



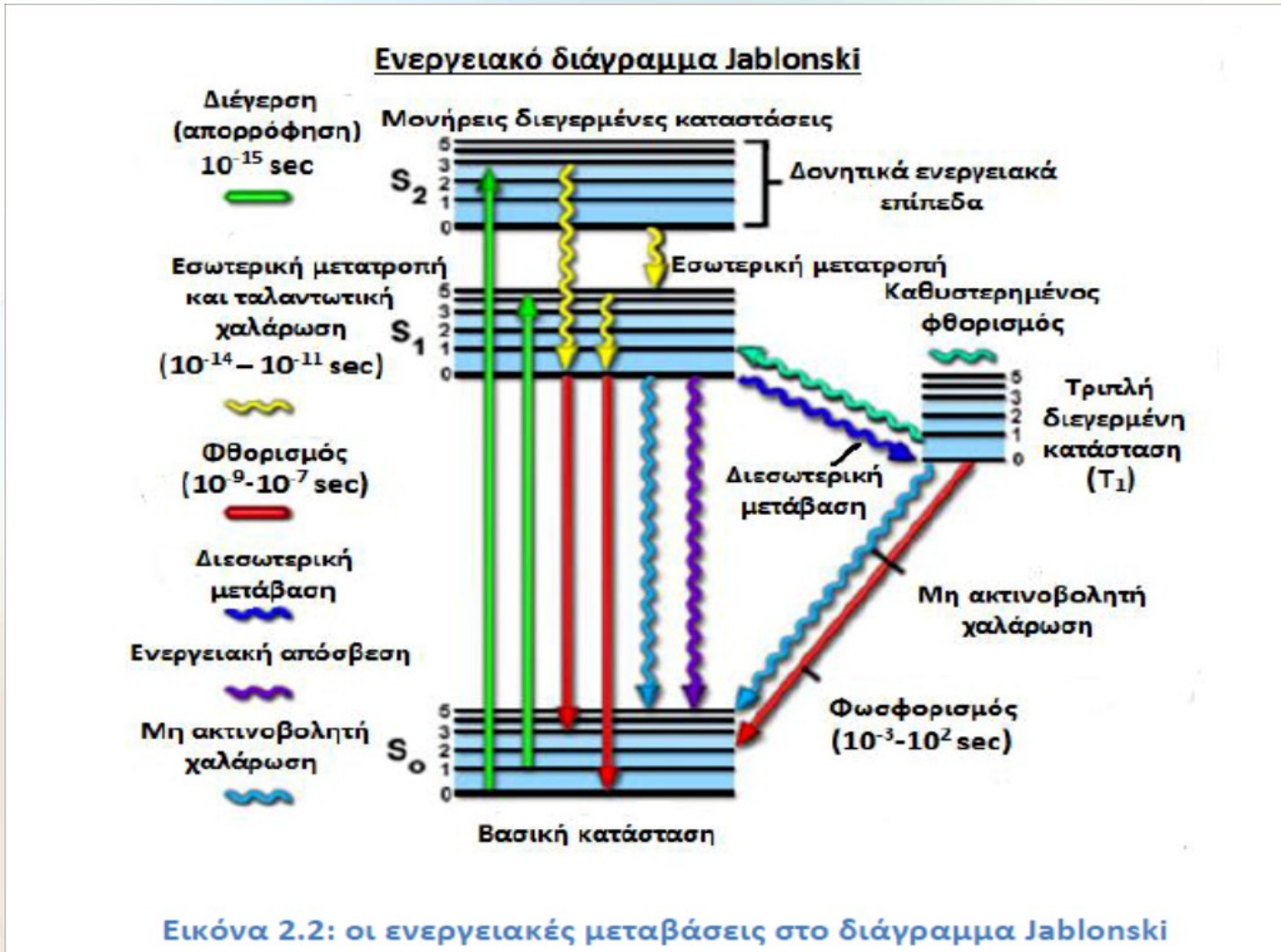
Μια πολλά υποσχόμενη ιατρική εφαρμογή:

«Οπτική» βιοψία και Φωτοδυναμική θεραπεία στην ογκολογία


Δρ. Δρακάκη Ελένη,

Επιστημονικός Συνεργάτης ΤΕΙ Αθηνών και Νοσοκομείου Α. Συγγρός

Φθορισμός

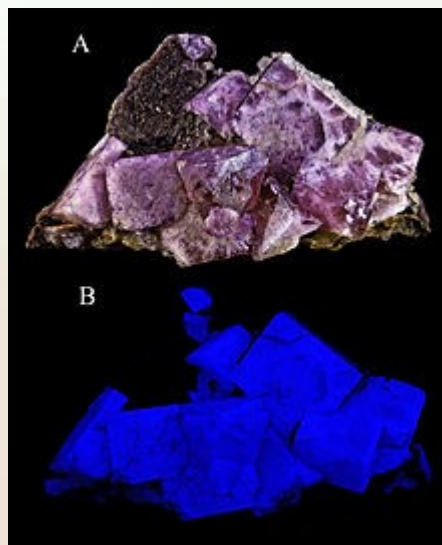


Ο φθορισμός αποτελεί ιδιότητα ορισμένων ατόμων και μορίων (φθοροφόρα) να απορροφούν φως σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος και μετέπειτα να εκπέμπουν φως μεγαλύτερου μήκους κύματος

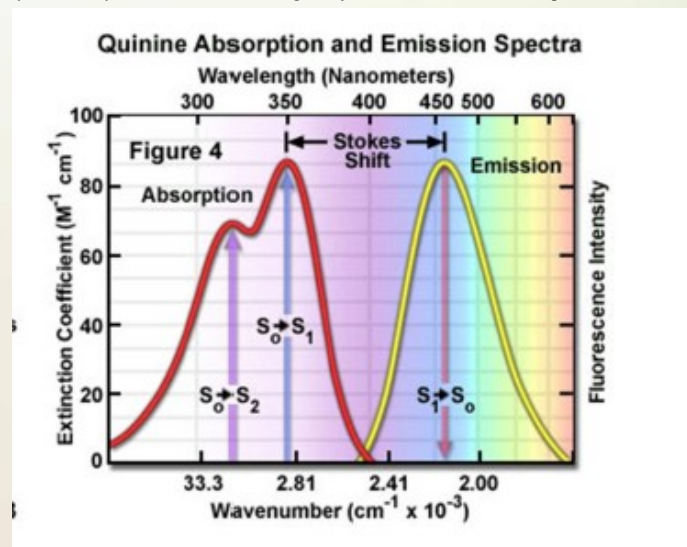
- Το 1948, ο Sir John F. W. Herschel ανακάλυψε το φθορισμό από το quinine, το πρώτο γνωστό φθοροφόρο. Παρατήρησε  την μπλε ακτινοβολία που εξέπεμπε το διάλυμα του.
- Η πρώτη πραγματική επιστημονική μελέτη έγινε το 1852 από τον Βρετανό επιστήμονα Sir George G. Stokes, ο οποίος ήταν ο πρώτος που παρατήρησε ότι το ορυκτό fluor spar (CaF_2) εκπέμπει φθορισμό όταν ακτινοβολείται από υπεριώδη ακτινοβολία. Δημοσίευσε την περίφημη εργασία "On the refrangibility of light" όπου κατάδειξε ότι το φαινόμενο ήταν μια εκπομπή ακτινοβολίας που ακολουθούσε την απορρόφηση ακτινοβολίας. Επιπλέον, ο Stokes επινόησε τη λέξη «φθορισμός (fluorescence)» χρησιμοποιώντας τη λατινική λέξη fluo από το fluor spar. Επίσης, παρατήρησε ότι το φθορίζον φως έχει μεγαλύτερα μήκη κύματος από το διεγείρον φως, ένα φαινόμενο που έγινε γνωστό ως "μετατόπιση Stokes"



Φθορισμό από διάλυμα quinine



<http://en.wikipedia.org/wiki/Fluorite>



Ανεξάρτητα από ποιο μήκος κύματος χρησιμοποιείται για τη διέγερση του μορίου το μέγιστο της εκπομπής παρουσιάζεται στα 450 nm



Παράγοντες που επηρεάζουν την ένταση του φθορισμού

$$F = \phi I_0 (1 - e^{-\epsilon bc})$$

όπου ϕ είναι η κβαντική απόδοση, I_0 είναι η προσπίπτουσα φωτεινή ισχύς, ϵ είναι ο συντελεστής μοριακής εξασθένισης, b είναι το μήκος του οπτικού δρόμου και c είναι η μοριακή συγκέντρωση.

Για πολύ αραιά διαλύματα ($\epsilon bc < 0.05$) η προηγούμενη σχέση παίρνει τη μορφή, που ακολουθεί και είναι παρόμοια με το νόμο του Beer:

$$F = K \phi I_0 \epsilon bc$$

Έτσι η καμπύλη του φθορισμού συναρτήσει της συγκέντρωσης, θα είναι γραμμική στις χαμηλές συγκεντρώσεις και θα φθάνει σε ένα μέγιστο για μεγαλύτερες συγκεντρώσεις. Σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις η απόσβεση γίνεται τόσο έντονη, με αποτέλεσμα η ένταση να μειώνεται.

Περιορισμοί του φθορισμού

Φωτολεύκανση (Photobleaching)

Ιξώδες του μέσου

Απόσβεση λόγω: (α) θερμοκρασίας, (β) οξυγόνου, (γ) συγκέντρωσης και (δ) προσμίξεων.

Βιολογικές φθορίζουσες ουσίες (Φθοροφόρα-Fluorophores)

• Ενδογενή Φθοροφόρα

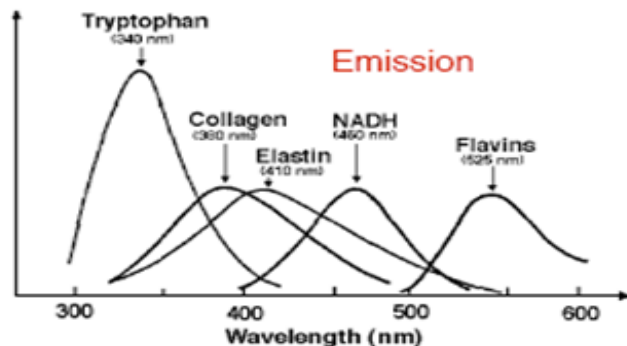
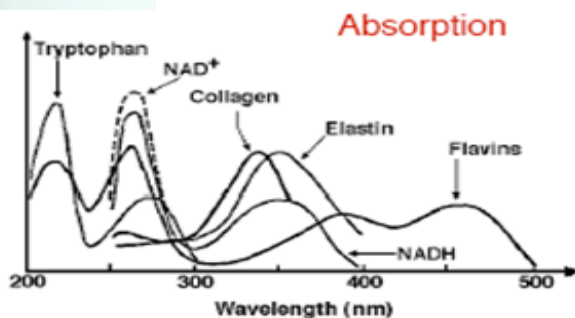
- Αμινοξέα
- Δομικές πρωτεΐνες
- Ένζυμα και συνένζυμα
- Βιταμίνες
- Λιπίδια
- Πορφυρίνες

• Εξωγενή Φθοροφόρα

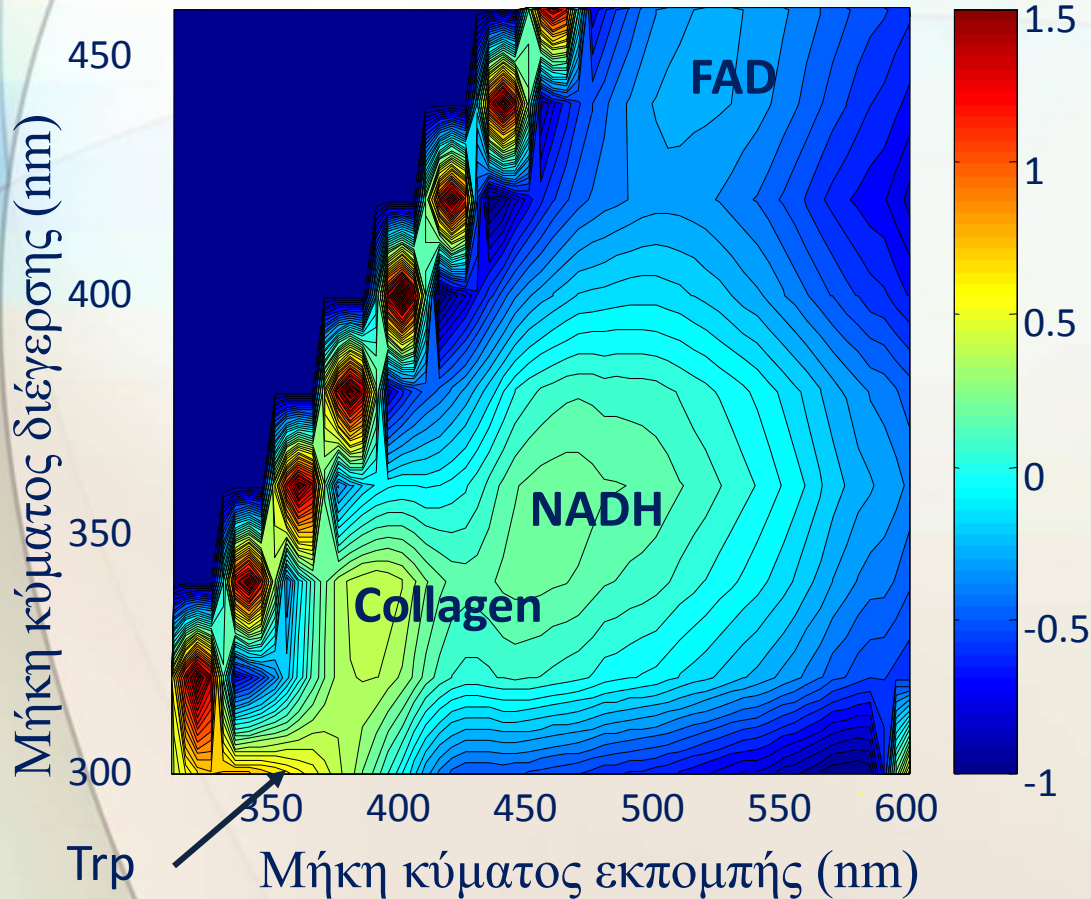
- Χρωστικές κυανίνης
- Φωτοευαισθητοποιητές
- Μοριακοί δείκτες - GFP, κλπ.

Endogenous fluorophores	Excitation maxima (nm)	Emission maxima (nm)
Amino acids		
Tryptophan	280	350
Tyrosine	275	300
Phenylalanine	260	280
Structural proteins		
Collagen	325	400, 405
Elastin	290, 325	340, 400
Enzymes and coenzymes		
FAD, flavins	450	535
NADH	290, 351	440, 460
NADPH	336	464
Vitamins		
Vitamin A	327	510
Vitamin K	335	480
Vitamin D	390	480
Vitamin B₆ compounds		
Pyridoxine	332, 340	400
Pyridoxamine	335	400
Pyridoxal	330	385
Pyridoxic acid	315	425
Pyridoxal 5'-phosphate	330	400
Vitamin B ₁₂	275	305
Lipids		
Phospholipids	436	540, 560
Lipofuscin	340-395	540, 430-460
Ceroid	340-395	430-460, 540
Porphyrins		
	400-450	630, 690

FAD, flavin adenine dinucleotide; NADH, reduced nicotinamide adenine dinucleotide; AND(P)H, reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.



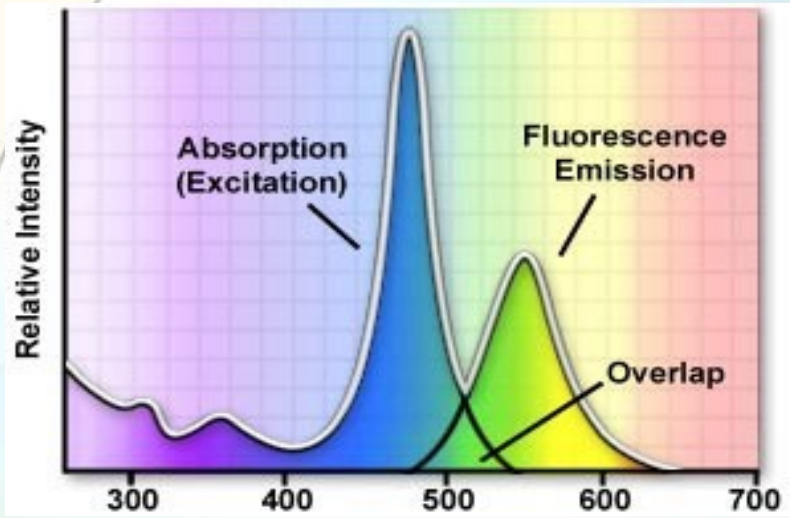
Τα φάσματα φθορισμού παρέχουν μια πλούσια πηγή πληροφοριών σχετικά με την κατάσταση των ιστών



Αναγνώριση μοριακής ταυτότητας δομών

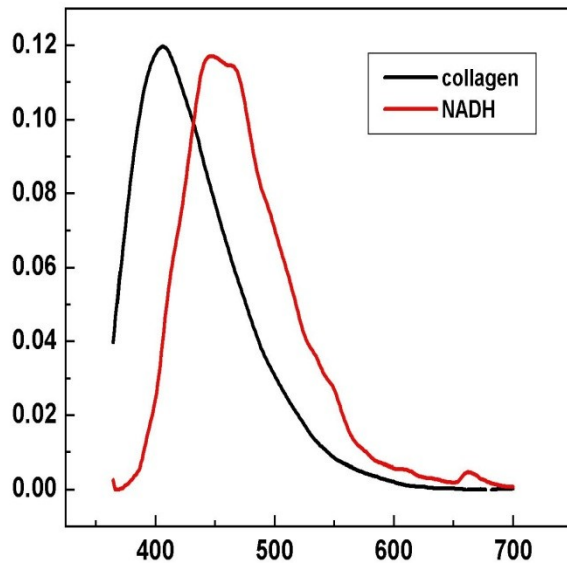
Μεταβολική δραστηριότητα

Χημική και φυσική συμπεριφορά

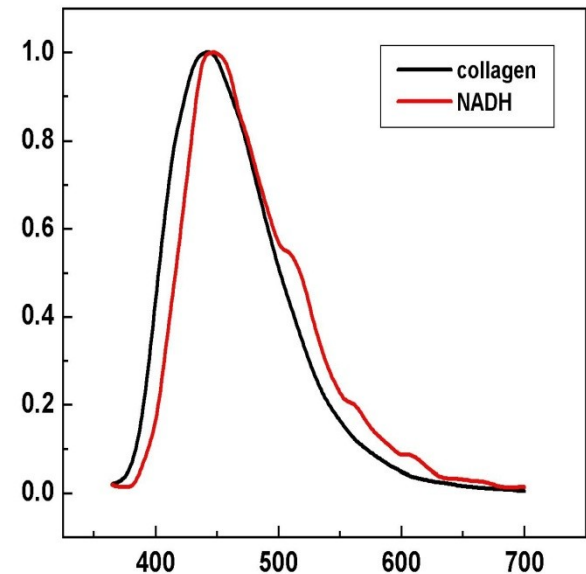


Τα φάσματα φθορισμού των Collagen και NADH ~~spectra~~ είναι διακριτά μόνο για μερικά μήκη κύματος διέγερσης

