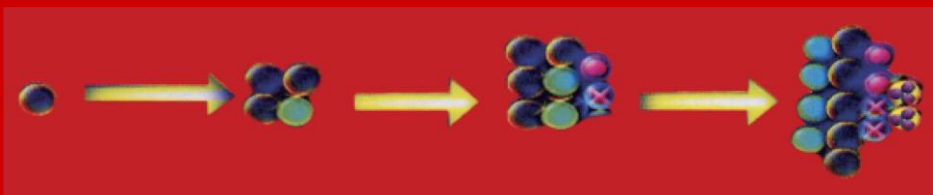


# ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ

- **ΕΠΙΣΗΜΟ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ – Ε.Ε.Π.Ο.**
- **OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF PREVENTIVE ONCOLOGY – HE.SO.P.O.**



Ε.Ε.Π.Ο.

## ΜΟΝΟΓΡΑΦΙΑ

### ■ Η ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

Κ. Θεοδωροπούλου

Φυσικός

MSc Ιατρικής Φυσικής – Ακτινοφυσικής

Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

**ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ**  
Επίσημο περιοδικό της  
Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας – Ε.Ε.Π.Ο.

**Διοικητικό Συμβούλιο Ε.Ε.Π.Ο.**

**Πρόεδρος:** Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος  
**Αντιπρόεδρος:** Βασίλειος Β. Γκινόπουλος  
**Ταμίας:** Αφροδίτη Γκινόπουλου  
**Μέλη:** Καρβελάς Φώτιος  
Κουρούνης Γεώργιος

**Εκδότης:** Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας  
**Διευθυντής Σύνταξης:** Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος  
**Αναπληρωτής:** Νικόλαος Μπακάλης  
**Γενικός Γραμματέας:** Βασίλειος Αλιβιζάτος  
**Σύμβουλος Έκδοσης:** Ανδρέας Μαζαράκης  
**Καλλιτεχνική Διεύθυνση, Γραμματειακή υποστήριξη & Marketing:** Τσαγρή Χαραλαμπία  
**Επιμέλεια Άρθρων:** Τσαγρή Χαραλαμπία

**Συντακτική Επιτροπή**

Αγγελάκης Χρήστος  
Αλιβιζάτος Βασίλειος  
Αλμπάνη Ελένη  
Βήχα Άννα  
Γιαννιός Ιωάννης  
Γώγος Χαράλαμπος  
Δημόπουλος Μελέτιος – Αθανάσιος  
Καρβελάς Φώτιος  
Κουρέλης Θεόδωρος  
Λέντζας Ιωάννης  
Μιχαλοπούλου Έλενα  
Μπακάλης Νικόλαος  
Μπαφαλούκος Δημήτριος  
Μπόννας Απόστολος  
Παπαγεωργίου Δημήτριος  
Παπακωνσταντίνου Χρήστος  
Παπαπολυχρονιάδης Κωνσταντίνος  
Σαρίδη Μαρία  
Σκρουμπής Γεώργιος  
Σταράκης Ιωάννης  
Τζεναλής Αναστάσιος  
Φιλώτης Νικόλαος  
Sacco Rosario  
Sammarco Giuseppe  
Teodossiu Giovanni

**Επιστημονική – Συμβουλευτική Επιτροπή**

**Πρόεδρος:** Μπακάλης Νικόλαος  
**Αντιπρόεδρος:** Γκινόπουλος Παναγιώτης  
Κουρέλης Θεόδωρος  
Τζεναλής Αναστάσιος  
Μιχαλοπούλου Έλενα  
Καρβελάς Φώτιος  
Κοκκινόπουλος Παντελής  
Triggiani Edoardo

**Διεύθυνση για αλληλογραφία – Γραμματεία**

Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, Τ.Κ. 26442  
Τηλ. Επικοινωνίας: 2610-431465, 6977-559518  
email: drginop@otenet.gr, site: www.cancerprevention.gr  
Επιμέλεια έκδοσης: Ε.Ε.Π.Ο.

**CANCER PREVENTION**  
Official Journal of the  
Hellenic Society of Preventive Oncology – HE.SO.P.O.

**Board of the HE.SO.P.O.**

**President:** Panagiotis V. Ginopoulos  
**Vice President:** Vasileios P. Ginopoulos  
**Treasurer:** Afroditi Ginopoulou  
**Members:** Karvelas Fotios  
Kourounis Georgios

**Publisher:** Hellenic Society of Preventive Oncology  
**Editor in Chief:** Panagiotis V. Ginopoulos  
**Associate Editor:** Nikolaos Bakalis  
**Secretary:** Vasileios Alivizatos  
**Editor Consultant:** Andreas Mazarakis  
**Art Director, Secretary & Marketing:** Tsagri Charalampia  
**Editing of articles:** Tsagri Charalampia

**Editorial Board**

Agelakis Christos  
Alivizatos Vasileios  
Almpani Eleni  
Vicha Anna  
Giannios Ioannis  
Gogos Charalambos  
Dimpoulos Meletios – Athanasios  
Karvelas Fotios  
Kourelis Theodoros  
Lentzas Ioannis  
Michalopoulou Elena  
Bakalis Nick  
Bafaloukos Dimitrios  
Bonas Apostolos  
Papageorgiou Dimitris  
Papakonstantinou Christos  
Papapolychroniadis Konstantinos  
Saridi Maria  
Skroubis Georgios  
Starakis Ioannis  
Tzenalis Anastasios  
Filiotis Nikolaos  
Sacco Rosario  
Sammarco Gueseppe  
Teodossiu Giovanni

**Scientific – Consultative Committee**

**President:** Bakalis Nick  
**Vice President:** Ginopoulos Panagiotis  
Kourelis Theodoros  
Tzenalis Anastasios  
Michalopoulou Elena  
Karvelas Fotios  
Kokkinopoulos Pantelis  
Triggiani Edoardo

**Διαχείριση καταχωρήσεων:**

**E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.,**  
Ελ. Βενιζέλου 154, 17122 Ν. Σμύρνη,  
Τηλ.: 210 98 80 032, Fax: 210 98 81 303  
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr, site: www.events.gr

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Διερευνώντας τα κεφάλαια της παθολογίας και ιδιαίτερα εκείνα που αναφέρονται σε κληρονομούμενες μεταλλάξεις, κάπου θα συναντήσουμε τις πορφυρίες, οξείες και χρόνιες. Μελετώντας το μηχανισμό των πορφυριών βλέπουμε ότι η βλάβη που προκαλείτε στους ιστούς, συνέπεια της κληρονομούμενης αυτής νόσου, είναι βλάβη μετά από ενεργοποίηση της μεταλλαγμένης πορτοπορφυρίνης, η οποία ενεργοποιείται και γίνεται τοξική για το κύτταρο από φωτεινές ακτινοβολίες του ηλίου και ιδιαίτερα εκείνη του μήκους κύματος των ερυθρών και υπέρυθρων ακτινοβολιών.

Η εξέλιξη, λοιπόν, της έρευνας πάνω σε φωτοευαίσθητες ουσίες βρήκε τα παράγωγα των πρωτοπορφυρινών και πορφυρινών, τα οποία είναι πολύ πιο ευαίσθητα και τα οποία ενεργοποιούνται ευκολότερα από την ηλιακή φωτεινή ακτινοβολία και προκαλούν βλάβη στο κύτταρο το οποίο το οδηγεί στην νέκρωση – απόπτωση.

Μελετώντας τις ικανότητες των κυττάρων να μεταβολίζουν τις φωτοευαίσθητες ουσίες φάνηκε μία μεγάλη διαφορά μεταξύ υγιών κυττάρων αλλά και κυττάρων δυσπλαστικών, μεταπλαστικών και αναπλαστικών δηλαδή προ καρκινικών αλλά και καρκινικών κυττάρων. Τα υγιή κύτταρα μεταβολίζουν όλες τις φωτοευαίσθητες ουσίες όταν τις προσλάβουν σε ελάχιστο χρονικό διάστημα, υπόθεση ωρών μόνο. Όλα τα άλλα κύτταρα φλεγμονώδη, προ καρκινικά και καρκινικά για να μεταβολίσουν τυχούσα φωτοευαίσθητη ουσία, η οποία εισήλθε σε αυτά χρειάζονται ημέρες μέχρι μια εβδομάδα για να τη μεταβολίσουν. Αυτή η ‘‘καθυστέρηση’’ μπορεί να στοχεύσει λοιπόν όλα τα δυσπλαστικά προ καρκινικά αλλά και καρκινικά κύτταρα και όταν φωτιστούν από ηλιακή ακτινοβολία της τάξεως του υπέρυθρου φωτός (κάθε φωτοευαίσθητη ουσία έχει το δικό της μήκος κύματος που πρέπει να έχει το υπέρυθρο φως για να ενεργοποιηθεί), αυτές οι ιδιότητες μπορούν να μας κάνουν στόχευση μόνο τα προ καρκινικά και καρκινικά κύτταρα και όχι τα υγιή. Έτσι φωτίζοντας με υπέρυθρο ηλιακό φως ένα σύνολο κυττάρων καρκινικών και υγιών, η ενεργοποίηση από αυτό το φως θα έχουν μόνο τα καρκινικά κύτταρα που θα οδηγηθούν σε νέκρωση - απόπτωση γιατί μόνο αυτά εμπεριέχουν ενδοκυττάρια φωτοευαίσθητη ουσία γιατί δεν μπορούν να τη μεταβολίζουν τάχιστα όπως τα φυσιολογικά.

