



ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ (ΔΜΥ)

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε
ανοσοθεραπεία σε ιδιωτικό νοσοκομείο της Ελλάδας»**

ΜΠΑΛΑΦΑ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

ΑΜ: 154180

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ : ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2026

Η παρούσα εργασία αποτελεί πνευματική ιδιοκτησία της φοιτήτριας Μπαλαφά Βασιλικής που την εκπόνησε. Στο πλαίσιο της πολιτικής ανοικτής πρόσβασης η συγγραφέας/δημιουργός εκχωρεί στο ΕΑΠ, μη αποκλειστική άδεια χρήσης του δικαιώματος αναπαραγωγής, προσαρμογής, δημόσιου δανεισμού, παρουσίασης στο κοινό και ψηφιακής διάχυσής τους διεθνώς, σε ηλεκτρονική μορφή και σε οποιοδήποτε μέσο, για διδακτικούς και ερευνητικούς σκοπούς, άνευ ανταλλάγματος και για όλο το χρόνο διάρκειας των δικαιωμάτων πνευματικής ιδιοκτησίας. Η ανοικτή πρόσβαση στο πλήρες κείμενο για μελέτη και ανάγνωση δεν σημαίνει καθ' οιονδήποτε τρόπο παραχώρηση δικαιωμάτων διανοητικής ιδιοκτησίας της συγγραφέως/δημιουργού ούτε επιτρέπει την αναπαραγωγή, αναδημοσίευση, αντιγραφή, αποθήκευση, πώληση, εμπορική χρήση, μετάδοση, διανομή, έκδοση, εκτέλεση, «μεταφόρτωση» (downloading), «ανάρτηση» (uploading), μετάφραση, τροποποίηση με οποιονδήποτε τρόπο, τμηματικά ή περιληπτικά της εργασίας, χωρίς τη ρητή προηγούμενη έγγραφη συναίνεση του συγγραφέα/δημιουργού. Η συγγραφέας/δημιουργός διατηρεί το σύνολο των ηθικών και περιουσιακών του δικαιωμάτων.



ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ (ΔΜΥ)

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία
σε ιδιωτικό νοσοκομείο της Ελλάδας»

Ονοματεπώνυμο φοιτήτριας: Μπαλαφά Βασιλική

Επιτροπή Επίβλεψης Διπλωματικής Εργασίας

Επιβλέπων Καθηγητής:

Συν- Επιβλέπων Καθηγητής:

Γεώργιος Φραγκιαδάκης

Θεόδωρος Ρούπας

ΣΕΠ-Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

ΣΕΠ- Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο

ΑΘΗΝΑ, 2026

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ανοσοθεραπεία έχει μεταβάλει σημαντικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών μορφών καρκίνου, βελτιώνοντας την επιβίωση των ασθενών. Παράλληλα, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αποτελεί βασικό δείκτη αποτελεσματικότητας της θεραπείας, καθώς αποτυπώνει τη σωματική, ψυχολογική και κοινωνική ευεξία των ασθενών.

Υλικό και Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συγχρονική μελέτη παρατήρησης σε 150 ενήλικες ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία σε ιδιωτικές δομές υγείας της Ελλάδας. Η συλλογή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε από τον Φεβρουάριο έως τον Απρίλιο του 2026 με τη χρήση ερωτηματολογίου δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών και της ελληνικής έκδοσης του ερωτηματολογίου EORTC QLQ-C30 για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό SPSS 25.0.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς εμφάνισαν μέτρια έως υψηλά επίπεδα λειτουργικότητας και μέτρια προς χαμηλή ένταση συμπτωμάτων. Η υψηλότερη βαθμολογία λειτουργικότητας καταγράφηκε στη λειτουργικότητα των ρόλων, ενώ η χαμηλότερη στην ολική κατάσταση υγείας. Ως προς τα συμπτώματα, ο πόνος παρουσίασε τη χαμηλότερη ένταση και η δύσπνοια τη μεγαλύτερη. Δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ των περισσότερων δημογραφικών χαρακτηριστικών και της ποιότητας ζωής. Οι ασθενείς με καρκίνο ήπατος εμφάνισαν καλύτερη κοινωνική λειτουργικότητα και λιγότερη δύσπνοια συγκριτικά με τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα. Η παρουσία μεταστάσεων αποτέλεσε τον σημαντικότερο ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίστηκε με χαμηλότερη συνολική ποιότητα ζωής.

Συμπεράσματα: Η ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία διατηρείται σε ικανοποιητικά επίπεδα, ωστόσο επηρεάζεται σημαντικά από κλινικούς παράγοντες, κυρίως από την παρουσία μεταστατικής νόσου. Η συστηματική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής μέσω έγκυρων εργαλείων μπορεί να συμβάλει στην εξατομίκευση της φροντίδας και στη βελτίωση των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Λέξεις-κλειδιά: ανοσοθεραπεία, καρκίνος, ποιότητα ζωής, EORTC QLQ-C30, ογκολογικοί ασθενείς.

Abstract

Introduction: Immunotherapy has significantly transformed the therapeutic management of many types of cancer, leading to improved patient survival. At the same time, the assessment of quality of life has become a key indicator of treatment effectiveness, as it reflects patients' physical, psychological, and social well-being.

Materials and Methods: A cross-sectional observational study was conducted involving 150 adult oncology patients undergoing immunotherapy in private healthcare facilities in Greece. Data were collected between February and April 2026 using a questionnaire on demographic and clinical characteristics together with the Greek version of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30). Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics version 25.0.

Results: Patients demonstrated moderate to high levels of functioning and moderate to low symptom burden. The highest functioning score was observed in Role Functioning, whereas the lowest was recorded in Global Health Status/Quality of Life. Regarding symptom scales, Pain showed the lowest symptom burden, while Dyspnea demonstrated the highest. No significant associations were found between most demographic characteristics and quality of life. Patients with liver cancer exhibited significantly better social functioning and lower levels of dyspnea than patients with lung cancer. The presence of metastatic disease emerged as the strongest independent predictor of poorer overall quality of life.

Conclusions: The quality of life of patients undergoing immunotherapy remains at satisfactory levels; however, it is significantly influenced by clinical factors, particularly the presence of metastatic disease. Routine assessment of quality of life using validated instruments may contribute to more individualized patient care and improved therapeutic management.

Keywords: immunotherapy; cancer; quality of life; EORTC QLQ-C30; oncology patients.

Περιεχόμενα

Περίληψη	4
Abstract	5
Ευχαριστίες	10
Εισαγωγή	11
ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	13
Κεφάλαιο 1: Καρκίνος: Γενικά χαρακτηριστικά και σύγχρονη αντιμετώπιση	13
1.1. Ορισμός του καρκίνου και βιολογικά χαρακτηριστικά	13
1.2. Επιδημιολογία του καρκίνου	14
1.3. Ιστορική εξέλιξη της γνώσης και της θεραπείας του καρκίνου	15
1.4 Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις	17
1.4.1 Συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις	17
1.4.2 Σύγχρονες και καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις	18
Κεφάλαιο 2: Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο	20
2.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα και ο καρκίνος	20
2.2 Ανοσοθεραπεία: Έννοια και μηχανισμός δράσης	21
2.3. Μηχανισμοί αντοχής του καρκίνου στην ανοσοθεραπεία	25
2.4. Συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου	27
2.4.1. Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας	27
2.4.2. Συνδυασμός χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας	29
2.4.3. Συνδυασμός στοχευμένης θεραπείας και ανοσοθεραπείας	29
2.4.4. Συνδυασμός θεραπείας CAR-T και ανοσοθεραπείας	30
2.4.5. Συνδυασμός CAR-T κυττάρων με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες	30
2.4.6. Συνδυασμός αντικαρκινικών εμβολίων με ανοσοθεραπεία	30
2.5. Προκλήσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου	32

Κεφάλαιο 3: Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία	34
3.1 Η έννοια της ποιότητας ζωής	34
3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών	36
3.3 Ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας	38
3.4 Εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής	40
ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	43
Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία της έρευνας	43
4.1. Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα	43
4.2. Υλικό & Μέθοδοι	43
4.3. Συλλογή δεδομένων	44
4.4. Ηθική & δεοντολογία	45
4.5. Στατιστική ανάλυση	46
Κεφάλαιο 5: Παρουσίαση αποτελεσμάτων της έρευνας	47
5.1. Χαρακτηριστικά ογκολογικών ασθενών	47
5.2. Ιατρικό Ιστορικό	48
5.3. Ποιότητα Ζωής ογκολογικών ασθενών	50
5.4. Ποιότητα Ζωής και χαρακτηριστικά ογκολογικών ασθενών	53
Κεφάλαιο 6: Συζήτηση	57
6.1. Σύνοψη ευρημάτων	57
6.2. Βιβλιογραφική συνεκτίμηση	58
6.3. Περιορισμοί της έρευνας και προτάσεις για μελλοντική έρευνα	60
6.4 Γενικό Συμπέρασμα	61
Βιβλιογραφία	65
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	77

Πίνακες

Πίνακας 1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.	47
Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής (συνηθειών υγείας), οικογενειακού ιστορικού καρκίνου, συνοσηρότητας και της νόσου των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.	49
Πίνακας 3: Ποσοστιαία (%) συχνότητα τριών συνδυαστικών συνεπικουρικών θεραπειών των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.	50
Πίνακας 4: Ποσοστιαία (%) κατανομή των αποκρίσεων στις 30 ερωτήσεις της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής EORTC QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.	51
Πίνακας 5: Επίπεδα βαθμολογιών των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη	52
Πίνακας 6: Συσχέτιση της βαθμολογίας της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών της μελέτης, με τα βασικά χαρακτηριστικά τους.	54
Πίνακας 7: Επίπεδα βαθμολογιών των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη σε σχέση με τον τύπο καρκίνου.	55
Πίνακας 8: Επίπεδα βαθμολογίας της υποκλίμακας Ολική κατάσταση υγείας της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία ως προς τις συνδυαστικές συνεπικουρικές θεραπείες.	55
Πίνακας 9: Πολλαπλή γραμμική συσχέτιση (παλινδρόμηση) της Ολικής κατάστασης υγείας με τα βασικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.	56

Διαγράμματα

Διάγραμμα 1: Κατανομή μηνιαίου εισοδήματος των 150 ογκολογικών ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη.	48
Διάγραμμα 2: Ποσοστιαία (%) κατανομή του τύπου καρκίνου των 150 ογκολογικών ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη.	48

Διάγραμμα 3: Ιεραρχική συγκριτική αξιολόγηση των μέσων βαθμολογιών των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη.

53

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές και ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν, με τον δικό τους τρόπο, στην επιτυχή ολοκλήρωση της προσπάθειάς μου.

Πρωτίστως, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κ. Γεώργιο Φραγκιαδάκη, για την καθοδήγηση, την υποστήριξη και την εμπιστοσύνη που μου έδειξε καθ' όλη τη διάρκεια εκπόνησης της εργασίας. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης σε όλους τους διδάσκοντες και τις διδάσκουσες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών για τις γνώσεις, τις εμπειρίες και τα πολύτιμα εφόδια που μου προσέφεραν κατά τη διάρκεια των σπουδών μου.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την απέραντη ευγνωμοσύνη μου στην οικογένειά μου για την αμέριστη αγάπη, την υπομονή, την κατανόηση και την αδιάκοπη στήριξή της σε κάθε στάδιο αυτής της διαδρομής. Η πίστη τους στις δυνατότητές μου, η ενθάρρυνση και η ηθική τους συμπαράσταση αποτέλεσαν τη μεγαλύτερη δύναμη για την επίτευξη αυτού του στόχου.

Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις σημαντικότερες προκλήσεις για τη δημόσια υγεία παγκοσμίως, καθώς συγκαταλέγεται στις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (World Health Organization [WHO], 2024), η συνεχής αύξηση της επίπτωσης των νεοπλασματικών νοσημάτων, σε συνδυασμό με τη γήρανση του πληθυσμού και την αύξηση των παραγόντων κινδύνου, καθιστούν τον καρκίνο ένα ιδιαίτερα σημαντικό κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα. Παρά τις σημαντικές εξελίξεις στη διάγνωση και στη θεραπεία, η νόσος εξακολουθεί να επιβαρύνει σημαντικά τόσο τη σωματική όσο και την ψυχοκοινωνική κατάσταση των ασθενών (Siegel et al., 2025).

Τα τελευταία χρόνια, η πρόοδος της μοριακής βιολογίας και της ανοσολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών, με σημαντικότερη την ανοσοθεραπεία. Σε αντίθεση με τις συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία αξιοποιεί τους φυσικούς μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος, ενισχύοντας την ικανότητά του να αναγνωρίζει και να καταστρέφει τα καρκινικά κύτταρα. Οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου (immune checkpoint inhibitors), η θεραπεία με CAR-T λεμφοκύτταρα και άλλες ανοσοθεραπευτικές προσεγγίσεις έχουν βελτιώσει σημαντικά την επιβίωση ασθενών με διάφορες μορφές καρκίνου, μεταβάλλοντας το θεραπευτικό τοπίο της ογκολογίας (Postow et al., 2018; Ribas & Wolchok, 2018).

Παρά τα σημαντικά θεραπευτικά οφέλη, η ανοσοθεραπεία συνοδεύεται από ιδιαίτερα χαρακτηριστικά ανεπιθύμητων ενεργειών, οι οποίες διαφέρουν από εκείνες των συμβατικών αντικαρκινικών θεραπειών και ενδέχεται να επηρεάσουν σημαντικά την καθημερινότητα των ασθενών. Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής έχει πλέον αναδειχθεί σε βασικό δείκτη έκβασης των ογκολογικών θεραπειών, καθώς αποτυπώνει όχι μόνο τη σωματική κατάσταση του ασθενούς αλλά και τη λειτουργικότητα, τη συναισθηματική ευεξία, τις κοινωνικές σχέσεις και τη συνολική αντίληψη της υγείας του (Aaronson et al., 1993; Bottomley et al., 2019). Η συστηματική καταγραφή της ποιότητας ζωής μέσω έγκυρων εργαλείων συμβάλλει στη λήψη εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων, στην έγκαιρη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της παρεχόμενης φροντίδας.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εστιάζει στην αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία σε ιδιωτικές δομές υγείας της Ελλάδας, καθώς και στη διερεύνηση των δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών και κλινικών

παραγόντων που ενδέχεται να την επηρεάζουν. Στο θεωρητικό μέρος παρουσιάζονται οι βασικές έννοιες που αφορούν τον καρκίνο, οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις με ιδιαίτερη έμφαση στην ανοσοθεραπεία, οι μηχανισμοί δράσης και αντοχής της, καθώς και οι διαστάσεις της ποιότητας ζωής και τα κυριότερα εργαλεία αξιολόγησής της. Στο ερευνητικό μέρος περιγράφεται αναλυτικά η μεθοδολογία της μελέτης, παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης και ακολουθεί η συζήτησή τους υπό το πρίσμα της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας. Η εργασία ολοκληρώνεται με την παράθεση των βασικών συμπερασμάτων, των περιορισμών της μελέτης και προτάσεων για μελλοντική έρευνα.

Η διερεύνηση της ποιότητας ζωής των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στη σύγχρονη ογκολογία, καθώς η επιτυχία μιας θεραπείας δεν αξιολογείται πλέον αποκλειστικά με βάση την επιβίωση, αλλά και με βάση τη δυνατότητα του ασθενούς να διατηρεί υψηλό επίπεδο λειτουργικότητας και ευημερίας κατά τη διάρκεια και μετά το πέρας της θεραπείας.

ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Καρκίνος: Γενικά χαρακτηριστικά και σύγχρονη αντιμετώπιση

1.1. Ορισμός του καρκίνου και βιολογικά χαρακτηριστικά

Ο καρκίνος αποτελεί μια ομάδα νοσημάτων που χαρακτηρίζονται από τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό και την εξάπλωση παθολογικών κυττάρων στον οργανισμό. Η νόσος μπορεί να εμφανιστεί σε διαφορετικά όργανα και ιστούς και η ανάπτυξή της επηρεάζεται από ποικίλους παράγοντες, όπως η γενετική προδιάθεση, οι περιβαλλοντικές εκθέσεις, οι επιλογές του τρόπου ζωής και ορισμένες λοιμώξεις (Sarkar et al., 2013).

Με την πάροδο του χρόνου, ο καρκίνος έχει αναγνωριστεί ως μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Η αυξανόμενη σημασία του ως αιτίας θνησιμότητας αποδίδεται, μεταξύ άλλων, στη βελτίωση της πρόληψης, της διάγνωσης και της θεραπείας άλλων χρόνιων νοσημάτων, όπως τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Bray et al., 2021). Η μείωση της θνησιμότητας από τις παθήσεις αυτές σχετίζεται με την εφαρμογή αποτελεσματικότερων στρατηγικών πρωτογενούς πρόληψης και προαγωγής της υγείας. Σύμφωνα με τις σύγχρονες τάσεις της παγκόσμιας θνησιμότητας, εκτιμάται ότι κατά τη διάρκεια του 21ου αιώνα ο καρκίνος ενδέχεται να ξεπεράσει τα καρδιαγγειακά νοσήματα και να αποτελέσει την κυριότερη αιτία πρόωρου θανάτου στις περισσότερες χώρες του κόσμου (Bray et al., 2021).

Η ανάπτυξη του καρκίνου αποτελεί μια πολύπλοκη βιολογική διαδικασία, κατά την οποία φυσιολογικά κύτταρα υφίστανται γενετικές και μοριακές μεταβολές που οδηγούν στην απώλεια του φυσιολογικού ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Ως αποτέλεσμα, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν την ικανότητα να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα, να διηθούν τους γειτονικούς ιστούς και, σε πολλές περιπτώσεις, να μεταστάζουν σε απομακρυσμένα όργανα μέσω του αίματος ή του λεμφικού συστήματος (Sarkar et al., 2013).

Η εμφάνιση της νόσου είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με την αλληλεπίδραση γενετικών, περιβαλλοντικών και συμπεριφορικών παραγόντων. Μεταξύ των σημαντικότερων παραγόντων κινδύνου περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η ανθυγιεινή διατροφή, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης, η έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες,

καθώς και ορισμένες λοιμώξεις, όπως αυτές που προκαλούνται από τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) και τους ιούς της ηπατίτιδας Β και C (Sarkar et al., 2013).

1.2. Επιδημιολογία του καρκίνου

Ο καρκίνος αποτελεί σήμερα ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, καθώς ευθύνεται για περίπου έναν στους πέντε θανάτους παγκοσμίως. Σύμφωνα με τα παγκόσμια στατιστικά στοιχεία της International Agency for Research on Cancer (IARC), το φορτίο της νόσου αναμένεται να αυξηθεί σημαντικά κατά τις επόμενες δύο δεκαετίες (Sung et al., 2021).

Η μελέτη της IARC βασίστηκε σε εκτιμήσεις σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης και τη θνησιμότητα 36 διαφορετικών μορφών καρκίνου σε 185 χώρες, αναλύοντας τόσο τον αριθμό των νέων περιστατικών όσο και τον αριθμό των θανάτων που σχετίζονται με κάθε τύπο κακοήθειας (Sung et al., 2021). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της έρευνας, ο καρκίνος του μαστού παρουσίασε τη μεγαλύτερη συχνότητα νέων περιστατικών, με 2.261.419 νέες διαγνώσεις, που αντιστοιχούν στο 11,7% όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Αντίθετα, ο καρκίνος του πνεύμονα αποτέλεσε την κυριότερη αιτία θανάτου από καρκίνο, με 1.796.144 θανάτους, οι οποίοι αντιστοιχούν στο 18% του συνόλου των θανάτων από κακοήθειες (Sung et al., 2021).

Οι προβλέψεις δείχνουν ότι η παγκόσμια επιβάρυνση από τον καρκίνο θα συνεχίσει να αυξάνεται τις επόμενες δεκαετίες. Συγκεκριμένα, εκτιμάται ότι μέχρι το 2040 ο αριθμός των νέων περιστατικών θα ανέλθει στα 28,4 εκατομμύρια ετησίως, παρουσιάζοντας σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση στις αναπτυσσόμενες χώρες (64%–95%) συγκριτικά με τις ανεπτυγμένες (32%–56%) (Sung et al., 2021). Η εξέλιξη αυτή αποδίδεται κυρίως στις δημογραφικές μεταβολές, όπως η αύξηση του προσδόκιμου ζωής και η γήρανση του πληθυσμού, αλλά και στις αλλαγές του τρόπου ζωής, την αστικοποίηση και την παγκοσμιοποίηση, οι οποίες επηρεάζουν την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (Sung et al., 2021).

Η συνεχής αύξηση των περιστατικών καρκίνου έχει ως αποτέλεσμα την ολοένα μεγαλύτερη επιβάρυνση των συστημάτων υγείας, τόσο σε οικονομικό όσο και σε κοινωνικό επίπεδο. Η πρόοδος στην πρόληψη, στη διάγνωση και στις θεραπευτικές παρεμβάσεις έχει συμβάλει στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών, γεγονός που καθιστά ακόμη

σημαντικότερη την αντιμετώπιση των μακροχρόνιων επιπτώσεων της νόσου και των θεραπειών της στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Bray et al., 2021; Sung et al., 2021).