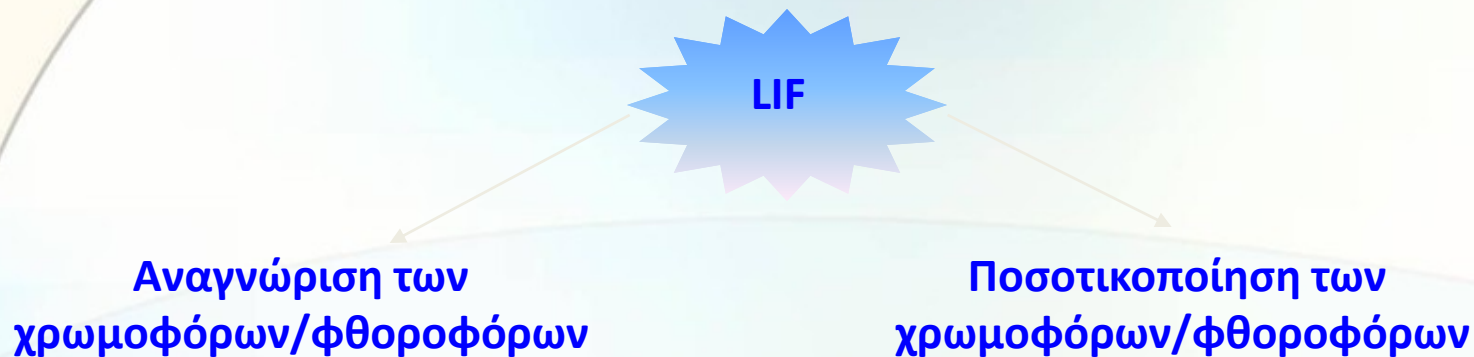
337 nm διέγερση



358 nm διέγερση



Φασματοσκοπία του Laser επαγόμενου φθορισμού



Οι φασματοσκοπικές εφαρμογές έχουν μελετηθεί και αναπτυχθεί για:

- Τη διάγνωση κακοήθειας και παθολογικών αλλοιώσεων στους ανθρώπινους ιστούς.
- Εύρεση συγκέντρωσης και θέσης των φθοριζουσών ουσιών που δρουν, ως φωτοευαίσθητοποιητές, στη φωτοδυναμική θεραπεία.

Η ανάλυση των φασμάτων φθορισμού ενός ιστού με σκοπό να αποδώσουμε τη συγκέντρωση των συστατικών του ιστού που μας ενδιαφέρει, έχει αποδειχθεί δύσκολη για δύο λόγους:

- ✓ ο ανθρώπινος ιστός είναι ένα ιδιαίτερα έντονο μέσο σκέδασης και απορρόφησης του φωτός.
- ✓ τα φάσματα πολλών βιολογικών χρωστικών και φθοροφόρων πιθανόν να αλληλοεπικαλύπτονται.

Η **μεταβολή του φθορισμού** οφείλεται σε φυσιολογικές, μορφολογικές ή βιολογικές αλλαγές των ιστών

Οι φασματοσκοπικές μέθοδοι φθορισμού μπορούν να διακριθούν σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με την προέλευση του μορίου του οποίου ο φθορισμός θα δώσει την διαγνωστική πληροφορία. Το μόριο αυτό μπορεί να είναι είτε ενδογενές, (αυτό-φθορισμός), είτε εξωγενές. Στην περίπτωση που το μόριο είναι ενδογενές η μεταβολή στο σήμα φθορισμού μπορεί να οφείλεται σε έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω λόγους:

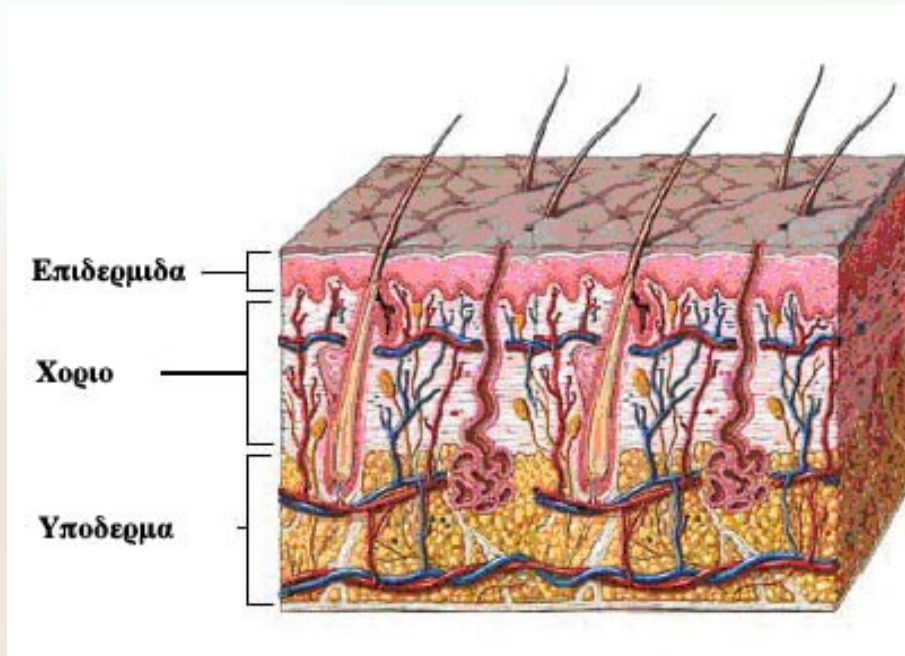
- *Η συγκέντρωση του φθορίζοντος μορίου είναι διαφορετική μεταξύ των υγιών και πασχόντων ιστών (διαφορετική ένταση φθορισμού).*
- *Το μικρό-περιβάλλον του φθορίζοντος μορίου στους δύο τύπους ιστών είναι διαφορετικό (διαφορετική ένταση φθορισμού).*
- *Το μόριο λόγω της συνεπαγόμενης από την ασθένεια διαφορετικής βιοχημείας έχει υποστεί μεταβολές, οι οποίες μπορεί να μεταφράζονται σε διαφορετικά μήκη κύματος διέγερσης και εκπομπής ή/και σε διαφορετική ένταση φθορισμού.*

Το φάσμα φθορισμού του εκπεμπόμενου φωτός είναι χαρακτηριστικό για το βιολογικό δείγμα που το εξέπεμψε και άρα δείχνει την ταυτότητά του (φυσιολογικός ιστός, καρκινικός όγκος, αθηρωσκληρωτική πλάκα). Όλα αυτά σηματοδότησαν τη πορεία των ερευνών μέχρι σήμερα για την βελτιστοποίηση της φωτοδιάγνωσης με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού, ώστε να υλοποιηθεί το όνειρο πολλών για «οπτική βιοψία», σε συνθήκες μη- επεμβατικές ή ημι-επεμβατικές και άμεσες!

Φθορισμός Ιστών

- Εφαρμογές
 - Ανίχνευση καρκίνου
 - Ανίχνευση προκαρκινικών καταστάσεων
 - Οδηγός για βιοψία
 - Παρακολούθηση ασθενών
 - Ανίχνευση αρτηριοσκλήρωσης
 - Ανίχνευση τερηδόνας

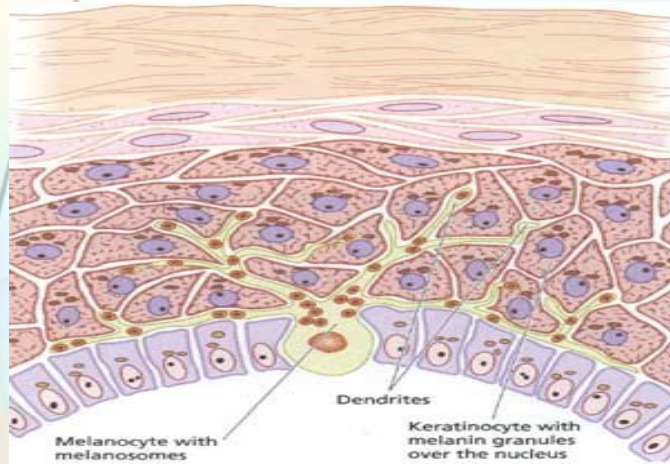
Μετρήσεις *ex vivo* αυτοφθορισμού με την επίδραση της ακτινοβολίας laser για διαγνωστικούς σκοπούς





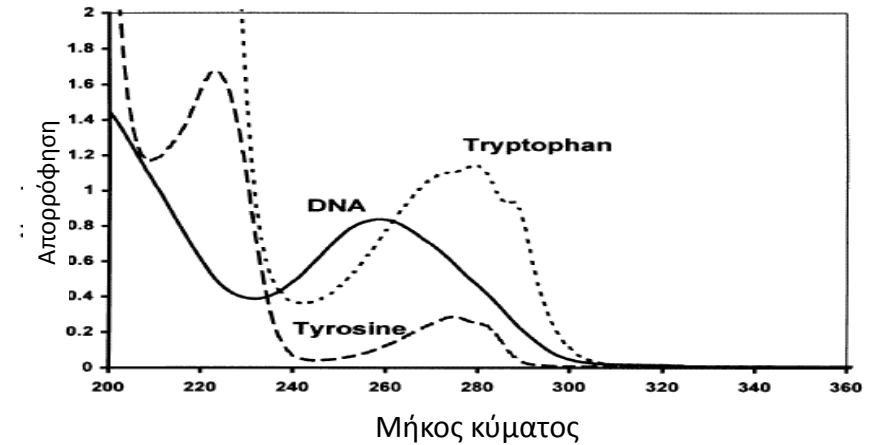
Χρωστικές δερματικού ιστού

Μελανίνη



Διαδικασία «έκκρισης» μελανοσωμάτων εκτός των μελανοκυττάρων και προσάρτησης στα κερατινοκύτταρα μέσω δενδριτικών διαδικασιών

DNA, τυροσίνη και τρυπτοφάνη

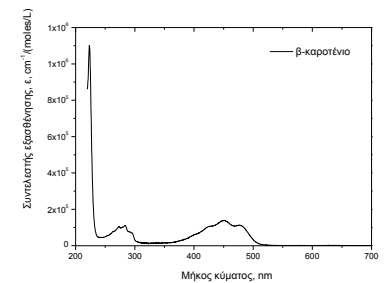
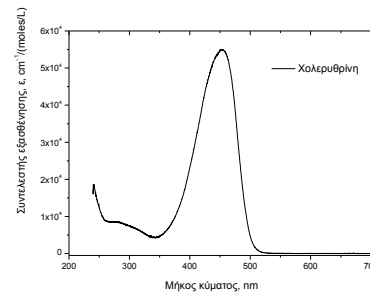


Φάσμα απορρόφησης του DNA και των πρωτεϊνών τυροσίνη και τρυπτοφάνη

Χολερυθρίνη και β-καρωτένιο



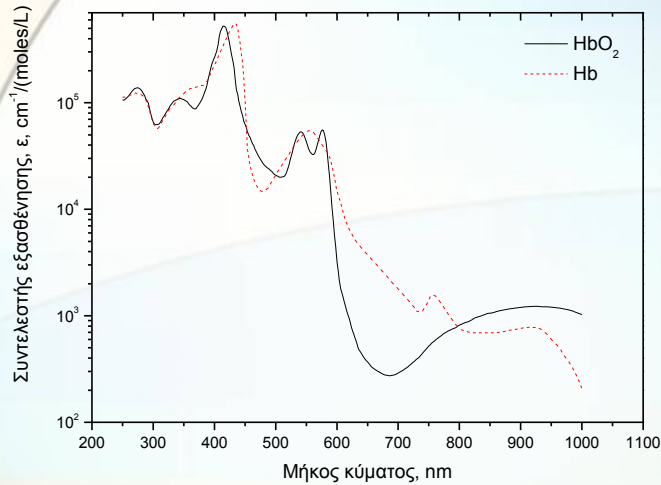
Φωτότυποι Fitzpatrick I-VI



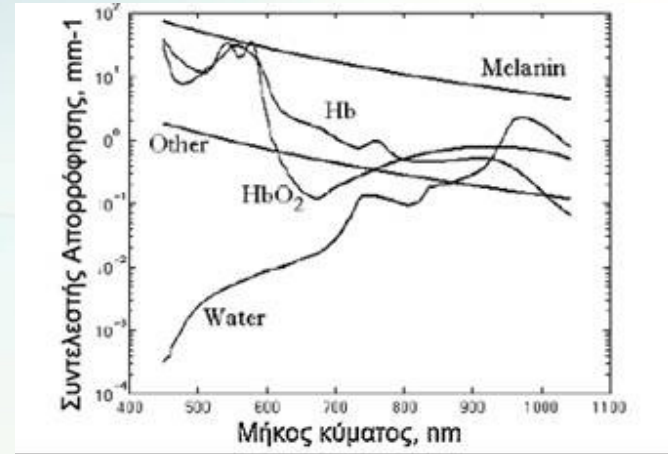
Συντελεστής εξασθένησης της χολερυθρίνης και β-καρωτένιου σε σχέση με το μήκος κύματος

Χρωστικές δερματικού ιστού

Αιμοσφαιρίνη



Συντελεστής εξασθένησης της οξυγονωμένης και μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης σε σχέση με το μήκος κύματος

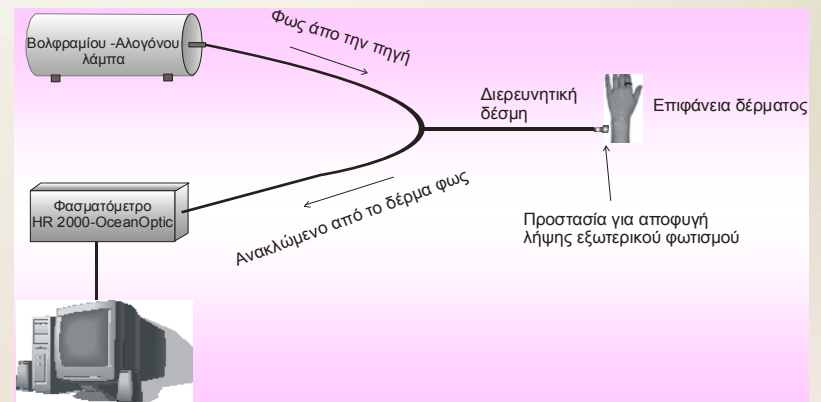
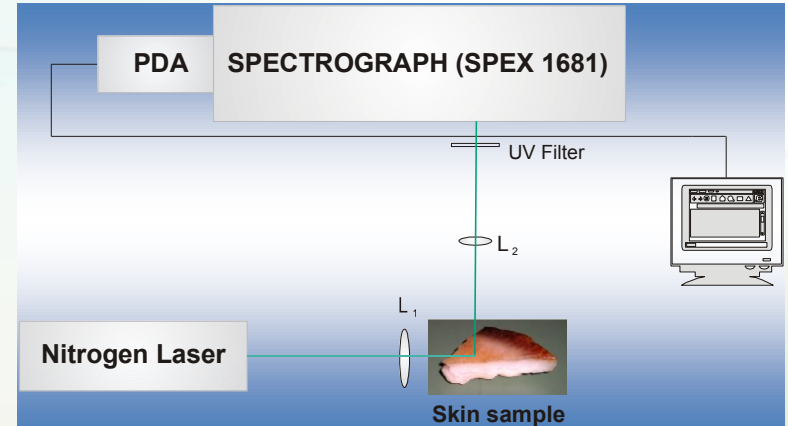
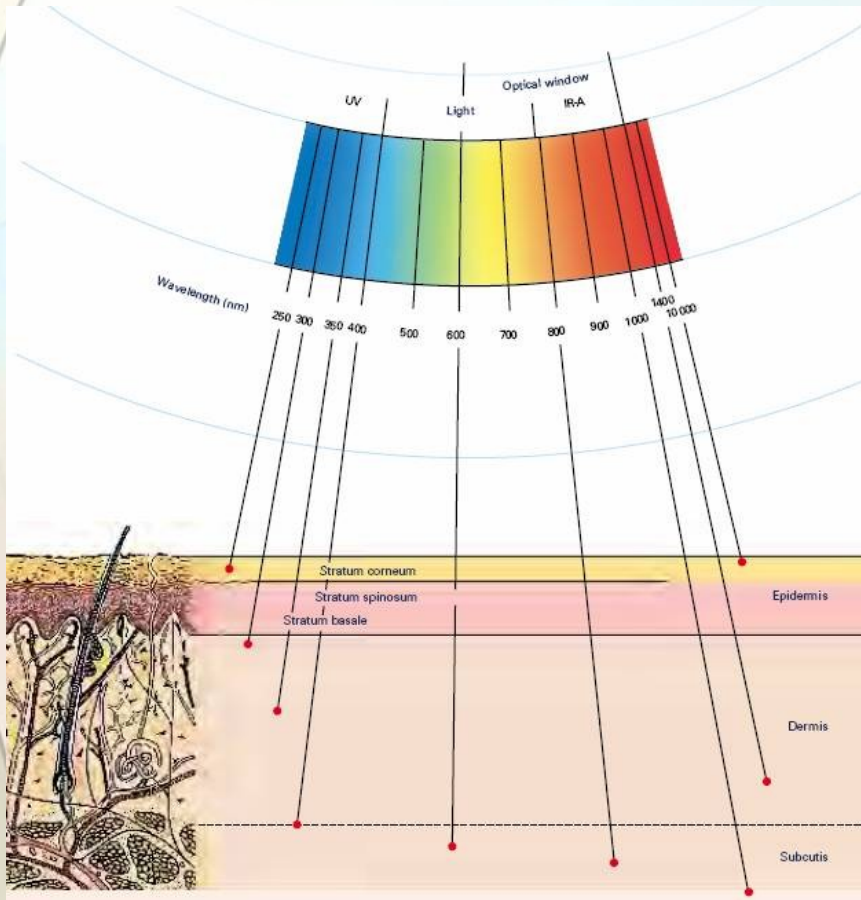


Συντελεστής απορρόφησης, για 400 nm έως 1100 nm, των κύριων χρωστικών του δέρματος (οξυγονωμένη και μη αιμοσφαιρίνη, μελανίνη, νερό) σε σχέση με το μήκος κύματος.