Με αυτό τον τρόπο βλέπουμε ότι έχουμε βρει ένα σοβαρό μηχανισμό που μπορούμε να τον ενεργοποιήσουμε μόνο για τα προ καρκινικά και καρκινικά κύτταρα και να έχουμε απόλυτη στόχευση σε αυτά. Το μόνο αρνητικό στη δεδομένη περίπτωση της ενεργοποίησης από φως είναι το γεγονός ότι η υπέρυθρη ακτινοβολία του ηλίου δεν μπορεί να εισχωρήσει στο ανθρώπινο σώμα και να ενεργοποιήσει ιστούς σε απόσταση άνω του 1 εκατοστού σε βάθος από το δέρμα που προσπίπτει, αλλά και μέσα στο εκατοστό αδυνατίζει η δράση της όσο εμβαθύνει σε χιλιοστά από το δέρμα.

Από τον παραπάνω αναφερόμενο μηχανισμό δράσης εμφανίζετε άριστα ότι η φωτοδυναμική θεραπεία είναι απόλυτη ενδεδειγμένη και έχει υψηλότερη απόδοση σε βλάβες προ καρκινικές και καρκινικές που εκτείνονται σε βάθος όχι μεγαλύτερο του 1 εκατοστού. Εδώ συμπεριλαμβάνονται και οι φυσικές κοιλότητες που μπορούν να προσπελαστούν με ενδοσκόπηση όπως ουροδόχος κύστης, οισοφάγος, βρόγχοι, και στομάχι. Όντως για τα παραπάνω έχει πάρει έγκριση από την Ευρωπαϊκή Ένωση και το FDA, η φωτοδυναμική θεραπεία.

Μια από τις δικές μου προσπάθειες που εστέφθησαν με επιτυχία ως Διευθυντής του ογκολογικού τμήματος του ΓΝΠ «Άγιος Ανδρέας» ήταν η επίσημη αναγνώριση και υιοθέτηση από τη διοίκηση του νοσοκομείου να εφαρμόσω την παραπάνω θεραπεία στο ογκολογικό τμήμα του νοσοκομείου μου. Διεκδίκησα την εφαρμογή φωτοδυναμικής θεραπείας για το Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας» που δεν εντάχθηκε σε πρόγραμμα αλλά επιχορηγήθηκε από εταιρείες φαρμακευτικές και μη με δωρεά στο νοσοκομείο των μηχανημάτων για την εφαρμογή της δεδομένης μεθόδου έναντι των όγκων.

Ακόμα, οργάνωσα στην Αθήνα αλλά και στην Πάτρα συνέδρια για την φωτοδυναμική θεραπεία, μετεκπαιδεύτηκα για αυτήν στο Λονδίνο για την εφαρμογή σε ογκολογικούς ασθενείς και όντως άρχισα την εφαρμογή της φωτοδυναμικής στο Γ.Ν. Πατρών «Άγιος Ανδρέας» όπου θεραπεύτηκαν για περίοδο 2 ετών, άνω των 50 ατόμων με εφαρμογή της φωτοδυναμικής θεραπείας. Όμως έμελε η μέθοδος που όντως ξεκίνησε ελπιδοφόρα για πρώτη φορά στην Ελλάδα και έκτοτε σταμάτησε να εφαρμόζεται, μετά από 2 χρόνια μόνο εφαρμογής δεδομένου ότι δεν είχε την απαραίτητη υποστήριξη της τότε διοίκησης του νοσοκομείου και της περιφέρειας. Και έτσι σταμάτησε και αυτή η μέθοδος άδοξα για την Δυτική Ελλάδα αλλά και για όλη την Ελλάδα γενικότερα.

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου αφενός αλλά και αφετέρου την υποχρέωση μου στη φοιτήτρια της Ιατρικής Φυσικής κ. Θεοδωροπούλου Κωνσταντίνα, η οποία ανέλαβε και υλοποίησε ομιλία και εργασία στο Πανεπιστήμιο Πατρών στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Ιατρική Φυσική, και έτσι χρησιμοποιήθηκε όλο το υλικό που διέθετα αλλά και βγήκε στην επιφάνεια όλη η προσπάθειά μου σε πρακτικό επίπεδο για την υιοθέτηση αυτής της πολύ σπουδαίας προσέγγισης αντιμετώπισης προ καρκινικών και καρκινικών καταστάσεων κυρίως δέρματος αλλά και κοίλων οργάνων.

Το παραπάνω μοντέλο της φωτοδυναμικής ενεργοποίησης φωτοευαίσθητων ουσιών εξελίχθηκε ήδη και πρόσφατα έχει ενεργοποιηθεί πρωτόκολλο στο FDA Αμερικής, στο οποίο πρωτόκολλο η ενεργοποίηση των φωτοδυναμικών ουσιών δεν γίνεται πλέον από την υπέρυθρη φωτεινή ακτινοβολία αλλά από ραδιοουκλετίδια, τα οποία είναι πολύ πιο ισχυρά σε ενεργοποίηση των φωτοευαίσθητων ουσιών αλλά και μπορούν να ξεπεράσουν το μεγάλο πρόβλημα της εν τω βάθην διείσδυσης που σήμερα αντιμετωπίζει η φωτοδυναμική θεραπεία του 1 εκατοστού, δεδομένου ότι μπορεί να ενεργοποιηθεί η όποια φωτοευαίσθητη ουσία σε όποιο βάθος και εάν βρίσκεται, ή πρωτοπαθής ή μεταστατική ή νεοπλασματική βλάβη δεδομένου ότι τα ραδιοουκλετίδια εκχέονται ενδοφλέβια και στοχεύουν και αυτά τις όποιες νεοπλασματικές μάζες.

Το παραπάνω σκεπτικό είναι ένα νέο πρωτόκολλο που προσπαθώ να ενεργοποιήσω σήμερα στον ιδιωτικό τομέα πλέον όπου ευρίσκομαι. Από τη θέση αυτή, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κ. Θεοδωροπούλου Κωνσταντίνα η οποία προσπαθεί και φέρνει στην επιφάνεια νεότερες προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση του καρκίνου που έχει σχέση με το αντικείμενό της. Εγώ απλώς σας παραθέτω όλη την περιγραφή της εργασίας της όπως έγινε στο Πανεπιστήμιο Πατρών να την απολαύσετε και όχι μόνο και να την υιοθετήσετε επιστημονικά, ούτως ώστε να σας βρω στο μέλλον αρωγούς της προσπάθειες που οπωσδήποτε σκέφτομαι να ξεκινήσω.

## **Παναγιώτης Β. Γκινόπουλος**

*Παθολόγος – Ογκολόγος*

*Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας (Ε.Ε.Π.Ο)*

## Η ΦΩΤΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΗ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΙΩΝ

Κ. Θεοδωροπούλου

Φυσικός, MSc Ιατρικής Φυσικής – Ακτινοφυσικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Πατρών

## PHOTODYNAMIC THERAPY IN THE TARGETED TREATMENT IN ONCOLOGY

K. Theodoropoulou

Physicist, MSc in Medical Physics - Radiophysics, Medical School University of Patras

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στη φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) χορηγείται μια φωτοευαίσθητη ουσία - ένα μόριο που ενεργοποιείται από το φως - και εκτίθεται σε μια πηγή φωτός. Αυτό οδηγεί στην καταστροφή των κυττάρων - στόχων από το δεδομένο τύπο φωτοευαίσθητοποιού ουσίας. Η χρήση της φωτοδυναμικής θεραπείας (PDT) στην κλινική πράξη περιορίστηκε κυρίως σε εύκολα προσβάσιμες και / ή επιφανειακές νόσους, για τις οποίες η παροχή φωτός μπορεί να πραγματοποιηθεί μη επεμβατικά. Η ακτινοβολία Cerenkov, παραγόμενη από ραδιονουκλίδια, έχει προταθεί ως ένα μέσο για την απελευθέρωση του φωτός σε βαθύτερους ιστούς μη επεμβατικά προκειμένου να ξεπεραστεί αυτός ο περιορισμός του βάθους διείσδυσης. Η παρούσα εργασία εξετάζει τις αρχές πάνω στις οποίες βασίζεται η εφαρμογή της PDT και το μέλλον της στην ιατρική κλινική πράξη.

**Λέξεις κλειδιά:** φωτοδυναμική θεραπεία, προκαρκινικές και καρκινικές βλάβες δέρματος, Cerenkov ακτινοβολία, ραδιονουκλεοτίδια.

### ABSTRACT

In photodynamic therapy (PDT) a photosensitizer – a molecule that is activated by light – is administered and exposed to a light source. This leads to destruction of cells targeted by the particular type of photosensitizer. The translation of photodynamic therapy (PDT) to the clinical setting has primarily been limited to easily accessible and/or superficial diseases, for which traditional light delivery can be performed noninvasively. Cerenkov radiation, as generated from medically relevant radionuclides, has been suggested as a means to deliver light to deeper tissues noninvasively to overcome this depth limitation. This review discusses the principles behind how PDT is used and what does the future hold.

