



International Journal of Molecular Signature

Ελληνική και Διεθνής Εταιρεία Μοριακά Στοχευμένων Θεραπειών

Τεύχος 18

Ιανουάριος - Ιούνιος 2021

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ & ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΗ ΕΞΑΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΟΥΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ

Editorial

Αγαπητοί συνάδελφοι, Φίλες και Φίλοι,

Σας καλωσορίζουμε στην έκδοση του 18ου τεύχους του Περιοδικού Molecular Signature.

Εύχομαι σε όλους Υγεία, καλή και Δημιουργική χρονιά και το 2021 να ξεπεράσουμε την Πανδημία του COVID-19

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΕΘΝΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΜΟΡΙΑΚΑ ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΩΝ ΕΞΑΤΟΜΙΚΕΥΜΕΝΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ προχωρά στη διοργάνωση του 10ου Συνεδρίου της στην Καλαμάτα, στο Ξενοδοχείο ELITE 7-8 Μαΐου 2021(με φυσική παρουσία αλλά και διαδικτυακά).

Η θεματολογία του Συνεδρίου θα είναι «Στοχευμένες Ανοσοθεραπείες σε συμπαγείς κακοήθειες και τα Highlights in Molecular Oncology and Immuno-Oncology».

Το Συνέδριο θα πραγματοποιηθεί υπό την Αιγίδα της ΕΟΠΕ, Των Ακτινοθεραπειών –Ογκολόγων, της Επιστημονικής Εταιρείας Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδος, της Εταιρείας ΑΚΟΣ, της Ελληνικής Εταιρείας Ογκολογίας Στόματος και της Ελληνικής Εταιρείας Επιστημόνων – Εργαζομένων Ακτινοθεραπείας.

Στο Συνέδριο θα συζητηθούν οι νέες εξελίξεις στην ΑνοσοΟγκολογία και στους συνδυασμούς τους με τις Στοχευμένες Θεραπείες.

Highlights του Συνεδρίου μας θα είναι η παρουσίαση από τους κκ. ADEMA JEROM, Νασιούλα Γεώργιο και Κωνσταντουλάκη Παντελή των προοπτικών που παρουσιάζονται με τη μέθοδο NGS (Next Generation Sequencing) στην εύρεση μοριακών βιοδεικτών πρώιμης διάγνωσης, θεραπευτικής προσέγγισης, αλλαγής θεραπευτικού πρωτοκόλλου σε περίπτωση εμφάνισης drug-resistance.

Η Γενετική ταυτοποίηση του όγκου με την μέθοδο NGS μπορεί

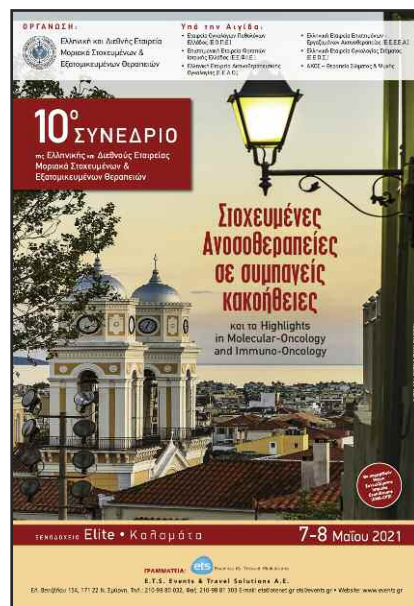
να μας οδηγήσει σε συνδυασμούς Ανοσοθεραπείας και Στοχευμένων Θεραπειών, δηλαδή στο ιδανικό θεραπευτικό μοντέλο της Ιατρικής της ΑΚΡΙΒΕΙΑΣ- Precision – Medecin! για τον κάθε ασθενή ξεχωριστά.

Στις 16-17 Απριλίου η Εταιρεία μας διοργανώνει ΔΙΗΜΕΡΙΔΑ με Πρόεδρο την Ειδική Γραμματέα της Εταιρείας μας κα Ζαγουρή με θέμα ΚΑΚΟΗΘΕΙΑ ΣΕ ΝΕΑΡΗ ΗΛΙΚΙΑ και θα διεξαχθεί στο αμφιθέατρο Ιωάννης Δρακόπουλος του κεντρικού κτιρίου ΕΚΠΑ.

Σας καλούμε όλους να παρευρεθείτε και στις δύο διημερίδες της Εταιρείας και να ανταλλάξουμε απόψεις δια ζώσης ή διαδικτυακά πάνω στην Τεχνολογική Πρόκληση και στους νέους θεραπευτικούς ορίζοντες που προσφέρουν οι Υγρές Βιοψίες στην εξατομικευμένη Θεραπεία και στην Ιατρική της Ακρίβειας σε ασθενείς με Συμπαγείς Κακοήθειες.

Ο Διευθυντής Σύνταξης,

Γεώργιος Φ. Σαμέλης
Δ/ντής Ογκολογικής Μονάδος ΙΓΝΑ
Πρόεδρος της ΕΔΕΜΣΕΘ



Η Συντακτική Επιτροπή

Δ/ντής Σύνταξης:	<i>Γ. Σαμέλης</i>
Αναπληρωτές Δ/ντές Σύνταξης:	<i>Π. Μακραντωνάκης</i> <i>Φθ. Ζαγουρή</i>
Μέλη:	<i>Σπ. Βοητέας</i> <i>Θ. Γιάνναρος</i> <i>Α. Τζοβάρας</i> <i>Κ. Εκμεκτζόγλου</i>

Περιεχόμενα

Επαγόμενο από anti-PD-1/anti-PD-L1 πομπολυγώδες πεμφιγοειδές και η χρησιμότητα του BP 180 IgG αντισώματος.....	2
Δραστηριότητες της Εταιρείας	9
Προσεχή Συνέδρια Ε.Δ.Ε.Μ.Σ.Ε.Θ.	15

Επαγώμενο από anti-PD-1/anti-PD-L1 πομφολυγώδες πεμφιγοειδές και η χρησιμότητα του BP 180 IgG αντισώματος

Ανδριανή Ι. Τσιάκου MD,Ph.D

Επιμελήτρια Β Νοσοκομείο Αφροδισίων και Δερματικών νοσημάτων «Ανδρέας Συγγρός»

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές (ΠΠ) είναι μια χρόνια, επίκτητη δερματοπάθεια που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη υποεπιδερμικών πομφολύγων (εικόνα 1,2). Πρόκειται για μια αληθή αυτοάνοση νόσο με ειδικό όργανο-στόχο το δέρμα, κατά την οποία η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος και η σταθεροποίηση του συμπληρώματος οδηγούν σε μια χαρακτηριστική και αναπαραγώγιμη σειρά από γεγονότα με τελική κατάληξη τη δημιουργία πομφολύγων.