Η πρώτη μεγάλη περιοχή απορρόφησης (γνωστή και ως *Soret band*) της 100% οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης εμφανίζεται στα 415 nm και οι δευτερεύουσες περιοχές απορρόφησης (οι χαρακτηριστικές α και β ζώνες) παρουσιάζονται στα ~542 nm και ~577 nm αντίστοιχα, όπου και παρατηρείται το φασματικό προφίλ, τύπου “W”.

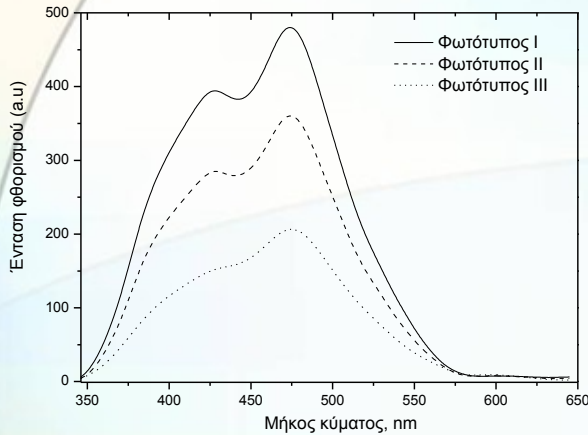
Το φάσμα της μη οξυγονωμένης αιμοσφαιρίνης είναι τελείως διαφορετικό, με την *Soret band* μετατοπισμένη προς μεγαλύτερα μήκη κύματος, στα 431 nm, ενώ οι ζώνες α και β έχουν αντικατασταθεί με ένα ευρύ φάσμα συντονισμού στα 555 nm.

Πειράματα φασματοσκοπίας φθορισμού και διάχυτης ανάκλασης σε υγιείς ζωικούς δερματικούς ιστούς

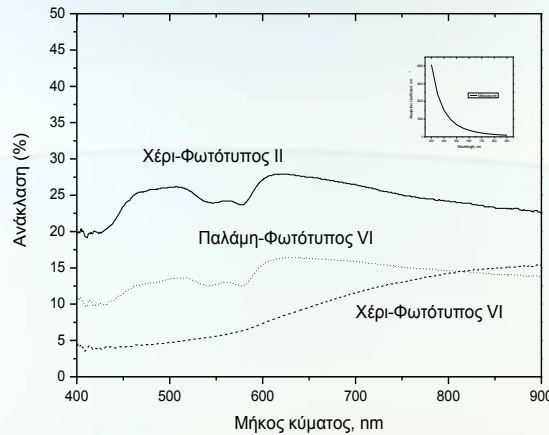




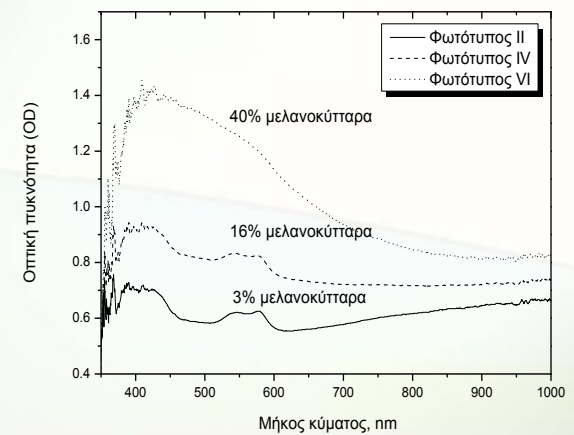
Φάσματα φθορισμού και ανάκλασης ανθρώπινου δερματικού ιστού ανάλογα με τη συγκέντρωση μελανίνης



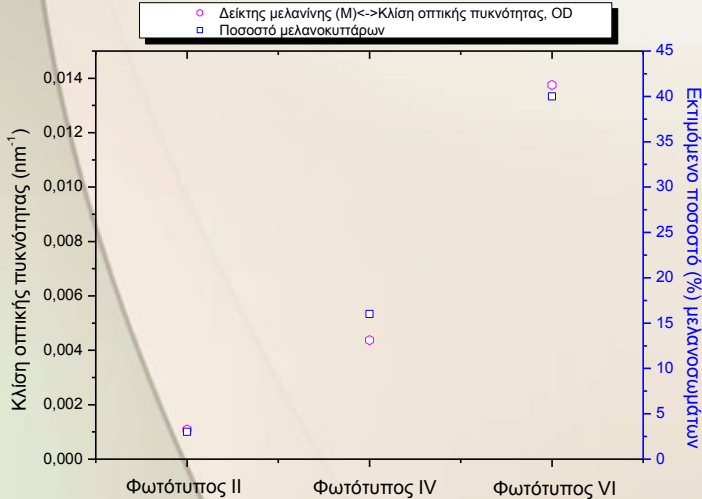
Φάσμα φθορισμού από δείγματα διαφορετικού φωτότυπου ανθρώπινου δερματικού ιστού, διεγερόμενο με $\lambda=337$ nm.



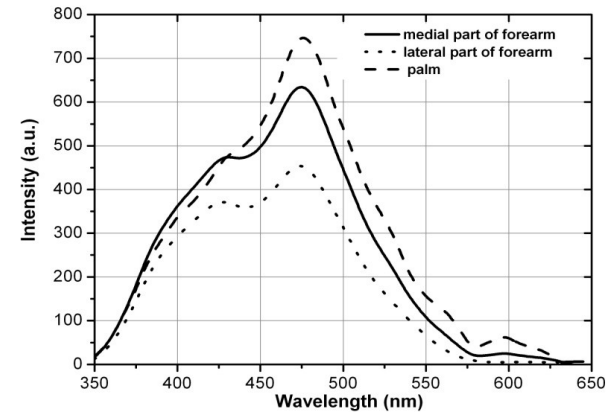
Φάσματα ανάκλασης από δυο διαφορετικούς φωτότυπους. Στην μικρή γραφική εσωκλείεται το φάσμα απορρόφησης της μελανίνης



Φάσματα οπτικής πυκνότητας από τρεις διαφορετικούς φωτότυπους.



Κλίση της οπτικής πυκνότητας διαφορετικών φωτότυπων σε σχέση με το ποσοστό των μελανοκυττάρων.



Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού

Όπως είναι γνωστό, οι νεοπλασίες του δέρματος, από τις μη κακοήθεις αλλοιώσεις έως τους μελανωματικούς καρκίνους, αποτελούν μία από τις κύριες δερματικές παθήσεις και έχουν μεγάλο ιατρικό και κοινωνικο-οικονομικό αντίκτυπο στη ζωή ενός σημαντικού ποσοστού του ελληνικού πληθυσμού.

Ο **μη-μελανωματικού τύπου καρκίνος** του δέρματος, ο οποίος περιλαμβάνει τα **βασοκυτταρικά καρκινώματα** και τα **ακανθοκυτταρικά καρκινώματα**, είναι ο πιο κοινός τύπος δερματικής κακοήθειας παγκοσμίως.

Η πιο κοινή αιτία είναι η **χρόνια έκθεση στο φως του ήλιου** και γι' αυτό συναντάται συνήθως σε σημεία που εκτίθενται στο φως. Οποιαδήποτε προσπάθεια για την έγκαιρη διάγνωση έχει μεγάλο κοινωνικό όφελος.



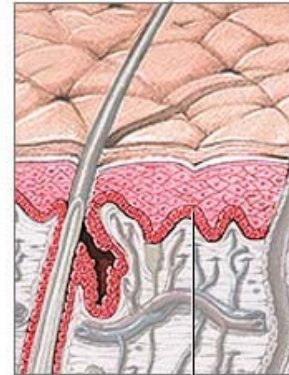
Φωτοδιάγνωση μη μελανωματικών δερματικών καρκινικών όγκων

Βασιλοκυτταρικός καρκίνος

Το βασιλοκυτταρικό καρκίνωμα είναι ο συνηθέστερος καρκίνος των λευκών. Η ονομασία δόθηκε σε αυτόν τον τύπο καρκίνου λόγω των κυττάρων από τα οποία ξεκινά, κύτταρα της βασικής στιβάδας.

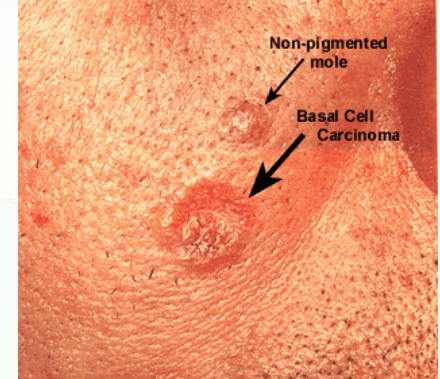


Basal cell cancer



Basal skin cell layer

ADAM.

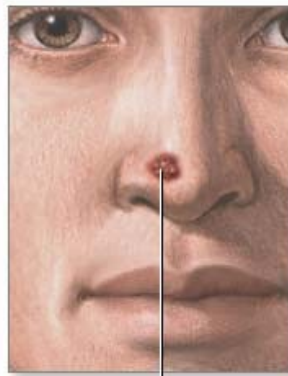


Non-pigmented mole
Basal Cell Carcinoma

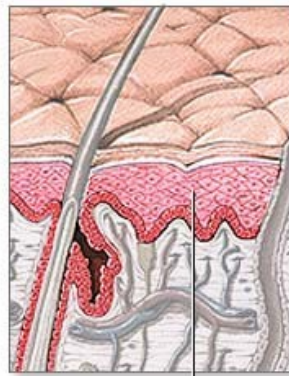
Ακανθοκυτταρικός καρκίνος

Ο δερματικός ακανθοκυτταρικός καρκίνος δημιουργείται από την κακοήγη ανάπτυξη των κερατινοκυττάρων της επιδερμίδας, που είναι και ο κυρίαρχος πληθυσμός της.

Το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα αναπτύσσεται τόσο στο δέρμα όσο και στους βλεννογόνους.



Squamous cell carcinoma



Squamous skin cell layer

ADAM.



© ADAM, Inc.



Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού

Ισχύουσες διαγνωστικές μέθοδοι: οπτική επιθεώρηση, βιοψία.

- **Βιοψία** των μεγάλων αλλοιώσεων: αφαίρεση ιστού, επεμβατική και χρονοβόρα.
- **Οπτική εξέταση**: σημαντικός αριθμός λανθασμένα αρνητικών διαγνώσεων ή λανθασμένα θετικών περιπτώσεων που υποβάλλονται για βιοψία, υποκειμενική διάγνωση.

Επείγουσα ανάγκη για **πιο αντικειμενικά** κριτήρια, τα οποία θα μπορούσαν να βοηθήσουν το νοσοκομειακό γιατρό στην αρχική αξιολόγηση και στο αν η βιοψία απαιτείται. Απαιτούνται επιπρόσθετες τεχνικές.

Η διάγνωση με τη βοήθεια του **laser επαγόμενου φθορισμού** (Laser Induced Fluorescence, LIF) φαίνεται να αποτελεί μια αξιόπιστη εναλλακτική λύση σε προβλήματα απεικόνισης, ιδιαίτερα στη διάκριση νεοπλασματικών και μη νεοπλασματικών ιστών.

Για ασφαλέστερη φωτοδιάγνωση, απαραίτητη είναι η λεπτομερής φασματική ταυτοποίηση των δερματικών ιστών, η δημιουργία ενός "χάρτη" δηλαδή με όλες τις παθολογικές αλλοιώσεις, με τη βοήθεια του laser επαγόμενου φθορισμού, κάθε συστατικού των παθολογικών δομών.

Πειραματική μελέτη φωτοδιάγνωσης νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού – Υλικά και μέθοδοι



Η έρευνα αυτή έγινε με τη συνεργασία του Τμήματος Δερματολογίας του Ε.Κ.Π.Α. και του Νοσοκομείου «Α. Συγγρός» και είχε ως αντικείμενο την πραγματοποίηση μελέτης πάνω στον επαγόμενο από laser φθορισμό για το διαχωρισμό του βασοκυτταρικού και ακανθοκυτταρικού καρκινώματος από τον υγιή, φυσιολογικό δερματικό ιστό.

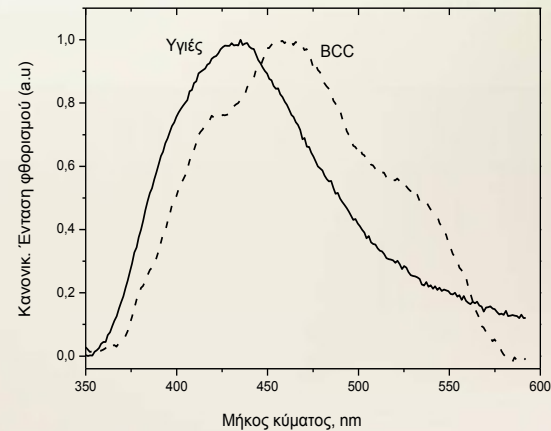
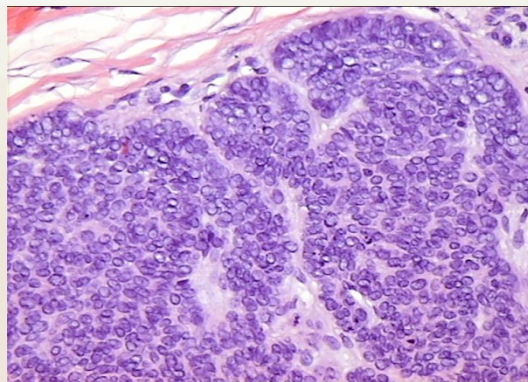
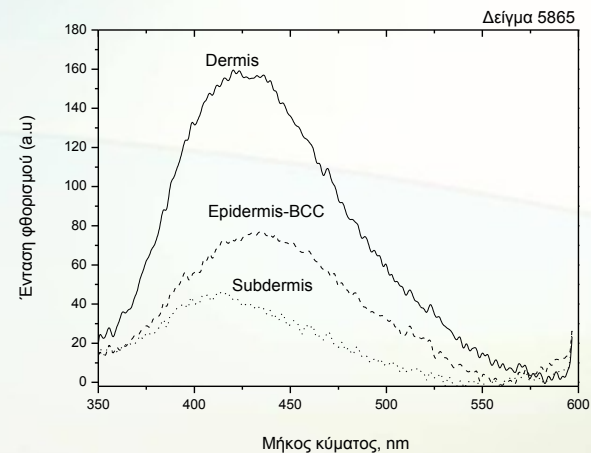
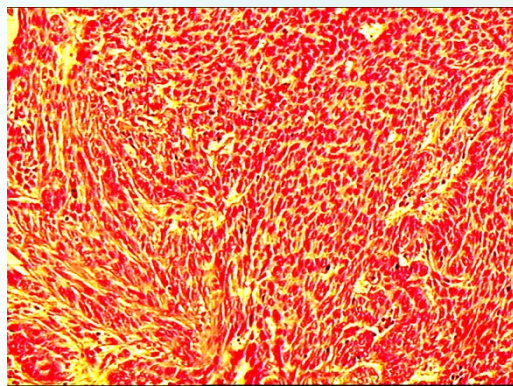


Δείγματα δερματικού ιστού χωρίς εξωγενείς χρωστικές, τα οποία προήλθαν από προγραμματισμένες εγχειρήσεις στο νοσοκομείο για τη βιοψία παθολογικών δερματικών περιοχών, ακτινοβολήθηκαν από ένα laser αζώτου, που εκπέμπει στα 337 nm, για την διέγερση του αυτοφθορισμού.

Τα *ex vivo* φασματοσκοπικά αποτελέσματα συσχετίστηκαν και ταυτοποιήθηκαν με τις εικόνες και εκθέσεις της ιστοπαθολογικής εξέτασης, ώστε να γίνει διάκριση μεταξύ περιοχών βασοκυτταρικού καρκινώματος από τον περιβάλλοντα υγιή, φυσιολογικό δερματικό ιστό.

Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού

Βασοκυτταρικό καρκίνωμα



Αντιπροσωπευτικές φωτογραφίες δερματικού δείγματος με BCC κακοήθεια.

Φωτογραφίες μικροσκοπίου-ιστολογική ανάλυση

Φάσματα φθορισμού

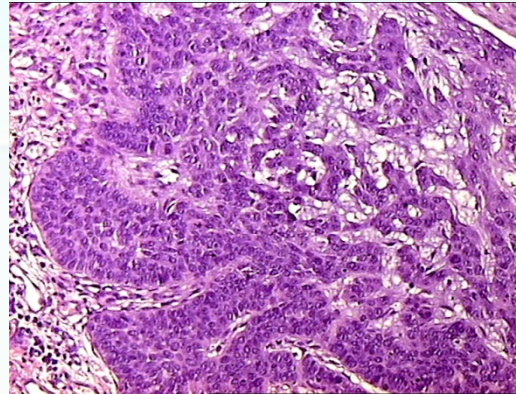


Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού

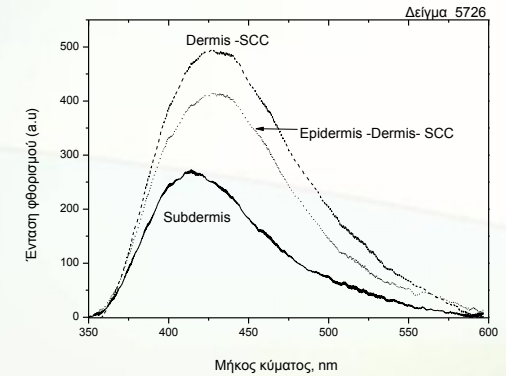
Βασοκυτταρικό καρκίνωμα - Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα



Αντιπροσωπευτική φωτογραφία
δερματικού δείγματος με BCC
κακοήθεια.



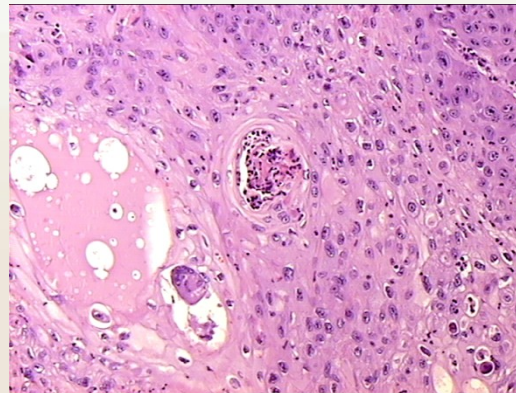
Φωτογραφία μικροσκοπίου.
Ιστολογική ανάλυση (10X).