**Key words:** photodynamic therapy, precancerous and cancerous skin lesions, Cerenkov radiation, radionuclides.

### Τι είναι η φωτοδυναμική θεραπεία

**Η** φωτοδυναμική θεραπεία (PDT) είναι μια θεραπεία που χρησιμοποιεί ένα φάρμακο, που ονομάζεται φωτοευαισθητοποιητής ή παράγοντας φωτοευαισθητοποίησης, και ένα συγκεκριμένο τύπο φωτός. Όταν οι φωτοευαισθητοποιητές εκτίθενται σε ένα συγκεκριμένο μήκος κύματος φωτός, παράγουν μια μορφή οξυγόνου που σκοτώνει τα κύτταρα εντός των οποίων βρίσκεται και κατ' επέκταση με by standard effect apoptosis γειτνιάζοντα κύτταρα.

Κάθε φωτοευαισθητοποιητής ενεργοποιείται με φως συγκεκριμένου μήκους κύματος. Αυτό το μήκος κύματος καθορίζει πόσο μακριά μπορεί να διεισδύσει το φως στους ιστούς. Έτσι, οι γιατροί χρησιμοποιούν συγκεκριμένους φωτοευαισθητοποιητές και μήκη κύματος φωτός για να αντιμετωπίσουν διαφορετικές περιοχές του σώματος με PDT.

### Ιστορική αναδρομή

- Ο von Tarpeiner ήταν ο πρώτος που εισήγαγε τον όρο Φωτοδυναμική Δράση για να περιγράψει τα φαινόμενα της εξαρτώμενης από το οξυγόνο φωτοευαισθητοποίησης και τον όρο Φωτοδυναμική Θεραπεία, την οποία εφάρμοσε πειραματικά σε ασθενείς με καρκίνο του δέρματος.
- **1908** : περιγράφηκαν οι ιδιότητες του φωτοευαισθητοποιητή αιματοπορφυρίνη, η βιολογική δράση του οποίου μελετήθηκε αργότερα. Ο Γερμανός επιστήμονας F.Meyer-Betz χορήγησε το 1913 στον εαυτό του 200 mg αιματοπορφυρίνης και για τους επόμενους δυο μήνες ήταν ευαίσθητος στο φως.



Φωτογραφία : Γερμανός επιστήμονας F.Meyer-Betz

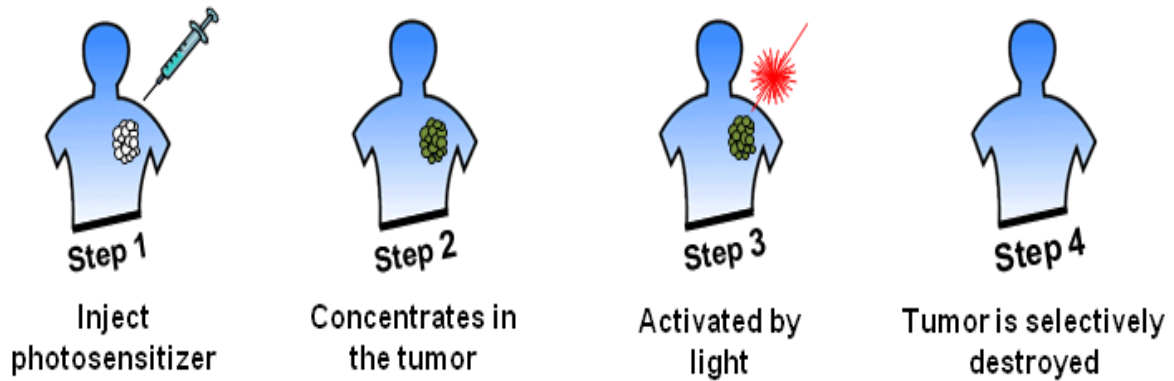
- **1924**: ο **Policard** παρατήρησε ότι ο καρκινικός ιστός δίνει διαφορετικό φθορισμό από τον υγιή και για να βελτιώσει την αντίθεση χρησιμοποίησε ένα παράγωγο πορφυρίνης.
- **1948** : οι **Figge και Weinland** χρησιμοποίησαν διάφορες άλλες πορφυρίνες για να εντοπίσουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τα όρια του καρκινικού όγκου.
- **δεκαετία 1960** : οι **Lipson και Schwartz**, με τις ερευνητικές τους ομάδες, χρησιμοποίησαν αιματοπορφυρίνη και μείγματα ολιμερών πορφυρίνης αντίστοιχα για τη φωτοδυναμική θεραπεία καρκινικών όγκων.
- **1978-1980** : ο γιατρός **Dougherty** βελτίωσε τη σύνθεση του μείγματος αιματοπορφυρίνης και έπειτα από εκτενή πειράματα εισήγαγε την φωτοδυναμική θεραπεία στην κλινική πράξη.
- **1993** : δόθηκε η πρώτη επίσημη κρατική έγκριση από την κυβέρνηση του Καναδά για τη φωτοδυναμική θεραπεία καρκίνου στην ουροδόχο κύστη με τον φωτοευαισθητοποιητή Photofrin, παράγωγο πορφυρίνης.
- **Τα τελευταία χρόνια** συστηματική έρευνα γίνεται στο πεδίο της βελτιστοποίησης των ιδιοτήτων των φωτοευαισθητοποιητών καθώς και στην ανάπτυξη λειτουργικών και εύχρηστων πηγών φωτός.
- Στην **Ελλάδα** η φωτοδυναμική θεραπεία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στο Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Άγιος Ανδρέας» από τον **Δρ. Γκινόπουλο Παναγιώτη**, Παθολόγο-Ογκολόγο.

### Η φωτοδυναμική θεραπεία στη θεραπεία του καρκίνου

Στο πρώτο στάδιο της PDT για τη θεραπεία του καρκίνου, ένας παράγοντας φωτοευαισθητοποίησης εγχέεται στην κυκλοφορία του αίματος. Ο παράγοντας απορροφάται από τα κύτταρα σε όλο το σώμα, αλλά παραμένει στα καρκινικά κύτταρα περισσότερο από ό, τι συμβαίνει στα φυσιολογικά κύτταρα, δεδομένου ότι ο μεταβολισμός της ουσίας από τα δυσπλαστικά κύτταρα (προκαρκινικές βλάβες) ή τα καρκινικά, συνέπεια των μεταλλάξεων, επιβραδύνεται έντονα. Αυτό έχει ως

αποτέλεσμα τη στόχευση μόνο δυσπλαστικών, αναπλαστικών και καρκινικών κυττάρων. Περίπου 24 έως 72 ώρες μετά την χορήγηση, όταν το μεγαλύτερο μέρος του

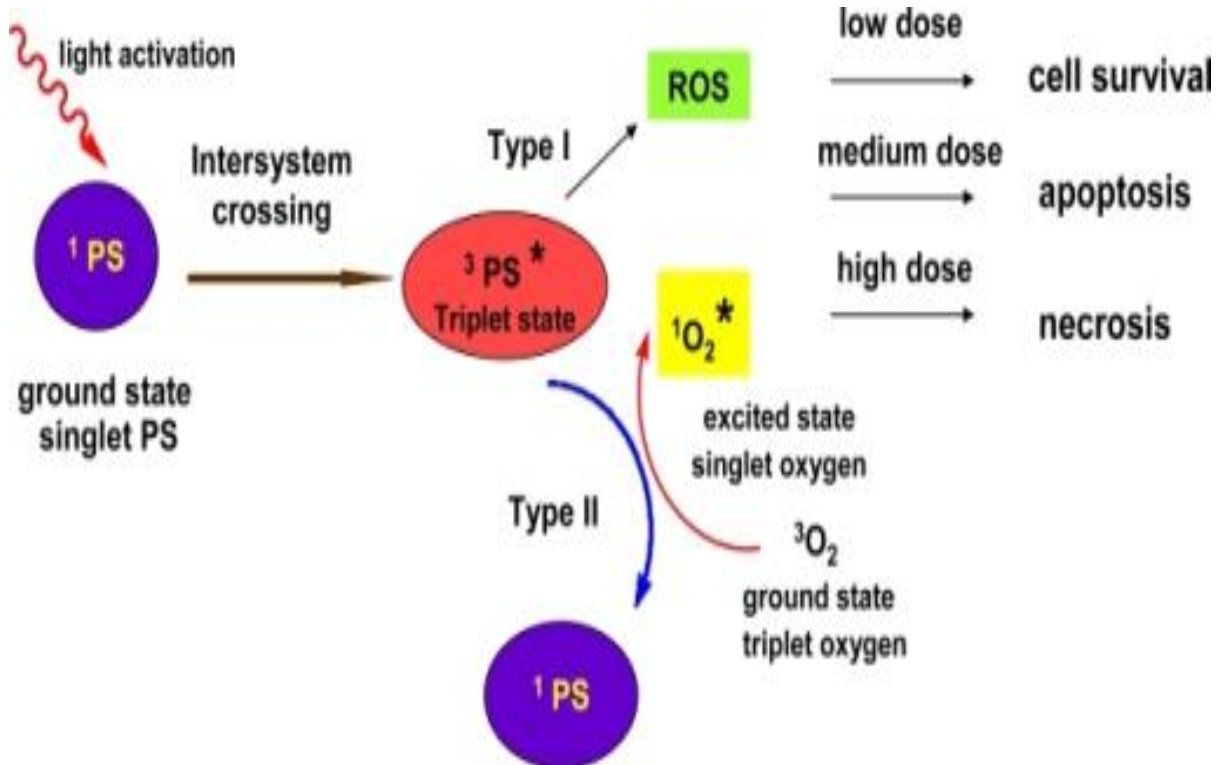
παράγοντα έχει μεταβολιστεί από τα φυσιολογικά κύτταρα αλλά έχει παραμείνει στα καρκινικά κύτταρα, ο όγκος-στόχος εκτίθεται σε φως (Εικόνα 1).