Εικόνα 1

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές παρουσιάζει μια σημαντική κλινική πολυμορφία. Διακρίνουμε δύο φάσεις της νόσου: τη **μη πομφολυγώδη** και την **πομφολυγώδη**.

Κατά την πρόδρομη, μη πομφολυγώδη φάση της νόσου μπορεί να υπάρχει κνησμός χωρίς δερματικό



Εικόνα 2

εξάνθημα ή με εξάνθημα που έχει χαρακτηριστικά εκζέματος (εικόνα 4) ή κνίδωσης (εικόνα 3). Η ύπαρξη μη ειδικών βλαβών οδηγεί συχνά σε λανθασμένες διαγνώσεις. Ο κνησμός που προηγείται της εμφάνισης των πομφολύγων είναι ήπιος έως πολύ έντονος, μπορεί να επιμείνει για πολλές εβδομάδες πριν από την έκθυσή τους ή και να είναι το μόνο σημείο της νόσου. Όταν το μη πομφολυγώδες εξάνθημα είναι κνιδωτικό, συνήθως διαρκεί 1-3 εβδομάδες, μέχρι να εμφανιστούν οι πομφόλυγες.



Εικόνα 3



Εικόνα 4

Όταν μοιάζει με έκζεμα, αυτή η πρόδρομη φάση μπορεί να διαρκέσει μήνες. Οι πρόδρομες βλάβες του ΠΠ είναι δυνατόν να μοιάζουν επίσης με εκείνες του πολύμορφου ερυθήματος ή της ερπητοειδούς δερματίτιδας. Με την εξέλιξη της νόσου και τη μετάπτωση στην πομφολυγώδη φάση, το εξάνθημα μπορεί να γενικευθεί πολύ γρήγορα, συνήθως μέσα σε μια εβδομάδα.

Η πομφολυγώδης φάση χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση φυσαλίδων και πομφολύγων που εδράζονται σε ερυθηματώδη βάση ή μερικές φορές και σε φυσιολογικό δέρμα, μαζί με κνιδωτικές πλάκες ή βλατίδες και πλάκες που είναι δυνατό να λαμβάνουν κυκλικά ή γεωγραφικά σχήματα (εικόνα 5).



Εικόνα 5

εντοπίζεται εκλεκτικά στις καμπτικές επιφάνειες των άνω και κάτω άκρων, στο κατώτερο τμήμα του κορμού, στην κοιλιά και στις παρατριμματικές περιοχές.



Εικόνα 6

Μετά την επιθηλιοποίηση των βλαβών παραμένουν μεταφλεγμονώδεις μελαγχρωματικές ή αχρωμικές πλάκες ή κέγχρια.

Η προσβολή των βλεννογόνων δεν είναι σπάνια. Σε δημοσιευμένες μελέτες το ποσοστό συμμετοχής τους κυμαίνεται από 8-58%.

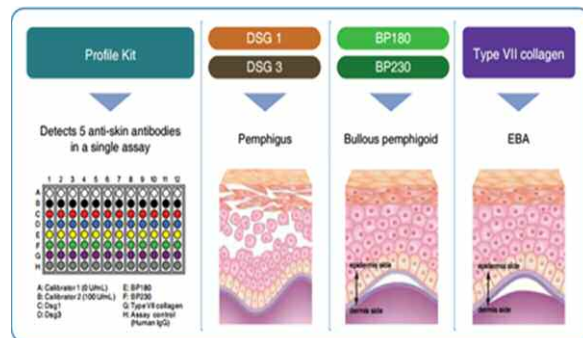
Το ενάνθημα στο στοματικό βλεννογόνο αποτελείται από μικρές, τεταμένες φυσαλίδες, που ρήγνυται και

επιθηλιοποιούνται γρήγορα. Οι φυσαλίδες εντοπίζονται συνήθως στην υπερώα, το βλεννογόνο των παρειών, τα χείλη και τη γλώσσα, ενώ η ανεύρεσή τους στο φάρυγγα, λάρυγγα, ρινικό βλεννογόνο, κολπικό βλεννογόνο και στην ουρήθρα είναι εξαιρετικά σπάνια. Σε αντίθεση με το ουλωτικό πεμφιγοειδές, οι αλλοιώσεις των βλεννογόνων στο ΠΠ δεν καταλείπουν ουλή μετά την αποδρομή τους.

Έκθυση νέων βλαβών –κυρίως μικρών πομφολύγων– μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και όταν η νόσος είναι υπό έλεγχο με συστηματική αγωγή.

Η οξεία φάση της νόσου συνήθως συνοδεύεται από λευκοκυττάρωση και εωσινοφιλία. Πυρετός αναφέρεται σπάνια. Ακόμη και όταν το εξάνθημα είναι γενικευμένο, η γενική κατάσταση των ασθενών παραμένει καλή.

Σήμερα γνωρίζουμε ότι το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές είναι μια αυτοάνοση νόσος κατά την οποία κυτταρική και χυμική ανοσία εμπλέκεται σε μια ανοσοαπάντηση έναντι δύο συγκεκριμένων αντιγόνων: του BP 180 ή BPAg 2 και του BP 230 ή BPAg 1 (εικόνα 7).