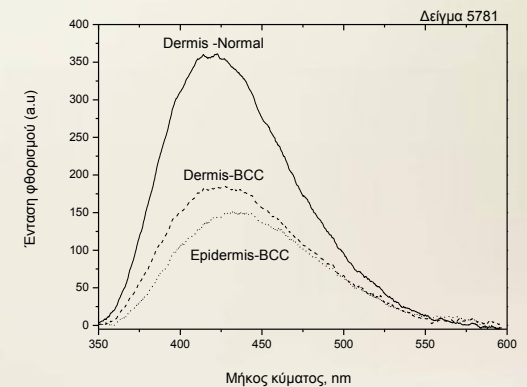
Φάσματα φθορισμού από την περιοχή της
επιδερμίδας, χορίου και υποδέρματος,



Αντιπροσωπευτική φωτογραφία
δερματικού δείγματος με SCC
κακοήθεια.



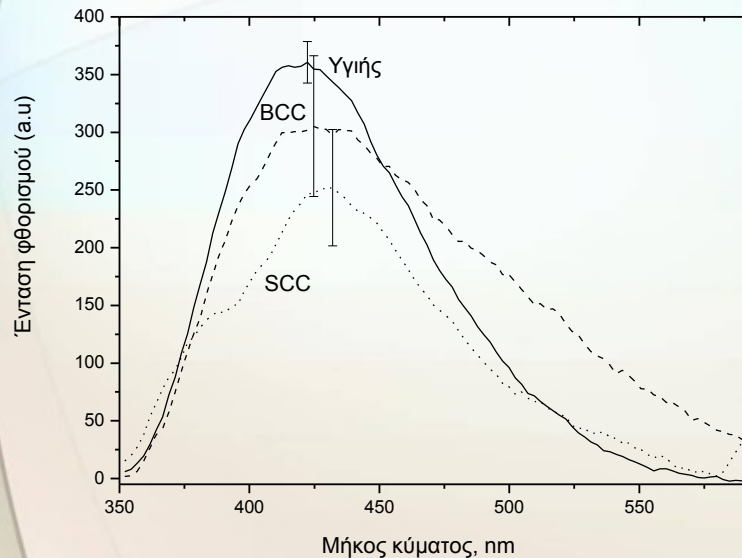
Φωτογραφία μικροσκοπίου.
Ιστολογική ανάλυση (10X).



Φάσματα φθορισμού από την περιοχή της
επιδερμίδας, χορίου και υποδέρματος.

Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού

Βασοκυτταρικό καρκίνωμα - Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα



Από τους υγιείς στους κακοήθεις ιστούς:

Μείωση στο κολλαγόνο (εκπομπή περίπου 390 nm - 405 nm) και την ελαστίνη (εκπομπή περίπου 400 nm - 410 nm),

Μείωση των επιπέδων της NADH (εκπομπή περίπου 440 nm - 460 nm) (διαφορετικές μεταβολικές οξειδοαναγωγικές διαδικασίες).

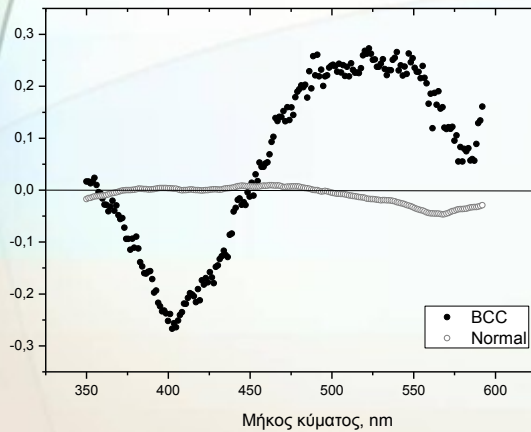
Φάσματα φθορισμού ενός υγιούς, ενός δερματικού ιστού με BCC και ενός δερματικού ιστού με SCC με διέγερση με 337 nm.



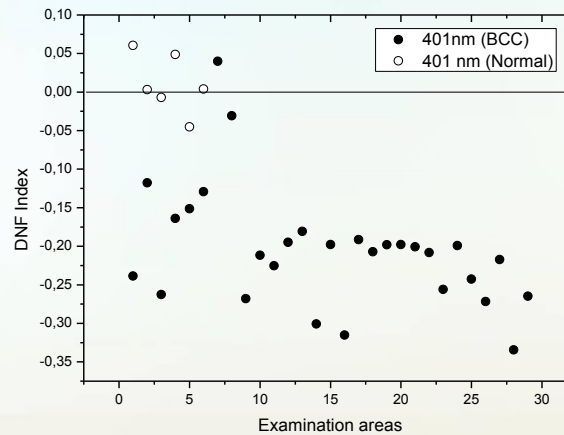
Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του Laser επαγόμενου φθορισμού

Στατιστική επεξεργασία των φασμάτων φθορισμού των BCC καρκινωμάτων

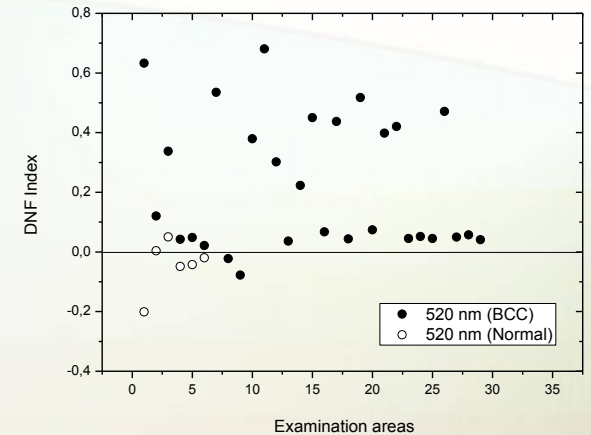
Διαφορά μεταξύ κανονικοποιημένων φασμάτων φθορισμού (DNF)



Καμπύλη διαφοράς στο φάσμα φθορισμού μεταξύ των κανονικοποιημένων φασμάτων ιστών με BCC με τη βασική καμπύλη υγιών δερματικών ιστών.



Διάγραμμα του δείκτη DNF (στα 401 nm) από διαφορετικές περιοχές εξέτασης σε διαφορετικά δείγματα.

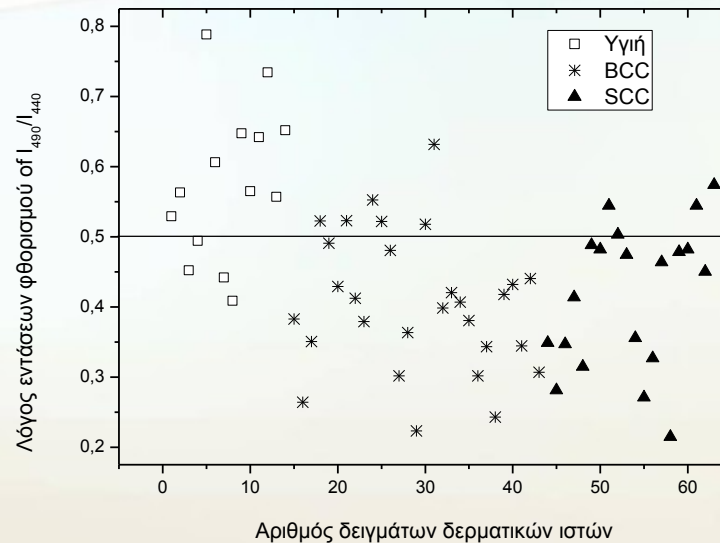


Διάγραμμα του δείκτη DNF (στα 520 nm) από διαφορετικές περιοχές εξέτασης σε διαφορετικά δείγματα.

Προκειμένου να βελτιωθεί η ακρίβεια της μεθόδου LIF, υπολογίστηκε η μαθηματική διαφορά μεταξύ του κανονικοποιημένου φάσματος και μιας μέσης τιμής ενός συνόλου κανονικοποιημένων φασμάτων αναφοράς, που αντιστοιχούν σε υγιείς ιστούς δέρματος. Αυτή τη διαφορά μεταξύ κανονικοποιημένων φασμάτων φθορισμού τη συμβολίζουμε ως **Differential Normalized Fluorescence (DNF)**.

Φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος με τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού

Στατιστική επεξεργασία των φασμάτων φθορισμού των BCC καρκινωμάτων

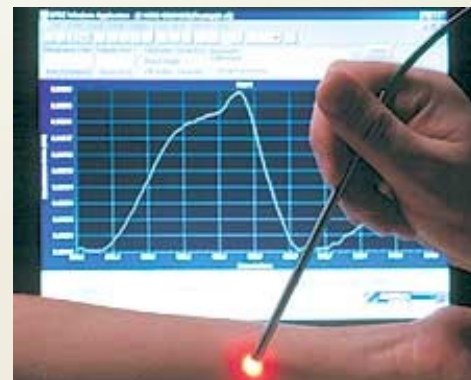
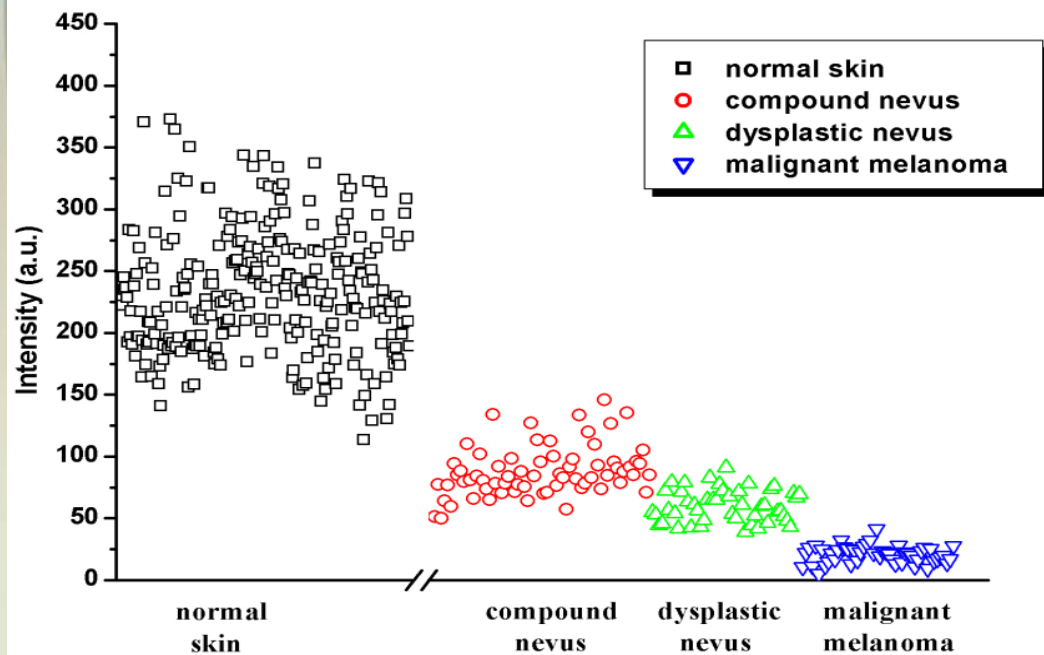
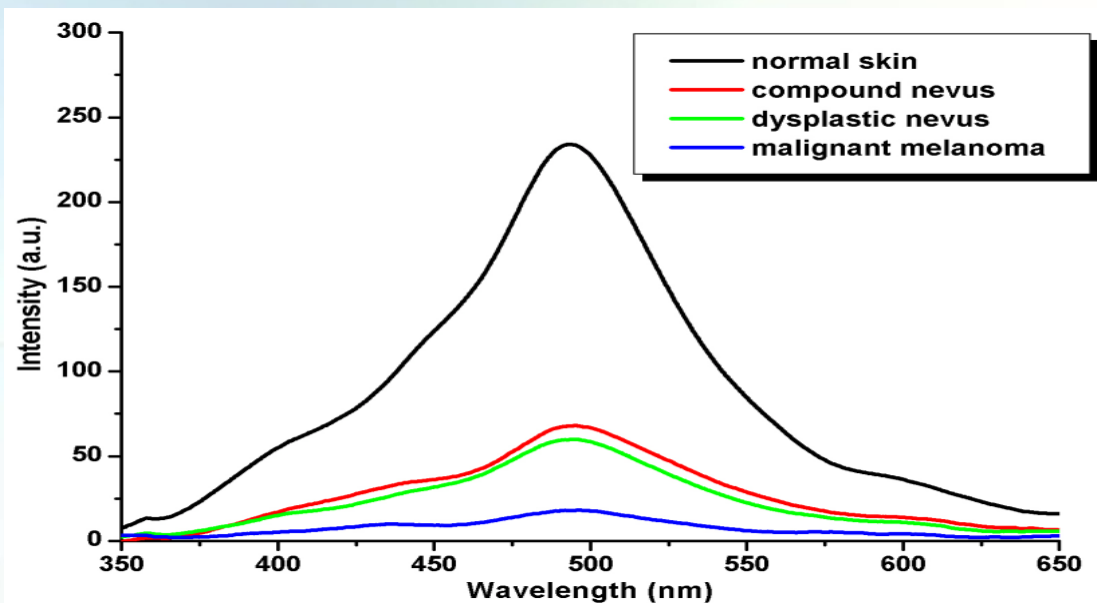


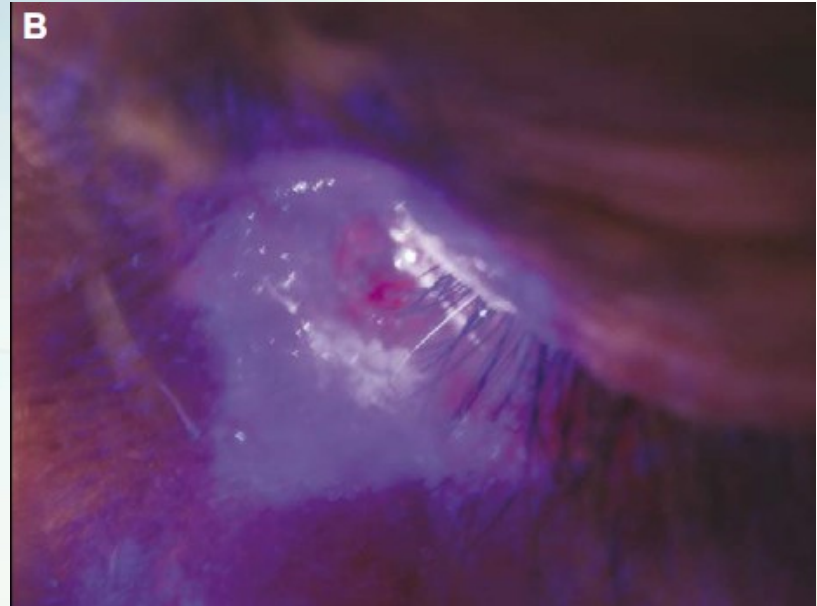
Λόγος έντασσεως φθορισμού των 490 nm προς 440 nm που αντιστοιχεί σε φάσματα φθορισμού ενός υγιούς, ενός δερματικού ιστού με BCC και ενός δερματικού ιστού με SCC με διέγερση με 337 nm

Η αναλογία έντασης σημάτων μεταξύ 440 nm με 490 nm υπολογίστηκε επάνω από 0,5 για τους περισσότερους από τους υγιείς δερματικούς ιστούς, ενώ στα BCC και SCC παρατηρήσαμε λόγο χαμηλότερο από 0,5 με μια μέση σταθερή απόκλιση 21% από τη μετρημένη μέση τιμή.

Συμπεράσματα από τη μέθοδο του laser επαγόμενου φθορισμού στη φωτοδιάγνωση νεοπλασιών του δέρματος

- Οι εντάσεις φθορισμού είναι υψηλότερες στον υγιή ιστό από αυτές των καρκινικών περιοχών.
- Τα φάσματα φθορισμού ανίχνευσαν τις μεταβολικές αλλαγές στον ιστό συμπεριλαμβανομένων των αλλαγών στο NADH, καθώς και δομικές αλλαγές στο κολλαγόνο και ελαστίνη. Στην περιοχή μήκους κύματος 350 nm έως 450 nm, η υψηλότερη ένταση φθορισμού στους υγιείς ιστούς οφείλεται σε μείωση στο κολλαγόνο (εκπομπή ~ 390 nm - 405 nm) και την ελαστίνη (εκπομπή ~ 400 nm- 410 nm) και σε μείωση του NADH (εκπομπή ~ 440 nm - 460 nm), από τους υγιείς στους κακοήθεις ιστούς.
- Στο συνολικό αριθμό των δειγμάτων από τους ασθενείς με τον φωτότυπο III, ένα ποσοστό 87% των φασμάτων από BCC και SCC ταξινομήθηκαν σωστά ως καρκίνος, ενώ 66% των φασμάτων από τον υγιή δερματικό ιστό ταξινομήθηκαν σωστά ως υγιή, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της ιστοπαθολογικής εξέτασης.





Βασοκυτταρικό καρκίνωμα



Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα



Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών

Η φωτοδυναμική θεραπεία (ΦΔΘ) είναι μια σχετικά νέα θεραπευτική τεχνική για την αντιμετώπιση του καρκίνου του δέρματος. Βασίζεται στην επιλεκτική απορρόφηση φωτός laser από κατάλληλες χημικές ουσίες - φωτοευαισθητοποιητές, παρουσία οξυγόνου, οι οποίες ενεργοποιούν έτσι φωτοδυναμικές αντιδράσεις που μπορούν να καταστρέψουν επιλεκτικά τα γειτονικά τους καρκινικά κύτταρα.

Επισημαίνουμε ότι σε μία φωτοδυναμική αντίδραση υπάρχουν τρία σημαντικά συστατικά: **το μόριο της φωτοευαίσθητης ουσίας**, **φωτεινή ακτινοβολία στο κατάλληλο μήκος κύματος** και η **παρουσία του οξυγόνου**. Η αλληλεπίδραση μεταξύ των συστατικών αυτών αποτελεί και το κύριο μέρος της φωτοδυναμικής θεραπείας.