1.3. Ιστορική εξέλιξη της γνώσης και της θεραπείας του καρκίνου

Ο καρκίνος αποτελεί μία από τις αρχαιότερες ασθένειες που έχουν καταγραφεί στην ιστορία της ανθρωπότητας. Αν και η κατανόηση της νόσου έχει εξελιχθεί σημαντικά με την πρόοδο της επιστήμης, ιστορικά στοιχεία υποδεικνύουν ότι διάφορες μορφές κακοήθειας υπήρχαν ήδη από τους αρχαίους πολιτισμούς. Οι πρώτες περιγραφές που παραπέμπουν σε καρκινικούς όγκους εντοπίζονται σε αιγυπτιακά και ελληνικά κείμενα, γεγονός που αποδεικνύει ότι η νόσος απασχολούσε την ιατρική κοινότητα ήδη από την αρχαιότητα (Hajdu, 2011).

Ένα από τα σημαντικότερα ιστορικά τεκμήρια αποτελεί ο Πάπυρος Edwin Smith, ο οποίος χρονολογείται περίπου στο 3000 π.Χ. και θεωρείται η πρώτη γνωστή γραπτή αναφορά σε κακοήγη νόσο. Στο κείμενο περιγράφονται όγκοι και έλκη που προσομοιάζουν με καρκίνο του μαστού, ο οποίος χαρακτηρίζεται ως ανίατη διόγκωση του ιστού (Hajdu, 2011). Αργότερα, γύρω στο 1500 π.Χ., ο Πάπυρος Ebers περιέγραψε όγκους του δέρματος, του στομάχου, του ορθού και της μήτρας, παρέχοντας επιπλέον στοιχεία για την παρουσία νεοπλασματικών νοσημάτων στην αρχαιότητα (Risse, 1989).

Στις πρώιμες κοινωνίες, η εμφάνιση του καρκίνου αποδιδόταν κυρίως σε υπερφυσικές ή θεϊκές δυνάμεις και οι θεραπευτικές πρακτικές ήταν ιδιαίτερα περιορισμένες, περιλαμβάνοντας τη χρήση μαχαιριών, αλοιφών και καυστικών ουσιών (Hajdu, 2004). Η αντίληψη αυτή άρχισε να μεταβάλλεται με τη συμβολή του Ιπποκράτη, ο οποίος εισήγαγε μια περισσότερο επιστημονική προσέγγιση στην κατανόηση της νόσου (Risse, 1989). Επίσης, καθιέρωσε όρους όπως «οξεία», «ύφεση», «χρόνια» και «υποτροπή», οι οποίοι εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη ιατρική ορολογία (Hajdu, 2017).

Ο Ιπποκράτης υποστήριζε ότι η θεραπεία του καρκίνου θα έπρεπε αρχικά να είναι φαρμακευτική και, εφόσον αυτή δεν ήταν αποτελεσματική, να ακολουθεί χειρουργική επέμβαση. Εάν ούτε η χειρουργική ούτε ο καυτηριασμός οδηγούσαν σε ίαση, η νόσος θεωρούνταν ανίατη (Risse, 1989). Αργότερα, ο Γαληνός, επηρεασμένος από τη θεωρία των τεσσάρων χυμών, απέδωσε την εμφάνιση του καρκίνου στην περίσσεια μέλαινας χολής, ενώ θεωρούσε ότι οι λιγότερο επιθετικοί όγκοι σχετίζονταν με την περίσσεια ξανθής χολής

(Hajdu, 2017). Παρότι οι θεωρίες αυτές δεν επιβεβαιώθηκαν επιστημονικά, κυριάρχησαν στην ιατρική σκέψη για πολλούς αιώνες.

Μετά την αρχαιότητα, η πρόοδος στην αντιμετώπιση του καρκίνου υπήρξε περιορισμένη μέχρι τον 17ο αιώνα, όταν ιατροί όπως ο Marco Aurelio Severino και ο Johannes Scultetus δημοσίευσαν έργα σχετικά με τις χειρουργικές τεχνικές αντιμετώπισης των όγκων και την ταξινόμησή τους. Λίγο αργότερα, ο John Hunter συνέβαλε σημαντικά στην εξέλιξη της χειρουργικής ογκολογίας, εισάγοντας περισσότερο οργανωμένες και τεκμηριωμένες χειρουργικές πρακτικές για την αφαίρεση των όγκων (Cohen, 1993).

Σημαντική πρόοδος σημειώθηκε στα τέλη του 19ου αιώνα με την ανακάλυψη των ακτίνων X και την ανάπτυξη της ακτινοθεραπείας. Το 1895 οι ακτίνες X χρησιμοποιήθηκαν για την πρόληψη των υποτροπών στον καρκίνο του μαστού, ενώ λίγα χρόνια αργότερα, το 1903, η χρήση ραδιενεργών ουσιών αποτέλεσε μία από τις πρώτες συστηματικές προσπάθειες θεραπείας κακοηθειών (Vujošević & Bokorov, 2010).

Η χημειοθεραπεία ενσωματώθηκε στη θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου το 1947, όταν διαπιστώθηκε η αποτελεσματικότητά της στη θεραπεία της λευχαιμίας. Η εξέλιξη αυτή σηματοδότησε μία νέα εποχή στην ογκολογία, καθώς για πρώτη φορά χρησιμοποιήθηκαν συστηματικές φαρμακευτικές θεραπείες για την καταπολέμηση των καρκινικών κυττάρων (Scott, 1970).

Οι πρώτες βάσεις της ανοσοθεραπείας τέθηκαν ήδη από τα τέλη του 19ου αιώνα. Ο William Coley παρατήρησε ότι ορισμένοι ασθενείς παρουσίαζαν αυτόματη υποχώρηση των όγκων έπειτα από σοβαρές βακτηριακές λοιμώξεις, γεγονός που τον οδήγησε στην υπόθεση ότι το ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί να συμβάλει στην καταπολέμηση του καρκίνου (Dobosz & Dzieciatkowski, 2019). Αν και οι ιδέες του δεν έγιναν αρχικά ευρέως αποδεκτές, αποτέλεσαν τη βάση για τη μετέπειτα ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας. Η αναγνώριση του καθοριστικού ρόλου των T-λεμφοκυττάρων το 1967 σηματοδότησε μια νέα εποχή στην κατανόηση της αντικαρκινικής ανοσίας και συνέβαλε σημαντικά στην ανάπτυξη των σύγχρονων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων (Dobosz & Dzieciatkowski, 2019).

Η ιστορική εξέλιξη της γνώσης για τον καρκίνο αντανακλά τη συνεχή πρόοδο της ιατρικής επιστήμης, από τις πρώτες εμπειρικές περιγραφές της αρχαιότητας έως την ανάπτυξη εξειδικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων που εφαρμόζονται στη σύγχρονη ογκολογία. Η εξέλιξη αυτή έχει συμβάλει ουσιαστικά στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών και στη δημιουργία νέων θεραπευτικών επιλογών, όπως η ανοσοθεραπεία, η οποία αποτελεί σήμερα

έναν από τους σημαντικότερους πυλώνες της αντικαρκινικής θεραπείας (Cohen, 1993; Dobosz & Dzieciatkowski, 2019; Scott, 1970; Vujošević & Bokorov, 2010).

1.4 Σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η αντιμετώπιση του καρκίνου έχει εξελιχθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, οδηγώντας στη βελτίωση τόσο της επιβίωσης όσο και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η επιλογή της κατάλληλης θεραπευτικής προσέγγισης εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως ο τύπος και το στάδιο του καρκίνου, τα μοριακά χαρακτηριστικά του όγκου, η γενική κατάσταση της υγείας του ασθενούς και η παρουσία συνοδών νοσημάτων. Σήμερα, η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται σε μία πολυεπιστημονική προσέγγιση, η οποία συνδυάζει συμβατικές και καινοτόμες θεραπευτικές μεθόδους.

1.4.1 Συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις

Οι συμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι για την αντιμετώπιση του καρκίνου περιλαμβάνουν τη χειρουργική θεραπεία, την ακτινοθεραπεία και τη χημειοθεραπεία. Οι μέθοδοι αυτές εξακολουθούν να αποτελούν τη βάση της θεραπευτικής αντιμετώπισης πολλών μορφών κακοήθειας και συχνά εφαρμόζονται συνδυαστικά, ανάλογα με τα χαρακτηριστικά της νόσου και τις ανάγκες του ασθενούς (Arguebo et al., 2011).

Η χειρουργική θεραπεία αποτελεί τη θεραπεία εκλογής για πολλούς συμπαγείς όγκους, ιδιαίτερα όταν η νόσος βρίσκεται σε πρώιμο στάδιο. Σκοπός της είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου με διατήρηση, όπου είναι δυνατόν, της λειτουργικότητας των γειτονικών ιστών και οργάνων. Σε προχωρημένα στάδια μπορεί να χρησιμοποιηθεί και παρηγορικά, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Η ακτινοθεραπεία χρησιμοποιεί ιονίζουσα ακτινοβολία για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων και μπορεί να εφαρμοστεί είτε ως κύρια θεραπεία είτε σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση ή χημειοθεραπεία. Παρότι αποτελεί ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπευτική μέθοδο, η έκθεση στην ακτινοβολία μπορεί να προκαλέσει βλάβες και σε φυσιολογικούς ιστούς, οδηγώντας στην εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (Arguebo et al., 2011).

Η χημειοθεραπεία βασίζεται στη χορήγηση κυτταροτοξικών φαρμάκων που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Παρά τη σημαντική συμβολή

της στη μείωση της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από πολλές μορφές καρκίνου, τα περισσότερα χημειοθεραπευτικά φάρμακα επηρεάζουν και τα φυσιολογικά κύτταρα, κυρίως εκείνα που διαιρούνται ταχέως, όπως τα κύτταρα του μυελού των οστών, του γαστρεντερικού σωλήνα και των θυλάκων των τριχών (Moses et al., 2003).

Ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα της χημειοθεραπείας αποτελεί η ανάπτυξη αντοχής στα αντικαρκινικά φάρμακα. Αρχικά, τα καρκινικά κύτταρα ανταποκρίνονται στη θεραπεία, ωστόσο με την πάροδο του χρόνου είναι δυνατόν να αποκτήσουν μηχανισμούς αντίστασης, όπως η μειωμένη πρόσληψη ή η αυξημένη απομάκρυνση των φαρμάκων από το εσωτερικό τους, γεγονός που περιορίζει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (Shapira et al., 2011). Οι δυσκολίες στην επιλογή της κατάλληλης δοσολογίας, η έλλειψη εξειδίκευσης έναντι αποκλειστικά των καρκινικών κυττάρων, ο ταχύς μεταβολισμός των φαρμάκων και οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αποτελούν σημαντικούς περιορισμούς της συμβατικής χημειοθεραπείας (Mondal et al., 2014).

1.4.2 Σύγχρονες και καινοτόμες θεραπευτικές προσεγγίσεις

Η πρόοδος της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας έχει οδηγήσει στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων που στοχεύουν στην αποτελεσματικότερη και περισσότερο εξατομικευμένη αντιμετώπιση του καρκίνου. Οι σημαντικότερες από αυτές περιλαμβάνουν τις στοχευμένες θεραπείες, τις κυτταρικές θεραπείες, τις θεραπείες με βλαστοκύτταρα και την ανοσοθεραπεία (El-Readi & Althubiti, 2019).

Οι στοχευμένες θεραπείες δρουν επιλεκτικά σε συγκεκριμένα μόρια ή σηματοδοτικά μονοπάτια που είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την επιβίωση των καρκινικών κυττάρων. Σε σύγκριση με τη συμβατική χημειοθεραπεία, εμφανίζουν μεγαλύτερη εξειδίκευση και συνήθως συνοδεύονται από μικρότερη βλάβη στους φυσιολογικούς ιστούς.

Οι θεραπείες με βλαστοκύτταρα αποτελούν μία ακόμη καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση, η οποία βρίσκεται σε συνεχή εξέλιξη. Τα βλαστοκύτταρα χαρακτηρίζονται από την ικανότητά τους να αυτοανανεώνονται και να διαφοροποιούνται σε διάφορους τύπους κυττάρων. Στην ογκολογία, η πλέον καθιερωμένη εφαρμογή αφορά τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων για την αντιμετώπιση αιματολογικών κακοηθειών, όπως η λευχαιμία και το πολλαπλό μυέλωμα (Trujillo-Alonso et al., 2019). Ταυτόχρονα, διερευνάται η αξιοποίησή τους ως φορέων μεταφοράς αντικαρκινικών παραγόντων ή ως μέσων ενίσχυσης

της αντικαρκινικής ανοσιακής απόκρισης, αν και οι περισσότερες εφαρμογές τους βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο (Lin et al., 2019; Naji et al., 2019).

Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, οι νέες αυτές θεραπευτικές προσεγγίσεις εξακολουθούν να αντιμετωπίζουν προκλήσεις, όπως η πιθανότητα ανάπτυξης ανοχής, η δυσκολία στοχευμένης μεταφοράς των θεραπευτικών παραγόντων και η ανάγκη περαιτέρω αξιολόγησης της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητάς τους μέσα από κλινικές μελέτες (Chu et al., 2020).

Μεταξύ όλων των καινοτόμων θεραπευτικών μεθόδων, η ανοσοθεραπεία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες εξελίξεις της σύγχρονης ογκολογίας. Ενεργοποιώντας τους φυσικούς αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού έναντι των καρκινικών κυττάρων, έχει μεταβάλει σημαντικά τη θεραπευτική αντιμετώπιση πολλών μορφών καρκίνου και έχει βελτιώσει την πρόγνωση μεγάλου αριθμού ασθενών. Λόγω της ιδιαίτερης σημασίας της, η ανοσοθεραπεία παρουσιάζεται αναλυτικά στο επόμενο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας.

Κεφάλαιο 2: Ανοσοθεραπεία στον καρκίνο

2.1 Το ανοσοποιητικό σύστημα και ο καρκίνος

Η σχέση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και του καρκίνου έχει αναγνωριστεί εδώ και περισσότερο από έναν αιώνα, ενώ η σημασία της αναδείχθηκε για πρώτη φορά από τον Rudolf Virchow πριν από περισσότερα από 150 χρόνια (Adams et al., 2015). Έκτοτε, η πρόοδος της ανοσολογίας και της ογκολογίας έχει καταδείξει ότι το ανοσοποιητικό σύστημα διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο τόσο στην πρόληψη όσο και στην εξέλιξη των νεοπλασματικών νοσημάτων.

Η προστατευτική δράση του ανοσοποιητικού συστήματος έναντι του καρκίνου βασίζεται σε τρεις θεμελιώδεις λειτουργίες. Αρχικά, έχει την ικανότητα να αναγνωρίζει ξένα ή μη φυσιολογικά αντιγόνα («non-self») που προέρχονται από παθογόνους μικροοργανισμούς ή από μολυσμένα και κακοήγη κύτταρα. Στη συνέχεια, ενεργοποιεί εξειδικευμένους μηχανισμούς άμυνας, οι οποίοι στοχεύουν στην εξάλειψη των παθογόνων παραγόντων ή των καρκινικών κυττάρων, προστατεύοντας παράλληλα τους φυσιολογικούς ιστούς του οργανισμού. Τέλος, μέσω της προσαρμοστικής ανοσίας αναπτύσσει ανοσολογική μνήμη, επιτρέποντας την ταχύτερη και αποτελεσματικότερη ανοσολογική απόκριση σε μελλοντική έκθεση στον ίδιο παράγοντα (Murphy & Weaver, 2016).

Η συνεχής αλληλεπίδραση μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και των καρκινικών κυττάρων οδήγησε στη διατύπωση της θεωρίας της ανοσοεπεξεργασίας του καρκίνου (cancer immunoediting). Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή, το ανοσοποιητικό σύστημα δεν περιορίζεται μόνο στην αναγνώριση και εξάλειψη των νεοπλασματικών κυττάρων, αλλά επηρεάζει και την εξέλιξη των όγκων, διαμορφώνοντας μία δυναμική ισορροπία μεταξύ της ανοσολογικής επιτήρησης και της καρκινικής εξέλιξης (Schreiber et al., 2011; Vesely et al., 2011).

Η ανοσοεπεξεργασία περιλαμβάνει τρεις διαδοχικές φάσεις: την εξάλειψη (elimination), την ισορροπία (equilibrium) και τη διαφυγή (escape) (Schreiber et al., 2011). Κατά τη φάση της εξάλειψης, τα κύτταρα του έμφυτου και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος συνεργάζονται για την αναγνώριση και καταστροφή των νεοπλασματικών κυττάρων πριν αυτά σχηματίσουν κλινικά ανιχνεύσιμο όγκο. Εάν ορισμένα καρκινικά κύτταρα επιβιώσουν, η νόσος εισέρχεται στη φάση της ισορροπίας, κατά την οποία το

ανοσοποιητικό σύστημα περιορίζει την ανάπτυξη του όγκου χωρίς να επιτυγχάνει την πλήρη εξάλειψή του. Η φάση αυτή μπορεί να διαρκέσει ακόμη και για χρόνια.

Κατά τη φάση της διαφυγής, τα καρκινικά κύτταρα αποκτούν γενετικές και μοριακές μεταβολές που τους επιτρέπουν να αποφεύγουν την ανοσολογική αναγνώριση και καταστροφή. Ως αποτέλεσμα, ο όγκος αναπτύσσεται ανεξέλεγκτα και καθίσταται κλινικά εμφανής. Η ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διαφεύγουν από την ανοσολογική επιτήρηση αποτελεί σήμερα ένα από τα σημαντικότερα χαρακτηριστικά της καρκινογένεσης και μία από τις βασικές προκλήσεις της σύγχρονης ογκολογίας (Schreiber et al., 2011).

Η αναγνώριση των μηχανισμών με τους οποίους τα καρκινικά κύτταρα αποφεύγουν την ανοσολογική απόκριση αποτέλεσε τη βάση για την ανάπτυξη της ανοσοθεραπείας. Αν και οι πρώτες προσπάθειες αξιοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος για τη θεραπεία του καρκίνου πραγματοποιήθηκαν ήδη από τα τέλη του 19ου αιώνα, μέσα από τις εργασίες του William B. Coley και των συνεργατών του, οι σημαντικές εξελίξεις της μοριακής βιολογίας, της ανοσολογίας και της βιοτεχνολογίας τις τελευταίες δεκαετίες επέτρεψαν την ανάπτυξη αποτελεσματικότερων ανοσοθεραπευτικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση πολλών μορφών καρκίνου (Adams et al., 2015; Hoos & Britten, 2012). Οι εξελίξεις αυτές οδήγησαν στην καθιέρωση της ανοσοογκολογίας (immuno-oncology) ως ενός από τους πλέον ταχέως αναπτυσσόμενους τομείς της σύγχρονης ογκολογίας και άνοιξαν νέες προοπτικές για τη βελτίωση της πρόγνωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών.

2.2 Ανοσοθεραπεία: Έννοια και μηχανισμός δράσης

Η ανοσοθεραπεία του καρκίνου περιλαμβάνει θεραπευτικές προσεγγίσεις που στοχεύουν στην ενίσχυση ή τροποποίηση της ανοσολογικής απόκρισης, με σκοπό την αναγνώριση και καταστροφή των καρκινικών κυττάρων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ανοσοποιητικό σύστημα διαθέτει ειδικούς μηχανισμούς ρύθμισης, γνωστούς ως σημεία ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, οι οποίοι αποτρέπουν την υπερβολική ενεργοποίηση των ανοσοκυττάρων και την καταστροφή φυσιολογικών κυττάρων. Στην περίπτωση του καρκίνου, οι μηχανισμοί αυτοί συχνά αξιοποιούνται από τα καρκινικά κύτταρα, προκειμένου να διαφύγουν της ανοσολογικής επιτήρησης. Για τον λόγο αυτό, οι αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος, γνωστοί ως immune checkpoint inhibitors (ICIs), αποτελούν βασική κατηγορία της σύγχρονης ανοσοθεραπείας (Mamdani et al., 2022; Patwekar et al., 2024).

Στην επιφάνεια των Τ-λεμφοκυττάρων εκφράζονται διάφοροι ανασταλτικοί ανοσοϋποδοχείς, όπως το CTLA-4, το PD-1, το LAG-3, το TIM-3, το TIGIT και το BTLA. Οι υποδοχείς αυτοί συμμετέχουν στη ρύθμιση της ενεργοποίησης των Τ κυττάρων και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής ισορροπίας (Lu & Tan, 2024). Ωστόσο, η υπερενεργοποίηση ή εκμετάλλευσή τους από τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να οδηγήσει σε καταστολή της αντικαρκινικής ανοσολογικής απάντησης.

Οι ICIs αποτελούν μία από τις σημαντικότερες κατηγορίες ανοσοθεραπείας, καθώς δρουν αναστέλλοντας ανασταλτικά σήματα των Τ-λεμφοκυττάρων. Με τον τρόπο αυτό αποκαθιστούν ή ενισχύουν την ικανότητα των Τ κυττάρων να αναγνωρίζουν και να καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Οι ενεργοποιημένοι Τ-λεμφοκυτταρικοί πληθυσμοί εκφράζουν υποδοχείς όπως το CTLA-4 και το PD-1, οι οποίοι, μέσω σύνδεσης με τους αντίστοιχους συνδέτες τους, μπορούν να καταστείλουν την κυτταροτοξική δράση των Τ κυττάρων. Η καταστολή αυτή επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να αναπτύσσονται και να περιορίζουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (Buchbinder & Desai, 2016).