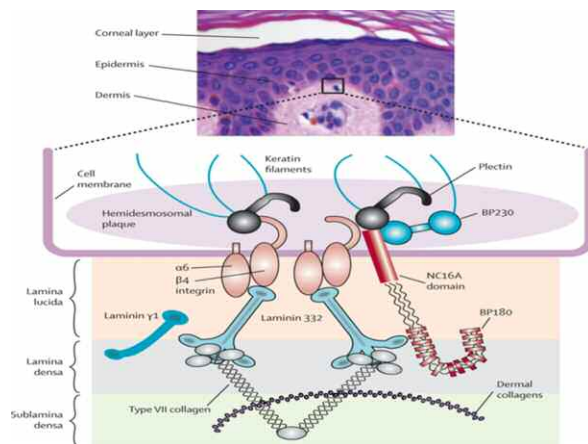


Εικόνα 7

Τα δύο αυτά αντιγόνα είναι πρωτεΐνες – συστατικά των ημιδεσμοσωματίων. Τα ημιδεσμοσωμάτια είναι πολυπρωτεϊνικά συνδεσμικά συμπλέγματα που επάγουν την συγκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων στην υποκείμενη βασική μεμβράνη στα πολύστιβα και σε άλλα σύνθετα επιθήλια, όπως στο δέρμα και στους βλεννογόνους.

Τα αυτοαντισώματα είναι IgG (IgG1 και IgG4), σπανιότερα IgA, IgM ή IgE και ανευρίσκονται στο αίμα (κυκλοφορούντα) και στο δέρμα (συνδεδεμένα) των ασθενών. Μετά τη σύνδεση των αυτοαντισωμάτων με τα αντιγόνα-στόχους, μια ακολουθία διεργασιών που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση του συμπληρώματος, την παραγωγή χημειοτακτικών παραγόντων (C3a, C4a), την αποκοκκίωση των μαστοκυττάρων, την έκλυση ισταμίνης και διαφόρων ενζύμων, τη στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλων και εωσινοφίλων) και την απελευθέρωση διαφόρων χυμοκινών και πρωτεασών, όπως η μεταλλοπρωτεϊνάση-9 και η ελαστάση των ουδετερόφιλων, έχουν ως αποτέλεσμα τη διάσπαση των ημιδεσμοσωματίων και το σχηματισμό υποεπιδερμидικής πομφόλυγας.

Το BP 180 ή αντιγόνο 2 του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς (BPAg2) ή κολλαγόνο XVII έχει μοριακό βάρος kDa και το υπεύθυνο γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 10, στη θέση 10q24.3. Το BP 180 είναι ένα διαμεμβρανικό μόριο προσκόλλησης που περιλαμβάνει ένα ενδοκυτταροπλασματικό N-τελικό τμήμα, μια διαμεμβρανική περιοχή και ένα εξωκυττάριο C-τελικό τμήμα με 15 διακοπτόμενους κολλαγόνωδεις και 16 μη κολλαγόνωδεις εξωκυττάρους επιτόπους. Το C-τελικό τμήμα του BP 180, που βρίσκεται έξω από το κύτταρο, αποτελεί τμήμα των στερεωτικών ινιδίων και το άκρο του διεισδύει στο πυκνό πέταλο της βασικής μεμβράνης. Καθώς οι ανοσοσφαιρίνες G δεν μπορούν να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη, το BP 180 θεωρείται το μόριο – στόχος, με το οποίο συνδέονται τα παθολογικά IgG αυτοαντισώματα (εικόνα 8).



Εικόνα 8

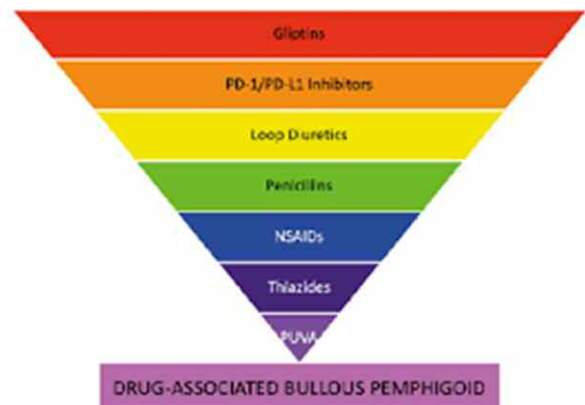
Μια μικρή μη κολλαγόνωδης περιοχή, η NC16a (θέσεις MCW0-MCW3), ακριβώς έξω από την κυτταρική μεμβράνη, μέσα στο άνω τμήμα του διαφανούς πετάλου της βασικής μεμβράνης, περιέχει τους πλέον παθογόνους επιτόπους του αντιγόνου BP 180. Στο πομφολυγώδες πεμφιγοειδές, τα αυτοαντισώματα κατευθύνονται εναντίον ενός συνόλου στενά συνδεδεμένων επιτόπων που βρίσκονται στα N-τελικά 45 αμινοξέα του NC16A τμήματος. Σε ασθενείς με γενικευμένο ΠΠ αντισώματα κατά το BP 180 ανιχνεύονται σε ποσοστό 35-50%, εάν όμως χρησιμοποιηθεί ως αντιγόνο το BP180NC16a τμήμα, το ποσοστό ανίχνευσης αυτοαντισωμάτων στον ορό αυξάνεται σημαντικά.

Το αντιγόνο BP 230 ή αντιγόνο 1 (BPAg1) αναγνωρίστηκε πρώτο από τα αντιγόνα του πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς. Έχει μοριακό βάρος 230kDa, και το υπεύθυνο γονίδιο έχει χαρτογραφηθεί στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 6, στη θέση 6p11-12. Το BP 230 είναι μια κυτταροπλασματική πρωτεΐνη που ανήκει στην οικογένεια των δεσμοπλακινών και είναι ομόλογο με την πλεκτίνη και τις δεσμογλεΐνες. Το BP 230 είναι «περιορισμένο» στην ενδοκυττάρια ημιδεσμοσωματική πλάκα και για

το λόγο αυτό τα αυτοαντισώματα που στρέφονται εναντίον του θεωρείται ότι δεν εμπλέκονται στα αρχικά στάδια της νόσου και συγκεκριμένα στη δημιουργία υποεπιδερμικής πομφόλυγας, καθώς οι IgG δεν μπορούν να διεισδύσουν μέσα από κυτταρικές μεμβράνες. Τα αντιBP230 αντισώματα έρχονται σε επαφή με το αντιγόνο αφού προηγηθεί φλεγμονή.