Photosensitiser (retained in tumour)

+

Visible light - wavelength to activate photosensitiser

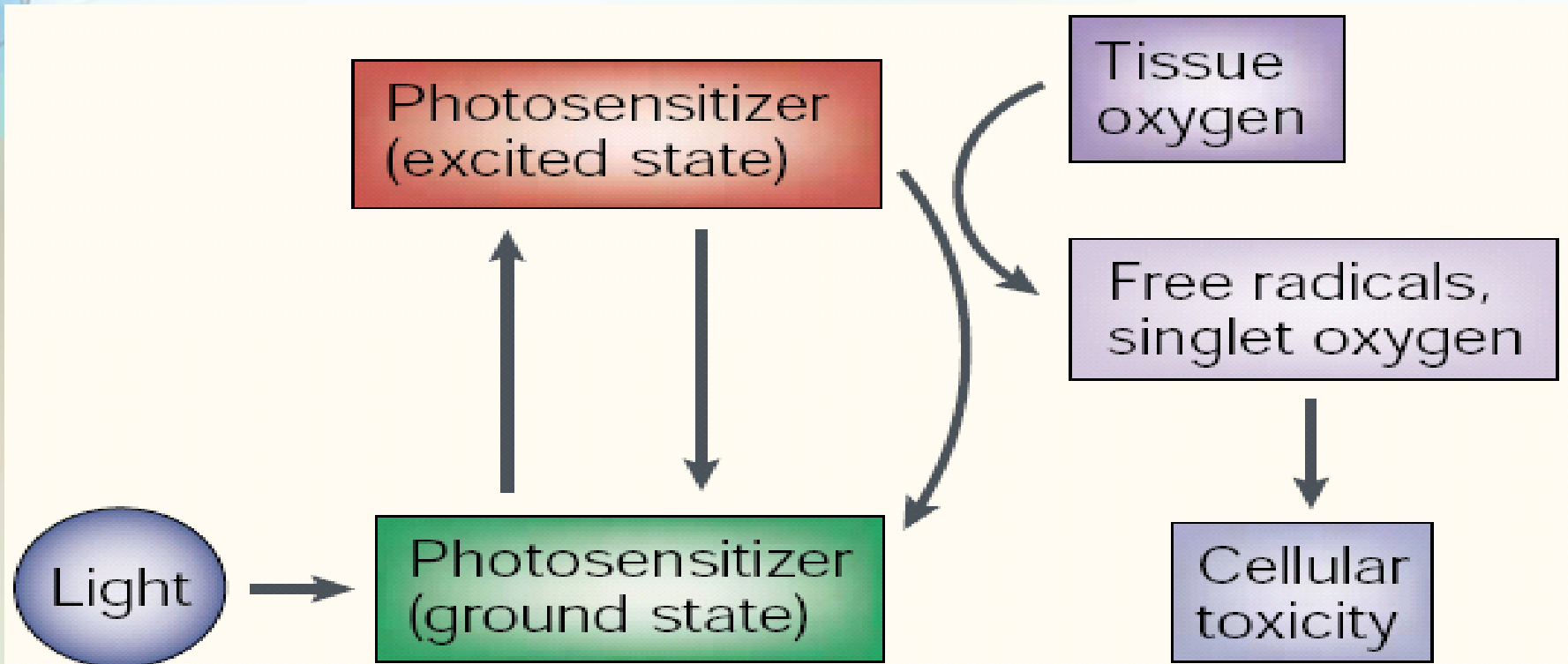


Singlet oxygen



**Tumour cell death
(necrosis+apoptosis)**

Η φωτοδυναμική θεραπεία αποσκοπεί στην **εκλεκτική νέκρωση** του όγκου, **χωρίς βλαπτική επίδραση στον περιβάλλοντα υγιή ιστό**. Η καταστροφή του παθολογικού ιστού με τη ΦΔΘ οφείλεται στο συνδυασμό κυτταρικού θανάτου, φωτοευαισθητοποίησης του αγγειακού δικτύου που καταλήγει σε ιστική υποξία, φλεγμονής και ανοσολογικής απόκρισης.

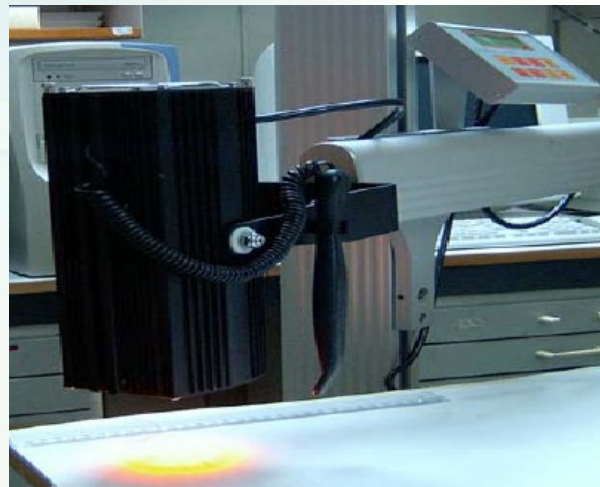


Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών

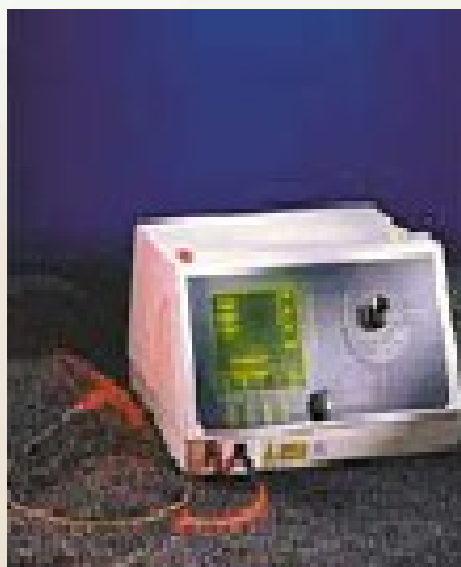
Light sources for PDT



BLU-U® 4170



Halogen



Laser



LED



Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών

Πλεονεκτήματα τοπικής ΦΔΘ

- Επιλεκτική θεραπεία.
- Μη επεμβατική.
- Καλύτερη κλινική εφαρμογή σε μεγάλες η/και πολλαπλές βλάβες.
- Καλύτερη κλινική εφαρμογή σε βλάβες που βρίσκονται σε δύσκολα για θεραπεία σημεία
- Καλύτερη αισθητική αποκατάσταση

Μειονεκτήματα της ΦΔΘ και η διαχείριση τους

- Αίσθηση πόνου και ενόχλησης, που πολύ συχνά περιγράφεται σαν κάψιμο, ή τσίμπημα ή κνησμός ειδικά στην περιοχή της θεραπείας, αισθήματα τα οποία παρουσιάζουν ένα μέγιστο και μετά μειώνονται κατά την διάρκεια της θεραπείας. Πρόσωπο και κρανίο, μεγάλες βλάβες ή βλάβες με έλκη είναι πιθανότερο να πονούν περισσότερο.
- Μείωση της αίσθησης του πόνου προτείνεται με τοπικό αναισθητικό προ θεραπείας, ή ανεμιστήρες ή σπρέι με νερό.
- Αμέσως μετά την ακτινοβολήση ερύθημα και οίδημα είναι πιθανό να δημιουργηθεί με διαμόρφωση κρούστας και η αποθεραπεία τους διαρκεί περίπου 2-6 βδομάδες.
- Υπό ή υπέρ –χρωμάτωση του δέρματος.
- Απώλεια μαλλιών ειδικά σε παχιές βλάβες στο κρανίο, αλλά πολύ λιγότερη από ότι με ραδιοθεραπεία.



ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ

Οι φωτοευαίσθητοποιητές είναι **φωτοευαίσθητες ουσίες ή πρόδρομες μορφές** τους που μεταβολίζονται σε φωτοευαίσθητες ουσίες μέσα στα κύτταρα.

Οι φωτοευαίσθητοποιητές συσσωρεύονται επιλεκτικά στους παθολογικούς ιστούς και όταν διεγερθούν από ακτινοβολία κατάλληλου μήκους κύματος, την απορροφούν, διεγείρονται και στη συνέχεια, κατά την αποδιέγερσή τους, μεταφέρουν την ενέργεια εκπομπής στο γειτονικό μοριακό οξυγόνο προκαλώντας **φωτοχημικές αντιδράσεις**.

Τα μόρια του φωτοευαίσθητοποιητή προσλαμβάνονται από την πλειονότητα των φυσιολογικών και καρκινικών κυττάρων, αλλά **παραμένουν για μεγαλύτερο διάστημα στα κακοήθη και τα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα**.

Η αλληλεπίδραση των φωτοευαίσθητοποιητών που βρίσκονται στην τριπλή διεγερμένη στάθμη με τα γειτονικά τους μόρια έχει ως αποτέλεσμα δύο τύπους φωτοχημικών αντιδράσεων, τις αντιδράσεις τύπου I και τύπου II.

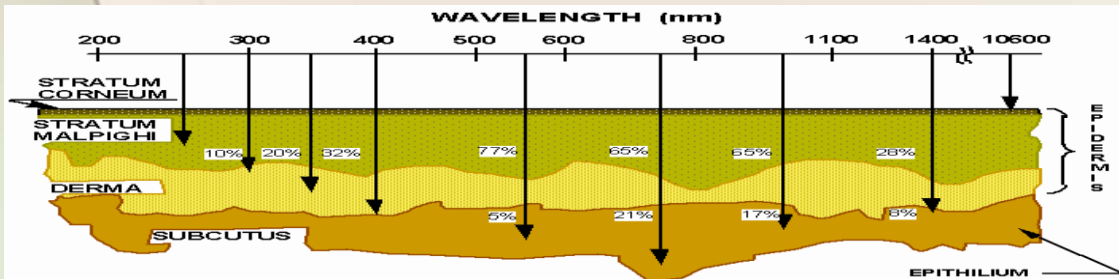
Αντιδράσεως τύπου I → Ελεύθερες ρίζες → **Δραστικές μορφές οξυγόνου**

Αντιδράσεις τύπου II → **Κυτταροτοξικό μονήρες οξυγόνο**.

ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ

Ο ιδανικότερος φωτοευαισθητοποιητής θα πρέπει :

1. Να είναι μια **καθαρή** χημικώς φαρμακευτική ουσία
2. Με **χαμηλό** κόστος παραγωγής και
3. Με καλή **σταθερότητα** κατά την αποθήκευση.
4. Να έχει **επιλεκτική απορρόφηση** από τον όγκο,
5. Να μην έχει **καμία τοξικότητα** στο σκοτάδι,
6. Να έχει **ταχεία κάθαρση**, ειδικά από τους φυσιολογικούς ιστούς, ελαχιστοποιώντας έτσι φωτοτοπικές παρενέργειες και
7. Να έχει **υψηλή απόδοση** παράγωγης μονήρους οξυγόνου η άλλων ειδών που καταστρέφουν τα κακοήθη κύτταρα και
8. Να έχει μια **ισχυρή κορυφή απορρόφησης** σε μήκη κύματος φωτός (**630-800 nm**), επειδή η απορρόφηση των φωτονίων με μήκη κύματος μεγαλύτερα από 800 nm δεν παρέχει αρκετή ενέργεια για να διεγείρει το οξυγόνο προς την μονήρη του μορφή.





ΤΥΠΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ*	ΦΩΤΟΕΥΑΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΗΣ	ΧΩΡΑ
Ακτινική Κερατώση	ALA (Levulan [®] , Metvix [®])	Αμερική , Ευρωπαϊκή ένωση
Βασοκυτταρικο καρκινομα	ALA (Metvix [®])	Ευρωπαϊκή ένωση
Σύνδρομο Οισοφάγου BARRETT (Υψηλος βαθμος δυσπλασιας)	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Αμερικη, Καναδας, EU, Ηνωμενο Βασιλειο
Καρκίνος του τραχήλου	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Ιαπωνία
Επιπολης ενδοβρογχικος μη-μικροκυτταρικος καρκίνος του πνεύμονα (όπου δεν ενδείκνυται εγχείριση η ακτινοθεραπεία)	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Καναδάς, Δανία, Φιλανδία, Γαλλία, Ιρλανδία, Ιαπωνία, Ολλανδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Γερμανία, Ελλάδα, Αμερική.
Αποφρακτικος ενδοβρογχικος μη-μικροκυτταρικος καρκίνος του πνευμονα (παρηγορική θεραπεία)	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Καναδας, Δανια, Φιλανδια, Γαλλια, Ιρλανδια, Ιαπωνια, Ολλανδια, Ηνωμενο Βασιλειο, Γερμανια, Ελλαδα, Αμερικη.
Αποφρακτικός καρκίνος του Οισοφάγου (παρηγορητική θεραπεία)	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Καναδας, Δανια, Φιλανδια, Γαλλια, Ιρλανδια, Ιαπωνια, Ολλανδια, Ηνωμενο Βασιλειο, Ελλαδα, Αμερικη.
Γαστρικός καρκίνος (καρκίνος του στομάχου)	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Ιαπωνια
Καρκίνος κεφαλής και τραχήλου (λαιμου) (ανακουφιστική θεραπεία μετα απο αποτυχημένες προηγούμενες θεραπείες η καρκινος ακατάλληλος για ακτινοθεραπεία, χειρουργική θεραπεία ή συστηματική χημειοθεραπεία)	Τεμοπορφίνη (Temoporfin ή mTHPC) (Foscan)	EU, Νορβηγια, Ισλανδια
Θηλώδες καρκίνωμα της ουροδόχου κύστης	Πορφιμέρη νατριούχος Porfimer sodium (Photofrin) (HPD)	Καναδάς

Συντομογραφίες: ALA: 5 -αμινολεβουλινικο οξυ, HPD, παραγωγος της αιμοτοπορφυρινης, mTHPC, m-τετραυδροξυφαινυλοχλωρινη;

*Martijn Triesscheijn κα 2006, Agostinis P. κα 2011

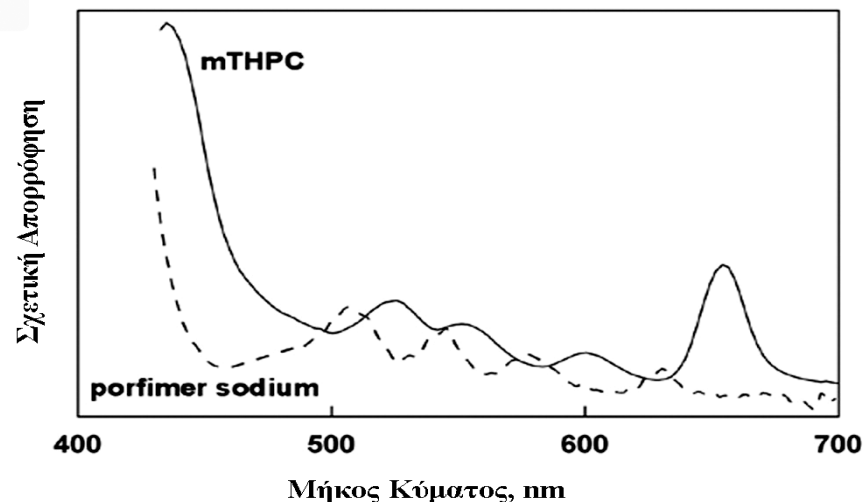


ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ

Φωτοευαίσθητοποιητής*	Porfimer sodium	ALA	mTHPC
Μεγιστη απορροφηση	630	635	652
Δόση φαρμάκου (mg/kg)	2	20%	0,15
Διάστημα μεταξύ δόσης και ακτινοβόλησης (ώρες)	40-50	3-6	96
Πυκνότητα ενέργειας (J/cm ²)	75-250	50-150	20
Πυκνότητα ισχύος (mW/cm ²)	100	100-150	100



*Martijn Triesscheijn κ.α. 2006, Agostinis P. κ.α 2011



Το φάσμα απορρόφησης για του ALA είναι πολύ παρόμοιο με εκείνο της νατριούχου πορφιμέρης.



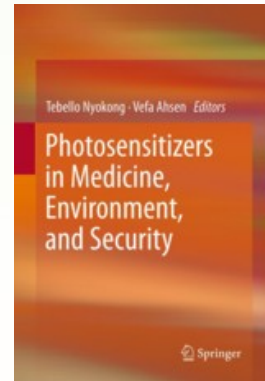
ΝΕΟΙ ΦΩΤΟΕΥΑΙΣΘΗΤΟΠΟΙΗΤΕΣ

NPe6

LS11

Photochlor

Photosens



Αναζήτηση για μια νέα, τρίτη γενιά φωτοευαίσθητοποιητων είναι σε εξέλιξη, ειδικά για φάρμακα που να μπορούν να ενεργοποιηθούν

- με φως μεγαλύτερου μήκους κύματος για μεγαλύτερη διείσδυση,
- που να προκαλούν μικρότερη γενικευμένη φωτοευαισθησία και
 - να έχουν καλύτερη επιλεκτικότητα στον όγκο.

Νέοι φωτοευαίσθητοποιητές που είναι ήδη σε κλινικές δοκιμές (φάσης I / II) για τη θεραπεία δερματικού καρκίνου, για τη θεραπεία πρόωρου πλακώδους καρκίνωματος του πνεύμονα, και για τη θεραπεία υποτροπιάζοντα καρκίνου του προστάτη, έχουν ζώνες απορρόφησης σε σχετικά μεγάλα μήκη κύματος (660, 664, 690, και 732 nm) και προκαλούν μόνο ήπια, παροδική φωτοευαισθησία του δέρματος. Παράλληλα γίνεται χρήση των συζευγμένων αντισωμάτων που να κατευθύνονται σε καρκινικά σχετιζόμενα αντιγόνα, ενώ ερευνάται και η μείωση του χρονικού διαστήματος μεταξύ τοποθέτησης φάρμακου και ακτινοβολήσης

Η αξιολόγηση των σχετικών πλεονεκτημάτων αυτών των ευαίσθητοποιητών και της έγκρισης για τη γενική κλινική χρήση αναμένονται.

Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών του δέρματος

PDT- Skin preparation



Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών του δέρματος

Demarking of Treatment Area



Application of cream (prodrug)



Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών του δέρματος

Application of dressing



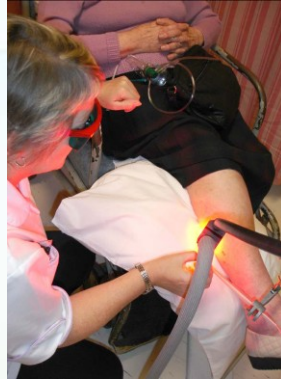
Apply a photo-occlusive dressing



PDT Preparing for light illumination



Ανάπτυξη και εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας στην αντιμετώπιση προκαρκινικών και καρκινικών βλαβών του δέρματος



BCC

Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2006) **3**, 128—131



AK

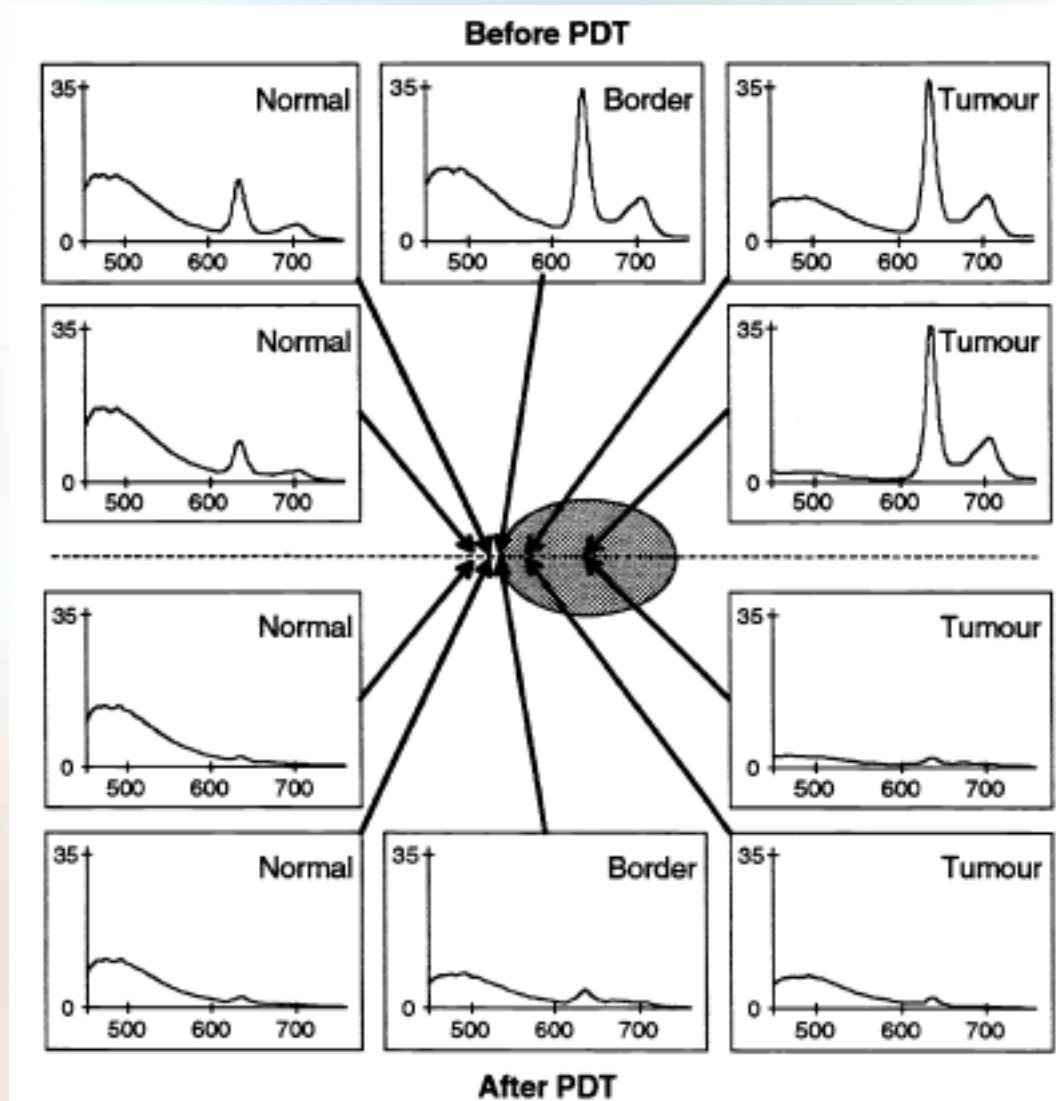
0 h,

48 h after,

1 week after,

1 month after

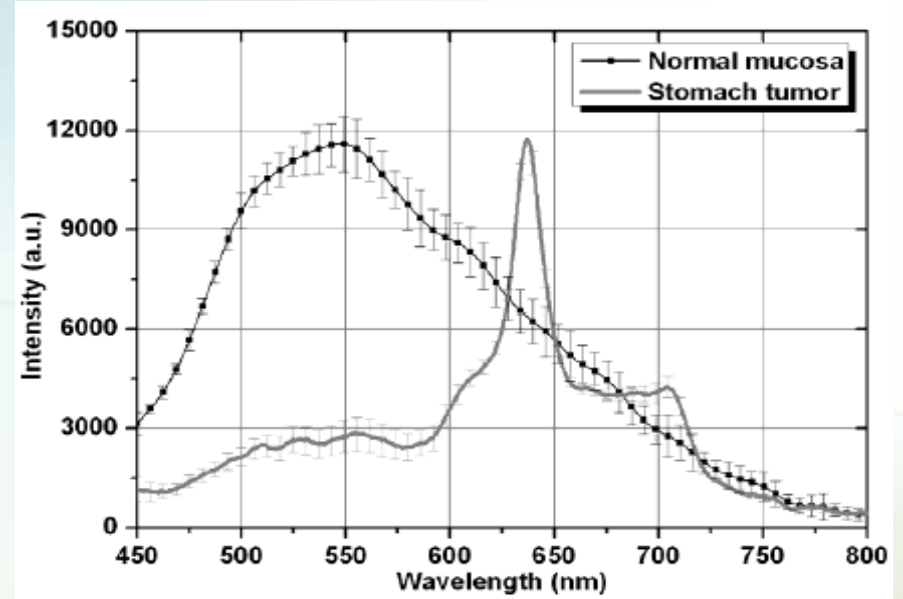
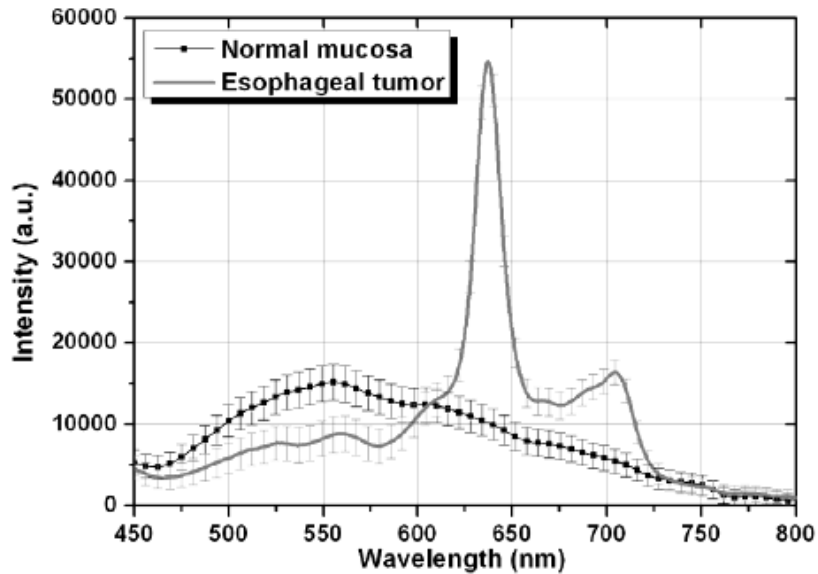
Touma D and Szeimies RM. Topical Photodynamic Therapy. In Skin Aging, Gilchrist and Krutmann (Eds). Springer. 2006



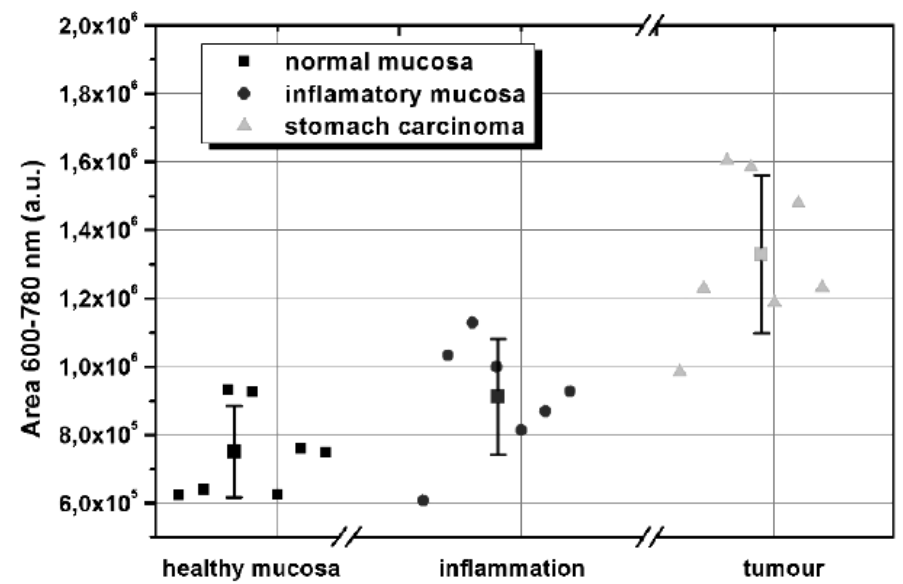
Επιφανειακό βασοκυτταρικό καρκίνωμα και περιβάλλοντα υγιής δερματικός ιστός, 6 ώρες μετά τη τοπική χορήγηση 20% ALA (top). Ακτινοβολήση με παλμικό nitrogen laser pumping a dye laser, στα 405nm.

Γαστρεντερικός Καρκίνος

5-ALA Διέγερση στα 405 nm

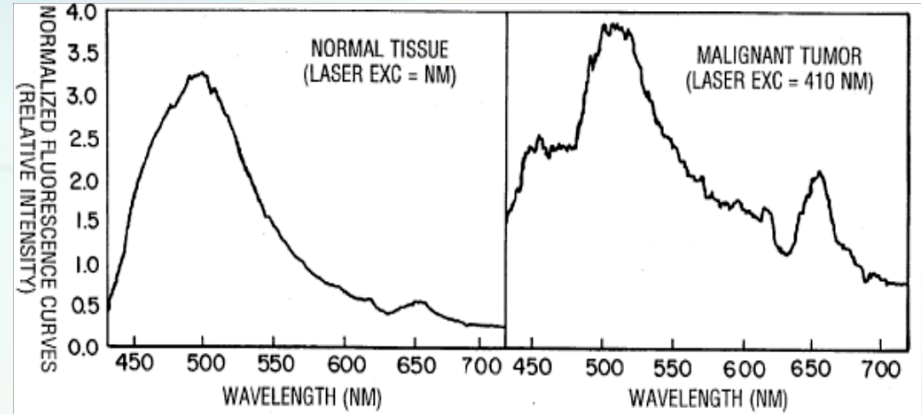
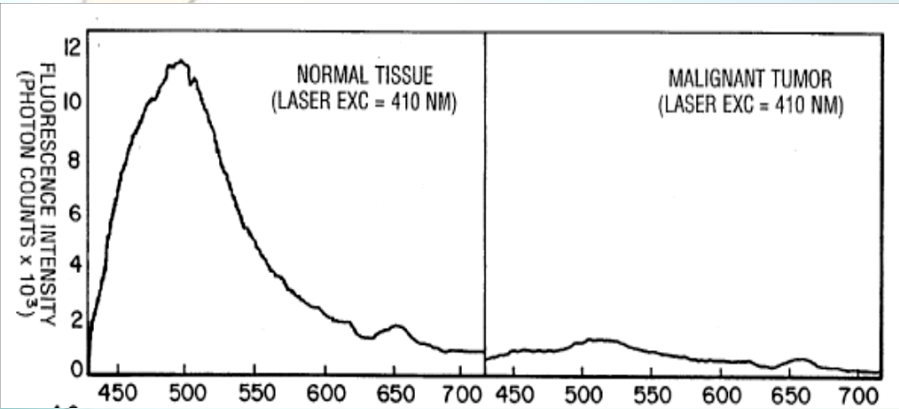


450-650 nm περιοχή γενικού φθορισμού;
 630-710 nm περιοχή όπου φαίνεται η συνεισφορά της PpIX ;
 530-580 nm περιοχή όπου έχουμε απορρόφηση του φθορισμού από την oxy-hemoglobin

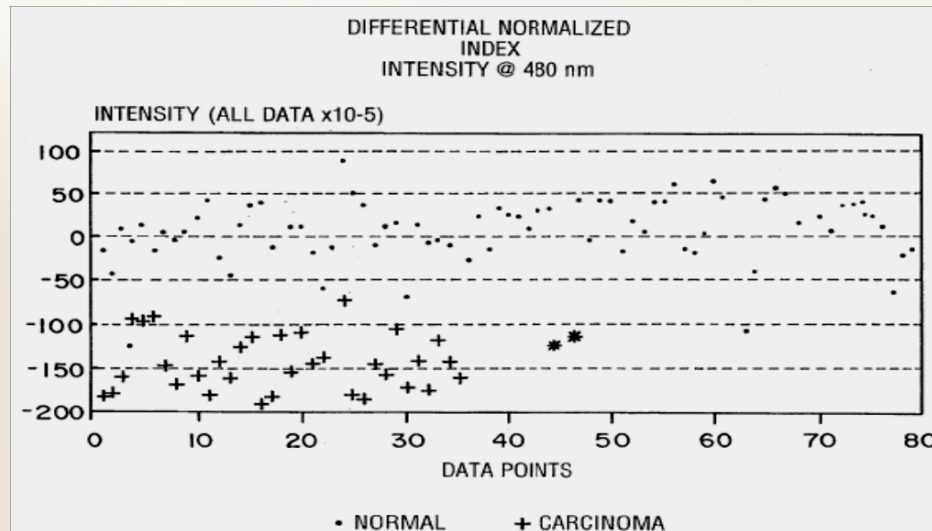




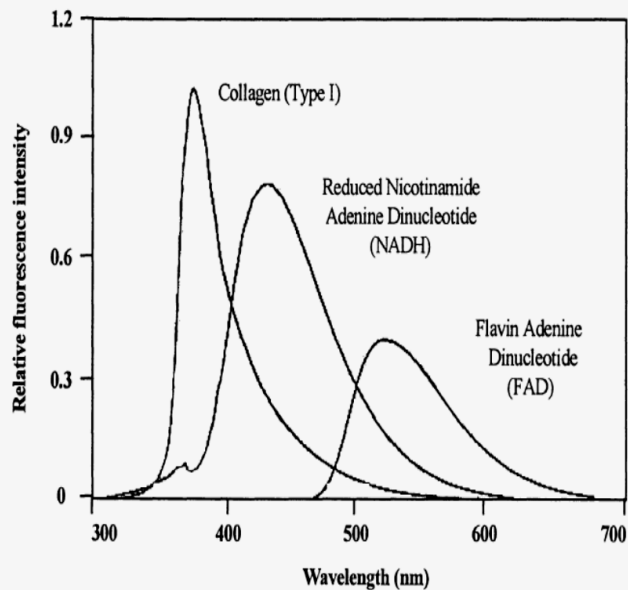
Αδενοκαρκίνωμα Οισοφάγου



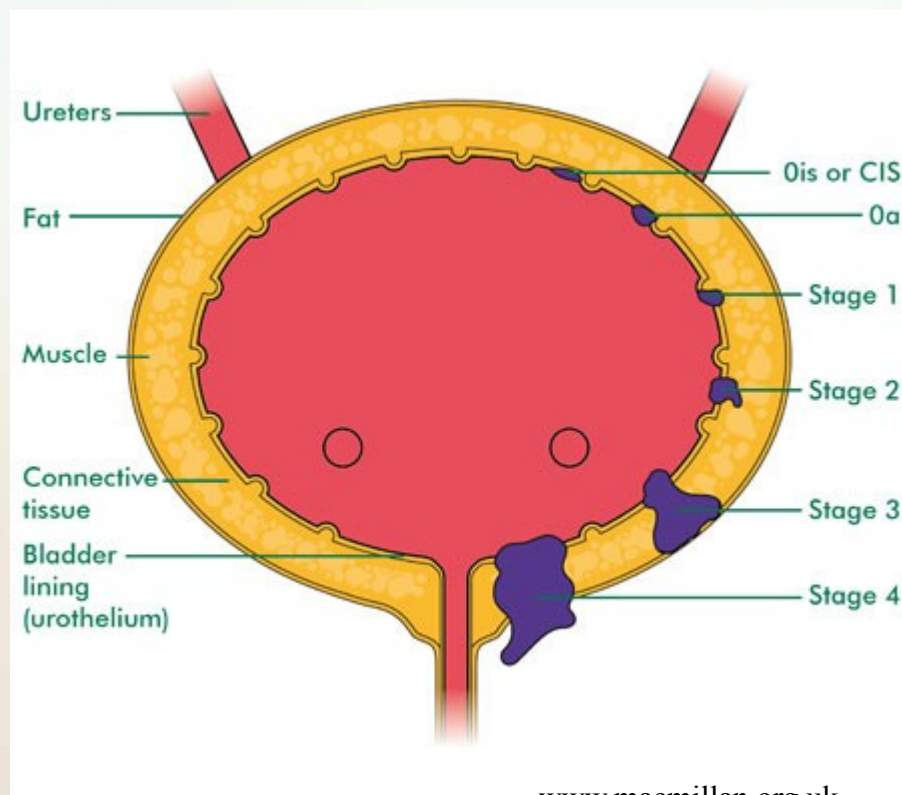
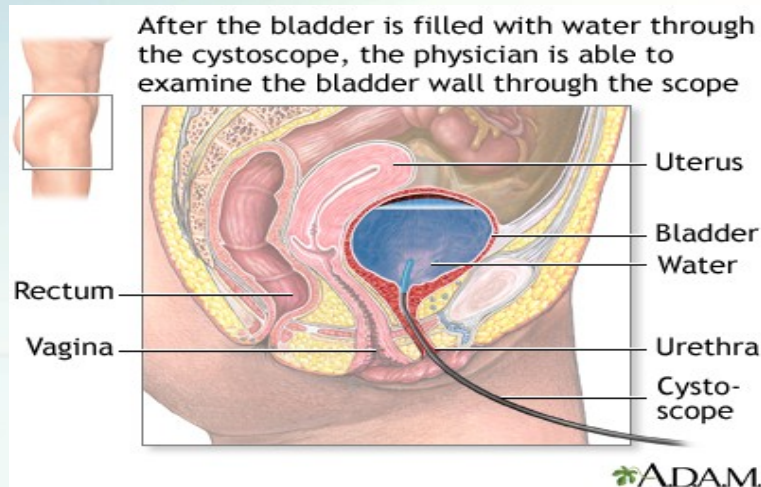
Αυτοφθορισμός με laser nitrogen-pumped dye, 410 nm