Η στόχευση των σημείων ελέγχου έχει ως στόχο την επανενεργοποίηση των κυτταροτοξικών Τ-λεμφοκυττάρων και, κατά συνέπεια, τον έλεγχο της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων (Wang et al., 2022). Οι αναστολείς έναντι του CTLA-4 και του PD-1, καθώς και οι συνδυασμοί anti-CTLA-4 και anti-PD-1, έχουν εγκριθεί για κλινική χρήση, ενώ νεότερα μόρια-στόχοι, όπως TIGIT, TIM-3, LAG-3, VISTA και IDO1/IDO2/TDO, βρίσκονται υπό διερεύνηση σε κλινικές μελέτες (Peterson et al., 2022; Ziogas et al., 2023).

Το CTLA-4 αποτελεί σημαντικό ανασταλτικό ρυθμιστή της ανοσιακής απόκρισης. Ανήκει στην υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών και εκφράζεται κυρίως στα ρυθμιστικά Τ κύτταρα, ενώ αυξάνεται μετά την ενεργοποίηση από αντιγόνο (Babamohamadi et al., 2024). Σε αντίθεση με το CD28, το οποίο παρέχει συνδιεγερτικά σήματα για την ενεργοποίηση των Τ κυττάρων, το CTLA-4 αναστέλλει την ενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό τους (Gardner et al., 2014). Η αναστολή του CTLA-4 μέσω ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων μπορεί να ενισχύσει την αντικαρκινική ανοσία, να ενεργοποιήσει τα Τ κύτταρα και να αυξήσει την ανοσολογική μνήμη (Seidel et al., 2018). Το ipilimumab αποτέλεσε τον πρώτο αναστολέα σημείου ελέγχου που εγκρίθηκε από τον FDA το 2011 για το προχωρημένο μελάνωμα (Lipson & Drake, 2011).

Το PD-1 είναι διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών και εκφράζεται σε Τ-λεμφοκύτταρα. Η ενεργοποίησή του αναστέλλει τη

λειτουργία των T κυττάρων στους περιφερικούς ιστούς και συμβάλλει στην εξάντλησή τους, δημιουργώντας ένα μικροπεριβάλλον που ευνοεί την ανάπτυξη του όγκου (Riley, 2009). Η αναστολή του PD-1 ενισχύει την αντικαρκινική ανοσία, αυξάνει την κυτταροτοξικότητα των T κυττάρων έναντι των καρκινικών κυττάρων και περιορίζει τη μεταστατική διεργασία (Darvin et al., 2018). Φάρμακα όπως το pembrolizumab και το nivolumab έχουν εγκριθεί και έχουν παρουσιάσει σημαντικά αποτελέσματα στη θεραπεία ανθεκτικού ή μη εξαιρεσίμου μελανώματος (Ai et al., 2020). Επιπλέον, αναστολείς του PD-L1, όπως το atezolizumab, καθώς και τα avelumab και durvalumab, έχουν εγκριθεί για συγκεκριμένες κακοήθειες (Massari et al., 2018).

Παρά την αποτελεσματικότητα των ICIs, η θεραπευτική ανταπόκριση δεν είναι καθολική. Η μειωμένη διήθηση των όγκων από CD8⁺ T κύτταρα, οι μεταλλάξεις στα μονοπάτια JAK1/2, η απώλεια σηματοδότησης της IFN- γ και οι διαταραχές του μικροβιώματος μπορούν να περιορίσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με anti-PD-1 παράγοντες (Vaddepally et al., 2020). Αν και ο συνδυασμός anti-CTLA-4 και anti-PD-1 έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η αυξημένη τοξικότητα εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό περιορισμό στην κλινική χρήση (Das et al., 2015).

Πέρα από τους καθιερωμένους στόχους CTLA-4 και PD-1/PD-L1, νεότερα σημεία ελέγχου, όπως τα TIGIT, VISTA, TIM-3 και LAG-3, μελετώνται ως πιθανές θεραπευτικές επιλογές. Τα μόρια αυτά συμμετέχουν στην αναστολή της λειτουργίας των T κυττάρων, των φυσικών κυττάρων φονέων (NK) και άλλων ανοσοκυττάρων, συμβάλλοντας στη δημιουργία ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος του όγκου (Borgeaud et al., 2023; Chauvin & Zarour, 2020; Gorvel & Olive, 2020; Wolf et al., 2020). Η αναστολή τους μπορεί να συμβάλει στην αποκατάσταση της αντικαρκινικής ανοσίας και αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας.

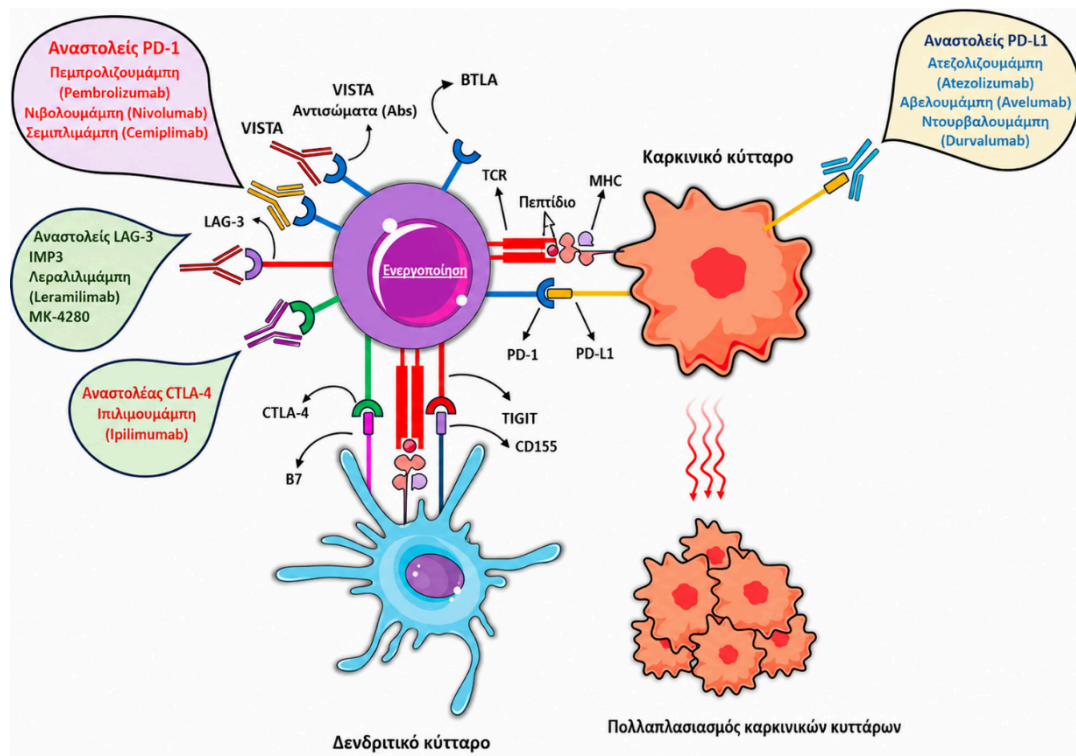
Ένζυμα όπως τα IDO1, IDO2 και TDO συμβάλλουν στην καταστολή της T-κυτταρικής ανοσιακής απόκρισης μέσω του μεταβολισμού της τρυπτοφάνης σε κυνουρενίνες, γεγονός που περιορίζει την κυτταροτοξική δράση των CD8⁺ T κυττάρων (Merlo et al., 2020). Η αναστολή αυτών των ενζύμων διερευνάται ως στρατηγική για την ενίσχυση της ανοσολογικής απάντησης έναντι του καρκίνου (Meireson et al., 2020).

Εκτός από τους αναστολείς σημείων ελέγχου, σημαντική μορφή ανοσοθεραπείας αποτελούν οι θεραπείες υιοθετικής κυτταρικής μεταφοράς, στις οποίες ανοσοκύτταρα του ασθενούς ενεργοποιούνται ή τροποποιούνται εκτός του σώματος και στη συνέχεια επανεισάγονται στον οργανισμό για την καταπολέμηση του καρκίνου. Στην κατηγορία αυτή

ανήκουν τα CAR-T κύτταρα, τα λεμφοκύτταρα που διηθούν τον όγκο (TILs) και οι γενετικά τροποποιημένες θεραπείες TCR (Fang et al., 2022).

Η θεραπεία με CAR-T κύτταρα έχει αλλάξει σημαντικά τη θεραπευτική προσέγγιση ορισμένων αιματολογικών κακοηθειών, ιδιαίτερα υποτύπων B-κυτταρικής λευχαιμίας. Η διαδικασία περιλαμβάνει τη συλλογή μονοπύρηνων κυττάρων περιφερικού αίματος από τον ασθενή, την ενεργοποίηση και γενετική τροποποίηση των T κυττάρων, και στη συνέχεια την επανέγχυσή τους στον οργανισμό (Vormittag et al., 2018). Τα τροποποιημένα CAR-T κύτταρα αναγνωρίζουν ειδικά αντιγόνα που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα, πολλαπλασιάζονται και ενεργοποιούν αντικαρκινική απόκριση, οδηγώντας στην καταστροφή των κυττάρων-στόχων μέσω μηχανισμών όπως η απόπτωση και η εξωκύττωση (Ruf et al., 2024). Ταυτόχρονα, απελευθερώνουν κυτταροκίνες, όπως IL-2, IL-6 και IFN-γ, οι οποίες προσελκύουν και ενεργοποιούν επιπλέον ανοσοκύτταρα, ενισχύοντας την καταστολή του όγκου (De Marco et al., 2023).

Παρότι η CAR-T θεραπεία έχει επιδείξει σημαντικά αποτελέσματα, κυρίως στις αιματολογικές κακοήθειες, η εφαρμογή της σε συμπαγείς όγκους παραμένει πιο δύσκολη. Οι συμπαγείς όγκοι χαρακτηρίζονται από δυσμενές μικροπεριβάλλον, περιορισμένη διήθηση T κυττάρων, ετερογένεια αντιγόνων και παρουσία εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, στοιχεία που δυσχεραίνουν τη δράση των CAR-T κυττάρων (Bot et al., 2015; Flugel et al., 2023). Η χαμηλή επιμονή των CAR-T κυττάρων και η εμφάνιση ανθεκτικών ή αντιγονοαρνητικών υποκλώνων μπορούν να οδηγήσουν σε υποτροπή της νόσου (Bouziana & Bouzianas, 2021). Νεότερες γενιές CAR-T κυττάρων αναπτύσσονται με στόχο τη βελτίωση της ειδικότητας, της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της θεραπείας (Tang et al., 2023a).



Εικόνα 1: Σχηματική απεικόνιση των κυριότερων ανοσολογικών σημείων ελέγχου (CTLA-4, PD-1/PD-L1, LAG-3, VISTA και TIGIT) και των αντίστοιχων αναστολέων τους, οι οποίοι ενισχύουν την ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων και την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση (Πηγή: Vatsavai et al., 2025).

2.3. Μηχανισμοί αντοχής του καρκίνου στην ανοσοθεραπεία

Παρότι οι αναστολείς των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors – ICIs) έχουν βελτιώσει σημαντικά τη μακροχρόνια επιβίωση ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), μελάνωμα, νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, καθώς και σε προχωρημένες μορφές καρκίνου της ουροδόχου κύστης, της κεφαλής και του τραχήλου, η συνολική ανταπόκριση στον γενικό πληθυσμό παραμένει περιορισμένη. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα αποδίδεται κυρίως στην εμφάνιση πρωτογενούς ή επίκτητης αντοχής, καθώς και στην ετερογένεια της θεραπευτικής ανταπόκρισης μεταξύ διαφορετικών εστιών του ίδιου όγκου στον ίδιο ασθενή.

Η αντοχή στην ανοσοθεραπεία μπορεί να προκύψει μέσω ενδογενών (intrinsic) και εξωγενών (extrinsic) μηχανισμών. Οι ενδογενείς μηχανισμοί περιλαμβάνουν μεταβολές στα μονοπάτια της αντικαρκινικής ανοσιακής απόκρισης, διαταραχές στις ενδοκυττάρειες οδούς σηματοδότησης και γενετικές ή μοριακές αλλαγές των καρκινικών κυττάρων, οι οποίες οδηγούν στη δημιουργία ενός ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος γύρω από τον όγκο.

Η μειωμένη ή πλήρης απώλεια έκφρασης των καρκινικών αντιγόνων περιορίζει την ανοσογονικότητα του όγκου και διευκολύνει τη διαφυγή του από την ανοσολογική επιτήρηση.

Γενετικές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τα μονοπάτια παρουσίασης αντιγόνων διαταράσσουν τη λειτουργία των μεταφορέων αντιγόνων, τη δομή του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC) και τους μηχανισμούς ανοσορρύθμισης, συμβάλλοντας στην ανάπτυξη αντοχής έναντι της ανοσοθεραπείας. Η ιντερφερόνη- γ (IFN- γ), η οποία παράγεται από τα T-λεμφοκύτταρα, ενεργοποιεί μέσω της οδού JAK2 την έκφραση των CXCL9, CXCL10 και των λεμφοκυττάρων CXCR3+, ενισχύοντας την αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση. Ωστόσο, η ίδια κυτταροκίνη μπορεί να αυξήσει την έκφραση του PD-L1 στα καρκινικά κύτταρα, επιτρέποντας την ανοσολογική διαφυγή τους. Επιπρόσθετα, μεταλλάξεις απώλειας λειτουργίας στα γονίδια JAK1/2 και STAT1 μειώνουν τη σηματοδότηση της IFN- γ , οδηγώντας σε ανάπτυξη αντοχής στην ανοσοθεραπεία. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν επίσης να εκκρίνουν άμεσα PD-L1, προκαλώντας απόπτωση των T-λεμφοκυττάρων και αυξάνοντας τη δραστηριότητα των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs), γεγονός που ευνοεί την ανάπτυξη του όγκου (Nagasaki et al., 2022).

Αντίστοιχα, διαταραχές σε σημαντικά ενδοκυττάρια μονοπάτια σηματοδότησης, όπως τα MAPK, PI3K/AKT και WNT/ β -catenin, μπορούν να επηρεάσουν την ευαισθησία των όγκων στις ανοσοθεραπευτικές παρεμβάσεις, μειώνοντας την αποτελεσματικότητά τους.

Οι εξωγενείς μηχανισμοί αντοχής περιλαμβάνουν την ανεπαρκή διήθηση του όγκου από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, την αντισταθμιστική αύξηση της έκφρασης εναλλακτικών σημείων ανοσολογικού ελέγχου, την παθολογική αγγειογένεση και την επιθηλιομεσεγχυματική μετάπτωση (epithelial–mesenchymal transition – EMT).

Το μικροπεριβάλλον του όγκου (Tumor Microenvironment – TME) διακρίνεται σε τρεις βασικούς τύπους: το φλεγμονώδες διηθημένο μικροπεριβάλλον (infiltrated-inflamed TME), στο οποίο τα T-λεμφοκύτταρα διηθούν το παρέγχυμα του όγκου και συνδέονται με καλύτερη ανταπόκριση στους αναστολείς σημείων ελέγχου· το μικροπεριβάλλον αποκλεισμένης διήθησης (infiltrated-excluded TME), όπου τα ανοσοκύτταρα παραμένουν στο στρώμα γύρω από τον όγκο χωρίς να εισέρχονται σε αυτόν· και το «ανοσολογικά έρημο» μικροπεριβάλλον (immune desert TME), το οποίο χαρακτηρίζεται από ελάχιστη παρουσία ανοσοκυττάρων. Οι δύο τελευταίοι τύποι έχουν συσχετισθεί με μειωμένη ανταπόκριση στην ανοσοθεραπεία.

Προσθέτως, αντιαγγειογενετικοί παράγοντες όπως ο VEGF αναστέλλουν τη δράση των κυτταροτοξικών CD8⁺ T λεμφοκυττάρων και ενισχύουν τη δραστηριότητα των ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs), των μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων (MDSCs) και την έκφραση μορίων ανοσολογικών σημείων ελέγχου (Alsaafeen et al., 2025).

Η επιθηλιομεσεγχυματική μετάπτωση (EMT), κατά την οποία τα επιθηλιακά κύτταρα αποκτούν χαρακτηριστικά μεσεγχυματικών κυττάρων με αυξημένη κινητικότητα και διηθητική ικανότητα, αποτελεί έναν ακόμη σημαντικό μηχανισμό αντοχής. Η EMT μειώνει την έκφραση συγκεκριμένων μορίων που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας έναντι του PD-L1, ενώ παράλληλα προάγει τη συγκέντρωση Tregs και την παραγωγή των κυτταροκινών IL-6 και IL-8, δημιουργώντας ένα έντονα ανοσοκατασταλτικό και νεοαγγειογενετικό μικροπεριβάλλον (Said & Ibrahim, 2023).

Εκτός από τους μοριακούς και κυτταρικούς μηχανισμούς, η αποτελεσματικότητα των ICIs επηρεάζεται και από συστηματικούς παράγοντες του ίδιου του οργανισμού, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα. Παρά τη σημαντική πρόοδο που έχει σημειωθεί στην αντιμετώπιση πολλών μορφών καρκίνου, η πολυπλοκότητα της ανοσιακής απόκρισης και η δυναμική ετερογένεια των όγκων εξακολουθούν να αποτελούν σημαντικές προκλήσεις για τη σύγχρονη ανοσοθεραπεία. Για την αντιμετώπιση των μηχανισμών αντοχής διερευνώνται ολοένα και περισσότερο συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως ο συνδυασμός των ICIs με ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία και θεραπείες υιοθετικής κυτταρικής μεταφοράς, όπως η θεραπεία με CAR-T κύτταρα.

2.4. Συνδυαστικές θεραπευτικές προσεγγίσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου

2.4.1. Συνδυασμός ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας

Οι πρώτες ενδείξεις ότι η ακτινοθεραπεία (Radiation Therapy – RT) μπορεί να ενισχύσει την αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση προήλθαν από κλινικές παρατηρήσεις, στις οποίες καταγράφηκε υποχώρηση μη ακτινοβολημένων όγκων μετά από τοπική ακτινοθεραπεία. Με την ανάπτυξη των αναστολέων των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors – ICIs), η δυνατότητα της ακτινοθεραπείας να ενεργοποιεί την αντικαρκινική ανοσία έχει προσελκύσει ιδιαίτερο

ερευνητικό ενδιαφέρον. Σήμερα, διάφοροι συνδυασμοί ακτινοθεραπείας και ανοσοθεραπείας διερευνώνται με στόχο τη βελτίωση της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας.

Η ακτινοθεραπεία μπορεί να ενισχύσει την αντικαρκινική ανοσία μέσω δύο βασικών μηχανισμών: της αύξησης της ανοσογονικότητας (antigenicity) και της ενίσχυσης της ανοσοενισχυτικής δράσης (adjuvanticity) (Demaria et al., 2005). Μέσω πολλαπλών μηχανισμών, τροποποιεί το μικροπεριβάλλον του όγκου (Tumor Microenvironment – TME) και αυξάνει την παρουσίαση καρκινικών αντιγόνων, επάγοντας την έκφραση του συμπλέγματος μείζονος ιστοσυμβατότητας τάξης I (MHC-I) (Liu et al., 2023).

Η ακτινοθεραπεία προκαλεί ανοσογόνο κυτταρικό θάνατο (Immunogenic Cell Death – ICD), κατά τον οποίο τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα (APCs) κατευθύνονται προς τα νεκρά καρκινικά κύτταρα μέσω μορίων όπως η Annexin A1, ενώ πρωτεΐνες όπως οι HSP70, HSP90 και HMGB1 προάγουν την πρόσληψη και παρουσίαση των αντιγόνων στα Τ-λεμφοκύτταρα (Yamazaki et al., 2020). Η απελευθέρωση της HMGB1 συνοδεύεται από μετακίνηση της καλρετικουλίνης στην κυτταρική μεμβράνη, σηματοδοτώντας τα καρκινικά κύτταρα προς καταστροφή από το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ακτινοθεραπεία μειώνει επίσης την έκφραση του μορίου CD47 («σήμα μη φαγοκυττάρωσης»), ενισχύοντας την ικανότητα των APCs να αναγνωρίζουν και να φαγοκυττάρωνουν τα καρκινικά κύτταρα (Yamazaki et al., 2020).

