosourea, carmustine, lomustine
Corticosteroids	Natural hormones or hormone-like drugs that can be used to treat certain cancers (e.g. lymphoma, leukaemia, multiple myeloma). Often used to enhance the effect of other types of chemotherapy drug	Prednisone, dexamethasone
Others	Various mechanisms of action	L-asparaginase, amsacrine, tretinoin

---

# Κλινικές δοκιμές

## Τι είναι κλινική δοκιμή?

---

Η κλινική δοκιμή είναι ουσιαστικά ένα πείραμα για την επιβεβαίωση ή την απόρριψη μιας υπόθεσης.

Ειδικότερα στην ιατρική μια κλινική δοκιμή σχεδιάζεται να πραγματοποιηθεί σε ασθενείς και συνήθως αφορά μια νέα θεραπευτική εξέλιξη.

## Οι κλινικές (δοκιμές) μελέτες περιλαμβάνουν:

---

- Μελέτες που αφορούν νέες θεραπείες σε ασθενείς με καρκίνο
- Μελέτες πρόληψης καρκίνου στο γενικό πληθυσμό
- Μελέτες πρώιμης διάγνωσης καρκίνου (μαζικός πληθυσμιακός έλεγχος), ειδικά σε νέες ηλικίες
- Μελέτες πρόληψης ενός τύπου καρκίνου σε ασθενείς που ήδη πάσχουν από κάποια νεοπλασία
- Μελέτες ποιότητας ζωής σε ασθενείς με καρκίνο
- Μελέτες που διαπραγματεύονται συνήθειες ή έξεις που σχετίζονται με καρκίνο π.χ. κάπνισμα και καρκίνος του πνεύμονα

# Φάσεις κλινικών μελετών

---

## Μελέτες φάσης I

Είναι το πρώτο βήμα στη δοκιμή μιας νέας θεραπείας σε ανθρώπους. Σκοπός τους είναι είτε να βρεθεί η ασφαλέστερη οδός χορήγησης, είτε ή μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) και η δοσοπεριοριστική τοξικότητα (DLT) της θεραπείας.

## Μελέτες φάσης II

---

Δίνουν τις πρώτες πληροφορίες σχετικά με το πόσο καλά δρα ένα φάρμακο και διασαφηνίζουν στοιχεία σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά του.

Μια μελέτη φάσης II ασχολείται με ένα συγκεκριμένο τύπο καρκίνου και απαιτεί ένα μικρό αριθμό σθενών (30-80).

## Μελέτες φάσης III

---

Συγκρίνουν ένα νέο φάρμακο ή έναν συνδυασμό φαρμάκων που υπόσχονται καλύτερα αποτελέσματα έναντι της καθιερωμένης θεραπείας.

Οι μελέτες αυτές απαιτούν μεγάλο αριθμό ασθενών, οι οποίοι τυχαιοποιούνται για το είδος της θεραπείας που θα λάβουν.

## Τύποι μελέτης

---

- Μονοκεντρική ή πολυκεντρική
- Εθνική ή διεθνής
- Ανοικτή ή απλή τυφλή ( ο ασθενής δεν γνωρίζει τι θεραπεία λαμβάνει) ή διπλή τυφλή (ούτε ο γιατρός ούτε ο ασθενής γνωρίζουν τη θεραπεία που χορηγείται)
- Προοπτική ή αναδρομική
- Συγκριτική ή μη συγκριτική
- Με ή χωρίς διαστρωμάτωση



# ΟΡΘΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΑΚΤΙΚΗ

(good clinical practice- GCP)