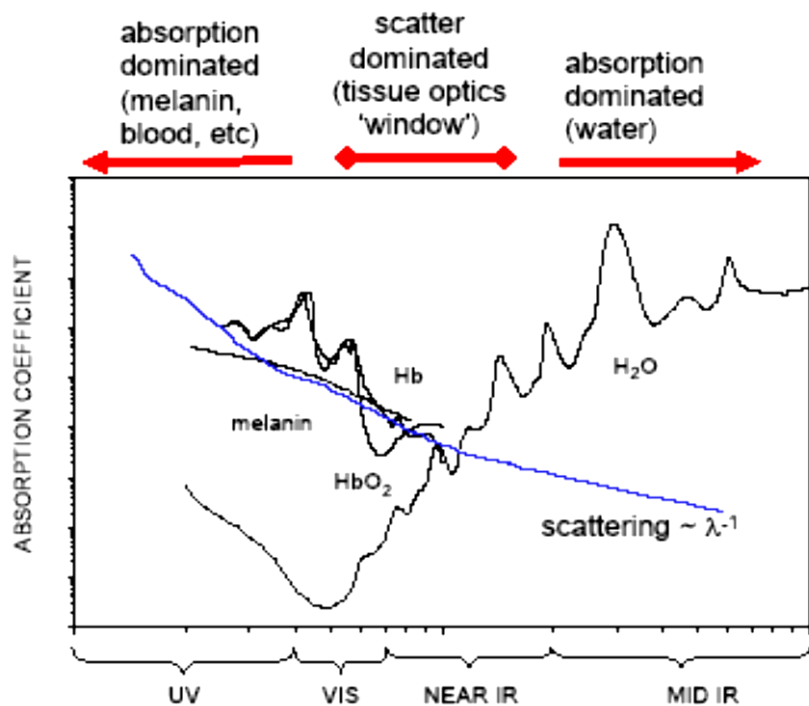
Καρκίνος ουροδόχου κύστης



337 nm-nitrogen laser



Καρκίνος ουροδόχου κύστης



DAM

Page 13

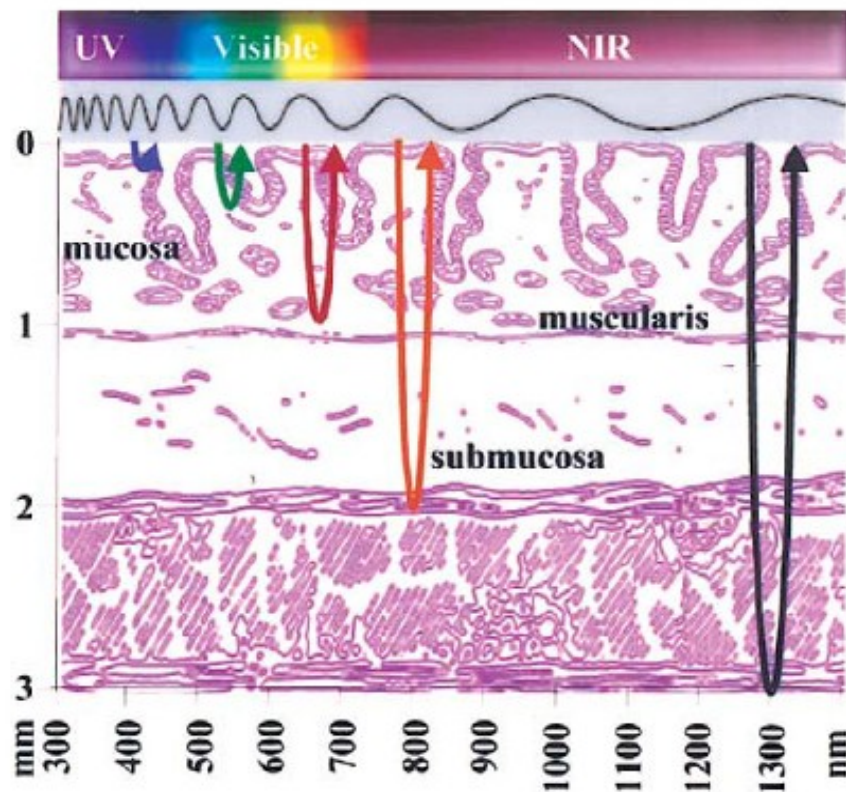
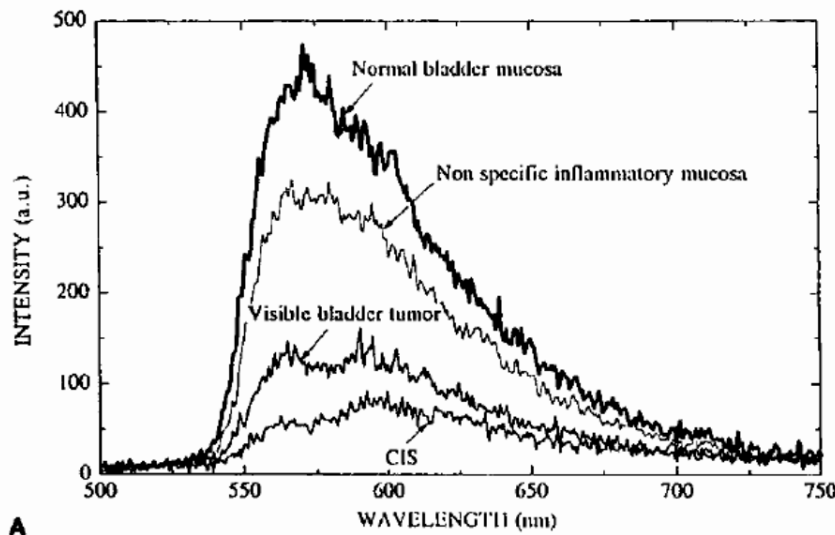


Figure 2. Electromagnetic spectrum used for novel methods of optical biopsy includes ultraviolet (UV), visible, and near-infrared (NIR) light, resulting in different depths of tissue penetration through the mucosa (graded layers) and submucosa (>1 mm depth).

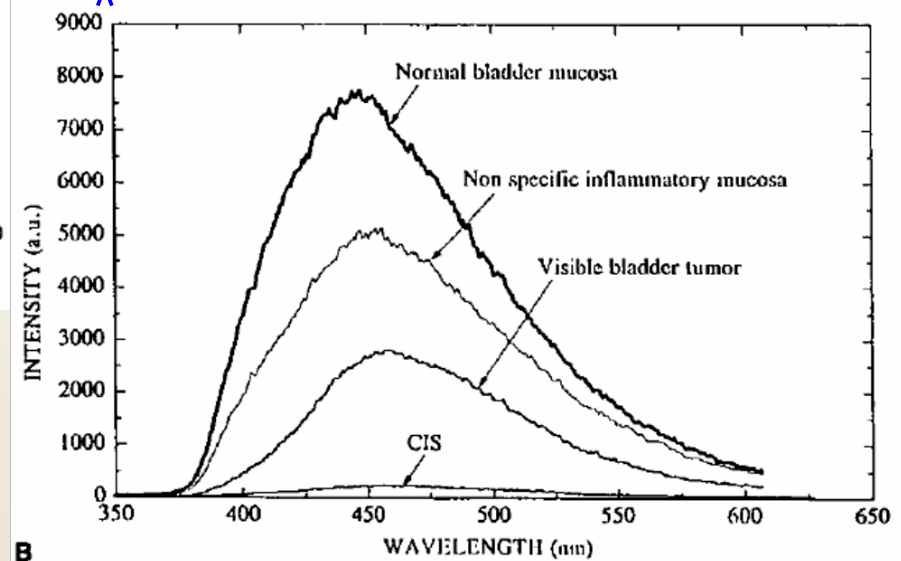
Καρκίνος ουροδόχου κύστης & Διάγνωση

Anidjar, M., Etti, D., Cussenot, O., Meria, P., Desgrandchamps, F., Cortesse, A., Teillac, P., Le Due, A. and Avriellier, S.: «Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder tumors: Dependence on the excitation wavelength». J. Urol., 156: 1590, 1996



480 nm -coumarin dye laser

In vivo φάσματα αυτοφθορισμού της κανονικής βλεννογόνου κύστης, μη ειδικής φλεγμονώδους βλεννογόνου, ορατός όγκος κύστης, ανεξάρτητα από το στάδιο και του βαθμού, και καρκίνωμα in situ (CIS)

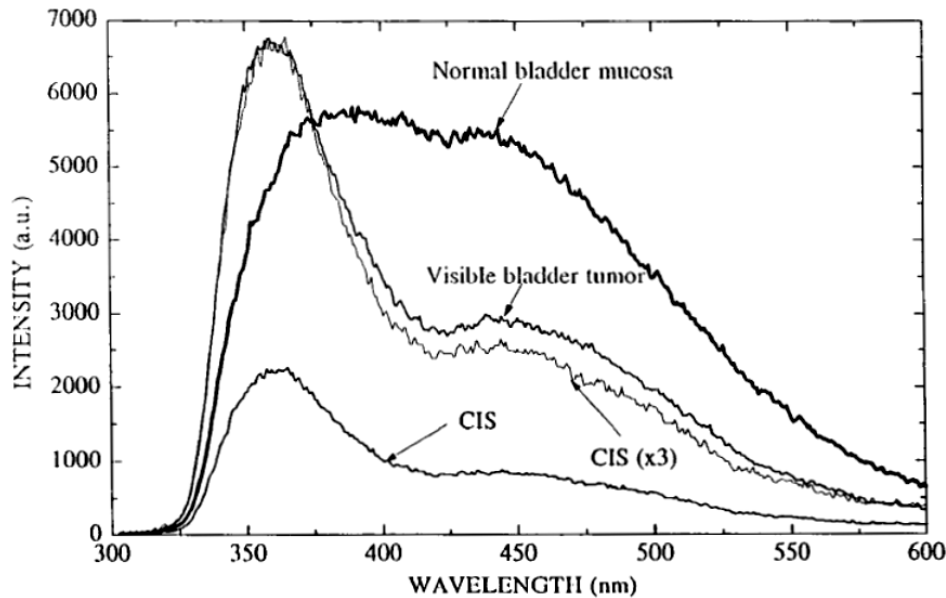


337 nm-nitrogen laser



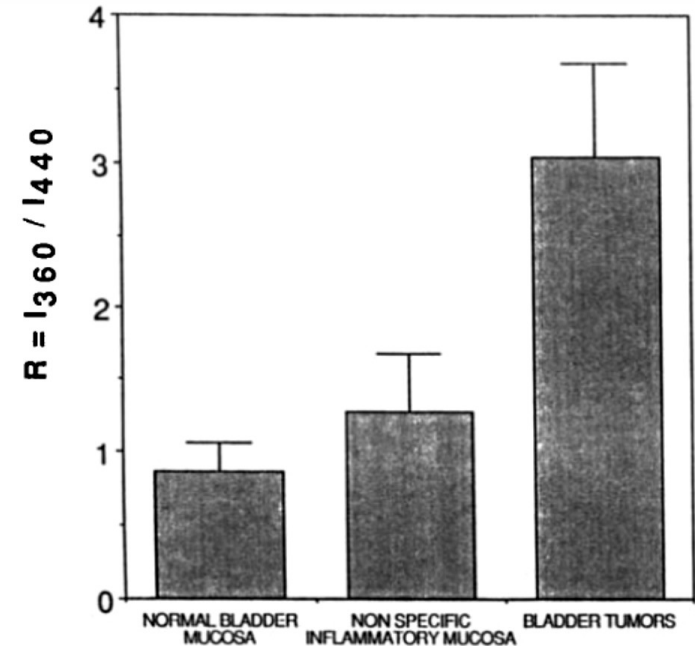
Καρκίνος ουροδόχου κύστης & Διάγνωση

Anidjar, M., Etori, D., Cussenot, O., Meria, P., Desgrandchamps, F., Cortesse, A., Teillac, P., Le Due, A. and Avriillier, S.: «Laser induced autofluorescence diagnosis of bladder tumors: Dependence on the excitation wavelength». J. Urol., 156: 1590, 1996



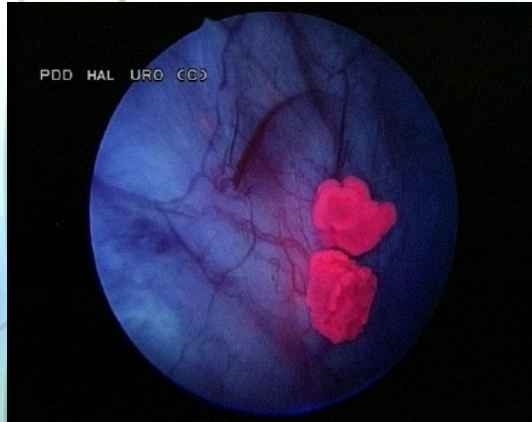
In vivo φάσματα αυτοφθορισμού της κανονικής βλεννογόνου κύστης, ορατός όγκος κύστης, ανεξάρτητα από το στάδιο και του βαθμού, και καρκίνωμα in situ (CIS).

$\lambda=308$ nm -xenium chloride excimer laser



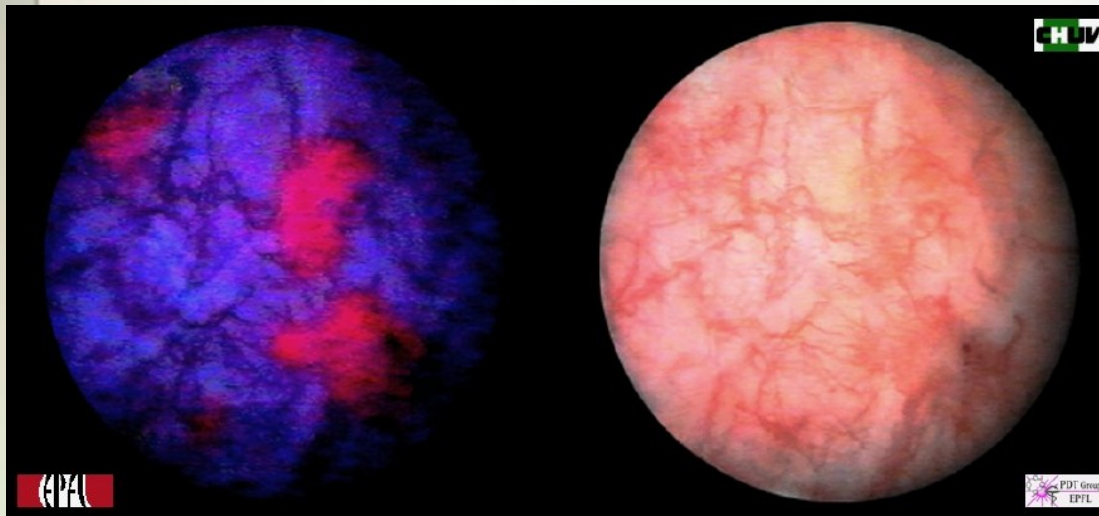
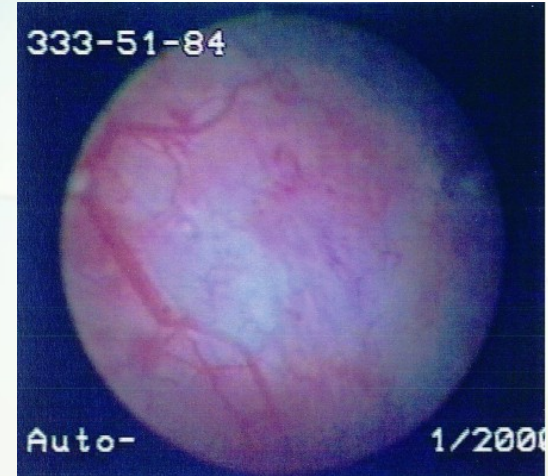


Καρκίνος ουροδόχου κύστης & Διάγνωση



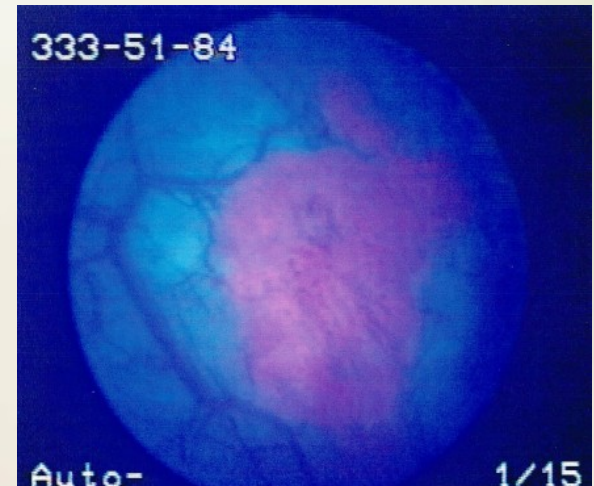
ALA hexylester
(Hexvix)-
Καρκινικά Κύτταρα
Ουροδόχου κύστης,
Πηγή διέγερσης στην
περιοχή 380-430nm

Qian Peng κ.α.2008



Πολυκεντρικο επιπεδο καρκινωμα in situ

Ecole Polytechnique, Federale De Lausanne



cancer tumor (TaG2)

Henrik Enquist κ.α.1997



Καρκίνος ουροδόχου κύστης & ΦΔΘ

- (1975) Παραγωγές της αιμοτοπορφυρινης+PDT θεραπεία επαναλαμβανόμενου καρκίνου της ουροδόχου κύστης
- (1993) Photofrin+ PDT αποτελεσματική για επιφανειακό, υποτροπιάζοντα καρκίνο της ουροδόχου κύστης
 - Αρχικά ποσοστά ανταπόκρισης (70% -100% στους 3 μήνες)
 - Μακροχρόνια ποσοστά ανταπόκρισης 30% -60%, συγκρίσιμα με την διουρηθρική εκτομή ή θεραπεία με βάκιλο Calmette-Guerin.

Πολύ υψηλή συχνότητα εμφάνισης παρενεργειών (συχνουρία, πόνο και επίμονη μείωση της ικανότητας της ουροδόχου κύστης), η οποία εμπόδιζε από το να γίνει PDT μια καθιερωμένη κλινική θεραπεία για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης (υπερβολικές δόσεις φαρμάκου, φωτός και ανομοιόμορφη κατανομή φωτός).

Ασθενείς υποβλήθηκαν σε ΦΔΘ με επακόλουθη BCG-θεραπεία (Bacillus Calmette-Guerin) για μεταβατικό καρκίνο στην ουροδόχο κύστη (κλινική: T1NxM0), αφού είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε διουρηθρική εκτομή όγκου (TUR-BT) (M Szygula – 2004)

Ενδοκυστική χορήγηση 4,5 g του ALA σε ρυθμιστικό διάλυμα για 2 ώρες. λ διέγερσης 635 nm ένα laser χρωστικής αντλούμενο από Argon-ion (1.0 W), Συνολική δόση ενέργειας : 2000 J σε 2-3 συνεδρίες .

24 μήνες μετά: συνολική απόκριση 8/14

μερική απόκριση 2/14

καμία απόκριση 4/14

Head and Neck Cancer & PDT



Τα πρώιμα στάδια καρκινωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου συνήθως αντιμετωπίζονται με **χειρουργική επέμβαση** και / ή **ακτινοθεραπεία**, ενώ, για προχωρημένη νόσο, η **χημειοθεραπεία** είναι η τυπική θεραπεία

Η **χειρουργική εκτομή** όμως απαιτεί ένα ευρύ περιθώριο στην αφαίρεση του όγκου, το οποίο μπορεί να προκαλέσει λειτουργικές ζημιές σε παρακείμενες δομές και να οδηγήσει σε δυσχέρεια στην κατάποση και την ομιλία.