Οι δραστικές μορφές οξυγόνου (Reactive Oxygen Species – ROS) που παράγονται κατά την ακτινοθεραπεία τροποποιούν μακρομόρια των καρκινικών κυττάρων, αυξάνοντας την ανοσογονικότητά τους, ενώ παράλληλα προκαλούν άμεση κυτταρική καταστροφή. Ωστόσο, παρά την ενίσχυση της αντικαρκινικής ανοσίας, υπάρχουν ενδείξεις ότι η ακτινοθεραπεία μπορεί επίσης να δημιουργήσει ανοσοκατασταλτικό μικροπεριβάλλον (Demaria et al., 2015). Η εκτεταμένη ακτινοβολήση είναι δυνατόν να προκαλέσει βλάβη σε φυσιολογικά ανοσοκύτταρα, οδηγώντας σε αυξημένη έκφραση της activin A και του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF-β), οι οποίοι προσελκύουν ρυθμιστικά Τ λεμφοκύτταρα (Tregs) και περιορίζουν τη διήθηση των CD8+ Τ κυττάρων στον όγκο (Jarosz-Biej et al., 2019). Επιπρόσθετα, η υποξία, οι μεταβολές του στρώματος του όγκου, οι βλάβες στα αγγεία και η δράση κυταροκινών, μακροφάγων σχετιζόμενων με τον όγκο (TAMs) και ινοβλαστών σχετιζόμενων με τον καρκίνο (CAFs) συμβάλλουν στη δημιουργία ανοσοκατασταλτικού μικροπεριβάλλοντος (Dancea et al., 2009).

2.4.2. Συνδυασμός χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας

Η χημειοθεραπεία θεωρούνταν παραδοσιακά θεραπεία με άμεση κυτταροτοξική δράση. Ωστόσο, νεότερα δεδομένα δείχνουν ότι πολλά χημειοθεραπευτικά φάρμακα επηρεάζουν και το ανοσοποιητικό σύστημα, ενισχύοντας την αντικαρκινική ανοσία. Μελέτες που διερεύνησαν τον συνδυασμό χημειοθεραπείας και ανοσοθεραπείας κατέδειξαν ενισχυμένη ανταπόκριση, ιδιαίτερα σε θεραπείες με ανθρακυκλίνες, κυρίως σε πειραματικά μοντέλα με ακέραιο ανοσοποιητικό σύστημα (Sordo-Bahamonde et al., 2023).

Έρευνες έχουν αποδείξει ότι η κυτταροτοξική χημειοθεραπεία μπορεί να ενισχύσει την αντικαρκινική ανοσολογική απόκριση. Για τον λόγο αυτό, ο συνδυασμός ενός ή περισσότερων ανοσοθεραπευτικών παραγόντων με χημειοθεραπεία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες στρατηγικές που διερευνώνται σήμερα στις κλινικές μελέτες. Μεταξύ των φαρμάκων που μελετώνται περισσότερο σε αυτούς τους συνδυασμούς περιλαμβάνονται οι αλκυλιωτικοί παράγοντες (κυκλοφωσφαμίδη, καρβοπλατίνη, σισπλατίνη και δακαρβαζίνη) καθώς και οι αναστολείς της τουμουλίνης (Tsvetkova & Ivanova, 2022).

2.4.3. Συνδυασμός στοχευμένης θεραπείας και ανοσοθεραπείας

Η στόχευση γενετικών μεταλλάξεων που σχετίζονται με την καρκινογένεση μπορεί να προκαλέσει ισχυρότερη αντικαρκινική ανοσιακή απόκριση συγκριτικά με τη συμβατική χημειοθεραπεία. Μεταξύ των συνδυαστικών θεραπευτικών σχημάτων που βρίσκονται σε εξέλιξη, ιδιαίτερα αποτελεσματικοί φαίνεται να είναι οι συνδυασμοί ανοσοθεραπείας με αντιαγγειογενετικούς παράγοντες, οι οποίοι επηρεάζουν πολλαπλούς πληθυσμούς κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος.

Εγκεκριμένα θεραπευτικά σχήματα περιλαμβάνουν συνδυασμούς που στοχεύουν τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF) και άλλες πρωτεΐνες της αγγειογένεσης, όπως οι Axitinib, Cabozantinib, Lenvatinib και Bevacizumab (Ansari et al., 2022). Στο προχωρημένο μελάνωμα με μετάλλαξη BRAF εφαρμόζεται ο συνδυασμός vemurafenib (αναστολέας BRAF), cobimetinib (αναστολέας MEK) και atezolizumab (Morante et al., 2022). Επιπλέον, συνδυασμοί όπως axitinib–pembrolizumab, axitinib–avelumab και nivolumab–cabozantinib χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του προχωρημένου νεφροκυτταρικού καρκινώματος (Chen X. et al., 2024).

2.4.4. Συνδυασμός θεραπείας CAR-T και ανοσοθεραπείας

Η αυξημένη έκφραση του PD-1 μετά τη χορήγηση CAR-T κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργική εξάντληση των κυττάρων αυτών. Για τον λόγο αυτό, ο συνδυασμός CAR-T θεραπείας με αποκλεισμό του άξονα PD-1/PD-L1 έχει αποδειχθεί ότι ενισχύει συνεργιστικά την αντικαρκινική δράση. Τροποποιημένα CAR-T κύτταρα με έλλειψη έκφρασης του PD-1 εμφανίζουν αυξημένη αντικαρκινική αποτελεσματικότητα χωρίς σημαντική συστηματική τοξικότητα. Συνάμα, διερευνώνται και άλλοι ανοσοκατασταλτικοί μηχανισμοί, όπως η αναστολή του μονοπατιού TGF- β , η οποία αυξάνει τον αριθμό και τη λειτουργικότητα των CAR-T κυττάρων (Poorebrahim et al., 2021).

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας CAR-T μπορεί να ενισχυθεί μέσω λεμφοκαταστολής πριν από την έγχυση των κυττάρων, καθώς η προσέγγιση αυτή μειώνει τη δράση των Tregs και διευκολύνει την ενεργοποίηση των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων (APCs), αυξάνοντας τελικά τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα (Davies & Maher, 2021).

Η ανάπτυξη διπλών ή tandem CAR-T κυττάρων που στοχεύουν δύο διαφορετικά αντιγόνα αποτελεί μία πολλά υποσχόμενη στρατηγική για τη μείωση των υποτροπών και την υπερνίκηση της ανοσολογικής διαφυγής των όγκων (Nguyen et al., 2022).

2.4.5. Συνδυασμός CAR-T κυττάρων με ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες

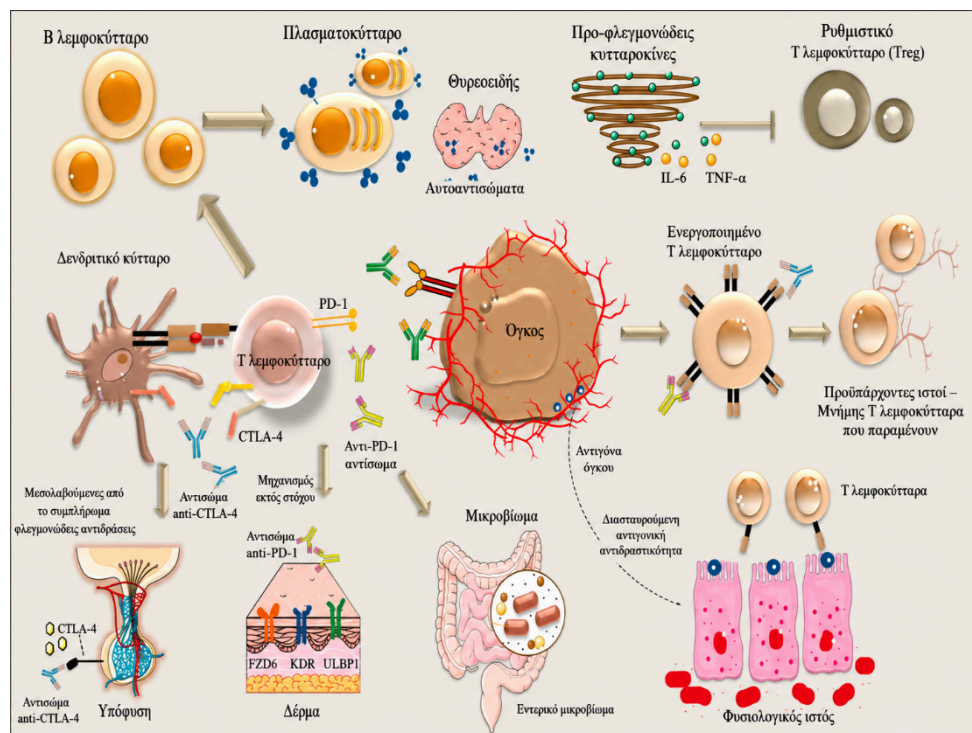
Η χορήγηση κυτταροκινών και συνδιεγερτικών μορίων σε συνδυασμό με τα CAR-T κύτταρα τέταρτης γενιάς (TRUCKs) αποτελεί μία καινοτόμο θεραπευτική προσέγγιση. Τα κύτταρα αυτά εκφράζουν την κυτταροκίνη IL-12, η οποία περιορίζει την ανοσοκατασταλτική δράση των Tregs και των μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων (MDSCs), ενισχύοντας την κυτταροτοξική δράση των CD8⁺ T λεμφοκυττάρων και των φυσικών κυττάρων φονέων (NK), καθώς και την ανοσιακή απόκριση τύπου Th1 έναντι των καρκινικών κυττάρων (Chmielewski & Abken, 2015).

2.4.6. Συνδυασμός αντικαρκινικών εμβολίων με ανοσοθεραπεία

Τα αντικαρκινικά εμβόλια ενεργοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα μέσω της παρουσίασης αντιγόνων και της ενεργοποίησης T λεμφοκυττάρων, τα οποία αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητά τους μπορεί να περιορίζεται από μηχανισμούς ανοσολογικής διαφυγής, ιδιαίτερα μέσα στο μικροπεριβάλλον

του όγκου (TME). Βασικός στόχος των αντικαρκινικών εμβολίων είναι η ενεργοποίηση των T κυττάρων έναντι των καρκινικών αντιγόνων, ιδιαίτερα σε όγκους με χαμηλή ανοσολογική διήθηση («ψυχροί όγκοι»), όπου οι αναστολές σημείων ελέγχου παρουσιάζουν μειωμένη αποτελεσματικότητα (Fan et al., 2023; Rezaei et al., 2022).

Για την ενίσχυση της ανοσολογικής απόκρισης, τα εμβόλια συνδυάζονται συχνά με ανοσοενισχυτικούς παράγοντες, όπως ο αγωνιστής TLR-3 poly-ICLC. Για παράδειγμα, ο συνδυασμός του poly-ICLC με το εμβόλιο NY-ESO-1 έχει συσχετισθεί με ισχυρότερη ανοσολογική απάντηση (Zhou et al., 2023). Αντίστοιχα, ο συνδυασμός της IL-2 με το αντιγόνο gp100 βελτίωσε σημαντικά την επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου συγκριτικά με τη χορήγηση μόνο της IL-2 (Choudhry et al., 2018). Σε μελέτη Φάσης I, ο συνδυασμός του δενδριτικού εμβολίου MART-1 με την πρωτεΐνη σύντηξης IMP321 (LAG-3Ig) ενίσχυσε την ενεργοποίηση των ειδικών CD8⁺ T λεμφοκυττάρων και μείωσε τον αριθμό των ρυθμιστικών T κυττάρων, παρουσιάζοντας ενθαρρυντικά αποτελέσματα ως προς τη βελτίωση της αποτελεσματικότητας των αντικαρκινικών εμβολίων (Zanotta et al., 2024).



Εικόνα 2: Μηχανισμοί ανάπτυξης ανοσοσχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία με αναστολείς ανοσολογικών σημείων ελέγχου (ICIs), μέσω υπερενεργοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και πρόκλησης φλεγμονής σε φυσιολογικούς ιστούς (Πηγή: Vatsavai et al., 2025).

2.5. Προκλήσεις στην ανοσοθεραπεία του καρκίνου

Η θεραπεία με αναστολείς σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος (immune checkpoint inhibitors – ICIs) αντιμετωπίζει σημαντικές προκλήσεις, κυρίως λόγω της εμφάνισης μεταλλάξεων αντοχής, οι οποίες έχουν εντοπιστεί σε βιοπτικά δείγματα ασθενών με μελάνωμα. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν συσχετιστεί με τη διάρκεια της θεραπείας και φαίνεται να επηρεάζουν τη μακροχρόνια ανταπόκριση. Η περαιτέρω διερεύνηση μέσω κλινικών μελετών, καθώς και η αξιοποίηση της τεχνητής νοημοσύνης και της μηχανικής μάθησης για την ανάλυση κλινικών και μεταφραστικών δεδομένων, μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση των θεραπευτικών αποφάσεων (You et al., 2022).

Η ψευδοπρόοδος αποτελεί ένα ιδιαίτερο φαινόμενο στην ανοσοθεραπεία και χαρακτηρίζεται από φαινομενική αύξηση του μεγέθους του όγκου, ενώ στην πραγματικότητα έχει ήδη ενεργοποιηθεί αντικαρκινική δράση, η οποία μπορεί να οδηγήσει αργότερα σε συρρίκνωση του όγκου. Δεδομένου ότι η πραγματική πρόοδος της νόσου και η καθυστερημένη ανταπόκριση στη θεραπεία μπορεί να εμφανίζονται παρόμοιες απεικονιστικά, η αναγνώριση κατάλληλων βιοδεικτών, όπως τα επίπεδα κυκλοφορούντος καρκινικού DNA (ctDNA), καθώς και η χρήση μη επεμβατικών βιοψιών για την αξιολόγηση των επιπέδων CD8+ και TIA1+, μπορούν να βοηθήσουν στη θεραπευτική διαχείριση (Ma et al., 2019).

Η υπερπροοδευτική νόσος (hyperprogressive disease – HPD) αποτελεί ένα ακόμη φαινόμενο που έχει παρατηρηθεί κατά τη θεραπεία με ICIs. Χαρακτηρίζεται από ταχεία επιτάχυνση της ανάπτυξης του όγκου και κλινική επιδείνωση μετά την έναρξη της ανοσοθεραπείας. Τα T-λεμφοκύτταρα παράγουν ιντερφερόνη-γ (IFN-γ), η οποία μπορεί να ενεργοποιήσει το μονοπάτι β-κατενίνης, συμβάλλοντας στην εμφάνιση συμπτωμάτων υπερπροοδευτικής νόσου σε ορισμένους ασθενείς (Li et al., 2023).

Η θεραπεία με CAR-T κύτταρα, όταν στοχεύει ένα μόνο αντιγόνο, μπορεί να επηρεαστεί από την απώλεια έκφρασης του αντιγόνου-στόχου ή από την ετερογένεια των καρκινικών αντιγόνων, οδηγώντας σε υποτροπιάζον ή ανθεκτικό πολλαπλό μυέλωμα. Η χρήση διπλών ή tandem CAR κατασκευών φαίνεται να μειώνει τα ποσοστά υποτροπής, ενώ η θεραπεία CD19/CD22 CAR-T έχει δείξει αποτελεσματικότητα σε ενήλικες ασθενείς με λέμφωμα Β κυττάρων (Klampatsa, 2024). Τα διειδικά αντισώματα ενισχύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των καρκινικών κυττάρων και των CAR-T κυττάρων, προάγοντας την κυτταροτοξική δράση (Klampatsa, 2024).

Σε αντίθεση με τις αιματολογικές κακοήθειες, οι συμπαγείς όγκοι χαρακτηρίζονται από υψηλή κυτταρική πυκνότητα και χαμηλότερη αγγείωση, γεγονός που περιορίζει τη διείσδυση και τη δράση των CAR-T κυττάρων. Το μικροπεριβάλλον του όγκου (tumor microenvironment – TME) είναι συχνά ανοσοκατασταλτικό, λόγω της παρουσίας μακροφάγων σχετιζόμενων με τον όγκο (TAMs), ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs) και μυελοειδών κατασταλτικών κυττάρων (MDSCs). Τα κύτταρα αυτά αυξάνουν την παραγωγή κυτταροκινών και χημειοκινών που ευνοούν την ανάπτυξη του όγκου, ενώ η αυξημένη έκφραση μορίων ανοσολογικών σημείων ελέγχου περιορίζει την αντικαρκινική ανοσία. Υπό αυτές τις συνθήκες, οι συνδυαστικές θεραπείες, όπως ο συνδυασμός αναστολέων PD-1 με CAR-T θεραπευτικά σχήματα, φαίνεται ότι μπορούν να ενισχύσουν τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα των CAR-T κυττάρων (Luo and Zhang, 2024).

Επιπρόσθετα, σοβαρές τοξικότητες, όπως το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (cytokine release syndrome – CRS) και το σύνδρομο νευροτοξικότητας που σχετίζεται με ανοσοδραστικά κύτταρα (immune effector cell-associated neurotoxicity syndrome – ICANS), αποτελούν σημαντικά εμπόδια για την καθιέρωση της CAR-T θεραπείας ως θεραπείας πρώτης γραμμής. Στο CRS, τα ανοσοκύτταρα παράγουν και απελευθερώνουν υπερβολικές ποσότητες κυτταροκινών, προκαλώντας έντονη φλεγμονώδη αντίδραση και ιστική βλάβη. Η συστηματική φλεγμονή που προκαλείται από το CRS μπορεί να διαταράξει τη λειτουργία του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, οδηγώντας σε άμεσες νευροτοξικές επιδράσεις. Διάφοροι θεραπευτικοί παράγοντες έχουν μελετηθεί για την αντιμετώπιση του CRS και του ICANS, ενώ ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, anakinra, έχει δείξει ενθαρρυντικά αποτελέσματα στη θεραπευτική τους διαχείριση.

Κεφάλαιο 3: Ποιότητα ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία

3.1 Η έννοια της ποιότητας ζωής

Η έννοια της ποιότητας ζωής (Quality of Life, QoL) αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα αντικείμενα μελέτης στις επιστήμες υγείας, στις κοινωνικές επιστήμες και στη δημόσια πολιτική. Το ενδιαφέρον για την αξιολόγησή της έχει αυξηθεί σημαντικά τις τελευταίες δεκαετίες, καθώς η εκτίμηση της υγείας και της ευημερίας δεν περιορίζεται πλέον αποκλειστικά στη διάγνωση και την επιβίωση, αλλά επεκτείνεται στην καθημερινή λειτουργικότητα, την ψυχοκοινωνική κατάσταση και την προσωπική αντίληψη του ατόμου για τη ζωή του (Yfantopoulos, 2001a· Haraldstad et al., 2019).

Παρά τη συχνή χρήση του όρου στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν υπάρχει ένας καθολικά αποδεκτός ορισμός της ποιότητας ζωής. Η πολυδιάστατη φύση της επιτρέπει την ερμηνεία της από διαφορετικές επιστημονικές προσεγγίσεις. Οι επαγγελματίες υγείας εστιάζουν κυρίως στη σωματική λειτουργικότητα και στην επίδραση της νόσου στην καθημερινότητα, ενώ οι ψυχολόγοι και οι κοινωνικοί επιστήμονες αποδίδουν μεγαλύτερη σημασία στη συναισθηματική κατάσταση, στις διαπροσωπικές σχέσεις, στην κοινωνική συμμετοχή και στην προσωπική ικανοποίηση από τη ζωή (Υφαντόπουλος, 2003).

Οι όροι «ποιότητα ζωής», «ευημερία» (well-being) και «καλή ζωή» (good life) χρησιμοποιούνται συχνά με παρόμοιο περιεχόμενο, χωρίς όμως να ταυτίζονται πλήρως. Η ποιότητα ζωής θεωρείται μια σύνθετη έννοια που περιλαμβάνει αντικειμενικές διαστάσεις, όπως οι συνθήκες διαβίωσης και η πρόσβαση σε υπηρεσίες, αλλά και υποκειμενικές διαστάσεις, όπως η προσωπική αξιολόγηση της ζωής και η αίσθηση ευτυχίας ή ικανοποίησης (Bowling, 1997; Karimi & Brazier, 2016).

Οι πρώτες θεωρητικές προσεγγίσεις συνέδεσαν την ποιότητα ζωής με διαφορετικούς παράγοντες. Ο Freud υποστήριξε ότι η ευτυχία προκύπτει κυρίως μέσα από τις ανθρώπινες σχέσεις, ενώ ο McCall (1975) θεώρησε ότι η ποιότητα ζωής εξαρτάται από τις κοινωνικές προϋποθέσεις που επιτρέπουν στα άτομα να επιτυγχάνουν τους προσωπικούς τους στόχους και να ικανοποιούν τις ανάγκες τους. Σύμφωνα με αυτή την προσέγγιση, η πρόσβαση σε βασικούς οικονομικούς και κοινωνικούς πόρους αποτελεί θεμελιώδη προϋπόθεση για την ευημερία των πολιτών.

Οι νεότερες θεωρήσεις αντιμετωπίζουν την ποιότητα ζωής ως μια ολιστική έννοια που περιλαμβάνει τη σωματική υγεία, την ψυχική ισορροπία, την κοινωνική λειτουργικότητα και την ικανότητα του ατόμου να ανταποκρίνεται στις απαιτήσεις της καθημερινής ζωής. Η έννοια αυτή διαφοροποιείται από το επίπεδο διαβίωσης, το οποίο αναφέρεται κυρίως στις υλικές συνθήκες και στους οικονομικούς δείκτες. Αντίθετα, η ποιότητα ζωής εκφράζει τη συνολική εμπειρία ζωής και την προσωπική αξιολόγηση της ευημερίας, ανεξάρτητα από το οικονομικό επίπεδο (Bowling, 1997).