Πρόσφατες εργασίες απέδειξαν ότι αντισώματα κατά του BP 180 από κουνέλια, όταν μεταφέρονται παθητικά σε νεογνά ποντίκια προκαλούν μια πομφολυγώδη δερματοπάθεια, η οποία μιμείται το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Σε αντίθεση, αυτοαντισώματα εναντίον του BP 230 προκαλούν μια φλεγμονώδη αντίδραση στα κουνέλια μόνο μετά από πρόσθετη βλάβη-τραύμα στην επιδερμίδα τους. Αυτές οι παρατηρήσεις οδηγούν στην υπόθεση ότι αντισώματα εναντίον του εξωκυττάρου τμήματος του BP180 έχουν κρίσιμο παθογενετικό ρόλο, ενώ η εμφάνιση αντισωμάτων εναντίον των ενδοκυττάρων αντιγονικών καθοριστών του BP230 (και του ενδοκυττάρου τμήματος του BP 180) αντιπροσωπεύουν ένα δευτερογενές γεγονός. Ακόμη και όταν το μοντέλο αυτό επιβεβαιωθεί με νέα πειραματικά δεδομένα, η παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά του BP 230 είναι σημαντική για τη διαίωσιση της νόσου λόγω της βλάβης της μεμβράνης είτε εξαιτίας της φλεγμονώδους αντίδρασης είτε παρεμποδίζοντας αυτήν καθ'εαυτή τη λειτουργία του BP 230.

Το πομφολυγώδες πεμφιγοειδές εκτός από ιδιοπαθές μπορεί να είναι φαρμακευτικής αιτιολογίας. Η μέση ηλικία των ασθενών αυτών ήταν μικρότερη από εκείνη των ασθενών με ιδιοπαθές πομφολυγώδες πεμφιγοειδές. Ο μηχανισμός με τον οποίο διάφορα φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν πομφολυγώδες πεμφιγοειδές δεν έχει διευκρινισθεί. Πιθανολογείται ότι οι ασθενείς αυτοί πρόκειται να εμφανίσουν βλάβες πεμφιγοειδούς και τα φάρμακα δρουν ως άκανθες σε ασθενείς με γενετική προδιάθεση, τροποποιώντας την ανοσοαπάντηση ή μεταβάλλοντας τις αντιγονικές ιδιότητες των επιδερμικών κυττάρων της βασικής μεμβράνης.



Εικόνα 9

Πάνω από πενήντα φαρμακευτικές ουσίες έχουν ενοχοποιηθεί ότι προκαλούν φαρμακευτικό πομφολυγώδες πεμφιγοειδές μεταξύ αυτών και οι νέοι ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες (Checkpoint inhibitors) και συγκεκριμένα οι anti-PD1 και anti-PDL1 (εικόνα 9).

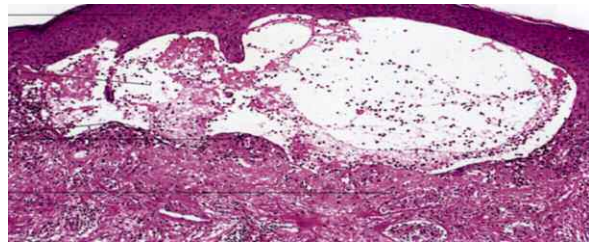
Η ανοσοθεραπεία είναι η νέα στρατηγική-ορόσημο που έχει αλλάξει το τοπίο και τις επιλογές στον αλγόριθμο αντιμετώπισης, προσφέροντας σημαντική ελπίδα για μακρόχρονη επιβίωση σε πολλούς ασθενείς. Ήδη υπάρχει σημαντική εμπειρία με την ανοσοθεραπεία στο μελάνωμα, ενώ ανοσοθεραπευτικοί παράγοντες εγκρίθηκαν ή βρίσκονται σε προχωρημένη κλινική ανάπτυξη για καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο κεφαλής-τραχήλου, καρκίνο ουροδόχου κύστης, καρκίνο νεφρού, λεμφώματα και άλλους όγκους.

Το μονοπάτι του PD-1/PDL-1 είναι σημαντικό για τον τερματισμό της ανοσιακής απάντησης και η αναστολή του έχει ως αποτέλεσμα την κατάργηση της ανοχής και την ανάπτυξη αυτοανοσίας. Συγκριτικά με την κλασική χημειοθεραπεία η ανοσοθεραπεία συνδέεται με συγκεκριμένες ανοσολογικές αντιδράσεις γνωστές ως ανοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (immune-related adverse events). Από τις γνωστές ανοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι δερματολογικές παρενέργειες είναι ανάμεσα στις πιο συχνές παρενέργειες στους ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία. Οι δερματολογικές παρενέργειες με τους anti-PD1/anti-PDL-1 είναι συνήθως ήπιες, κυρίως τοξικότητας grade 1-2 παρά grade 3-4 και λιγότερο συχνές σε σχέση με το παλαιότερο anti-CTLA4 το Ipilimumab. Παρόλα αυτά μερικές φορές οι δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρότερες, μεγαλύτερου grade τοξικότητας ή δυνητικά απειλητικές για τη ζωή όπως το πολύμορφο ερύθημα, το σύνδρομο Steven-Johnson, το σύνδρομο Τοξικής Επιδερμόλυσης (σύνδρομο T.E.N) και το σύνδρομο DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).