Εικόνα 1

Ο φωτοευαισθητοποιητής που έχει απορροφηθεί από τα καρκινικά κύτταρα απορροφά το φως και παράγει μια ενεργό μορφή οξυγόνου και ενεργές ρίζες (ROS) που

οδηγούν σε απόπτωση τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα που τον εμπεριέχουν και τα γειτνιάζοντα (Σχήμα 1).

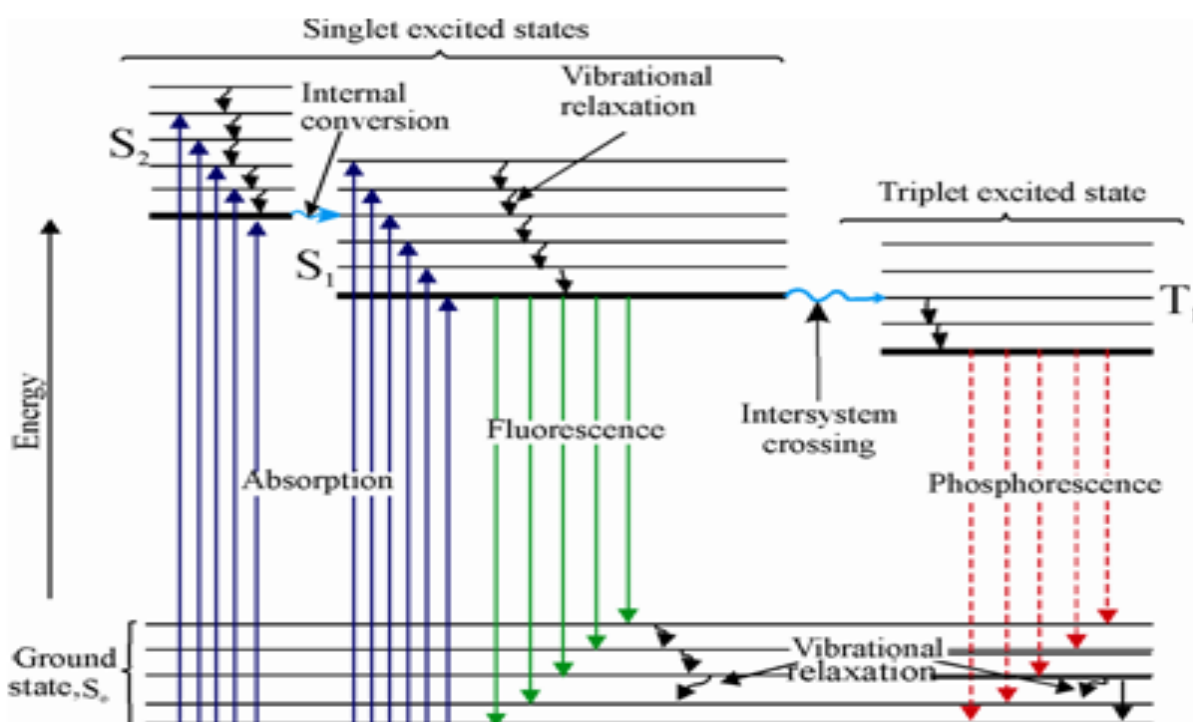


Σχήμα 1

Εκτός από την απόπτωση – νέκρωση των καρκινικών κυττάρων, η PDT φαίνεται να συρρικνώνει ή να καταστρέφει τους όγκους με δύο άλλους τρόπους. Ο φωτοευαισθητοποιητής μπορεί να καταστρέψει τα αιμοφόρα αγγεία στον όγκο,

εμποδίζοντας έτσι τον καρκίνο να πάρει τα απαραίτητα θρεπτικά συστατικά. Η PDT μπορεί επίσης να ενεργοποιήσει το ανοσοποιητικό σύστημα για να επιτεθεί στα καρκινικά κύτταρα.

## Περιγραφή διαγράμματος Jablonski



Σχήμα 2: Διάγραμμα Jablonski

Η περιγραφή των διαδικασιών απορρόφησης και εκπομπής ενός φωτονίου, καθώς και όλων των διαδικασιών που μεσολαβούν, γίνεται με το διάγραμμα Jablonski.

Ένα διάγραμμα Jablonski αποτελείται από τις απλές (singlet) καταστάσεις και πιο συγκεκριμένα από τις  $S_0$ ,  $S_1$ ,  $S_2$  που αντιστοιχούν στη θεμελιώδη, την πρώτη και δεύτερη διεγερμένη κατάσταση. Κάθε ένα από τα ενεργειακά επίπεδα του χρωμοφόρου, αποτελείται από ένα σύνολο δονητικών επιπέδων με χαρακτηριστικούς αριθμούς 0,1,2 κ.τ.λ. Οι μεταβάσεις μεταξύ των καταστάσεων περιγράφονται με κάθετες γραμμές, προκειμένου να δείξουμε ότι είναι στιγμιαίες. Συγκεκριμένα οι μεταβάσεις μεταξύ των ενεργειακών καταστάσεων πραγματοποιούνται σε χρόνους της τάξης των 10-15 sec, ο οποίος είναι πολύ μικρός για την οποιαδήποτε μετακίνηση των πυρήνων. Η προηγούμενη πρόταση περιγράφει την αρχή Franck-Condon. Μετά την απορρόφηση του φωτός και μέχρι την εκπομπή μεσολαβούν κάποιες διαδικασίες. Ένα χρωμοφόρο συνήθως διεγείρεται σε κάποιο από τα ανώτερα δονητικά επίπεδα είτε της  $S_1$  ή της  $S_2$  και στη συνέχεια αποδιεγείρεται στο κατώτερο δονητικό επίπεδο της  $S_1$ . Η διαδικασία αυτή ονομάζεται εσωτερική

μετατροπή (interval conversion) και η διάρκειά της είναι της τάξης των 10-12 sec. Επειδή ο χρόνος ζωής του φθορισμού είναι της τάξης των 10-8 sec, η διαδικασία της εσωτερικής μετατροπής πραγματοποιείται πριν από την εκπομπή φωτός. Έτσι, το φαινόμενο του φθορισμού συμβαίνει από το κατώτερο ενεργειακά δονητικό επίπεδο της κατάστασης  $S_1$ . Στη συνέχεια, η μετάβαση στη θεμελιώδη κατάσταση γίνεται κατά κύριο λόγο στα ανώτερα δονητικά της επίπεδα, από τα οποία το μόριο απομακρύνεται γρήγορα φθάνοντας στο χαμηλότερο δονητικό επίπεδο. Επιπλέον τα μόρια που βρίσκονται στην κατάσταση  $S_1$ , μπορεί να μεταβούν στην  $T_1$ . Αυτό προϋποθέτει αλλαγή στο spin του ηλεκτρονίου. Η μετάβαση αυτή ονομάζεται σταθμική διασταύρωση (intersystem crossing). Η μετάβαση από την  $T_1$  στην  $S_0$  ονομάζεται φωσφορισμός (phosphorescence) και αντιστοιχεί σε μεγαλύτερα μήκη κύματος σε σχέση με το φθορισμό.

### Φωτοευαισθητοποιητές

**ΟΡΙΣΜΟΣ:** ενώσεις ικανές να απορροφούν φως ενός συγκεκριμένου μήκους κύματος και

να ενεργοποιούν κυτταροτοξικές αντιδράσεις.

Υπάρχουν εκατοντάδες φυσικές και συνθετικές χρωστικές που μπορούν να λειτουργήσουν ως φωτοευαισθητοποιητές οι οποίες κυμαίνονται από φυτικές ενώσεις μέχρι πολύπλοκα συνθετικά μακρομόρια.

Το βασικό χαρακτηριστικό κάθε φωτοευαισθητοποιητή είναι η μεγάλη κβαντική απόδοση παραγωγής μονήρους οξυγόνου και ο μεγάλος χρόνος παραμονής στην τριπλή διεγερμένη στάθμη.