Από την άλλη η **ακτινοθεραπεία** συνδέεται με τον κίνδυνο της ξηροστομίας, και ακόμη και της οστεονέκρωσης

Η **ΦΔΘ** είναι εξίσου αποτελεσματική **ως** θεραπευτική **χειρουργική** επέμβαση ή η **ακτινοθεραπεία** για μικρούς επιφανειακούς όγκους ή ως ανακουφιστική θεραπεία υποτροπής της νόσου, και έχει το πλεονέκτημα να δίνει εξαιρετικά μακροχρόνια λειτουργικά και αισθητικά αποτελέσματα. Επιπλέον δεν έχουμε αθροιστική τοξικότητα ιστού μετά από **ΦΔΘ**, όπως επίσης μπορεί να χρησιμοποιηθεί μετά από ακτινοθεραπεία ή χειρουργική επέμβαση. Η **ΦΔΘ** μπορεί επίσης να είναι αποτελεσματική ως θεραπεία διάσωσης για επαναλαμβανόμενους καρκίνου κεφαλής και τραχήλου σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν αποτύχει κατά την συμβατική θεραπεία.



Head and Neck Cancer & PDT

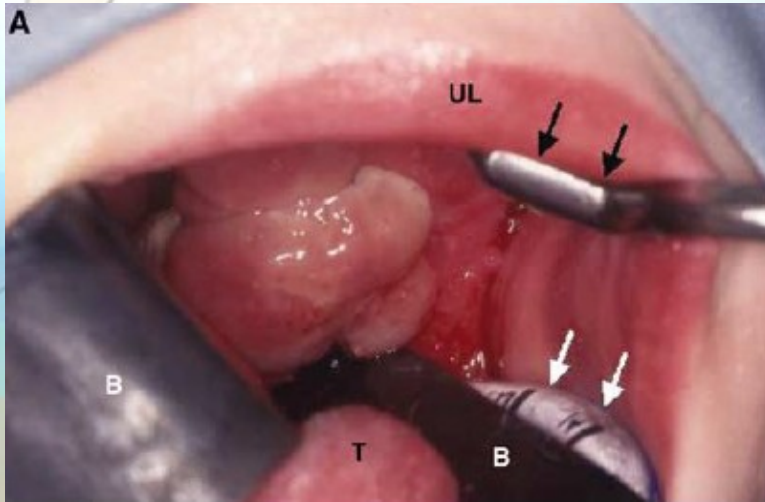
P-J Lou HR Jager, L Jones, T Theodossy, SG Bown and C Hopper, "Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer", British Journal of Cancer (2004) 91, 441 – 446.

- 45 ασθενείς με ~~εμμένον~~ ή ~~υποτροπιάζον~~ καρκίνο κεφαλής και τραχήλου και ακατάλληλο για περαιτέρω θεραπεία με χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία, όπου η ΦΔΘ χρησιμοποιήθηκε για θεραπεία διάσωσης «τελευταίας ελπίδας»
- 0,15 mg /kg mTHPC
- 4 ημέρες (20 J ανά θέση στα 652 nm diode laser),
- 9/45 πλήρη ανταπόκριση.
- 5/9 ζωντανοί και απαλλαγμένοι από τη νόσο 10-60 μήνες αργότερα, καμία ένδειξη υποτροπής κατά την τελευταία παρακολούθηση.

Ηλικία κατά τη ΦΔΘ	Περιοχή θεραπείας	Παθολογία	Προηγούμενη θεραπεία	Χρόνος μεταξύ αρχικής θεραπείας και ΦΔΘ (μήνες)	Follow-up Χρόνος (Μήνες)
82	φατνιακή κορυφογραμμή	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	2 χειρουργεία	5	13
52	Κάτω κοιλότητα του στόματος	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	Εγχείριση και ακτινοθεραπεία	5	10
59	γλώσσα	Ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα	2 χειρουργεία	8	28
42	παρωτις	αδενοκυστικό καρκίνωμα	Εγχείριση και ακτινοθεραπεία	46	15
8	Σκληρός ουρανίσκος	φατνιακό σάρκωμα μαλακού μέρους	Χημειοθεραπεία, εγχείριση	3	60

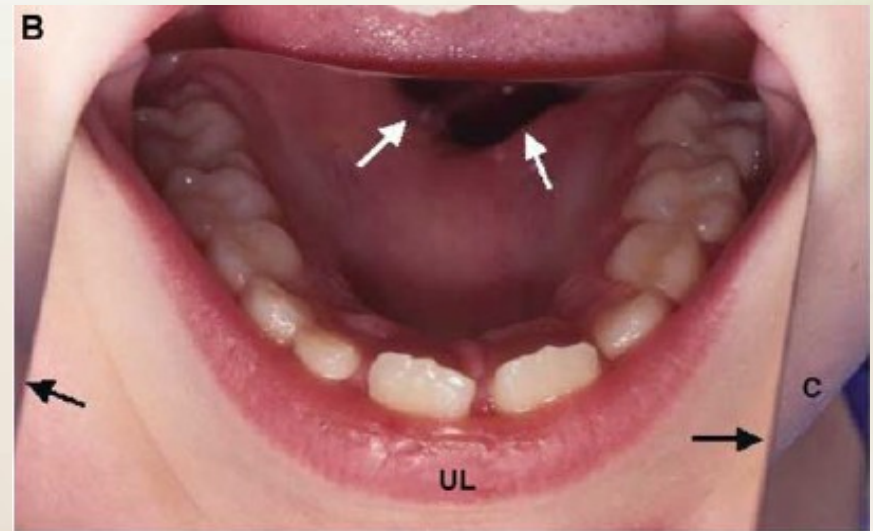
Head and Neck Cancer & PDT

P-J Lou HR Jager, L Jones, T Theodossy, SG Bown and C Hopper, "Interstitial photodynamic therapy as salvage treatment for recurrent head and neck cancer", British Journal of Cancer (2004) 91, 441 - 446.



(A) Ουρανίσκος πριν 1^η ΦΔΘ. Ένας αναστολέας (σκούρα βέλη) εφαρμόζεται στο άνω χείλος (UL) εκθέτοντας όλο τον όγκο που καταλαμβάνει ολόκληρο το σκληρό ουρανίσκο με επέκταση στο μαλακή υπερώα και την περιοχή των αμύγδαλων. Ένα μαύρο εμπόδιο (B) χρησιμοποιήθηκε για την προστασία της γλώσσας (T) και τη φυσιολογική βλεννογόνο του στόματος. Τα λευκά βέλη υποδεικνύουν την ενδοτραχειακή σωλήνα

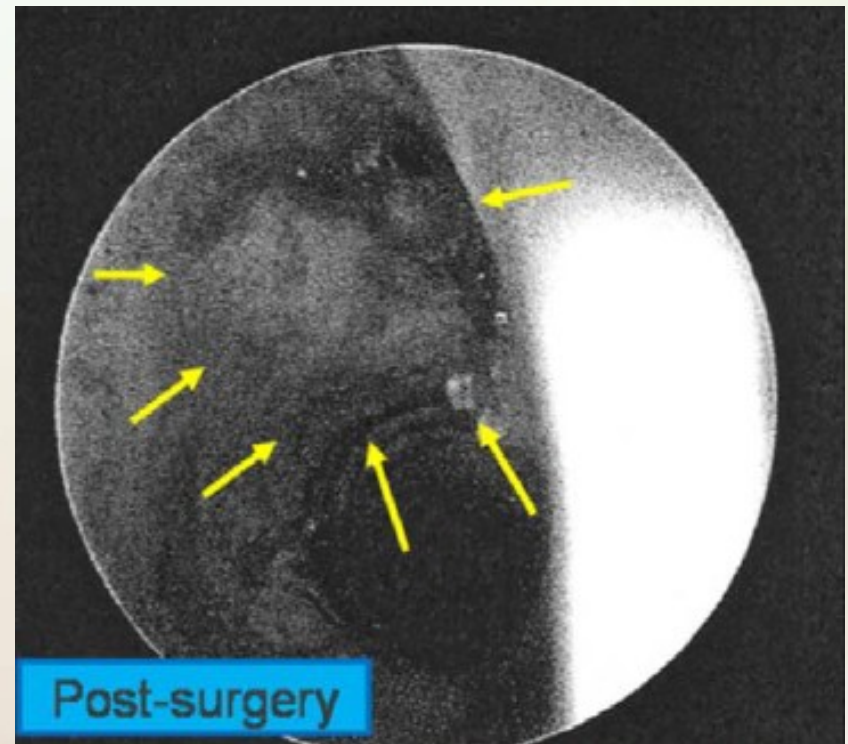
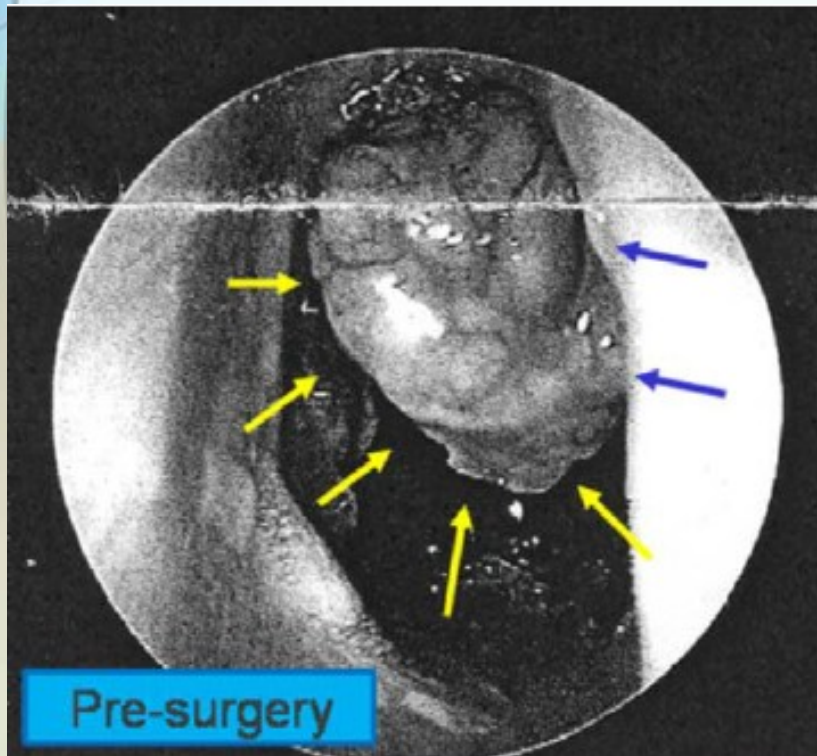
(B) Ο ουρανίσκος μετά από 4 εβδομάδες μετά την 2^η ΦΔΘ. Ένας καθρέφτης τέθηκε στη γλώσσα της και το πηγούνι (Γ) για να δείξει την μετέπειτα κατάσταση. Τα σκούρα βέλη δείχνουν την πλευρική ακμή του καθρέφτη. Δεν υπήρχε ορατός όγκος, αν και είχε αναπτυχτεί ένα στοματορινικό συρίγγιο (λευκά βέλη). Μια βιοψία έδειξε επίμονο όγκο μικροσκοπικά, αλλά μετά από μια τοπική εκτομή και ακτινοθεραπεία, παρέμεινε καλά για 5 χρόνια.



Head and Neck Cancer & PDT

Farai Nhembe, Waseem Jerjesa, Tahwinder Upile, Zaid Hamdoon, Francis Vaz, Colin Hopper, Subglottic carcinoma treated with surgery and adjuvant photodynamic therapy, , Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2010) 7, 284-287

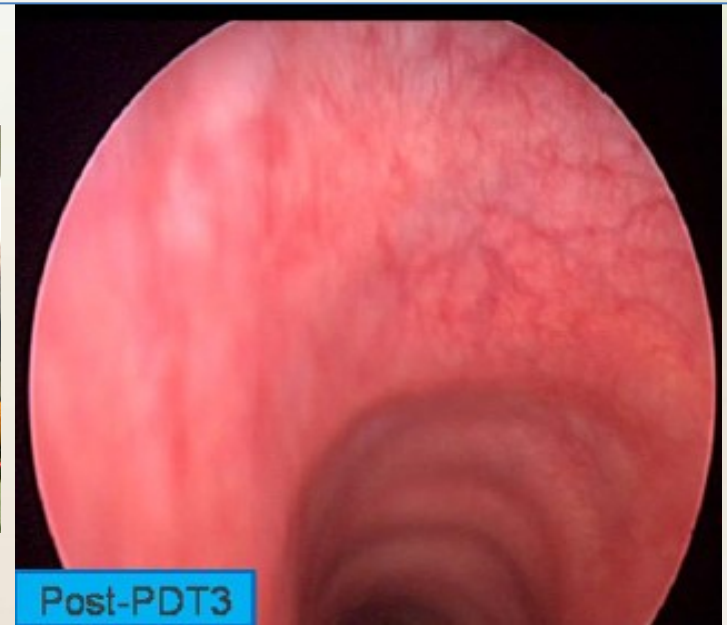
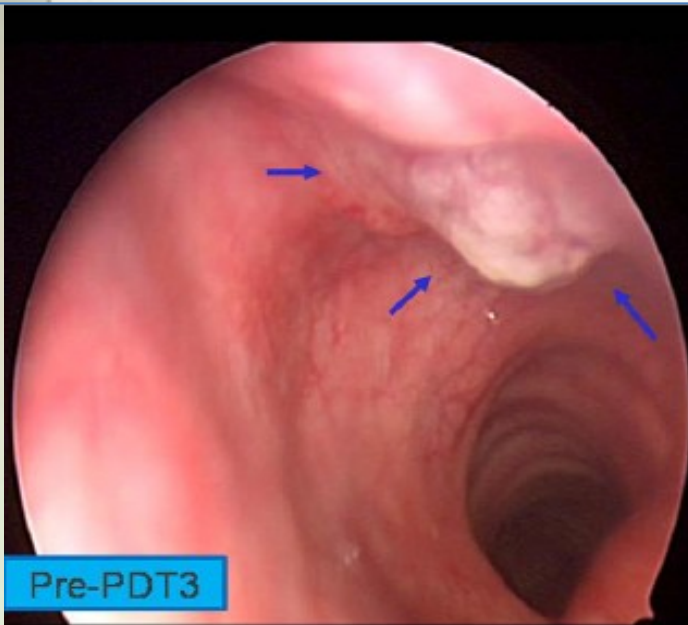
Ασθενής με μη κυστικό επιθηλιακό όγκο, περίπου 15 χιλιοστά κάτω από τις φωνητικές χορδές. Μετά τη εγχείριση και αφαίρεση με laser περαιτέρω ιστοπαθολογικές εξετάσεις έδειξαν διείσδυσης αδενοκαρκινώματος με εμφάνιση χαρακτηριστική του αδενοκυστικού καρκινώματος.



Head and Neck Cancer & PDT

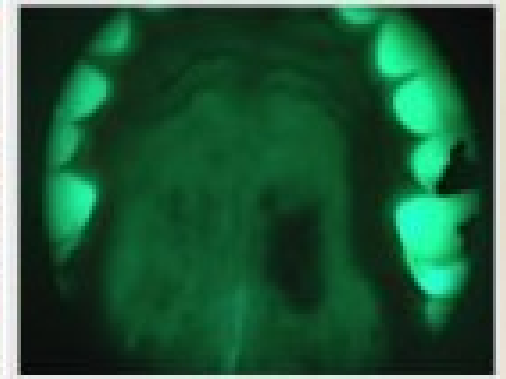
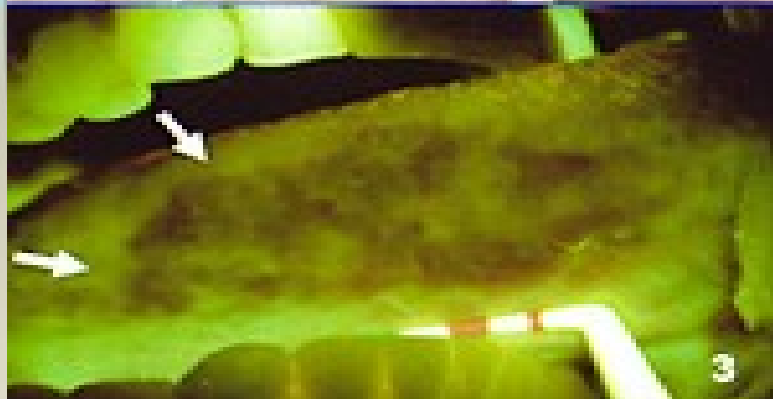
Farai Nhembe, Waseem Jerjesa, Tahwinder Upile, Zaid Hamdoon, Francis Vaz, Colin Hopper, Subglottic carcinoma treated with surgery and adjuvant photodynamic therapy, , Photodiagnosis and Photodynamic Therapy (2010) 7, 284-287

Επειδή υπήρξε επανεμφάνιση προτάθηκε μια ευρέα εκτομή της υπογλωττιδας και ανακατασκευή της περιοχής με μεταφορά ιστών. Επειδή όμως ο ασθενής δεν ήθελε αυτήν την εγχείριση έγινε ΦΔΘ. Αυτό ακολουθήθηκε από δύο γύρους της ΦΔΘ μετά από επαν-ανάπτυξη του όγκου στη βάση του αρχικού όγκου. Περιθώρια των όγκων που έχουν οριοθετηθεί με βέλη δείχνουν περιοχές για την απόκριση μετά τη θεραπεία ΦΔΘ (ενδοφλέβια 0,15 mg / kg της mTHPC, 96 ώρες πριν τη ΦΔΘ, 652 nm diode laser, 20 J/cm² ανά περιοχή, 200 s/συνεδρία). Η περιοχή επιβεβαιώθηκε ιστοπαθολογικά χωρίς όγκο 6 εβδομάδες μετά και 18 μήνες μετά.





Head and Neck Cancer & Διάγνωση



Ο καρκίνος του δέρματος θεραπεύεται
αν εντοπιστεί εγκαίρως.

Δες το.
Σταμάτησέ το!



<http://edae.gr/melanoma.php>

27 - 31 ΜΑΪΟΥ 2013

**ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΗΜΕΡΑ ΜΕΛΑΝΩΜΑΤΟΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΒΔΟΜΑΔΑ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΔΕΡΜΑΤΟΣ**

Εθελοντές δερματολόγοι σε όλη τη χώρα σας εξετάζουν **δωρεάν** για πιθανό μελάνωμα ή άλλη μορφή καρκίνου του δέρματος.

Για περισσότερες πληροφορίες και για να επιλέξετε δερματολόγο για δωρεάν ραντεβού επισκεφτείτε το www.myskincheck.gr



Για να επιλέξετε δερματολόγο για δωρεάν ραντεβού, σκανάρετε τον κωδικό QR με το ειδικό πρόγραμμα του smartphone σας, που θα σας οδηγήσει στο www.myskincheck.gr.





Σας ευχαριστώ για την προσοχή σας !!