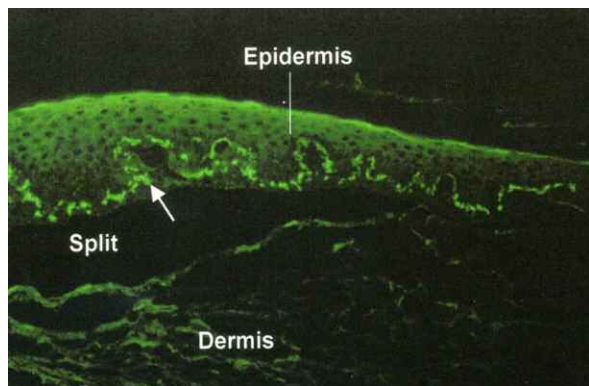
Εικόνα 10

Το επαγόμενο από anti-PD1/anti-PDL-1 παράγοντες πομφολυγώδες πεμφιγοειδές αναφέρεται όλο και συχνότερα στη βιβλιογραφία και αποτελεί δυνητικά σοβαρή δερματολογική ανεπιθύμητη ενέργεια, η οποία προκαλείται από checkpoint inhibitors (εικόνα 10)



Εικόνα 11

Η διάγνωση του αποτελεί πρόκληση λόγω της ποικιλομορφίας που χαρακτηρίζει την κλινική εικόνα. Στις περισσότερες περιπτώσεις ο κνησμός αποτελεί το κύριο σύμπτωμα και μπορεί να προηγείται ή να εμφανίζεται ταυτόχρονα με την έκθεση των πομφολύγων. Οι πομφόλυγες μπορεί να παρουσιαστούν μέσα σε 6-8 μήνες από την έναρξη της αγωγής με anti-PD-1/anti-PDL-1, σε μικρότερο ποσοστό ασθενών οι πομφόλυγες δεν εμφανίστηκαν για 1-1,5 έτη από την έναρξη της ανοσοθεραπείας, ενώ σε ορισμένους ασθενείς δεν εμφανίστηκαν ποτέ. Δυστυχώς όμως ο κνησμός αποτελεί και μια από τις πιο συχνά παρατηρούμενες χαμηλής τοξικότητας ανεπιθύμητες ενέργειες επαγόμενες από anti-PD-1/anti-PDL-1, οποία αναφέρεται περίπου σε ένα ποσοστό 15%-30% των ασθενών. Παρόλο που κνησμός πρόσφατης έναρξης σε ασθενείς υπό anti-PD-1/anti-PDL-1 δεν αποτελεί συνήθως προάγγελο σοβαρής δερματολογικής παρενέργειας, ο θεράπων ιατρός πρέπει να έχει στο μυαλό του πιθανή πρόδρομη ή μη πομφολυγώδη μορφή πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς σε περίπτωση παρατεταμένου ή επιδεινούμενου κνησμού.



Εικόνα 11

Προς το παρόν δεν υπάρχουν προβλεπτικοί βιοδείκτες, οι οποίοι θα μπορούσαν να βοηθήσουν στη διάγνωση των ανοσολογικά εξαρτώμενων ανεπιθύμητων ενεργειών. Για το λόγο αυτό η διαφοροδιάγνωση του επαγόμενου από anti-PD-1/anti-PDL-1 πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς από άλλες χαμηλής τοξικότητας ανεπιθύμητες δερματολογικές παρενέργειες δεν είναι εύκολη και απαιτεί λήψη βιοψίας για διενέργεια ιστολογικής εξέτασης από πρόσφατη μη επιθηλιοποιημένη πομφόλυγα και άμεσο ανοσοφθορισμό από περιβλαβικό (έως

2cm) δέρμα. Ο θετικός άμεσος ανοσοφθορισμός θέτει τη διάγνωση αλλά αυτό συμβαίνει μόνο σε ποσοστό 70% (εικόνα 12). Στις υπόλοιπες περιπτώσεις ο ορολογικός έλεγχος με την αναζήτηση των συνήθως IgG αντισωμάτων είτε μέσω έμμεσου ανοσοφθορισμού είτε μέσω της μεθόδου ELISA σε συνδυασμό με κλινική και ιστολογική εικόνα (εικόνα 11) συμβατή με πομφολυγώδες πεμφιγοειδές θέτουν τη διάγνωση.

Παρόλο που τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αντικρουόμενα, η εμφάνιση δερματολογικών παρενεργειών σε ασθενείς υπό αγωγή με Pembrolizumab και Nivolumab έχει συνδεθεί με μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθερο υποτροπής σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν τους ίδιους ανοσοθεραπευτικούς παράγοντες αλλά δεν εμφάνισαν δερματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σε μια μελέτη κοόρτης στην οποία έλαβαν μέρος 40 ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC), βρέθηκε ότι τρία αντιγόνα που φυσιολογικά βρίσκονται στα ημιδεσμοσωμάτια του χοριοεπιδερμικού φραγμού του δέρματος και ανήκουν στους κορυφαίους 10 στόχους των Β-λεμφοκυττάρων, το BP180, BP230 και το κολλαγόνο τύπου VII, αλλά κυρίως το BP180, υπερεκφράζονται και στα καρκινικά κύτταρα του όγκου ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (NSCLC). Επιπλέον σε αυτή τη μελέτη φάνηκε ότι τα συγκεκριμένα IgG αυτοαντισώματα, τα οποία κατευθύνονται εναντίον των αντιγόνων που εκφράζονται συγχρόνως στον καρκινικό ιστό αλλά και στο υγιές δέρμα, συνδέονται με αυξημένο

κίνδυνο εμφάνισης δερματολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Δεδομένης της έλλειψης προβλεπτικών βιοδεικτών, οι οποίοι θα μπορούσαν να προβλέψουν τις πιθανές ανοσοεξαρτώμενες δερματολογικές παρενέργειες καθώς και την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, ο ορολογικός έλεγχος των αντισωμάτων BP180/BP230 με τη μέθοδο ELISA (ευαισθησία: 87% και ειδικότητα: 98%) προ της έναρξης της ανοσοθεραπευτικής αγωγής, θα μπορούσε να βοηθήσει προς αυτή την κατεύθυνση. Επιπλέον θα μπορούσε να βοηθήσει στην έγκαιρη διάγνωση του επαγόμενου από anti-PD-1/anti-PD-L1 πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς σε συνδυασμό με την αύξηση του τίτλου αντισωμάτων στον ορό του αίματος και την εμφάνιση εξανθήματος.