Ιδιαίτερα σημαντικός θεωρείται ο ορισμός που διατύπωσε ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHOQOL Group, 1995), σύμφωνα με τον οποίο η ποιότητα ζωής αναφέρεται στην αντίληψη που έχει το ίδιο το άτομο για τη θέση του στη ζωή, μέσα στο πολιτισμικό και κοινωνικό πλαίσιο όπου ζει, σε σχέση με τους προσωπικούς του στόχους, τις προσδοκίες, τις αξίες και τις ανησυχίες του. Ο συγκεκριμένος ορισμός αναδεικνύει τον υποκειμενικό χαρακτήρα της ποιότητας ζωής, αναγνωρίζοντας ότι δύο άτομα με παρόμοια αντικειμενικά χαρακτηριστικά ενδέχεται να αξιολογούν διαφορετικά την προσωπική τους ευημερία.

Αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η ποιότητα ζωής επηρεάζεται από ένα ευρύ φάσμα παραγόντων, όπως η υγεία, η εργασία, η εκπαίδευση, η οικονομική ασφάλεια, οι οικογενειακές σχέσεις, η κοινωνική υποστήριξη και οι ευκαιρίες συμμετοχής στην κοινωνική ζωή (Αλουμανής, 2002). Συνεπώς, η αξιολόγησή της προϋποθέτει τη συνεκτίμηση τόσο αντικειμενικών δεικτών όσο και της προσωπικής αντίληψης του ατόμου σχετικά με τον βαθμό ικανοποίησης από τη ζωή του (Zautra & Goodhart, 1979; Baker & Intagliata, 1982).

Η σύγχρονη επιστημονική προσέγγιση συγκλίνει στην άποψη ότι η ποιότητα ζωής αποτελεί ένα δυναμικό και πολυπαραγοντικό κατασκεύασμα, το οποίο μεταβάλλεται ανάλογα με την ηλικία, την κατάσταση της υγείας, το κοινωνικό και πολιτισμικό περιβάλλον και τις προσωπικές αξίες κάθε ανθρώπου. Για τον λόγο αυτό, δεν μπορεί να περιγραφεί αποκλειστικά με αντικειμενικούς δείκτες ή μόνο με υποκειμενικές αξιολογήσεις, αλλά απαιτείται ο συνδυασμός και των δύο προσεγγίσεων ώστε να αποτυπωθεί ολοκληρωμένα η συνολική ευημερία του ατόμου (Yfantopoulos, 2001c; Haraldstad et al., 2019; Karimi & Brazier, 2016).

Η πολυδιάστατη αυτή θεώρηση έχει υιοθετηθεί ευρέως στη σύγχρονη έρευνα, ιδιαίτερα στον χώρο της υγείας, όπου η ποιότητα ζωής χρησιμοποιείται ως βασικός δείκτης αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων και της συνολικής φροντίδας των ασθενών (WHOQOL Group, 1995; Haraldstad et al., 2019).

3.2 Παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών

Η ποιότητα ζωής (Quality of Life – QoL) αποτελεί σήμερα έναν από τους σημαντικότερους δείκτες αξιολόγησης στην ογκολογία, καθώς αντικατοπτρίζει όχι μόνο τη σωματική κατάσταση των ασθενών, αλλά και την ψυχολογική, κοινωνική και λειτουργική τους ευημερία. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στη διάγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου έχει αυξήσει σημαντικά τα ποσοστά επιβίωσης, καθιστώντας την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής αναπόσπαστο μέρος της ολοκληρωμένης ογκολογικής φροντίδας. Η ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών επηρεάζεται από ένα σύνθετο πλέγμα παραγόντων που σχετίζονται με τη νόσο, τη θεραπεία, την ψυχολογική κατάσταση, το κοινωνικό περιβάλλον και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του ατόμου.

Ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής είναι η σωματική επιβάρυνση που προκαλούν τόσο ο καρκίνος όσο και οι θεραπευτικές παρεμβάσεις. Συμπτώματα όπως ο πόνος, η κόπωση, η ναυτία, η δύσπνοια, οι διαταραχές του ύπνου και η απώλεια της όρεξης μπορούν να περιορίσουν σημαντικά τη λειτουργικότητα του ασθενούς και να μειώσουν τη συνολική του ευεξία. Ιδιαίτερα η σχετιζόμενη με τον καρκίνο κόπωση αποτελεί ένα από τα συχνότερα και περισσότερο επιβαρυντικά συμπτώματα, καθώς μπορεί να επιμένει ακόμη και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας, επηρεάζοντας τη σωματική, συναισθηματική και γνωστική λειτουργία του ασθενούς (Bower, 2014). Οι θεραπευτικές μέθοδοι, όπως η χημειοθεραπεία, η ακτινοθεραπεία, η χειρουργική επέμβαση, η ανοσοθεραπεία και οι στοχευμένες θεραπείες, ενδέχεται να προκαλέσουν βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες, οι οποίες επηρεάζουν αρνητικά τη λειτουργική ανεξαρτησία και, κατ' επέκταση, την ποιότητα ζωής των ασθενών (Miller et al., 2022).

Εξίσου καθοριστικό ρόλο διαδραματίζουν οι ψυχολογικοί παράγοντες. Η διάγνωση του καρκίνου συνοδεύεται συχνά από έντονα συναισθήματα άγχους, κατάθλιψης, φόβου υποτροπής, αβεβαιότητας για το μέλλον και γενικότερης ψυχολογικής επιβάρυνσης. Ασθενείς που εμφανίζουν υψηλά επίπεδα ψυχικής δυσφορίας παρουσιάζουν συνήθως χαμηλότερη ποιότητα ζωής, μειωμένη συμμόρφωση στις θεραπευτικές οδηγίες και δυσμενέστερη συνολική έκβαση της νόσου. Χαρακτηριστικά όπως η ψυχική ανθεκτικότητα, η αισιοδοξία και οι αποτελεσματικοί μηχανισμοί αντιμετώπισης έχουν συσχετισθεί με καλύτερη ψυχολογική προσαρμογή και υψηλότερη ποιότητα ζωής (Faller et al., 2017).

Η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί επίσης βασικό προσδιοριστικό παράγοντα της ποιότητας ζωής. Η στήριξη από την οικογένεια, το φιλικό περιβάλλον, τους επαγγελματίες υγείας και τις ομάδες υποστήριξης συμβάλλει στη συναισθηματική σταθερότητα του ασθενούς, περιορίζει το αίσθημα απομόνωσης και διευκολύνει την προσαρμογή στις απαιτήσεις της νόσου. Η ύπαρξη ενός ισχυρού κοινωνικού δικτύου έχει συνδεθεί με καλύτερη ψυχική υγεία, μεγαλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία και αυξημένη ικανοποίηση από τις παρεχόμενες υπηρεσίες υγείας (WHOQOL Group, 1995). Αντίθετα, η κοινωνική απομόνωση και η ανεπαρκής επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας μπορούν να επηρεάσουν δυσμενώς τη συναισθηματική κατάσταση και τη συνολική ποιότητα ζωής.

Η κοινωνικοοικονομική κατάσταση επηρεάζει επίσης σημαντικά την ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών. Η οικονομική επιβάρυνση που συνεπάγεται η θεραπεία, η απώλεια εισοδήματος, η ανεργία και οι δυσκολίες πρόσβασης στις υπηρεσίες υγείας αποτελούν παράγοντες που αυξάνουν το ψυχολογικό στρες και περιορίζουν την πρόσβαση σε υπηρεσίες υποστηρικτικής φροντίδας. Άτομα με χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο ή περιορισμένη εγγραμματοσύνη σε θέματα υγείας ενδέχεται να δυσκολεύονται περισσότερο στην κατανόηση των θεραπευτικών επιλογών και στη διαχείριση των προκλήσεων που συνοδεύουν τη νόσο (National Cancer Institute, 2023).

Δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά, όπως η ηλικία, το φύλο, ο τύπος του καρκίνου, το στάδιο της νόσου, η παρουσία συνοδών νοσημάτων και η ανταπόκριση στη θεραπεία, επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό τον τρόπο με τον οποίο οι ασθενείς αντιλαμβάνονται την ποιότητα της ζωής τους. Οι νεότεροι ασθενείς συχνά βιώνουν μεγαλύτερη αναστάτωση στους οικογενειακούς και επαγγελματικούς τους ρόλους, ενώ οι ηλικιωμένοι αντιμετωπίζουν επιπρόσθετες δυσκολίες που σχετίζονται με την ευπάθεια της τρίτης ηλικίας και τη συνύπαρξη χρόνιων νοσημάτων (Cella & Stone, 2015).

Σημαντική επίδραση ασκούν και παράγοντες που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή, η σωματική άσκηση, η διακοπή του καπνίσματος και η ποιότητα του ύπνου. Η φυσική δραστηριότητα και η υιοθέτηση υγιεινών διατροφικών συνηθειών συμβάλλουν στη βελτίωση της φυσικής λειτουργικότητας, στη μείωση της κόπωσης και στην ενίσχυση της ψυχικής ευεξίας τόσο κατά τη διάρκεια όσο και μετά την ολοκλήρωση της αντικαρκινικής θεραπείας (Campbell et al., 2019).

Η ποιότητα ζωής των ογκολογικών ασθενών αποτελεί μία πολυδιάστατη έννοια, η οποία διαμορφώνεται από την αλληλεπίδραση πολλών βιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών

και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η υιοθέτηση μιας ολιστικής και ασθενοκεντρικής προσέγγισης, που συνδυάζει την αποτελεσματική διαχείριση των συμπτωμάτων, την ψυχολογική υποστήριξη, την κοινωνική φροντίδα και την προώθηση υγιεινών συμπεριφορών, είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής και των μακροπρόθεσμων θεραπευτικών αποτελεσμάτων των ατόμων που ζουν με καρκίνο.

3.3 Ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας

Η εισαγωγή της ανοσοθεραπείας έχει μεταβάλει ουσιαστικά το θεραπευτικό τοπίο πολλών μορφών καρκίνου, προσφέροντας βελτιωμένα ποσοστά επιβίωσης και παρατεταμένες θεραπευτικές αποκρίσεις σε ασθενείς με προχωρημένες κακοήθειες. Σε αντίθεση με τις συμβατικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η χημειοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία δρα ενισχύοντας ή αποκαθιστώντας την ανοσολογική απόκριση του οργανισμού έναντι των καρκινικών κυττάρων. Καθώς η επιβίωση των ασθενών βελτιώνεται, η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (Quality of Life – QoL) αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία, αποτελώντας βασικό δείκτη της σύγχρονης ογκολογικής φροντίδας.

Η ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας επηρεάζεται τόσο από τα θεραπευτικά οφέλη όσο και από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία. Πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση της σωματικής και ψυχολογικής τους κατάστασης, ως αποτέλεσμα του καλύτερου ελέγχου της νόσου, της μείωσης των συμπτωμάτων και της παράτασης της επιβίωσης. Μελέτες έχουν δείξει ότι η αποτελεσματική ανοσοθεραπεία μπορεί να διατηρήσει ή και να βελτιώσει την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality of Life – HRQoL), ιδιαίτερα σε ασθενείς που εμφανίζουν μακροχρόνια ανταπόκριση στη θεραπεία (Brahmer et al., 2015). Η πιθανότητα παρατεταμένης ύφεσης και η μείωση του φορτίου της νόσου συμβάλλουν στην ενίσχυση της αισιοδοξίας, της ψυχικής ανθεκτικότητας και της συνολικής ικανοποίησης από τη ζωή.

Παρά τα σημαντικά αυτά οφέλη, η ανοσοθεραπεία συνοδεύεται από ένα ιδιαίτερο φάσμα ανοσολογικά σχετιζόμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (immune-related adverse events – irAEs), οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την καθημερινή λειτουργικότητα και την ευημερία των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες προκύπτουν επειδή οι αναστολές των σημείων ελέγχου του ανοσοποιητικού συστήματος ενεργοποιούν την ανοσολογική απόκριση όχι μόνο έναντι των καρκινικών κυττάρων αλλά, σε ορισμένες περιπτώσεις, και έναντι φυσιολογικών ιστών. Οι συχνότερες επιπλοκές περιλαμβάνουν

κόπωση, δερματικό εξάνθημα, κνησμό, διάρροια, δυσλειτουργίες του θυρεοειδούς, πνευμονίτιδα, ηπατίτιδα και ενδοκρινοπάθειες (Postow et al., 2018). Ιδιαίτερα η κόπωση αποτελεί ένα από τα πιο συχνά και επιβαρυντικά συμπτώματα, επηρεάζοντας αρνητικά τη σωματική δραστηριότητα, την επαγγελματική απόδοση, την κοινωνική συμμετοχή και τη συναισθηματική υγεία.

Η ψυχολογική διάσταση της ποιότητας ζωής έχει επίσης καθοριστική σημασία κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας. Παρότι πολλοί ασθενείς αισθάνονται ελπίδα λόγω των καινοτόμων θεραπευτικών δυνατοτήτων που προσφέρει η ανοσοθεραπεία, η αβεβαιότητα σχετικά με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, την πιθανότητα εξέλιξης της νόσου και την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών μπορεί να προκαλέσει άγχος, φόβο και συναισθηματική επιβάρυνση. Η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης, η αποτελεσματική επικοινωνία με τους επαγγελματίες υγείας και η επαρκής ενημέρωση των ασθενών συμβάλλουν στη μείωση της αβεβαιότητας και στη βελτίωση της προσαρμογής στη θεραπεία (Faller et al., 2017). Οι ασθενείς που λαμβάνουν ολοκληρωμένη ενημέρωση σχετικά με τα αναμενόμενα οφέλη και τις πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίζουν υψηλότερη ικανοποίηση από τη θεραπεία και καλύτερη ποιότητα ζωής.

Οι κοινωνικοί παράγοντες διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαμόρφωση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία. Η υποστήριξη από την οικογένεια, το κοινωνικό περιβάλλον, τους επαγγελματίες υγείας και τις ομάδες υποστήριξης διευκολύνει την αντιμετώπιση των απαιτήσεων της θεραπείας, ενισχύει τη συναισθηματική σταθερότητα και βελτιώνει τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή. Η κοινωνική απομόνωση και οι οικονομικές δυσκολίες που σχετίζονται με τη θεραπεία μπορεί να επιβαρύνουν σημαντικά την ψυχολογική κατάσταση και τη συνολική αντίληψη των ασθενών για την ποιότητα ζωής τους (National Cancer Institute, 2023).

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής κατά την ανοσοθεραπεία πραγματοποιείται συνήθως με τη χρήση έγκυρων και αξιόπιστων εργαλείων αυτοαναφοράς των ασθενών (Patient-Reported Outcome Measures – PROMs), όπως τα ερωτηματολόγια EORTC QLQ-C30, FACT-G, EQ-5D και PROMIS. Τα εργαλεία αυτά αξιολογούν πολλαπλές διαστάσεις της υγείας, όπως τη σωματική, συναισθηματική, κοινωνική και λειτουργική κατάσταση των ασθενών, παρέχοντας μια ολοκληρωμένη εικόνα της επίδρασης της θεραπείας πέρα από τους παραδοσιακούς δείκτες, όπως η συνολική επιβίωση ή η ανταπόκριση του όγκου στη θεραπεία (Basch et al., 2017).

Η ποιότητα ζωής κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας αποτελεί μια πολυδιάστατη έννοια, η οποία επηρεάζεται από την αποτελεσματικότητα της θεραπείας, τις ανοσολογικά σχετιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες, την ψυχολογική προσαρμογή και την κοινωνική υποστήριξη του ασθενούς. Η συστηματική παρακολούθηση της ποιότητας ζωής μέσω κατάλληλων εργαλείων αξιολόγησης είναι απαραίτητη για τη βελτιστοποίηση της φροντίδας, την έγκαιρη αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τη διασφάλιση ότι τα κλινικά οφέλη της ανοσοθεραπείας μεταφράζονται σε ουσιαστική βελτίωση της καθημερινότητας και της συνολικής ευημερίας των ασθενών.

3.4 Εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής

Παρότι η επιβίωση αποτελεί τον σημαντικότερο θεραπευτικό στόχο στην ογκολογία, η επίδραση της θεραπείας στην ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (Health-Related Quality of Life – HRQL) αποτελεί εξίσου σημαντική παράμετρο κατά την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των θεραπευτικών παρεμβάσεων (Basch et al., 2015). Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία εμφανίζουν ένα ιδιαίτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών, το οποίο διαφοροποιείται από εκείνο των συμβατικών αντικαρκινικών θεραπειών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος (immune-related adverse events – irAEs) μπορεί να κυμαίνονται από ήπιες δερματολογικές και ενδοκρινικές διαταραχές έως σοβαρότερες επιπλοκές, όπως κολίτιδα, πνευμονίτιδα και ηπατίτιδα (Postow et al., 2018). Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, σε συνδυασμό με τη δυνατότητα μακροχρόνιου ελέγχου της νόσου που προσφέρει η ανοσοθεραπεία, επηρεάζουν ουσιαστικά τη συνολική ευεξία, τη λειτουργικότητα και την καθημερινότητα των ασθενών, με τρόπο που διαφέρει σημαντικά από την εμπειρία των ασθενών που λαμβάνουν συμβατικές συστηματικές θεραπείες (Cella et al., 2019; Reck et al., 2018).

Για την ολοκληρωμένη αξιολόγηση αυτών των πολυδιάστατων επιδράσεων έχουν αναπτυχθεί και χρησιμοποιούνται διεθνώς διάφορα έγκυρα εργαλεία αυτοαναφοράς των ασθενών (Patient-Reported Outcome – PRO instruments). Τα εργαλεία αυτά επιτρέπουν την άμεση καταγραφή της εμπειρίας των ασθενών σχετικά με την κατάσταση της υγείας τους, χωρίς τη διαμεσολάβηση του επαγγελματία υγείας, προσφέροντας πολύτιμες πληροφορίες για τη σωματική, ψυχολογική και κοινωνική τους λειτουργικότητα. Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα εργαλεία στις μελέτες που αφορούν την ανοσοθεραπεία είναι το

Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) (Cella et al., 1993), το MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) (Cleeland et al., 2000), το Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) (Cella et al., 2010), το European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire (EORTC QLQ-C30) (Aaronson et al., 1993) και το EuroQol 5-Dimension (EQ-5D) (EuroQol Group, 1990).

Τα εργαλεία αυτά αξιολογούν πολλαπλές διαστάσεις της ποιότητας ζωής, όπως τη σωματική κατάσταση, τη συναισθηματική και ψυχική υγεία, την κοινωνική λειτουργικότητα, τα συμπτώματα της νόσου, καθώς και τον βαθμό στον οποίο αυτά επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών. Με τον τρόπο αυτό καθίσταται δυνατή μια ολοκληρωμένη εκτίμηση της επίδρασης της ανοσοθεραπείας πέρα από τα παραδοσιακά κλινικά καταληκτικά σημεία, όπως η συνολική επιβίωση ή η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (Basch et al., 2015; Dueck et al., 2015).

Συγκεκριμένα, το FACT αποτελεί ένα από τα πλέον διαδεδομένα ερωτηματολόγια αξιολόγησης της ποιότητας ζωής σε ογκολογικούς ασθενείς. Εξετάζει τέσσερις βασικές διαστάσεις, οι οποίες περιλαμβάνουν τη σωματική ευεξία, την κοινωνική και οικογενειακή υποστήριξη, τη συναισθηματική κατάσταση και τη λειτουργική ικανότητα του ασθενούς. Επιπλέον, διαθέτει εξειδικευμένες υποκλίμακες για διαφορετικούς τύπους καρκίνου, όπως το FACT-L για τον καρκίνο του πνεύμονα (Cella et al., 1993).

Το MD Anderson Symptom Inventory (MDASI) χρησιμοποιείται κυρίως για την αξιολόγηση της έντασης των συμπτωμάτων και της επίδρασής τους στην καθημερινή ζωή των ασθενών. Περιλαμβάνει την εκτίμηση συμπτωμάτων όπως ο πόνος, η κόπωση, η ναυτία και η δύσπνοια, καθώς και τον βαθμό στον οποίο τα συμπτώματα αυτά επηρεάζουν τη διάθεση, την εργασία, τις κοινωνικές σχέσεις και την απόλαυση της ζωής (Cleeland et al., 2000).

Το Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) αποτελεί ένα σύγχρονο σύστημα αξιολόγησης που χρησιμοποιείται τόσο στον γενικό πληθυσμό όσο και σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου. Αξιολογεί τη σωματική υγεία (πόνος, κόπωση και φυσική λειτουργικότητα), την ψυχική υγεία (άγχος και κατάθλιψη) και την κοινωνική συμμετοχή των ασθενών (Cella et al., 2010).

Ένα από τα πιο διαδεδομένα εργαλεία στην ογκολογική έρευνα είναι το EORTC QLQ-C30, το οποίο αναπτύχθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου. Το ερωτηματολόγιο αυτό αξιολογεί τη συνολική κατάσταση υγείας και

ποιότητας ζωής, καθώς και πέντε βασικούς λειτουργικούς τομείς: τη σωματική, τη συναισθηματική, τη γνωστική, την κοινωνική και τη λειτουργικότητα που σχετίζεται με τους καθημερινούς ρόλους του ασθενούς. Περιλαμβάνει ειδικές κλίμακες για την αξιολόγηση συχνών συμπτωμάτων, όπως η κόπωση, η ναυτία, ο πόνος και άλλα προβλήματα που σχετίζονται με τη νόσο και τη θεραπεία (Aronson et al., 1993).