### Κατηγορίες φωτοευαισθητοποιητών

- I. 1ης γενιάς (παράγωγα αιματοπορφυρίνης/ Photofrin 1970-1980/πολύπλοκη σύσταση, μικρή εκλεκτικότητα, μικρή απορρόφηση στο ερυθρό, υψηλός χρόνος παραμονής στους δερματικούς ιστούς)
- II. 2ης γενιάς (κυανίνες-χλωρίνες/καθαρές χημικές ενώσεις σταθερής σύνθεσης με υψηλή απορρόφηση στο υπέρυθρο)
- III. 3ης γενιάς: Επιλεκτική μεταφορά στους καρκινικούς ιστούς μέσω σύζευξης π.χ με λιποσώματα

### Επιθυμητές φωτοευαισθητοποιητών

### ιδιότητες

- ✚ Να έχουν γνωστή χημική σύνθεση και καλή σταθερότητα.
- ✚ Να συσσωρεύονται εκλεκτικά και να διατηρούνται πάνω στους καρκινικούς ιστούς στόχους.
- ✚ Να εμφανίζουν ελάχιστη τοξικότητα σε συνθήκες έλλειψης φωτός και να είναι κυτταροτοξικοί μόνο κατόπιν φωτοδυναμικής δράσης.
- ✚ Να αποβάλλονται γρήγορα από το σώμα ελαχιστοποιώντας έτσι τις φωτοτοξικές παρενέργειες.
- ✚ Να παρουσιάζουν υψηλή φωτοχημική δραστηριότητα, με υψηλές αποδόσεις και μεγάλο χρόνο ημιζωής της τριπλής διεγερμένης κατάστασης.
- ✚ Να είναι σε θέση να παράγουν με αποτελεσματικό τρόπο μονήρη οξυγόνα καθώς και άλλες δραστικές μορφές οξυγόνου.

- ✚ Να διαθέτουν υψηλή απορρόφηση, ιδίως στις φασματικές περιοχές του ερυθρού και του υπέρυθρου (600-800 nm). Η ιδιότητα αυτή σχετίζεται με την ικανότητα διείσδυσης του φωτός στους ιστούς, η οποία αυξάνεται με την αύξηση του μήκους κύματος της εκάστοτε ακτινοβολίας

### Πηγές ακτινοβολίας

Το φως που χρησιμοποιείται για PDT μπορεί να προέρχεται από λέιζερ ή άλλες πηγές. Οι πρώτες πηγές φωτός που χρησιμοποιήθηκαν στη φωτοδυναμική ήταν **πηγές ασύμφωνου φωτός**. Τέτοιες πηγές ήταν οι λυχνίες χαλαζία, ξένου, βολφραμίου και αλογόνου.

Ως πηγές σύμφωνου φωτός σήμερα χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο τα **lasers**, επειδή δίνουν τη δυνατότητα

- ✓ χρήσης του ακριβούς μήκους κύματος
- ✓ επίτευξης της επιθυμητής έντασης
- ✓ προσέγγισης μεγάλου αριθμού οργάνων και ιστών με τη βοήθεια οπτικών ινών

Το φως λέιζερ μπορεί να κατευθύνεται μέσω καλωδίων οπτικών ινών (λεπτών ινών που μεταδίδουν φως) για να παραδίδει φως σε περιοχές μέσα στο σώμα. Για παράδειγμα, ένα καλώδιο οπτικών ινών μπορεί να εισαχθεί μέσα από ένα ενδοσκόπιο στους πνεύμονες ή τον οισοφάγο για να θεραπεύσει τον καρκίνο σε αυτά τα όργανα.

Άλλες πηγές φωτός περιλαμβάνουν διόδους εκπομπής φωτός (LED, **Light Emitting Diode**), οι οποίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για επιφανειακούς όγκους, όπως ο καρκίνος του δέρματος. Πρόκειται για έναν ημιαγωγό ο οποίος εκπέμπει φωτεινή ακτινοβολία στενού φάσματος όταν του παρέχεται μια ηλεκτρική τάση κατά τη φορά ορθής πόλωσης (forward-biased).

- ❖ Είναι στην ουσία μια ένωση pn που έχει κατασκευαστεί από ένα ημιαγωγό άμεσου ενεργειακού χάσματος, όπως για παράδειγμα το GaAs, και στην οποία η επανασύνδεση των ζευγών ηλεκτρονίων – οπών (ΖΗΟ) έχει ως αποτέλεσμα την εκπομπή φωτονίων. Η ενέργεια των εκπεμπόμενων φωτονίων,  $h\nu$ , ισούται κατά προσέγγιση με το ενεργειακό χάσμα  $E_g$

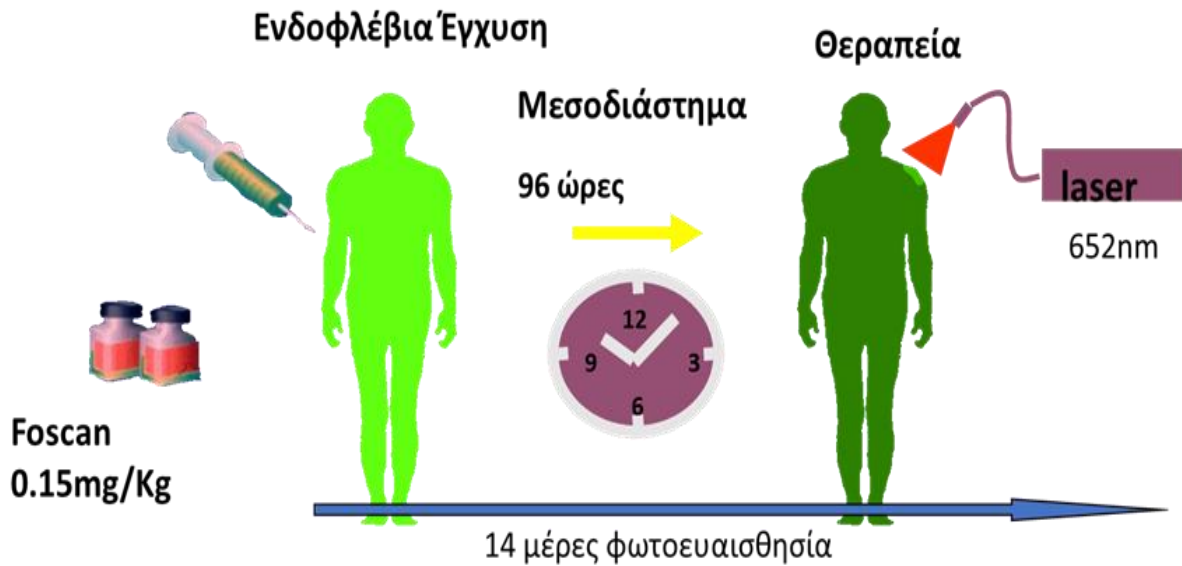
$$E_g = E_{\text{φωτονίου}} = h\nu$$

**Χορήγηση φωτοευαισθητοποιού ουσίας τεμπορφίνης (FOSCAN)**

διαλύματος υπολογίζεται χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

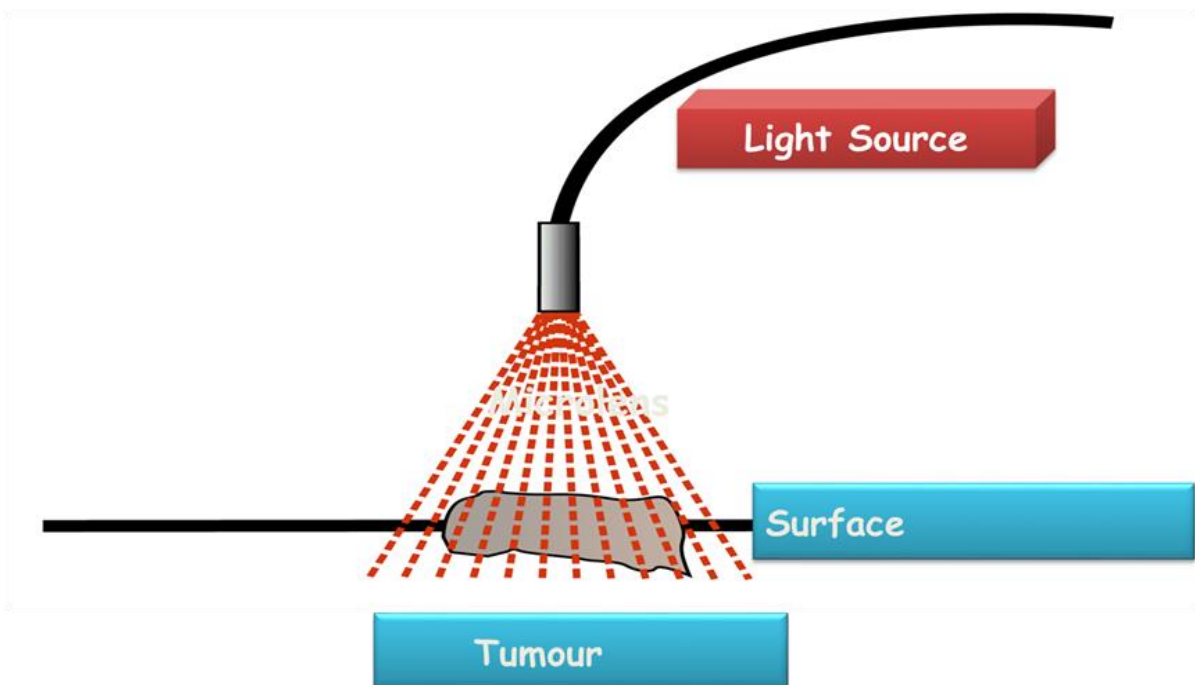
- ❖ Η τεμπορφίνη χορηγείται σε δόση 0,15 mg/kg βάρους και ο απαιτούμενος συνολικός όγκος του έτοιμου