Ως γνωστόν η εμφάνιση επαγόμενου από anti-PD-1/anti-PD-L1 πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς απαιτεί διακοπή της ανοσοθεραπευτικής αγωγής σε ποσοστό 76% των ασθενών που το εμφάνισαν. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να κριθεί αναγκαία η χορήγηση συστηματικής χορηγούμενων ανοσοκατασταλτικών, τα οποία πιθανών περιορίσουν την αντικαρκινική δράση των checkpoint inhibitors. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση του επαγόμενου από anti-PD-1/anti-PD-L1 πομφολυγώδους πεμφιγοειδούς έχει ως αποτέλεσμα την αποφυγή υψηλού grade τοξικότητας, τη μείωση των επιπλοκών και αποφυγή διακοπής της αντικαρκινικής θεραπείας.

Βιβλιογραφία:

- Ribas A, Puzanov I, Dummer R et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): A randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:908–918. [PubMed] [Google Scholar]
- Reck M, Rodriguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823–1833. [PubMed] [Google Scholar]
- Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803–1813. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Peters S, Gettinger S, Johnson ML et al. Phase II trial of atezolizumab as first-line or subsequent therapy for patients with programmed death-ligand 1-selected advanced non-small-cell lung cancer (BIRCH). *J Clin Oncol* 2017;35:2781–2789. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Puzanov I, Diab A, Abdallah K et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: Consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Lipson EJ, Drake CG. Ipilimumab: An anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clin Cancer Res* 2011;17:6958–6962. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Alsaab HO, Sau S, Alzhrani R et al. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front Pharmacol* 2017;8:561. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1–positive cervical cancer: Results from the phase Ib KEYNOTE-028 trial. *J Clin Oncol* 2017;35:4035–4041. [PubMed] [Google Scholar]
- O'Neil BH, Wallmark JM, Lorente D et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced colorectal carcinoma. *PLoS One* 2017;12:e0189848. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Yost JM. Clinical features, predictive correlates, and pathophysiology of immune-related adverse events in immune checkpoint inhibitor treatments in cancer: A short review. *Immunotargets Ther* 2017;6:73–82. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Boussiotis VA. Molecular and biochemical aspects of the PD-1 checkpoint pathway. *N Engl J Med* 2016;375:1767–1778. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
- Topalian SL, Drake CG, Pardoll DM. Immune checkpoint blockade: A common denominator approach to cancer therapy. *Cancer Cell*

- 2015;27:450–461. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
13. Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity* 1994;1:405–413. [PubMed] [Google Scholar]
 14. Francisco LM, Sage PT, Sharpe AH. The PD-1 pathway in tolerance and autoimmunity. *Immunol Rev* 2010;236:219–242. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 15. Champiat S, Lambotte O, Barreau E et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. *Ann Oncol* 2016;27:559–574. [PubMed] [Google Scholar]
 16. Ibrahim RA, Berman DM, DePril V et al., Ipilimumab safety profile: Summary of findings from completed trials in advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2011;29 (suppl 15):8583. [Google Scholar]
 17. Salati M, Pifferi M, Baldessari C et al. Stevens–Johnson syndrome during nivolumab treatment of NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29:283–284. [PubMed] [Google Scholar]
 18. Saw S, Lee HY, Ng QS. Pembrolizumab-induced Stevens–Johnson syndrome in non-melanoma patients. *Eur J Cancer* 2017;81:237–239. [PubMed] [Google Scholar]
 19. Mirza S, Hill E, Ludlow SP et al. Checkpoint inhibitor-associated drug reaction with eosinophilia and systemic symptom syndrome. *Melanoma Res* 2017;27:271–273. [PubMed] [Google Scholar]
 20. Nomura H, Takahashi H, Suzuki S et al. Unexpected recalcitrant course of drug-induced erythema multiforme-like eruption and interstitial pneumonia sequentially occurring after nivolumab therapy. *J Dermatol* 2017;44:818–821. [PubMed] [Google Scholar]
 21. Hirotsu K, Chiou, AS, Chiang A et al. Localized bullous pemphigoid in a melanoma patient with dual exposure to PD-1 checkpoint inhibition and radiation therapy. *JAAD Case Rep* 2017;3:404–406. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 22. Wada N, Uchi H, Furue M. Bullous pemphigoid induced by pembrolizumab in a patient with advanced melanoma expressing collagen XVII. *J Dermatol* 2017;44:e240–e241. [PubMed] [Google Scholar]
 23. Sowerby L, Dewan AK, Granter S et al. Rituximab treatment of nivolumab-induced bullous pemphigoid. *JAMA Dermatol* 2017;153:603–605. [PubMed] [Google Scholar]
 24. Russo I, Sacco G, Frega S et al. Immunotherapy-related skin toxicity: Bullous pemphigoid in a lung adenocarcinoma patient treated with the anti-PDL1 antibody atezolizumab. *Eur J Dermatol* 2017;27:205–208. [PubMed] [Google Scholar]
 25. Rofe O, Bar-Sela G, Keidar Z et al. Severe bullous pemphigoid associated with pembrolizumab therapy for metastatic melanoma with complete regression. *Clin Exp Dermatol* 2017;42:309–312. [PubMed] [Google Scholar]
 26. Parakh S, Nguyen R, Opie JM et al. Late presentation of generalised bullous pemphigoid-like reaction in a patient treated with pembrolizumab for metastatic melanoma. *Australas J Dermatol* 2017;58:e109–e112. [PubMed] [Google Scholar]
 27. Mochel MC, Ming ME, Imadojemu S et al. Cutaneous autoimmune effects in the setting of therapeutic immune checkpoint inhibition for metastatic melanoma. *J Cutan Pathol* 2016;43:787–791. [PubMed] [Google Scholar]
 28. Lomax AJ, Ge L, Anand S et al. Bullous pemphigoid-like reaction in a patient with metastatic melanoma receiving pembrolizumab and previously treated with ipilimumab. *Australas J Dermatol* 2016. [Epub ahead of print]. [PubMed] [Google Scholar]
 29. Kwon CW, Land AS, Smoller BR et al. Bullous pemphigoid associated with nivolumab, a programmed cell death 1 protein inhibitor. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e349–e350. [PubMed] [Google Scholar]
 30. Jour G, Glitza IC, Ellis RM et al. Autoimmune dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade with anti-PD-1 antibody therapy: A report on bullous skin eruptions. *J Cutan Pathol* 2016;43:688–696. [PubMed] [Google Scholar]
 31. Hwang SJ, Carlos G, Chou S et al. Bullous pemphigoid, an autoantibody-mediated disease, is a novel immune-related adverse event in patients treated with anti-programmed cell death 1 antibodies. *Melanoma Res* 2016;26:413–416. [PubMed] [Google Scholar]
 32. Damsky W, Kole L, Tomayko MM. Development of bullous pemphigoid during nivolumab therapy. *JAAD Case Rep* 2016;2:442–444. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 33. Cozzani E, Gasparini G, Burlando M et al. Atypical presentations of bullous pemphigoid: Clinical and immunopathological aspects. *Autoimmun Rev* 2015;14:438–445. [PubMed] [Google Scholar]
 34. Carlos G, Anforth R, Chou S et al. A case of bullous pemphigoid in a patient with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *Melanoma Res* 2015;25:265–268. [PubMed] [Google Scholar]
 35. Bandino JP, Perry DM, Clarke CE et al. Two cases of anti-programmed cell death 1-associated bullous pemphigoid-like disease and eruptive keratoacanthomas featuring combined histopathology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e378–e380. [PubMed] [Google Scholar]
 36. Naidoo J, Schindler K, Querfeld C et al. Autoimmune bullous skin disorders with immune checkpoint inhibitors targeting PD-1 and PD-L1. *Cancer Immunol Res* 2016;4:383–389. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 37. Kuwatsuka Y, Iwanaga A, Kuwatsuka S et al. Bullous pemphigoid induced by ipilimumab in a patient with metastatic malignant melanoma after unsuccessful treatment with nivolumab. *J Dermatol* 2018;45:e21–e22. [PubMed] [Google Scholar]
 38. Cavalcante L, Amin A, Lutzky J. Ipilimumab was safe and effective in two patients with metastatic melanoma and end-stage renal disease. *Cancer Manag Res* 2015;7:47–50. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 39. Liu Z, Sui W, Zhao M et al. Subepidermal blistering induced by human autoantibodies to BP180 requires innate immune players in a humanized bullous pemphigoid mouse model. *J Autoimmun* 2008;31:331–338. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
 40. Bakker CV, Terra JB, Pas HH et al. Bullous pemphigoid as pruritus in the elderly: A common presentation. *JAMA Dermatol* 2013;149:950–953. [PubMed] [Google Scholar]