Το EuroQol 5-Dimension (EQ-5D) αποτελεί ένα γενικό εργαλείο μέτρησης της κατάστασης της υγείας, το οποίο χρησιμοποιείται τόσο στην κλινική πράξη όσο και στις οικονομικές αξιολογήσεις των υπηρεσιών υγείας. Αξιολογεί πέντε βασικές διαστάσεις της υγείας, οι οποίες περιλαμβάνουν την κινητικότητα, την αυτοεξυπηρέτηση, τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες, τον πόνο ή τη δυσφορία και το άγχος ή την κατάθλιψη. Επιπλέον, περιλαμβάνει μία οπτική αναλογική κλίμακα (Visual Analogue Scale – VAS), μέσω της οποίας οι ίδιοι οι ασθενείς εκτιμούν τη συνολική κατάσταση της υγείας τους (EuroQol Group EuroQol, 1990).

Η χρήση των παραπάνω εργαλείων επιτρέπει στους ερευνητές και στους επαγγελματίες υγείας να αξιολογούν με συστηματικό και αξιόπιστο τρόπο την επίδραση της ανοσοθεραπείας στην καθημερινή ζωή των ασθενών. Η καταγραφή της εμπειρίας των ίδιων των ασθενών συμβάλλει στη λήψη περισσότερο εξατομικευμένων θεραπευτικών αποφάσεων, στη βελτίωση της υποστηρικτικής φροντίδας και στη συνολική αναβάθμιση της ποιότητας των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας. Για τον λόγο αυτό, τα εργαλεία αξιολόγησης της ποιότητας ζωής αποτελούν πλέον αναπόσπαστο μέρος τόσο των σύγχρονων κλινικών δοκιμών όσο και της καθημερινής ογκολογικής πρακτικής (Basch et al., 2015; Dueck et al., 2015).

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4: Μεθοδολογία της έρευνας

4.1. Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Σκοπός της έρευνας της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία σε ιδιωτικές δομές υγείας της Ελλάδας, καθώς και η διερεύνηση της επίδρασης δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών και κλινικών παραγόντων στις διαστάσεις της λειτουργικότητας, των συμπτωμάτων και της συνολικής αντίληψης της υγείας και της ποιότητας ζωής τους, όπως αυτές αποτυπώνονται μέσω του ερωτηματολογίου EORTC QLQ-C30.

Ερευνητικά ερωτήματα

Τα βασικά ερευνητικά ερωτήματα της μελέτης ήταν:

1. Ποιο είναι το επίπεδο της συνολικής ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία σε ιδιωτικές δομές υγείας της Ελλάδας;
2. Πώς διαμορφώνονται οι επιμέρους διαστάσεις της ποιότητας ζωής (σωματική, λειτουργική, συναισθηματική, γνωστική και κοινωνική λειτουργικότητα), καθώς και η ένταση των συμπτωμάτων στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία;
3. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ δημογραφικών και κοινωνικοοικονομικών χαρακτηριστικών των ασθενών και της ποιότητας ζωής τους κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας;
4. Ποια είναι η επίδραση κλινικών παραγόντων (είδος ανοσοθεραπείας, ύπαρξη μετάστασης, προηγούμενη χειρουργική επέμβαση, συννοσηρότητες) στη συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών;

4.2. Υλικό & Μέθοδοι

Πραγματοποιήθηκε συγχρονική μελέτη παρατήρησης (cross-sectional/observational study) σε 150 ογκολογικούς ασθενείς που υποβάλλονταν σε ανοσοθεραπεία σε ιδιωτική δομή

υγείας της Ελλάδας, το διάστημα Φεβρουάριο έως Απρίλιο του 2026. Για την επιλογή και ένταξη τους στην έρευνα το συγκεκριμένο διάστημα έπρεπε να ισχύουν τα εξής κριτήρια:

Κριτήρια Ένταξης

- να είναι ενήλικοι ασθενείς (≥ 18 ετών),
- να έχουν διάγνωση κακοήθους νεοπλασματος,
- να είναι σε υποβολή σε ανοσοθεραπεία κατά τον χρόνο συλλογής των δεδομένων,
- να έχουν ικανότητα κατανόησης της ελληνικής γλώσσας,
- να είναι εθελοντική η συμμετοχή τους μετά από αναλυτική γραπτή συγκατάθεσή τους.

Ως κριτήρια αποκλεισμού τέθηκαν ασθενείς:

- με σοβαρή γνωστική ή ψυχιατρική διαταραχή που εμποδίζει τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου,
- σε τελικό στάδιο νόσου με αδυναμία συνεργασίας,
- άρνηση συμμετοχής στην έρευνα της μελέτης.

Πριν την ένταξη στην έρευνα, οι ασθενείς θα υπέγραφαν το έντυπο συναίνεσης συμμετοχής στην έρευνα μετά από αναλυτική ενημέρωσή τους.

4.3. Συλλογή δεδομένων

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από την υποψήφια διπλωματούχο και με την ιδιότητα της νοσηλεύτριας. Έγινε χρήση ειδικού για τη μελέτη ερωτηματολογίου (βλ. Παράρτημα) που περιλάμβανε 2 ενότητες:

1. Το ερωτηματολόγιο δημογραφικών & κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών, που περιλάμβανε στοιχεία καταγραφής όπως η διάγνωση, το φύλο, η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση, η εκπαίδευση, το είδος θεραπείας, οι πιθανές μεταστάσεις, η προηγούμενη χειρουργική επέμβαση ή οι επικουρικές θεραπείες (βλ. Παράρτημα).

2. Την Κλίμακα Ποιότητας Ζωής ή EORTC QLQ-C30 (Kyriaki et al., 2001; Konstantinidis et al., 2016; Mystakidou et al., 2001) (Βλ. Παράρτημα). Περιλαμβάνει 30 ερωτήσεις κλειστού τύπου εκ των οποίων οι 1 έως 28 απαντώνται σε διαβαθμισμένη

4-βάθμια κλίμακα αποκρίσεων Likert (1:καθόλου, 2:λίγο, 3:αρκετά, 4:πολύ) ενώ οι ερωτήσεις 29 & 30 σε 7-βάθμια κλίμακα (1:πολύ κακή έως 7:εξαιρετική). Από τις 30 ερωτήσεις αξιολογείται το επίπεδο δραστηριότητας των ασθενών, η ύπαρξη πιθανών συμπτωμάτων και η τρέχουσα ψυχολογική τους κατάσταση σε 6 υποκλίμακες της Λειτουργικότητας όπου υψηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής και σε 9 της Έντασης Συμπτωματολογίας όπου αντίστροφα χαμηλότερη βαθμολογία δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής (Kyriaki et al., 2001; Konstantinidis et al., 2016; Mystakidou et al., 2001). Σημειώνεται ότι η βαθμονόμηση των 15 υποκλιμάκων του EORTC QLQ-C30 γίνεται με γραμμική μετατροπή μετατρέπονται σε ενιαία κλίμακα 0 έως 100 (<https://www.eortc.org/app/uploads/sites/2/2018/02/SCmanual.pdf>). Από τα δεδομένα της παρούσας έρευνας προέκυψε επίσης συνέπεια αποκρίσεων ή συντελεστής Cronbach $\alpha=0,742$.

4.4. Ηθική & δεοντολογία

Η παρούσα μελέτη πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι και την ισχύουσα εθνική και ευρωπαϊκή νομοθεσία περί προστασίας προσωπικών δεδομένων, συμπεριλαμβανομένου του Γενικού Κανονισμού Προστασίας Δεδομένων (GDPR). Πριν από την έναρξη της συλλογής των δεδομένων, εξασφαλίστηκε η απαραίτητη έγκριση από την αρμόδια Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας, καθώς και η άδεια διεξαγωγής της έρευνας από τη διοίκηση του νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η μελέτη.

Οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν αναλυτικά, μέσω γραπτού ενημερωτικού εντύπου, για τον σκοπό της έρευνας, τη διαδικασία συμμετοχής, τη διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, το είδος των δεδομένων που θα συλλεχθούν, καθώς και για το δικαίωμά τους να αρνηθούν ή να αποχωρήσουν από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή, χωρίς καμία επίπτωση στη θεραπεία, στη φροντίδα ή στη σχέση τους με το νοσοκομείο και τους επαγγελματίες υγείας.

Η συμμετοχή στη μελέτη ήταν εθελοντική και πραγματοποιήθηκε μόνο μετά την υπογραφή εντύπου ενημερωμένης συγκατάθεσης από κάθε συμμετέχοντα. Με την υπογραφή του εντύπου, οι ασθενείς δήλωσαν ότι είχαν κατανοήσει τον σκοπό και τη διαδικασία της έρευνας, ότι είχαν λάβει απαντήσεις σε τυχόν απορίες τους και ότι αποδέχονταν ελεύθερα τη συμμετοχή τους.

Για τη διασφάλιση της εμπιστευτικότητας, τα δεδομένα συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν ανώνυμα ή κωδικοποιημένα, χωρίς καταγραφή στοιχείων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν στην άμεση ταυτοποίηση των συμμετεχόντων. Η πρόσβαση στα δεδομένα περιορίστηκε αποκλειστικά στην ερευνητική ομάδα και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται συγκεντρωτικά, αποκλείοντας οποιαδήποτε δυνατότητα αναγνώρισης μεμονωμένων ασθενών. Όλα τα ερευνητικά δεδομένα φυλάχθηκαν με ασφάλεια και χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για τους σκοπούς της παρούσας διπλωματικής εργασίας.

4.5. Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του προγράμματος SPSS (IBM Corp. Released 2019, IBM SPSS Statistics for Windows, v.25.0, Armonk, NY: IBM Corp.). Υπολογίστηκαν κατανομές συχνοτήτων και μέτρα θέσεως και διασποράς των βασικών και κλινικών χαρακτηριστικών των 150 ογκολογικών ασθενών. Υπολογίστηκαν επίσης σχετικά 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95%ΔΕ) για λόγους σύγκρισης των κατανομών. Η συνέπεια αποκρίσεων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής EORTC QLQ-C30 υπολογίστηκε με το δείκτη Cronbach α και οι κανονικότητα των κατανομών των βαθμολογιών της μέσω της μεθόδου κατά Blom (QQ plot), όπου διαπιστώθηκε έντονη ασυμμετρία με εξαίρεση την κύρια υποκλίμακά της, την *Ολική κατάσταση υγείας*. Εφαρμόστηκε μονομεταβλητή συσχέτιση των υποκλιμάκων τους με τη μη παραμετρική μέθοδο Spearman, με τα χαρακτηριστικά των ογκολογικών ασθενών. Μεταξύ των 8 σχημάτων (ομάδων) των συνδυαστικών συνεπικουρικών θεραπειών, των 6 υποκλιμάκων Λειτουργικότητας και 9 υποκλιμάκων Έντασης συμπτωματολογίας εφαρμόστηκε έλεγχος Kruskal-Wallis ενώ ως προς τους δυο τύπους καρκίνου η μέθοδος Mann-Whitney. Μέσω πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης ακολούθησε η συσχέτιση της κύριας υποκλίμακας *Ολική κατάσταση υγείας* με τα βασικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 150 ογκολογικών ασθενών. Στην τελική συγκρότηση του μοντέλου της παλινδρόμησης, η πολυσυγγραμμικότητα ελέγχθηκε με το δείκτη ανοχής. Ως αποδεκτό επίπεδο σημαντικότητας ορίστηκε το 0,05.

Κεφάλαιο 5: Παρουσίαση αποτελεσμάτων της έρευνας

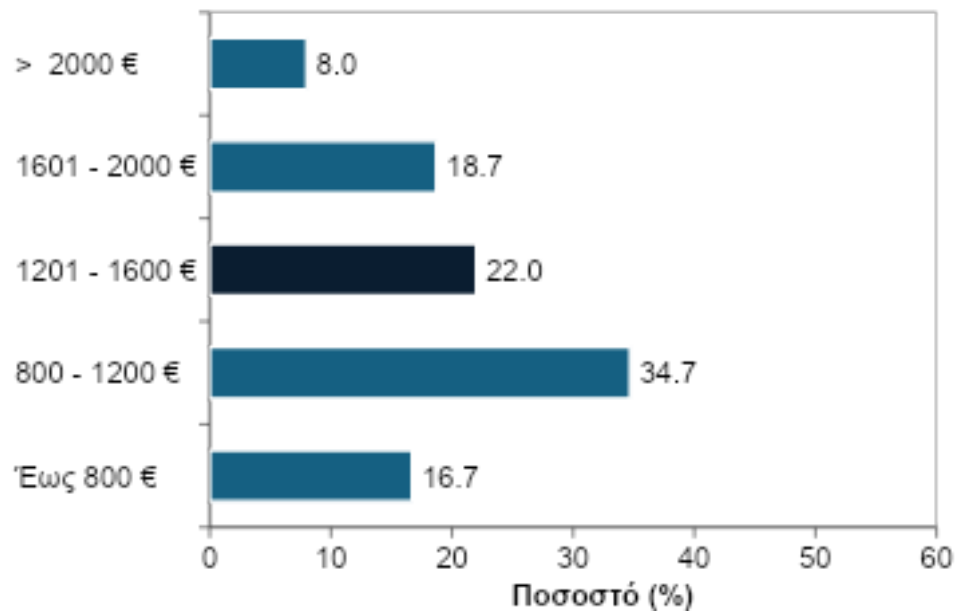
5.1. Χαρακτηριστικά ογκολογικών ασθενών

Από τους 150 ογκολογικούς ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στην έρευνα της παρούσας διπλωματικής εργασίας, η πλειοψηφία τους ή το 53,3% ήταν γυναίκες (πίνακας 1). Η μέση ηλικία των 150 ασθενών βρέθηκε στα 63,0 χρόνια ή μεταξύ 41 και 84 ετών. Στην οικογενειακή τους κατάσταση, έγγαμοι/ες δήλωσαν το 63,3% και με 3+ παιδιά το 18,0% και στην εκπαίδευσή τους, το 43,3% δήλωσαν απόφοιτοι τριτοβάθμιας εκπαίδευσης. Η πλειοψηφία των ασθενών ή το 71,3% δήλωσαν ότι διέμεναν σε αστική περιοχή ενώ το 28,7% ήταν εργαζόμενοι/ες.

Πίνακας 1: Περιγραφικά χαρακτηριστικά 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.

		v	%
Φύλο	<i>άνδρες</i>	70	46,7
	<i>γυναίκες</i>	80	53,3
Ηλικία, χρόνια	<i>μέση ηλικία±τυπ. απόκ. (ελάχ., μέγ.)</i>	63,0±10,2 (41, 84)	
Οικογενειακή κατάσταση	<i>άγαμος/η, διαζευγμένος/η, χήρος/α</i>	55	36,7
	<i>έγγαμος/η</i>	95	63,3
Παιδιά (αριθμός)	<i>χωρίς</i>	35	23,3
	<i>ένα</i>	32	21,3
	<i>δυο</i>	56	37,4
	<i>τρία</i>	18	12,0
	<i>τέσσερα</i>	9	6,0
Εκπαίδευση	<i>Πρωτοβάθμια (δημοτικό)</i>	63	42,0
	<i>Δευτεροβάθμια (γυμνάσιο, λύκειο)</i>	22	14,7
	<i>Τριτοβάθμια (ΑΕΙ, ΤΕΙ)</i>	65	43,3
Τόπος κατοικίας	<i>Αστική (πόλη)</i>	107	71,3
	<i>Επαρχία (χωριό ή κομόπολη)</i>	43	28,7
Απασχόληση	<i>άνεργοι/ες, συνταξιούχοι/ες</i>	107	71,3
	<i>εργαζόμενοι/ες</i>	43	28,7

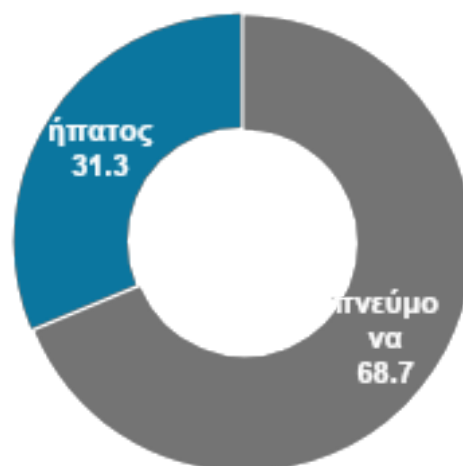
Από την κατανομή του μηνιαίου εισοδήματός τους και την διάγραμμα 1, έως 800 ευρώ δήλωσε το 16,7% και η πλειοψηφία ή το 34,7% 800 έως 1200 ευρώ ενώ περισσότερα από 2000 ευρώ δήλωσε το 8,0%.



Διάγραμμα 1: Κατανομή μηνιαίου εισοδήματος των 150 ογκολογικών ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη.

5.2. Ιατρικό Ιστορικό

Από το διάγραμμα 2 επίσης και τον τύπο καρκίνου από τις οποίες νόσησαν οι ασθενείς της μελέτης, το 68,7% (n=103) νόσησαν από κακοήθους νεοπλασία πνεύμονα και το 31,3% (n=47) από ήπατος.



Διάγραμμα 2: Ποσοστιαία (%) κατανομή του τύπου καρκίνου των 150 ογκολογικών ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη.

Από τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής (συνηθειών υγείας), οικογενειακού ιστορικού καρκίνου, συνοσηρότητας και της νόσου των ασθενών (πίνακα 2), περίπου οι μισοί ή το 55,3% ήταν καπνιστές/στρίες και σημαντικά λιγότεροι από τους μισούς/ες κατανάλωναν οινόπνευμα (31,3%, 95%ΔΕ 24,3-39,1), είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου (24,0%, 95%ΔΕ 17,7-31,3), νοσηρότητα από χρόνια πνευμονοπάθεια (30,0%, 95%ΔΕ 23,1-37,7) ή υπήρξε καθυστέρηση της εξέτασης τους για οποιαδήποτε λόγο (25,3%, 95%ΔΕ 18,9-32,7). Σημειώνεται ότι μετάσταση διαγνώστηκε στο 42,0% των ασθενών.

Πίνακας 2: Χαρακτηριστικά τρόπου ζωής (συνηθειών υγείας), οικογενειακού ιστορικού καρκίνου, συνοσηρότητας και της νόσου των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.

		v	%	95%ΔΕ	
Κάπνισμα	<i>όχι</i>	67	44,7	36,9	52,7
	<i>ναι</i>	83	55,3	47,3	63,1
Κατανάλωση οινοπνεύματος καθημερινά	<i>όχι</i>	103	68,7	60,9	75,7
	<i>ναι</i>	47	31,3*	24,3	39,1
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου	<i>όχι</i>	114	76,0	68,7	82,3
	<i>ναι</i>	36	24,0*	17,7	31,3
Νοσηρότητα από χρόνια Πνευμονοπάθεια	<i>όχι</i>	105	70,0	62,3	76,9
	<i>ναι</i>	45	30,0*	23,1	37,7
Διάγνωση με μετάσταση	<i>όχι</i>	87	58,0	50,0	65,7
	<i>ναι</i>	63	42,0	34,3	50,0
Καθυστέρηση για οποιοδήποτε λόγο της εξέτασης	<i>όχι</i>	112	74,7	67,3	81,1
	<i>ναι</i>	38	25,3*	18,9	32,7

σημαντικά μικρότερη συχνότητα σύμφωνα με τα διαστήματα εμπιστοσύνης (σε επίπεδο 5%)

Στον πίνακα 3 παρουσιάζεται επίσης η ποσοστιαία συχνότητα τριών συνδυαστικών συνεπικουρικών θεραπειών των ογκολογικών ασθενών. Χωρίς χειρουργείο, χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία και ανεξαρτήτως τύπου καρκίνου βρέθηκε το 22,7% των ασθενών. Μόνο με χειρουργείο το 9,3%, μόνο με χημειοθεραπεία το 15,3% ή συνδυαστικά και με τις τρεις θεραπείες το 6,7%. Συνολικά ωστόσο, σε χειρουργική αντιμετώπιση υποβλήθηκαν το 34,7% των ασθενών ή σε ακτινοθεραπεία το 48,7% ή σε χημειοθεραπεία το 32,7%.

Πίνακας 3: Ποσοστιαία (%) συχνότητα τριών συνδυαστικών συνεπικουρικών θεραπειών των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.

Ομάδες	Χειρουργείο	Ακτινοθεραπεία	Χημειοθεραπεία	ν	%
1	-	-	-	34	22,7
2	+			14	9,3
3		+		31	20,7
4			+	23	15,3
5	+	+		22	14,7
6	+		+	6	4,0
7		+	+	10	6,7
8	+	+	+	10	6,7
ν	52	73	49		
%	34,7	48,7	32,7	ν=150	100%

5.3. Ποιότητα Ζωής ογκολογικών ασθενών

Στον πίνακα 4 αντίστοιχα παρουσιάζεται η ποσοστιαία (%) κατανομή των αποκρίσεων των ερωτήσεων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής EORTC QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη. Ως προς την αίσθηση που έχουν σε τακτικό επίπεδο (*αρκετά έως πολύ*) για διάφορα συμπτώματα και καταστάσεις τις τελευταίες ημέρες, με υψηλότερο ποσοστό ή το 48,7% βρέθηκε να δηλώνουν ότι λαχάνιασαν («8. *Λαχανιάσατε;*») ή 40,6% ότι αισθάνθηκαν υπερένταση («21. *Αισθανόσασταν υπερένταση;*»). Αντίστροφα, σε χαμηλότερο ποσοστό ή 30,6% δήλωσαν ότι ένιωσαν πόνο.