(Βάρος του ασθενούς σε kg x 0.15)/4 = συνολικός όγκος σε ml που χορηγείται ενδοφλέβια)(Σχήμα 3)



Σχήμα 3 : Χορήγηση φωτοευαισθητοποιού ουσίας τεμπορφίνης (FOSCAN)

**Επιφανειακή απόδοση του φωτός**

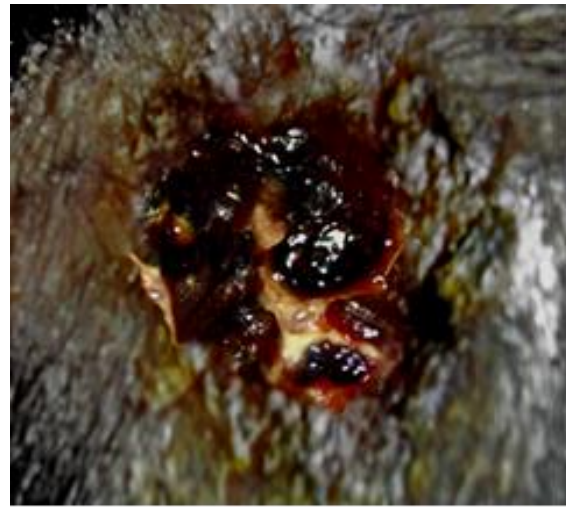


Σχήμα 4 : Επιφανειακή απόδοση του φωτός

1° ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ



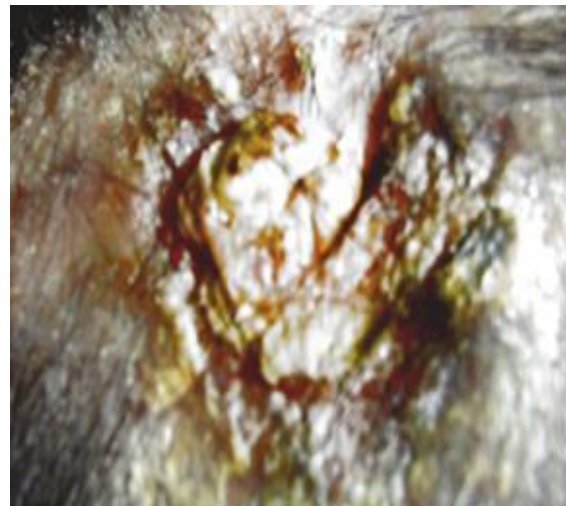
Εικόνα 2



Εικόνα 4

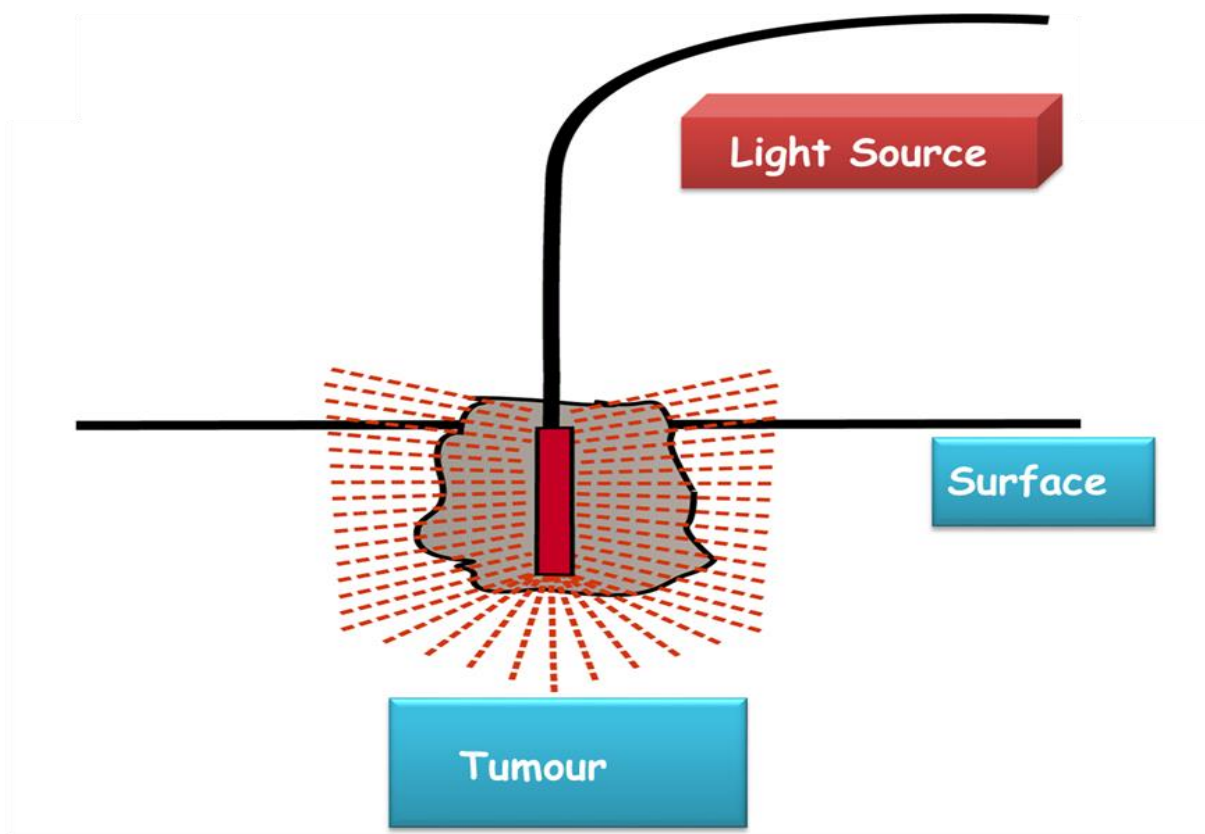


Εικόνα 3



Εικόνα 5

Ενδοϊστική απόδοση του φωτός



Σχήμα 5 : Ενδοϊστική απόδοση του φωτός

2° ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ



Εικόνα 6



Εικόνα 7



Εικόνα 7



Εικόνα 7

### Ποιοι τύποι καρκίνου αντιμετωπίζονται με PDT

Μέχρι σήμερα, ο FDA έχει εγκρίνει τον παράγοντα φωτοευαισθητοποίησης που ονομάζεται Photofrin®, για χρήση στην PDT για τη θεραπεία ή την ανακούφιση των συμπτωμάτων του καρκίνου του οισοφάγου (όταν ο καρκίνος εμποδίζει τον οισοφάγο ή όταν ο καρκίνος δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί ικανοποιητικά μόνο με τη θεραπεία με λέιζερ) και του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (σε ασθενείς για τους οποίους οι συνήθεις θεραπείες δεν είναι κατάλληλες και προς ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ασθενείς όπου ο μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα εμποδίζει τους αεραγωγούς). Το 2003, ο FDA το ενέκρινε επίσης για τη θεραπεία των προκαρκινικών βλαβών σε ασθενείς με Barrett esophagus, μια κατάσταση που μπορεί να οδηγήσει σε καρκίνο του οισοφάγου. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και στις προκαρκινικές καταστάσεις δέρματος.

### Πλεονεκτήματα – Μειονεκτήματα της Θεραπείας PDT

#### Πλεονεκτήματα

- Δεν έχει μακροχρόνιες παρενέργειες όταν χρησιμοποιείται σωστά.
- Είναι λιγότερο επεμβατική από τη χειρουργική επέμβαση.
- Συνήθως διαρκεί μικρό χρονικό διάστημα και ο ασθενής δεν χρειάζεται εισαγωγή αλλά είναι θεραπεία εξωτερικού ιατρείου (outpatient).
- Στοχευμένη θεραπεία.
- Σε αντίθεση με την ακτινοβολία, η PDT μπορεί να επαναληφθεί πολλές φορές στην περιοχή ενδιαφέροντος, εάν χρειαστεί.
- Συνήθως υπάρχουν ελάχιστες ή καθόλου ουλές μετά την επούλωση της υπό θεραπείαν περιοχής.
- Μικρότερο κόστος σε σύγκριση με άλλες θεραπείες αντιμετώπισης καρκινικών και προκαρκινικών καταστάσεων.