41. Lamb PM, Abell E, Tharp M et al. Prodromal bullous pemphigoid. *Int J Dermatol* 2006;45:209–214. [PubMed] [Google Scholar]
42. Robert C, Ribas A, Wolchok JD et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: A randomised dose-comparison cohort of a phase 1 trial. *Lancet* 2014;384:1109–1117. [PubMed] [Google Scholar]
43. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): A randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375–384. [PubMed] [Google Scholar]
44. Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): A multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:1483–1492. [PubMed] [Google Scholar]
45. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521–2532. [PubMed] [Google Scholar]
46. Schindler K, Harmankaya K, Kuk D et al. Correlation of absolute and relative eosinophil counts with immune-related adverse events in melanoma patients treated with ipilimumab. *J Clin Oncol* 2014;32(suppl 15):9096. [Google Scholar]
47. Callahan MK, Yang A, Tandon S et al. Evaluation of serum IL-17 levels during ipilimumab therapy: Correlation with colitis. *J Clin Oncol* 2011;29(suppl 15):2505. [Google Scholar]
48. Shahabi V, Berman D, Chasalow SD et al. Gene expression profiling of whole blood in ipilimumab-treated patients for identification of potential biomarkers of immune-related gastrointestinal adverse events. *J Transl Med* 2013;11:75. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
49. Sardy M, Kostaki D, Varga R et al. Comparative study of direct and indirect immunofluorescence and of bullous pemphigoid 180 and 230 enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of bullous pemphigoid. *J Am Acad Dermatol* 2013;69:748–753. [PubMed] [Google Scholar]
50. Schmidt E, Zillikens D. Modern diagnosis of autoimmune blistering skin diseases. *Autoimmun Rev* 2010;10:84–89. [PubMed] [Google Scholar]
51. Stafford MA, Patel SS, Boyers LN et al. Autoimmune bullous diseases and drugs In: Hall JC, Hall BJ, eds. *Cutaneous Drug Eruptions: Diagnosis, Histopathology and Therapy*. London: Springer; London, 2015:193–203. [Google Scholar]
52. Ogawa H, Sakuma M, Morioka S et al. The incidence of internal malignancies in pemphigus and bullous pemphigoid in Japan. *J Dermatol Sci* 1995;9:136–141. [PubMed] [Google Scholar]
53. Atzmony L, Mimouni I, Reiter O et al. Association of bullous pemphigoid with malignancy: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:691–699. [PubMed] [Google Scholar]
54. Belum VR, Benhuri B, Postow MA et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12–25. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
55. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320–330. [PubMed] [Google Scholar]
56. Hua C, Boussemart L, Mateus C et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. *JAMA Dermatol* 2016;152:45–51. [PubMed] [Google Scholar]
57. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

Δραστηριότητες της Εταιρείας

9^ο Συνέδριο της Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακά Στοχευμένων- Εξατομικευμένων Θεραπειών με θέμα: «Στοχευμένες Ανοσοθεραπείες σε συμπαγείς κακοήθειες και τα Highlights in Molecular-Oncology and Immuno - Oncology» που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στο ξενοδοχείο Athens Hilton, στις 03-04 Ιουλίου 2020.