Επίσης στον πίνακα 5 παρουσιάζονται τα εκτιμώμενα επίπεδα βαθμολογιών των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των ασθενών. Οι βαθμολογίες της κυμαίνονται σε μέτρια προς υψηλά επίπεδα όσον αφορά τις υποκλίμακες της Λειτουργικότητας και μέτρια προς χαμηλά εκείνων της Έντασης Συμπτωματολογίας. Συγκεκριμένα, στη Λειτουργικότητα, η κύρια υποκλίμακα της η *Ολική Κατάσταση Υγείας* βρέθηκε με μέση τιμή 50,8 ή με μέτρια επίπεδα ποιότητας ζωής. Υψηλότερα μέσα επίπεδα ωστόσο ή καλύτερη ποιότητα ζωής καθορίζει η λειτουργικότητα των Ρόλων (62,1) και έπεται η Φυσική (61,1). Στην Ένταση Συμπτωματολογίας επίσης, με τη χαμηλότερη μέση βαθμολογία ή γενικά καλύτερη ποιότητα ζωής βρέθηκε ο Πόνος (36,8) και λίγο υψηλότερα η Δυσκοιλιότητα (37,3). Ωστόσο, με απουσία αϋπνίας (βαθμολογία 0) βρέθηκε το 38,7% και έπεται το 34,7% με απουσία απώλεια όρεξης ή δυσκοιλιότητας.

Πίνακας 4: Ποσοστιαία (%) κατανομή των αποκρίσεων στις 30 ερωτήσεις της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής EORTC QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.

	Κλίμακα Ποιότητας Ζωής QLQ-C3				
	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ	Αρκετά ή Πολύ
	1	2	3	4	
	%				
1. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε κοπιαστικές εργασίες όπως κουβαλώντας μια βαρειά τσάντα με ψώνια ή μια βαλίτσα;	33,3	28,0	24,7	14,0	38,7
2. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα μεγάλο περίπατο;	36,0	30,0	22,7	11,3	34,0
3. Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα μικρό περίπατο έξω από το σπίτι;	32,0	31,3	24,0	12,7	36,7
4. Χρειάζεται να μένετε στο κρεβάτι ή σε μια καρέκλα κατά τη διάρκεια της ημέρας;	30,0	31,3	23,3	15,3	38,6
5. Χρειάζεστε βοήθεια όταν τρώτε, ντύνεστε, πλένεστε ή όταν πηγαίνετε στην τουαλέτα;	33,3	33,3	19,3	14,0	33,3
6. Περιοριστήκατε στην εργασία σας ή σε άλλες καθημερινές ασχολίες σας;	28,7	37,3	25,3	8,7	34,0
7. Περιοριστήκατε στις ερασιτεχνικές σας ασχολίες ή σε άλλες δραστηριότητες του ελεύθερου σας χρόνου;	31,3	35,3	22,0	11,3	33,3
8. Λαχανιάσατε;	20,0	31,3	36,0	12,7	48,7□
9. Πονούσατε;	34,7	34,7	23,3	7,3	30,6□
10. Είχατε ανάγκη από ξεκούραση;	26,7	37,3	21,3	14,7	36,0
11. Είχατε αϋπνίες;	38,7	23,3	25,3	12,7	38,0
12. Αισθανθήκατε αδυναμία;	26,7	34,0	28,7	10,7	39,4
13. Είχατε ανορεξία;	34,7	30,0	23,3	12,0	35,3
14. Είχατε τάση για εμετό;	32,7	28,0	26,0	13,3	39,3
15. Κάνατε εμετό;	32,0	32,7	24,7	10,7	35,4
16. Είχατε δυσκοιλιότητα;	34,7	32,0	20,0	13,3	33,3
17. Είχατε διάρροια;	32,7	32,0	23,3	12,0	35,3
18. Αισθανόσασταν κουρασμένος/η;	26,7	36,7	24,7	12,0	36,7
19. Αισθανόσασταν πόνο κατά τη διάρκεια της καθημερινής σας εργασίας;	32,0	30,0	26,7	11,3	38,0
20. Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διαφορά πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να παρακολουθήσετε τηλεόραση;	37,3	26,0	24,7	12,0	36,7
21. Αισθανόσασταν υπέρνταση;	31,3	28,0	27,3	13,3	40,6□
22. Αισθανόσασταν στεναχώρια;	32,0	31,3	23,3	13,3	36,6
23. Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;	25,3	35,3	20,0	19,3	39,3
24. Αισθανόσασταν κατάθλιψη;	27,3	33,3	23,3	16,0	39,3
25. Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;	25,3	34,0	26,7	14,0	40,7
26. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που πέρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την οικογενειακή σας ζωή;	28,7	39,3	20,0	12,0	32,0
27. Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που πέρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις κοινωνικές σας εκδηλώσεις (κοινωνική ζωή);	26,0	35,3	23,3	15,3	38,6
29. Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την υγεία σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;	Μέση τιμή από τις αποκρίσεις σε 7-βάθμια κλίμακα από 1:πολύ καλή έως 7:εξαιρετική				4,0
30. Πώς θα εκτιμούσατε την ποιότητα ζωής σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;					4,1

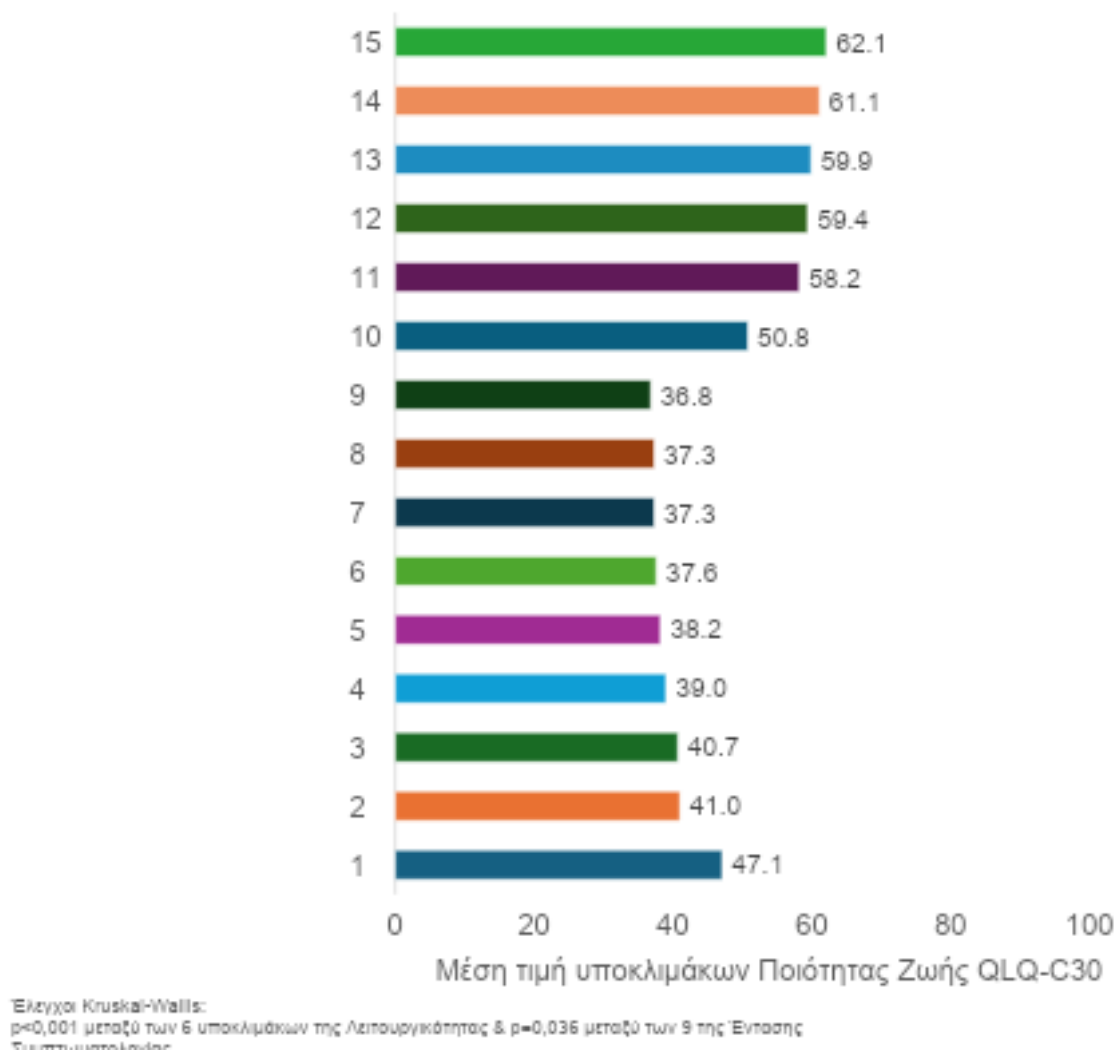
Πίνακας 5: Επίπεδα βαθμολογιών των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη

Υποκλίμακες	Μέση τιμή	Τυπ. απόκλ.	Διάμεσος	Φαινόμενο οροφής (100) και δαπέδου (0)*
Λειτουργικότητα (υψηλότερη βαθμολογία ή →100, δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)				
Ολική κατάσταση υγείας	50,8	19,4	50,0	0,7%
Φυσική	61,1	18,1	60,0	1,3%
Ρόλων	62,1	23,5	66,7	12,7%
Συναισθηματική	58,2	19,1	58,3	4,7%
Γνωστική	59,9	23,5	66,7	10,0%
Κοινωνική	59,4	22,6	66,7	4,7%
Ένταση Συμπτωματολογίας (χαμηλότερη βαθμολογία ή →0, δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)				
Κόπωση	41,0	19,2	44,4	2,0%
Ναυτία - εμετός	39,0	25,2	33,3	12,7%
Πόνος	36,8	24,4	33,3	12,0%
Δύσπνοια (λαχάνιασαν)	47,1	31,7	33,3	20,0%
Αϋπνία	37,3	35,6	33,3	38,7%
Απώλεια όρεξης	37,6	34,2	33,3	34,7%
Δυσκοιλιότητα	37,3	34,5	33,3	34,7%
Διάρροια	38,2	33,8	33,3	32,7%
Οικονομικές δυσκολίες	40,7	33,6	33,3	28,0%

* Το φαινόμενο οροφής και δαπέδου (ceiling & floor effect) αναφέρεται στην τιμή 100 στις υποκλίμακες της Λειτουργικότητας (άριστη λειτουργικότητα) και στην τιμή 0 της Έντασης Συμπτωματολογίας (καθολική έλλειψη): ποσοστό των ασθενών που έχουν τις συγκεκριμένες τιμές ή άριστη Ποιότητα Ζωής σύμφωνα με την Κλίμακα.

Έλεγχοι Kruskal-Wallis: $p < 0,001$ μεταξύ των 6 υποκλιμάκων της Λειτουργικότητας & $p = 0,036$ μεταξύ των 9 της Έντασης Συμπτωματολογίας.

Γραφικά επίσης και από την ιεραρχική σύγκριση των μέσω επιπέδων των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των ασθενών (διάγραμμα 3), στη Λειτουργικότητα εκτιμάται με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ή καλύτερη ποιότητα ζωής εκείνη των Ρόλων έναντι χαμηλότερης της Ολικής κατάστασης υγείας (62,1 έναντι 50,8, $p < 0,001$). Αντίστοιχα στην Ένταση Συμπτωματολογίας, με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ή καλύτερη ποιότητα ζωής βρέθηκε ο Πόνος έναντι υψηλότερης της Δύσπνοιας (36,8 έναντι 47,1, $p = 0,036$).



Διάγραμμα 3: Ιεραρχική συγκριτική αξιολόγηση των μέσων βαθμολογιών των υποκλιμάκων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών συμμετείχαν στη μελέτη.

5.4. Ποιότητα Ζωής και χαρακτηριστικά ογκολογικών ασθενών

Η συσχέτιση της βαθμολογίας της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών, με τα βασικά χαρακτηριστικά τους δίνεται στον πίνακα 6. Γενικά δεν παρατηρούνται συστηματικές συσχετίσεις ή εξαρτήσεις της Λειτουργικότητας και της Έντασης συμπτωματολογίας με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ($p > 0,05$). Μεμονωμένα βρέθηκε οι γυναίκες ασθενείς να σχετίζονται με υψηλότερα επίπεδα Συναισθηματικής λειτουργικότητας ή καλύτερη σχετική ποιότητα ζωής ($\rho = 0,201$, $p < 0,05$) και με μικρότερη συμπτωματολογία Αϋπνίας ($\rho = -0,183$, $p < 0,05$). Ανάλογα το υψηλότερο εκπαιδευτικό τους επίπεδο σχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα Φυσικής λειτουργικότητας ή καλύτερη σχετική ποιότητα ζωής ($\rho = 0,218$, $p < 0,05$) και με μικρότερη συμπτωματολογία Πόνου ($\rho = -0,162$, $p < 0,05$).

Πίνακας 6: Συσχέτιση της βαθμολογίας της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών της μελέτης, με τα βασικά χαρακτηριστικά τους.

	Φύλο (1:άνδρες, 2:γυναίκες)	Ηλικία (χρόνια)	Οικογ/κή κατ. (1: άγαμος/η, διαζευγμένος/η, χήρος/α, 2: έγγαμος/η)	Παιδιά (αριθμός)	Εκπ/ση (1:Α-βάθμια, 2:Β-βάθμια, 3:Γ-βάθμια)	Τόπος κατ. (1: Αστική, 2: Επαρχία)	Απασχ/ση (1: άνεργοι/ες, συνταξιούχοι/ες, 2:εργαζόμενοι/ες)	Εισόδημα (1: <800€, 2:800-1200, 3:1201-1600, 4:1601-2000, 5:>2000)
rho-Spearman								
Λειτουργικότητα								
Ολική κατάσταση υγείας	0,155	0,038	-0,014	0,040	-0,049	0,052	0,060	0,040
Φυσική	0,075	-0,022	0,006	-0,047	0,218*	-0,016	0,061	-0,033
Ρόλων	0,125	0,033	-0,006	0,099	0,069	0,020	0,093	-0,118
Συναισθηματική	0,201*	-0,075	-0,024	-0,029	0,126	0,008	0,031	-0,078
Γνωστική	0,060	0,044	0,052	0,015	0,089	0,019	-0,038	-0,173*
Κοινωνική	0,082	0,103	0,040	0,021	0,151	-0,029	-0,090	-0,073
Ένταση								
Κόπωση	-0,111	0,060	0,034	0,124	-0,068	-0,002	-0,055	0,026
Ναυτία - εμετός	-0,055	-0,054	-0,019	0,017	-0,027	-0,145	0,011	-0,015
Πόνος	-0,097	-0,040	0,108	0,120	-0,162*	-0,134	0,129	-0,021
Δύσπνοια (λαχάνιασαν)	-0,018	0,082	-0,102	0,135	0,010	0,012	-0,135	-0,035
Αϋπνία	-0,183*	-0,012	-0,027	0,091	-0,078	-0,048	0,027	0,059
Απώλεια όρεξης	0,067	-0,004	-0,042	-0,108	0,024	-0,004	-0,017	-0,112
Δυσκοιλιότητα	-0,058	0,105	0,056	0,091	-0,002	0,001	-0,009	0,038
Διάρροια	-0,082	0,048	-0,066	0,036	-0,086	0,239*	-0,001	-0,095
Οικονομικές δυσκολίες	-0,136	0,047	-0,099	-0,085	-0,021	-0,024	-0,020	0,015

* p<0,05

Σε σχέση με τον τύπο καρκίνου και τον πίνακα 7, παρατηρείται ότι οι ασθενείς με καρκίνο ήπατος εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα μέσα επίπεδα βαθμολογίας Κοινωνικής λειτουργικότητας ή καλύτερης σχετικής ποιότητας ζωής, σε σχέση με τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα (66,0 έναντι 56,5, $p=0,023$) και σημαντικά χαμηλότερα μέσα επίπεδα βαθμολογίας Δύσπνοιας ή καλύτερης σχετικής ποιότητας ζωής (29,1 έναντι 55,3, $p<0,001$).

Ανάλογα και σύμφωνα με τον πίνακα 8, δεν παρατηρείται σημαντική διαφοροποίηση των μέσων επιπέδων της *Ολικής κατάστασης υγείας* ως προς τις 8 συνδυαστικές συνεπικουρικές θεραπείες των ασθενών ($p>0,05$). Γενικά με υψηλότερη μέση βαθμολογία ή καλύτερη ποιότητα ζωής βρέθηκαν όσοι υποβλήθηκαν σε χειρουργείο-χημειοθεραπεία έναντι χαμηλότερης όσοι είχαν μόνο χειρουργείο ($p>0,05$).

Πίνακας 7: Επίπεδα βαθμολογιών των υποκλίμακων της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη σε σχέση με τον τύπο καρκίνου.

Υποκλίμακες	Τύπος Καρκίνου				p-value
	Πνεύμονα (v=103)		Ήπατος (v=47)		
	μέση τιμή	διάμεσος	μέση τιμή	διάμεσος	
Λειτουργικότητα (υψηλότερη βαθμολογία ή →100, δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)					
Ολική κατάσταση υγείας	49,6	50,0	53,5	58,3	0,245
Φυσική	60,9	60,0	61,4	60,0	0,850
Ρόλων	62,0	66,7	62,4	66,7	0,952
Συναισθηματική	57,7	58,3	59,2	66,7	0,599
Γνωστική	59,1	66,7	61,7	50,0	0,708
Κοινωνική	56,5	50,0	66,0	66,7	0,023
Ένταση Συμπτωματολογίας (χαμηλότερη βαθμολογία ή →0, δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)					
Κόπωση	40,7	33,3	41,8	44,4	0,459
Ναυτία - εμετός	40,3	33,3	36,2	33,3	0,310
Πόνος	36,1	33,3	38,3	33,3	0,739
Δύσπνοια (λαχάνιασαν)	55,3	66,7	29,1	33,3	<0,001
Αϋπνία	40,1	33,3	31,2	33,3	0,142
Απώλεια όρεξης	38,2	33,3	36,2	33,3	0,665
Δυσκοιλιότητα	36,2	33,3	39,7	33,3	0,650
Διάρροια	41,4	33,3	31,2	33,3	0,058
Οικονομικές δυσκολίες	38,8	33,3	44,7	33,3	0,262

Έλεγχοι Mann-Whitney.

Πίνακας 8: Επίπεδα βαθμολογίας της υποκλίμακας Ολική κατάσταση υγείας της Κλίμακας Ποιότητας Ζωής QLQ-C30 των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία ως προς τις συνδυαστικές συνεπικουρικές θεραπείες.

Ομάδες	Χειρουργείο	ΑΚΤ	ΧΜΘ	n	Ολική κατάσταση υγείας		p-value
					μέση τιμή	διάμεσος	
1	-	-	-	34	53,4	50,0	0,588
2	+			14	44,6	50,0	
3		+		31	47,6	50,0	
4			+	23	49,3	58,3	
5	+	+		22	49,6	50,0	
6	+		+	6	61,1	66,7	
7		+	+	10	53,3	54,2	
8	+	+	+	10	58,3	62,5	

Έλεγχος Kruskal-Wallis.

Τέλος, στον πίνακα 9 παρουσιάζεται η εφαρμογή πολλαπλής γραμμικής συσχέτισης (παλινδρόμηση) της *Ολικής κατάστασης υγείας* με τα βασικά και κλινικά χαρακτηριστικά των ογκολογικών ασθενών. Εκτιμάται λοιπόν όπως και στις μονομεταβλητές συσχετίσεις ή και στις συγκρίσεις, ότι η καλύτερη ποιότητα ζωής (αυξημένη Ολική κατάσταση υγείας) δεν σχετίζεται σημαντικά με τα βασικά ή κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών ($p>0,05$). Αντίθετα, παρατηρείται ότι η διάγνωση με μετάσταση φαίνεται να καθορίζει σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα *Ολικής κατάστασης υγείας* ή σχετικής ποιότητας ζωής ($\beta=-21,25$, $p<0,001$). Φαίνεται λοιπόν ότι η μετάσταση αποτελεί τον μοναδικό και πιο ισχυρό παράγοντα εξάρτησης για δυσμενέστερη ποιότητα ζωής των ασθενών της μελέτης που υποβλήθηκαν σε ανοσοθεραπεία.

Πίνακας 9: Πολλαπλή γραμμική συσχέτιση (παλινδρόμηση) της Ολικής κατάστασης υγείας με τα βασικά και κλινικά χαρακτηριστικά των 150 ογκολογικών ασθενών που υπεβλήθησαν σε ανοσοθεραπεία και συμμετείχαν στη μελέτη.