#### Μειονεκτήματα

- Η PDT μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως θεραπεία μόνο σε περιοχές όπου μπορεί να φθάσει το φως. Το φως που απαιτείται για την ενεργοποίηση των περισσότερων φωτοευαισθητοποιητών δεν μπορεί να φθάσει σε βάθος μεγαλύτερο του 1 εκατοστόμετρο. Για το λόγο αυτό, η PDT χρησιμοποιείται συνήθως για τη θεραπεία όγκων επάνω ή ακριβώς κάτω από το δέρμα ή στον βλεννογόνο εσωτερικών οργάνων ή κοιλοτήτων.
- Η PDT δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία μεταστατικών όγκων ή μεγάλου μεγέθους όγκων.
- Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην PDT προκαλούν στους ασθενείς πολύ υψηλή ευαισθησία στο φως για κάποιο χρονικό διάστημα, οπότε πρέπει να ληφθούν ειδικές προφυλάξεις μετά την χορήγησή τους.
- Το PDT δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε άτομα που έχουν ορισμένες ασθένειες του αίματος, όπως οποιαδήποτε μορφή πορφυρίας ή άτομα που είναι αλλεργικά σε πορφυρίνες. Αυτού του τύπου η

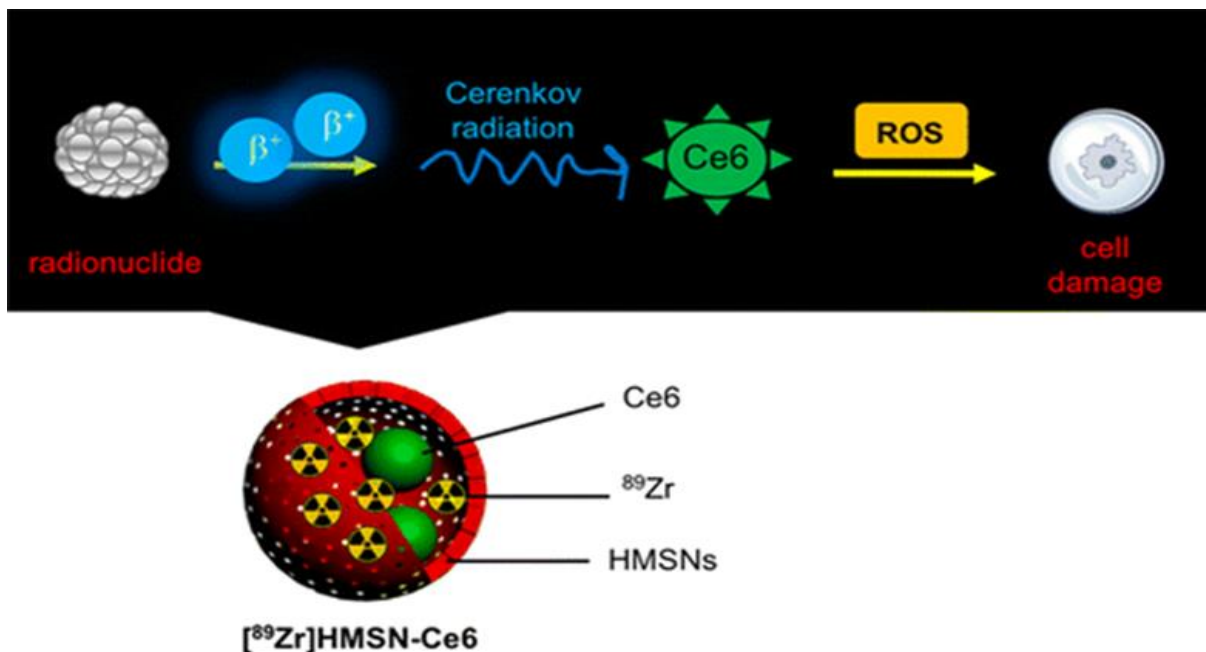
αλλεργία είναι σπάνια, αλλά μπορεί να συμβεί σε όσους έχουν πάρει πορφυρίνες στο παρελθόν.

### Το μέλλον της φωτοδυναμικής θεραπείας

Οι ερευνητές συνεχίζουν να μελετούν τρόπους βελτίωσης της αποτελεσματικότητας της PDT και να επεκτείνουν τη χρήση της στην αντιμετώπιση κι άλλων μορφών καρκίνου. Οι κλινικές δοκιμές (ερευνητικές μελέτες) βρίσκονται σε εξέλιξη για να αξιολογηθεί η χρήση PDT για τον καρκίνο του εγκεφάλου, του δέρματος, του προστάτη, του τραχήλου, του παγκρέατος, του στομάχου, του στόματος, του λάρυγγος, του αιδοίου, του τραχήλου της μήτρας και της κύστεως.

Παράλληλα, οι ερευνητές διερευνούν τρόπους βελτίωσης του εξοπλισμού και της παράδοσης του ενεργοποιητικού φωτός.

Τέλος, άλλες έρευνες επικεντρώνονται στην ανάπτυξη φωτοευαίσθητοποιητών που είναι πιο ισχυροί, με ακόμη μεγαλύτερη στόχευση στα καρκινικά κύτταρα και ικανούς να ενεργοποιούνται από φως που μπορεί να διαπεράσει ιστούς και να θεραπευτούν με αυτόν τον τρόπο εν τω βάθη όργανα και ιστοί. Μια εναλλακτική προσέγγιση είναι η αύξηση της παραγωγής ROS από ακτινοβολία Cerenkov (CR) και η αλληλεπίδραση ραδιονουκλεϊδίων με τους νανοφωσαιοποιητές. CR μπορεί να δημιουργηθεί από ραδιονουκλεϊδία που εκπέμπουν β ακτινοβολία (Σχήμα 6).



Σχήμα 6

Η νανοτεχνολογία προσφέρει μοναδικά πλεονεκτήματα έναντι των φαρμάκων μικρού μοριακού βάρους:

- παρέχοντας υψηλό ωφέλιμο φορτίο PSS στον ιστό στόχο και ευελιξία στην επιλογή κατάλληλων μηκών κύματος
- επιτρέποντας χρονικά μεγαλύτερη κατακράτηση στον ιστό στόχο
- διαθέτοντας υψηλή αναγεννητική ικανότητα παραγωγής ROS και δυνατότητα τόνωσης του ανοσοποιητικού συστήματος.

Ως εκ τούτου, οι ερευνητές έχουν αναπτύξει διάφορους τύπους nanophotosensitive φαρμάκων για PDT. Αυτά τα φωτοευαίσθητα νανοσωματίδια (nanophotosensitizers) έχουν σχεδιαστεί να είναι βιοσυμβατά, να παραμένουν στον όγκο και την κυκλοφορία για παρατεταμένη χρονική περίοδο και να στοχεύουν όγκους με μηχανισμών ενεργούς μεταφοράς.

Είναι αξιοσημείωτο να αναφερθεί ότι έχει ερευνηθεί η πιθανότητα εφαρμογής της PDT σε συνδυασμό με ραδιονουκλεϊδία και στην Ελλάδα, και έρευνες σήμερα επιβεβαιώνουν πως είναι άμεσα εφικτό. Ωστόσο, χρήζει

γενναίας χρηματοδότησης. Ως εκ τούτου, ο Δρ. Παναγιώτης Γκινόπουλος, Παθολόγος – Ογκολόγος, Πρόεδρος της Ελληνικής Εταιρείας Προληπτικής Ογκολογίας ( Ε.Ε.Π.Ο), ελπίζει σε τρέχοντα ή μελλοντικά προγράμματα, με σκοπό την εγκαθίδρυση της φωτοδυναμικής θεραπείας σε συνδυασμό με νανοσωματίδια στην ιατρική κλινική πράξη,

ανοίγοντας έτσι ένα νέο κεφάλαιο στην υψηλής απόδοσης εξατομικευμένη θεραπεία, επιτυγχάνοντας παράλληλα την ελάχιστη τοξικότητα στους γειτνιάζοντες υγιείς ιστούς.

## REFERENCES

1. Cutaneous Porphyrrias: Porphyrria Cutanea Tarda (PCT)-The Porphyrrias Consortium, Rare Diseases Clinical Research Network (RDCRN).
2. Photodynamic Therapy PDT ([www.canceractive.com](http://www.canceractive.com)).
3. Zheng Huang, M.D., Ph.D., A Review of Progress in Clinical Photodynamic Therapy, 2005 June. PMC US National Library of Medicine National Institutes of Health.
4. Agostinis P1, Berg K, Cengel KA, Foster TH, Girotti AW, Gollnick SO, Hahn SM, Hamblin MR, Juzeniene A, Kessel D, Korbelik M, Moan J, Mroz P, Nowis D, Piette J, Wilson BC, Golab J., Photodynamic therapy of cancer: an update., *CA Cancer J Clin.* 2011 Jul-Aug;61(4):250-81. doi: 10.3322/caac.20114. Epub 2011 May 26. PubMed US National Library of Medicine National Institutes of Health.
5. Activating Photodynamic Therapy in vitro with Cerenkov Radiation Generated from Yttrium-90, Brad A. Hartl, Henry Hirschberg, Laura Marcu, and Simon R. Cherry, available in PMC 2017 Mar 1.
6. Nanophotosensitive drugs for light-based cancer therapy: what does the future hold? Rui Tang, LeMoyne M Habimana-Griffin, Daniel D. Lane, Christopher Egbulefu & Samuel Achilefu , 27 April 2017.
7. Breaking the Depth Dependency of Phototherapy with Cerenkov Radiation and Low Radiance Responsive Nanophotosensitizers., Nalinikanth Kotagiri, Gail P. Sudlow, Walter J. Akers, and Samuel Achilefu, 2015 Mar 9.
8. Activatable Probes Based on Cerenkov Radiation-Associated Distance Dependent Luminescence., Dr. Nalinikanth Kotagiri, Dr. Dariusz M. Niedzwiedzki, Mr. Kohtaro Ohara, and Prof. Dr. Samuel Achilefu, 2013 Jun 13.
9. Εφαρμογή φωτοδυναμικής θεραπείας στην Ελλάδα - Φωτογραφικό υλικό: Δρ. Π. Β.