---

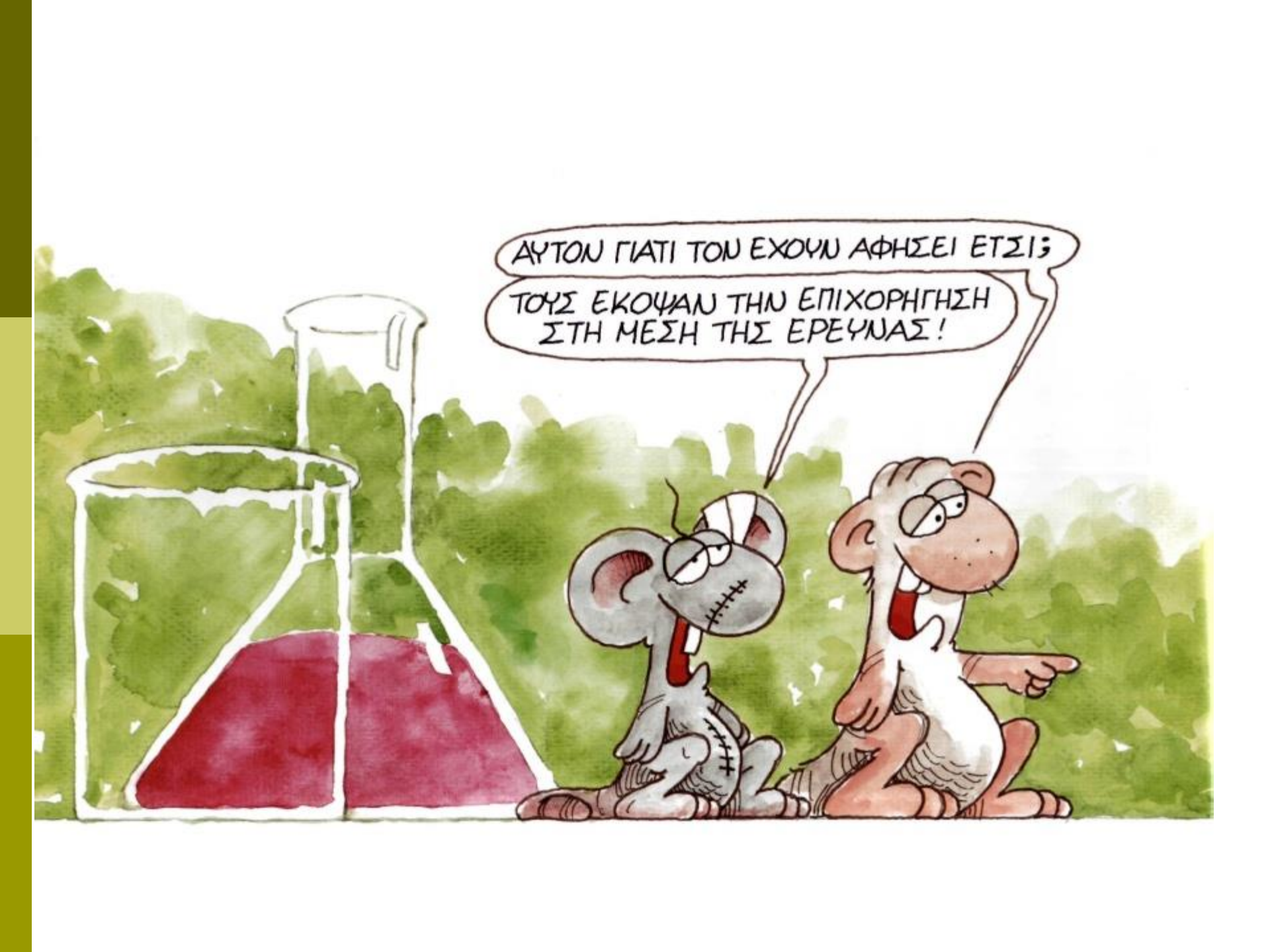
Διεθνές, δεοντολογικό και επιστημονικό πρόγραμμα που αφορά τον σχεδιασμό, τη διεξαγωγή, την κατάσταση των δεδομένων και την αναφορά των αποτελεσμάτων των κλινικών δοκιμών που διεξάγονται σε ανθρώπους.

Η συμμόρφωση με το πρότυπο αυτό διασφαλίζει την προστασία των ασθενών και την αξιοπιστία των αποτελεσμάτων της.

## Τι απαιτεί μια κλινική μελέτη

---

- Πρωτόκολλο
- Αρχείο καταγραφής ασθενών (CRF)
- Κατάλληλος ερευνητής
- Επιμελητής



ΑΥΤΟΝ ΓΙΑΤΙ ΤΟΝ ΕΧΟΥΝ ΑΦΗΣΕΙ ΕΤΣΙ;

ΤΟΥΣ ΕΚΟΨΑΝ ΤΗΝ ΕΠΙΧΟΡΗΓΗΣΗ  
ΣΤΗ ΜΕΣΗ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ!

# ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

---

- American Cancer Society. Chemotherapy Principles.
- Γ. Ρηγάτος. Εγκόλπιο Ογκολογίας. Αθήνα 2006.
- Ε. Μπαρμπούνη. Χημειοθεραπεία.
- Γ. Φούτζηλα. Βασικές Αρχές Θεραπείας του Καρκίνου.
- Handbook of Cancer Chemotherapy. Roland T. Skeel. 6<sup>th</sup> ed.
- Φάρμακα για νοσηλευτές. S.J. Hopkins. 12<sup>η</sup> έκδοση.
- Χ. Ανδρεάδης. Αρχές Αντινεοπλασματικής Θεραπείας (κεφ 37).
- Τιμολέων Κουτσουραδής, Μαρία Παπαδάκου, Γεράσιμος Πανάγος. Γενικές αρχές αντινεοπλασματικής χημειοθεραπείας. Γ.Ο.Ν. Άγιοι Ανάργυροι.