Ομιλία από την κ. Α. Κασσιανού



Προεδρείο από τους κ.κ. Γ. Σαμέλη, Φ. Ζαγουρή



Προεδρείο από τους κ.κ. Α. Νικήτα, Κ. Εκμεκτζόγλου



Προεδρείο από την κ. Ουρ. Νικολάτου Γαλιτή



Προεδρείο από τους κ.κ. Α. Ρεμπελάκος, Α. Αγγελόπουλος



Διαδικτυακή ομιλία από τον κ. J. Adema



Χαιρετισμός από την Πρόεδρο Επιστημονικής Επιτροπής κ. Φ. Ζαγουρή



Ομιλία από τον κ. Ν. Τσουκαϊά



Διαδικτυακή ομιλία από τον κ. G. Villanova και προεδρείο από τον κ. Γ. Σαμέλη



Ομιλία από την κ. Α. Τσιάκου και προεδρείο από τους κ.κ. Μ. Σατθάκη, Β. Κουλουθιάς



Προεδρείο από τους κ.κ. Α. Δρίκος, Ν. Κεντεποζίδης



Χαιρετισμός από τον Πρόεδρο ΔΣ της ΕΟΠΕ κ. Ι. Μπουκοβίνα



Χαιρετισμός από τον Πρόεδρο της Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας Μοριακά Στοχευμένων και Εξατομικευμένων Θεραπειών κ. Γ. Σαμέλη



Προεδρείο από τον κ. Δ. Μπαφαϊούκο



Εναρκτήρια ομιλία από την κ. Ε. Πουλάκου - Ρεμπελάκου



Ομιλία από τον κ. Κορογιάννο και προεδρείο από τους κ.κ. Δ. Μπαφαϊούκο, Κ. Φραγκιά - Τσίβου



Ομιλία από την κ. Φ. Ζαγουρή



Ομιλία από την κ. Α. Μολφέτα



Ομιλία από την κ. Α. Δημητριάδου



Ομιλία από την κ. Β. Καρίτσα



Ομιλία από την κ. Μ.Α. Παπαθεοδωρίδη



Προεδρείο από την κ. Μ. Σταθάκη



Ομιλία από την κ. Ε. Παπαδοπούλου



Ομιλία από τον κ. Α. Κορογιάννο



Ομιλία από τον κ. Α. Χρονά



Ομιλία από τον κ. Γ. Λαϊνάκη



Προεδρείο από την κ. Φ. Ματσιακού και τον κ. Κ. Τούτουζα



Ομιλία από την κ. Ρ. Ζακοπούλου



Προεδρείο από την κ. Π. Βαθσαμάκη



Ομιλία από τον κ. Π. Αποστολούλη



Ομιλία από τον κ. Γ. Λυμούρη



Προεδρείο από τον κ. Α. Τζοβάρη



Ομιλία από τον κ. Ν. Χαραλαμπίκη



Ομιλία από την κ. Φ. Γρηγορίου



Ομιλία από τον κ. Σ. Καλογεράκη



Ομιλία από τον κ. Ε. Βάρδα



Προεδρείο από τον κ. Μ. Καραμούζη

Προσεχή Συνέδρια ΕΔΕΜΣΕΘ



ΟΡΓΑΝΩΣΗ:
 Ελληνική και Διεθνής Εταιρεία
Μοριακά Στοχευμένων
& Εξατομικευμένων Θεραπειών

ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ:
Θεραπευτική Κλινική, Γ.Ν.Α. «Αλεξάνδρα»

ΥΠΟ ΤΗΝ ΑΙΓΙΔΑ:
 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικών και Καποδιστριακών
Πανεπιστημίων Αθηνών
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΚΕΝΤΡΟ
ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΝΤΙΚΑΡΚΙΝΙΚΟ
ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ
 ΕΠΕ
ΕΤΕΡΕΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ
ΠΡΩΤΟΒΟΥΛΙΑΣ

Συνέδριο με θέμα:
**Κακοήθεια
σε νεαρή
ηλικία**

Χορηγούνται
16 Μόρια
Συνεχιζόμενης
Ιατρικής
Εκπαίδευσης
(CME – CPD)

**16-17
ΑΠΡΙΛΙΟΥ 2021**

Αμφιθέατρο
"Ιωάννης Δρακόπουλος"
Κεντρικό Κτήριο Ε.Κ.Π.Α.
(Πανεπιστημίου 30, Προπύλαια)
ΑΘΗΝΑ

Γραμματεία:
 Events & Travel Solutions

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.
Εθ. Βενιζέλου 154, 171 22 Ν. Σύμωρη
Τηλ.: 210-98 80 032, Φαξ: 210-98 81 303,
E-mail: ets@otenet.gr, ets@events.gr
Website: www.events.gr

Προσεχή Συνέδρια ΕΔΕΜΣΕΘ

ΟΡΓΑΝΩΣΗ:



Ελληνική και Διεθνής Εταιρεία
Μοριακά Στοχευμένων &
Εξατομικευμένων Θεραπειών

Υπό την Αιγίδα:

- Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος (Ε.Ο.Π.Ε.)
- Επιστημονική Εταιρεία Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας (Ε.Ε.Φ.Ι.Ε.)
- Ελληνική Εταιρεία Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (Ε.Ε.Α.Ο.)
- Ελληνική Εταιρεία Επιστημόνων – Εργαζομένων Ακτινοθεραπείας (Ε.Ε.Ε.Ε.Α.)
- Ελληνική Εταιρεία Ογκολογίας Στόματος (Ε.Ε.Ο.Σ.)
- ΑΚΟΣ – Θεραπεία Σώματος & Ψυχής

10^ο ΣΥΝΕΔΡΙΟ

της Ελληνικής και Διεθνούς Εταιρείας
Μοριακά Στοχευμένων &
Εξατομικευμένων Θεραπειών

**Στοχευμένες
Ανοσοθεραπείες
σε συμπαγείς
κακοήθειες**

και τα Highlights
in Molecular-Oncology
and Immuno-Oncology

© 2021 E.T.S. EVENTS & TRAVEL SOLUTIONS

Θα χορηγηθούν
Μόρια
Συνεχιζόμενης
Ιατρικής
Εκπαίδευσης
(CME-CPE)

ΞΕΝΟΔΟΧΕΙΟ **Elite • Καθαράτα**

7-8 Μαΐου 2021

ΓΡΑΜΜΑΤΕΙΑ:



Events & Travel Solutions

E.T.S. Events & Travel Solutions A.E.

Εθ. Βενιζέλου 154, 171 22 Ν. Σμύρνη, Τηλ.: 210-98 80 032, Φαξ: 210-98 81 303 E-mail: ets@otenet.gr ets@events.gr • Website: www.events.gr