Γκινόπουλος, Μ D, PhD, Διευθυντής Ογκολογικού Τμήματος - ΜΧΜΘ, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών.

## ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

### Είδη εργασιών

Στο «Καρκίνου Πρόληψις - Cancer Prevention» γίνονται δεκτές εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό την εξής μορφή:

**Πρωτότυπων εργασιών** βασικής ή κλινικής έρευνας, ή επιδημιολογικού χαρακτήρα. Οι εργασίες δεν θα πρέπει να υπερβαίνουν τις 4.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Ανασκοπήσεων** σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 6.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Ενδιαφερόντων περιστατικών** για σύντομη (1-3 σελίδες) παρουσίαση σπάνιας νόσου, εκδήλωσης, ασυνήθους κλινικής πορείας ή περιπτώσεων με ενδιαφέρον από άποψη διαγνωστικής προσπέλασης.

**Ειδικά θέματα** γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 5.000 λέξεις κυρίως κειμένου.

**Γράμματα αναγνωστών** έκτασης 500 λέξεων, με κρίσεις για δημοσιευμένη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία, κ.λ.π.

**Πρακτικά σεμιναρίων, συμποσίων, στρογγυλών τραπεζιών**, κατά την κρίση της Σύνταξης.

Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται και μεταδημοσιεύει εργασίες υπό τη μορφή σύντομων αναφορών, έκτασης έως 2.500 λέξεων κυρίως κειμένου, με την ανάλογη δομή. Στη περίπτωση αυτή, αναφέρεται υποχρεωτικώς, στη σελίδα του τίτλου, το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.

### Υποβολή εργασίας

Οι εργασίες υποβάλλονται ηλεκτρονικά με e-mail σε αρχείο Word στην ηλεκτρονική διεύθυνση: drginop@otenet.gr. Σε συνοδευτική σελίδα, αναγράφεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και τα πλήρη στοιχεία του (δ/νση, τηλέφωνο, φαξ, email). Η υποβολή εργασίας δεν συνεπάγεται και δημοσίευσή της. Τα πλήρη στοιχεία επικοινωνίας για οποιαδήποτε ενημέρωση είναι: Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας, Ηρώων Πολυτεχνείου 104 & Τερτσέτη, Πάτρα, ΤΚ 26442, τηλ/φαξ: 2610-431465, www.cancerprevention.gr

### Δομή εργασίας

Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική, η Αγγλική και η Ιταλική. Το κείμενο της εργασίας θα πρέπει να είναι γραμμένο με γραμματοσειρά Times New Roman σε μέγεθος χαρακτήρων 12pt, σε διπλό διάστημα με αρίθμηση σελίδων.

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. **Σελίδα τίτλου**, η οποία περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων (το αρχικό γράμμα του ονόματος ακολουθούμενο από το επώνυμο) και την ιδιότητά τους, το τμήμα από το οποίο προέρχεται η εργασία (Τμήμα/κλινική/εργαστήριο, νοσοκομείο/ ίδρυμα, πόλη, χώρα), και ένα βραχύ τίτλο της εργασίας. Αν πρόκειται για περισσότερα του ενός τμήματα, σημειώνεται, με

αριθμητικές ενδείξεις, σε ποιο από αυτά ανήκει ο κάθε συγγραφέας. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

2. **Περίληψη και λέξεις κλειδιά** (keywords). Σύντομη παρουσίαση της εργασίας έως 250 λέξεις δομημένη σε διακριτά μέρη ανάλογα με το είδος της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης θα πρέπει να αναγράφονται 3-7 λέξεις-κλειδιά. Οι πληροφορίες γράφονται στα ελληνικά και στα αγγλικά.

3. **Κυρίως κείμενο**, ανάλογα με τον τύπο της εργασίας: πρωτότυπη εργασία: εισαγωγή, σκοπό, υλικό-μέθοδο, αποτελέσματα, συζήτηση-συμπεράσματα, ενδιαφέρον περιστατικό: εισαγωγή, περιγραφή περιστατικού και συζήτηση. Σε περίπτωση ανασκόπησης, η εργασία θα χωρίζεται σε κεφάλαια με αντίστοιχους τίτλους ανάλογα με το θέμα και κατά την κρίση των συγγραφέων.

4. **Βιβλιογραφίες**, οι οποίες μέσα στο κείμενο αναγράφονται με διαδοχική σειρά με αραβική αρίθμηση υπό μορφή εκθέτη. Ο κατάλογος των βιβλιογραφιών συντάσσεται με αριθμητική σειρά σύμφωνα με τη σειρά εμφάνισής τους στο κείμενο. Για άρθρα περιοδικών αναγράφονται τα επώνυμα των συγγραφέων ακολουθούμενα από τα αρχικά των ονομάτων χωρίς τελείες (Byrne TA), ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό (αναγραφή σύντμησης με βάση το Index Medicus), η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και οι σελίδες του άρθρου. Αναγράφονται όλοι συγγραφείς όταν είναι τρεις ή λιγότεροι. Σε αντίθετη περίπτωση, αναγράφονται οι τρεις πρώτοι ακολουθούμενοι από τις λέξεις «et al» ή «και συν».

5. **Πίνακες και εικόνες**, τα οποία αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα. Οι πίνακες αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς και έχουν βραχύ επεξηγηματικό τίτλο του περιεχομένου τους στο άνω μέρος. Όλα τα διαγράμματα, σχήματα, κ.λ.π. φέρονται στις εργασίες ως εικόνες και αριθμούνται διαδοχικά με αραβικούς αριθμούς. Όλες οι εικόνες πρέπει να έχουν βραχύ τίτλο και τις απαραίτητες επεξηγήσεις. Το μέγεθος των εικόνων στη τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης.

### Άλλες πληροφορίες

- Η Σύνταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται
- Οι προς δημοσίευση εργασίες υποβάλλονται σε κρίση από δύο κριτές.
- Οι εργασίες που δημοσιεύονται στο περιοδικό, αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία του συγγραφέα και του περιοδικού. Η αναδημοσίευση, μερική ή ολική, επιτρέπεται μόνον ύστερα από έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Η δημοσίευση μιας εργασίας δεν συνεπάγεται αποδοχή των απόψεων των συγγραφέων από πλευράς της ΕΕΠΟ, η οποία δεν ευθύνεται για το περιεχόμενο των δημοσιευμένων άρθρων.

Αριθμ. ΔΥ2α/Γ.Π. οικ. 37483 (3)  
Αναγνώριση επιστημονικού περιοδικού.

**Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ ΥΓΕΙΑΣ  
ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ**

Έχοντας υπόψη:

1. Το π.δ. 95/2000 «Οργανισμός του Υπουργείου Υγείας και Κοιν. Αλληλεγγύης» (Φ.Ε.Κ. 76/10.3.2000 τ.Α') όπως τροποποιήθηκε μεταγενέστερα.

2. Τις διατάξεις της παρ.2 του άρθρου 1 του ν. 2256/1994 «Συμβούλια κρίσης και επιλογής Ιατρικού και Οδοντιατρικού προσωπικού και άλλες διατάξεις» (Φ.Ε.Κ. 196/Α/1994) με τις οποίες επανήλθαν σε ισχύ οι διατάξεις των παραγράφων 4 (εκτός της περίπτωσης δ') και 5 του άρθρου 27 του ν. 1397/1983 «Εθνικό Σύστημα Υγείας» (Φ.Ε.Κ. 143/Α/1983).

3. Τη γνώμη του Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας (ΚΕ.Σ.Υ.), όπως διατυπώνεται με την υπ' αριθμ. 664/10.2.2009.

4. Το γεγονός ότι, από τις διατάξεις αυτής της Απόφασης δεν προκαλείται δαπάνη σε βάρος του κρατικού προϋπολογισμού, αποφασίζουμε:

Στα περιοδικά με Εθνική αναγνώριση στα οποία οι δημοσιευμένες εργασίες των γιατρών, αποτελούν κριτήριο συγκριτικής αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου γιατρών Ε.Σ.Υ. προστίθεται και το περιοδικό «ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΡΟΛΗΨΙΣ», που εκδίδεται από την Ελληνική Εταιρεία Προληπτικής Ογκολογίας.

Η απόφαση αυτή να δημοσιευθεί στην Εφημερίδα της Κυβερνήσεως.

Αθήνα, 16 Μαρτίου 2009

Ο ΥΠΟΥΡΓΟΣ  
**ΔΗΜ. ΑΒΡΑΜΟΠΟΥΛΟΣ**