<i>Παράγοντες</i>	Ολική κατάσταση υγείας (κύρια υποκλίμακα Λειτουργικότητας) (υψηλότερη βαθμολογία ή $\rightarrow 100$, δείχνει καλύτερη ποιότητα ζωής)			
	β	τυπ. σφ.	p-value	δείκτης ανοχής
Φύλο (1:άνδρες, 2:γυναίκες)	2,07	2,71	0,447	0,90
Ηλικία (χρόνια)	0,19	0,14	0,183	0,83
Παιδιά (αριθμός)	2,10	1,18	0,077	0,90
Απασχόληση (1: άνεργοι/ες, συνταξιούχοι/ες, 2:εργαζόμενοι/ες)	4,48	3,11	0,152	0,83
Εισόδημα (1: <800€, 2:800-1200, 3:1201-1600, 4:1601-2000, 5:>2000)	1,32	1,13	0,246	0,91
Τύπος Καρκίνου (1:πνεύμονα, 2:ήπατος)	3,37	3,03	0,268	0,83
Χημειοθεραπεία (1:όχι, 2:ναι)	-2,83	2,64	0,285	0,94
Κάπνισμα (1:όχι, 2:ναι)	-2,87	2,84	0,313	0,82
Κατανάλωση οινοπνεύματος (1:όχι, 2:ναι)	-4,89	2,88	0,092	0,92
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου (1:όχι, 2:ναι)	-5,27	3,15	0,096	0,91
Νόσηση από χρόνια πνευμονοπάθεια (1:όχι, 2:ναι)	-2,50	3,10	0,423	0,81
Διάγνωση με μετάσταση (1:όχι, 2:ναι)	-21,25	2,67	<0,001	0,94
$R^2_{adjusted}$			0,348	

β , μη τυποποιημένος συντελεστής παλινδρόμησης

Κεφάλαιο 6: Συζήτηση

6.1. Σύνοψη ευρημάτων

Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας ήταν η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία σε ιδιωτικές δομές υγείας της Ελλάδας, καθώς και η διερεύνηση της επίδρασης δημογραφικών, κοινωνικοοικονομικών και κλινικών παραγόντων στις διαστάσεις της λειτουργικότητας, των συμπτωμάτων και της συνολικής αντίληψης της υγείας και της ποιότητας ζωής τους, όπως αυτές αποτυπώνονται μέσω του ερωτηματολογίου EORTC QLQ-C30. Συνοπτικά ωστόσο και σύμφωνα με τα ερευνητικά ερωτήματα που τέθηκαν, βρέθηκαν τα εξής: α) στην ποιότητα ζωής και σχετικά με την Λειτουργικότητα εκτιμήθηκαν μέτρια προς υψηλά μέσα επίπεδα και μέτρια προς χαμηλά στη Ένταση Συμπτωματολογίας, β) στη Λειτουργικότητα με σημαντικά υψηλότερα επίπεδα ή καλύτερη ποιότητα ζωής ήταν η υποκλίμακα των *Ρόλων* έναντι χαμηλότερης της *Ολικής κατάστασης υγείας* ($p<0,001$), γ) στην Ένταση Συμπτωματολογίας, με σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα ή καλύτερη ποιότητα ζωής βρέθηκε η υποκλίμακα του *Πόνου* έναντι υψηλότερης της *Δύσπνοιας* ($p=0,036$), δ) με την υψηλότερη συχνότητα απουσίας συμπτωμάτων βρέθηκε η απουσία αϋπνίας (38,7%) και η απουσία απώλειας όρεξης ή δυσκοιλιότητας (34,7%), ε) δεν παρατηρήθηκαν συστηματικές σημαντικές συσχετίσεις ή εξαρτήσεις της Λειτουργικότητας και της Έντασης συμπτωματολογίας με τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών ($p>0,05$), στ) οι ασθενείς με καρκίνο ήπατος εμφάνισαν σημαντικά υψηλότερα μέσα επίπεδα βαθμολογίας *Κοινωνικής* λειτουργικότητας ή χαμηλότερα *Δύσπνοιας* και συνεπώς καλύτερης σχετικής ποιότητας ζωής, σε σχέση με τους ασθενείς με καρκίνο πνεύμονα ($p<0,023$), ζ) ως προς τις 8 συνδυαστικές συνεπικουρικές θεραπείες των ασθενών, με υψηλότερη μέση βαθμολογία *Ολικής κατάστασης υγείας* ή καλύτερη ποιότητα ζωής βρέθηκαν όσοι υποβλήθηκαν σε χειρουργείο-χημειοθεραπεία έναντι χαμηλότερης όσοι είχαν μόνο χειρουργείο ($p>0,05$) και η) η διάγνωση με μετάσταση φαίνεται να καθορίζει σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα *Ολικής κατάστασης υγείας* ή σχετικής ποιότητας ζωής καθώς αποτελεί το μοναδικό και πιο ισχυρό παράγοντα εξάρτησης για δυσμενέστερη ποιότητα ζωής των ασθενών της μελέτης που υποβλήθηκαν σε ανοσοθεραπεία ($\beta=-21,25$, $p<0,001$).

6.2. Βιβλιογραφική συνεκτίμηση

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία διατηρούν συνολικά μέτρια έως υψηλά επίπεδα λειτουργικότητας και εμφανίζουν σχετικά χαμηλή επιβάρυνση από τα περισσότερα συμπτώματα. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τη βιβλιογραφία, σύμφωνα με την οποία οι αναστολείς των ανοσολογικών σημείων ελέγχου φαίνεται να σχετίζονται με διατήρηση ή και βελτίωση της σχετιζόμενης με την υγεία ποιότητας ζωής, ιδιαίτερα όταν επιτυγχάνεται αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου και παρατεταμένη ανταπόκριση στη θεραπεία (Brahmer et al., 2017; Faury et al., 2020; Boutros et al., 2021; Bibiano Guillén et al., 2025; Coniac et al., 2025).

Η υψηλότερη βαθμολογία που καταγράφηκε στη λειτουργικότητα των ρόλων υποδηλώνει ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες ήταν σε θέση να συνεχίσουν σε ικανοποιητικό βαθμό τις καθημερινές, επαγγελματικές και κοινωνικές τους δραστηριότητες. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, καθώς η λειτουργικότητα των ρόλων αντανακλά την ικανότητα του ασθενούς να διατηρεί έναν βαθμό αυτονομίας και συμμετοχής στην καθημερινή ζωή, παρά τη διάγνωση και τη θεραπευτική επιβάρυνση. Παρόμοια αποτελέσματα έχουν αναφερθεί σε μελέτες ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου η ανοσοθεραπεία με pembrolizumab ή nivolumab συσχετίστηκε με καλύτερη διατήρηση της ποιότητας ζωής συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία, κυρίως λόγω του ευνοϊκότερου προφίλ ανεκτικότητας και της μικρότερης επιβάρυνσης από συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες (Brahmer et al., 2017; Boutros et al., 2021; Coniac et al., 2025; Stylianou et al., 2024).

Όσον αφορά τη συμπτωματολογία, η χαμηλή ένταση του πόνου αποτελεί θετικό εύρημα και πιθανόν αντανακλά τόσο την αποτελεσματικότητα της θεραπείας στον έλεγχο της νόσου όσο και τη συμβολή της σύγχρονης υποστηρικτικής και ανακουφιστικής φροντίδας. Αντίθετα, η δύσπνοια ήταν το σύμπτωμα με τη μεγαλύτερη επιβάρυνση. Η παρατήρηση αυτή είναι αναμενόμενη, ιδιαίτερα σε δείγματα όπου περιλαμβάνονται ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα ή προχωρημένη νόσο, καθώς η δύσπνοια αποτελεί ένα από τα συχνότερα και πιο επιβαρυντικά συμπτώματα, επηρεάζοντας τη φυσική δραστηριότητα, την κοινωνική συμμετοχή, την ψυχολογική κατάσταση και τη συνολική ποιότητα ζωής (Kurt et al., 2024; Coniac et al., 2025).

Η απουσία στατιστικά σημαντικών διαφορών μεταξύ των περισσότερων δημογραφικών και κοινωνικοοικονομικών χαρακτηριστικών και των διαστάσεων της ποιότητας ζωής υποδηλώνει ότι, στο συγκεκριμένο δείγμα, οι κλινικοί παράγοντες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην ποιότητα ζωής από ό,τι η ηλικία, το φύλο ή άλλες δημογραφικές μεταβλητές. Η ερμηνεία αυτή ενισχύεται από μελέτες που δείχνουν ότι η έκταση της νόσου, η παρουσία μεταστάσεων, η ανταπόκριση στη θεραπεία και το συνολικό συμπτωματικό φορτίο αποτελούν ισχυρότερους προσδιοριστικούς παράγοντες της ποιότητας ζωής σε σύγκριση με τα ατομικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (Machingura et al., 2022; Bibiano Guillén et al., 2025; Coniac et al., 2025).

Η καλύτερη κοινωνική λειτουργικότητα και η χαμηλότερη δύσπνοια που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με καρκίνο του ήπατος σε σύγκριση με εκείνους που έπασχαν από καρκίνο του πνεύμονα μπορούν να ερμηνευθούν από τη διαφορετική κλινική εικόνα των δύο νεοπλασιών. Οι ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα εμφανίζουν συχνότερα αναπνευστικά συμπτώματα, όπως δύσπνοια, βήχα και μειωμένη αντοχή στην κόπωση, τα οποία περιορίζουν τη σωματική δραστηριότητα και επηρεάζουν αρνητικά τη συμμετοχή σε κοινωνικές δραστηριότητες. Αντίθετα, σε άλλες μορφές καρκίνου, όπως ο καρκίνος του ήπατος, η επιβάρυνση μπορεί να εκδηλώνεται με διαφορετικό τρόπο, όπως κόπωση, ανορεξία ή γαστρεντερικά συμπτώματα, χωρίς απαραίτητα την ίδια ένταση αναπνευστικού περιορισμού (Coniac et al., 2025; Kurt et al., 2024).

Αντίθετα, οι διαφορετικοί συνδυασμοί θεραπείας δεν φάνηκε να επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής. Παρότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο και χημειοθεραπεία παρουσίασαν υψηλότερη μέση βαθμολογία στη συνολική κατάσταση υγείας, η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Το εύρημα αυτό πιθανόν σχετίζεται με το μικρό μέγεθος των επιμέρους υποομάδων, το οποίο περιορίζει τη στατιστική ισχύ της ανάλυσης και δεν επιτρέπει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων. Ταυτόχρονα, είναι πιθανό η ποιότητα ζωής να επηρεάζεται περισσότερο από την τρέχουσα κατάσταση της νόσου και τη λειτουργική επάρκεια του ασθενούς παρά από το ιστορικό προηγούμενων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

Το σημαντικότερο εύρημα της μελέτης ήταν ότι η παρουσία μεταστάσεων αποτέλεσε τον μοναδικό ανεξάρτητο παράγοντα που σχετίστηκε με σημαντικά χαμηλότερη συνολική κατάσταση υγείας και, κατ' επέκταση, χειρότερη ποιότητα ζωής. Η προχωρημένη ή μεταστατική νόσος συνοδεύεται συνήθως από μεγαλύτερο συμπτωματικό φορτίο, αυξημένους λειτουργικούς περιορισμούς, συχνότερη ανάγκη υποστηρικτικής φροντίδας και

χαμηλότερες βαθμολογίες στις κλίμακες λειτουργικότητας του EORTC QLQ-C30. Η μελέτη των Machingura et al. (2022), η οποία ανέλυσε δεδομένα ποιότητας ζωής με βάση το EORTC QLQ-C30 σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου, έδειξε ότι οι ασθενείς με τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο αναφέρουν περισσότερο επηρεασμένες βαθμολογίες σε σχέση με ασθενείς πρώιμου σταδίου. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης και ενισχύει την άποψη ότι η έκταση της νόσου αποτελεί κεντρικό παράγοντα επιδείνωσης της ποιότητας ζωής.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ενισχύουν την άποψη ότι η ανοσοθεραπεία μπορεί να συμβάλει στη διατήρηση ικανοποιητικής ποιότητας ζωής στους ογκολογικούς ασθενείς, ιδιαίτερα σε σύγκριση με πιο επιβαρυντικές θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως η κλασική χημειοθεραπεία. Την ίδια στιγμή, αναδεικνύεται ότι η ποιότητα ζωής δεν εξαρτάται μόνο από το είδος της θεραπείας, αλλά κυρίως από την έκταση της νόσου, την παρουσία μεταστάσεων, το συμπτωματικό φορτίο και τη λειτουργική κατάσταση του ασθενούς. Επομένως, η συστηματική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής με έγκυρα εργαλεία, όπως το EORTC QLQ-C30, είναι απαραίτητη για την έγκαιρη αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου και την εφαρμογή στοχευμένων παρεμβάσεων που μπορούν να βελτιώσουν τόσο τη θεραπευτική εμπειρία όσο και τη συνολική φροντίδα τους.

6.3. Περιορισμοί της έρευνας και προτάσεις για μελλοντική έρευνα

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς, οι οποίοι θα πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Αρχικά, το δείγμα προήλθε από ιδιωτικές δομές υγείας της Ελλάδας, γεγονός που περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των ευρημάτων στο σύνολο του ογκολογικού πληθυσμού. Επιπλέον, το σχετικά μικρό μέγεθος του δείγματος ενδέχεται να περιορίσει τη στατιστική ισχύ της μελέτης και να μην επέτρεψε την ανάδειξη σημαντικών διαφορών μεταξύ ορισμένων υποομάδων ασθενών. Η διατομεακή (cross-sectional) φύση της έρευνας δεν επιτρέπει την εξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων ούτε την αξιολόγηση των μεταβολών της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Η χρήση αυτοσυμπληρούμενου ερωτηματολογίου ενδέχεται να επηρεάζεται από την υποκειμενική αντίληψη και τη συναισθηματική κατάσταση των συμμετεχόντων κατά τον χρόνο συμπλήρωσής του.

Μελλοντικές έρευνες θα ήταν χρήσιμο να περιλαμβάνουν μεγαλύτερο και περισσότερο αντιπροσωπευτικό δείγμα από δημόσια και ιδιωτικά νοσοκομεία διαφορετικών

γεωγραφικών περιοχών της χώρας. Ιδιαίτερα σημαντική θα ήταν η συμμετοχή ασθενών με μεγαλύτερο εύρος νεοπλασιών και όχι μόνο των μορφών καρκίνου που εκπροσωπήθηκαν στην παρούσα μελέτη, ώστε να διερευνηθούν πιθανές διαφοροποιήσεις στην ποιότητα ζωής ανάλογα με το είδος της νόσου. Επιπλέον, προοπτικές διαχρονικές (longitudinal) μελέτες θα μπορούσαν να αξιολογήσουν την εξέλιξη της ποιότητας ζωής πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την ολοκλήρωση της ανοσοθεραπείας, καθώς και την επίδραση των ανοσολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών, της ανταπόκρισης στη θεραπεία και ψυχοκοινωνικών παραγόντων στη συνολική ευημερία των ασθενών.

6.4 Γενικό Συμπέρασμα

Η παρούσα διπλωματική εργασία είχε ως στόχο την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής ασθενών με καρκίνο που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία, καθώς και τη διερεύνηση των παραγόντων που ενδέχεται να την επηρεάζουν. Η επιλογή του συγκεκριμένου θέματος ανταποκρίνεται στις σύγχρονες εξελίξεις της ογκολογίας, όπου η επιτυχία μιας θεραπευτικής παρέμβασης δεν αποτιμάται πλέον αποκλειστικά από την παράταση της επιβίωσης ή τη συρρίκνωση του όγκου, αλλά και από τη δυνατότητα του ασθενούς να διατηρεί μια όσο το δυνατόν καλύτερη καθημερινότητα. Η ποιότητα ζωής έχει αναδειχθεί σε ουσιαστικό δείκτη της αποτελεσματικότητας της θεραπείας, καθώς αντικατοπτρίζει τη σωματική, ψυχολογική, κοινωνική και λειτουργική κατάσταση του ατόμου, αποτυπώνοντας πτυχές που συχνά δεν είναι δυνατόν να καταγραφούν μέσω των κλασικών κλινικών δεικτών.

Η ανοσοθεραπεία αποτελεί μία από τις σημαντικότερες θεραπευτικές εξελίξεις των τελευταίων ετών, μεταβάλλοντας ουσιαστικά την πρόγνωση πολλών μορφών καρκίνου. Η δυνατότητά της να ενεργοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα και να επιτυγχάνει παρατεταμένες ανταποκρίσεις έχει προσφέρει νέες προοπτικές σε ασθενείς που μέχρι πριν από λίγα χρόνια διέθεταν περιορισμένες θεραπευτικές επιλογές. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα της θεραπείας δεν εξαντλείται στη βελτίωση των δεικτών επιβίωσης. Οι ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες της ανοσοθεραπείας, η χρονιότητα της θεραπευτικής διαδικασίας και οι προκλήσεις που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στην καθημερινότητά τους καθιστούν αναγκαία τη συστηματική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής σε όλα τα στάδια της νόσου.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης έδειξαν ότι οι περισσότεροι συμμετέχοντες παρουσίαζαν σχετικά υψηλά επίπεδα λειτουργικότητας και χαμηλή έως μέτρια ένταση

συμπτωμάτων. Το εύρημα αυτό είναι ιδιαίτερα ενθαρρυντικό, καθώς υποδηλώνει ότι σημαντικό ποσοστό των ασθενών που λαμβάνουν ανοσοθεραπεία καταφέρνει να διατηρεί σε ικανοποιητικό βαθμό την αυτονομία του, να ανταποκρίνεται στις καθημερινές του δραστηριότητες και να συνεχίζει, στο μέτρο του δυνατού, την κοινωνική και οικογενειακή του ζωή. Παράλληλα, επιβεβαιώνεται ότι η ανοσοθεραπεία, παρότι συνοδεύεται από ιδιαίτερες ανεπιθύμητες ενέργειες, μπορεί να συνδυάζεται με αποδεκτή ποιότητα ζωής, γεγονός που συμφωνεί με τα ευρήματα της σύγχρονης διεθνούς βιβλιογραφίας.

Ωστόσο, η ανάλυση των αποτελεσμάτων ανέδειξε ότι η εμπειρία της νόσου και της θεραπείας δεν είναι ίδια για όλους τους ασθενείς. Η παρουσία μεταστατικής νόσου αναδείχθηκε ως ο σημαντικότερος ανεξάρτητος παράγοντας που σχετίζεται με χαμηλότερη συνολική κατάσταση υγείας και ποιότητα ζωής. Το συγκεκριμένο εύρημα αναδεικνύει ότι, παρά τη σημαντική πρόοδο της ανοσοθεραπείας, η έκταση και η βαρύτητα της νόσου εξακολουθούν να επηρεάζουν καθοριστικά τη λειτουργικότητα, τη σωματική κατάσταση, την ψυχολογική επιβάρυνση και τη συνολική ευημερία των ασθενών. Η μεταστατική νόσος συνοδεύεται συχνά από μεγαλύτερο φορτίο συμπτωμάτων, αυξημένες θεραπευτικές απαιτήσεις και μεγαλύτερη αβεβαιότητα για την πορεία της υγείας, στοιχεία που είναι εύλογο να αντανακλώνται και στην υποκειμενική αξιολόγηση της ποιότητας ζωής.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι τα περισσότερα δημογραφικά χαρακτηριστικά δεν φάνηκε να σχετίζονται σημαντικά με τις επιμέρους διαστάσεις της ποιότητας ζωής. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η εμπειρία των ασθενών επηρεάζεται περισσότερο από τους κλινικούς παράγοντες, το στάδιο της νόσου, τη θεραπευτική πορεία και τις εξατομικευμένες ανάγκες τους, παρά από χαρακτηριστικά όπως η ηλικία, το φύλο ή άλλοι κοινωνικοδημογραφικοί παράγοντες. Η διαπίστωση αυτή ενισχύει τη σημασία της εξατομικευμένης προσέγγισης στην ογκολογική φροντίδα, όπου κάθε ασθενής αντιμετωπίζεται ως μοναδική περίπτωση και οι θεραπευτικές αποφάσεις λαμβάνουν υπόψη όχι μόνο τα βιολογικά χαρακτηριστικά της νόσου αλλά και τις προσωπικές ανάγκες, τις προτιμήσεις και τις προτεραιότητές του.

Η μελέτη αναδεικνύει επίσης τον καθοριστικό ρόλο της συστηματικής αξιολόγησης της ποιότητας ζωής με τη χρήση έγκυρων και αξιόπιστων εργαλείων, όπως το EORTC QLQ-C30. Η χρήση τυποποιημένων ερωτηματολογίων επιτρέπει την ολοκληρωμένη καταγραφή της εμπειρίας των ασθενών, διευκολύνοντας την αναγνώριση προβλημάτων που δεν είναι πάντοτε εμφανή κατά τη διάρκεια της κλινικής εξέτασης. Συμπτώματα όπως η κόπωση, η δύσπνοια, οι διαταραχές ύπνου, η συναισθηματική επιβάρυνση ή οι δυσκολίες

στην κοινωνική λειτουργικότητα ενδέχεται να παραμένουν υποεκτιμημένα όταν η αξιολόγηση περιορίζεται αποκλειστικά στα εργαστηριακά ή απεικονιστικά ευρήματα. Για τον λόγο αυτό, η ενσωμάτωση των αναφερόμενων από τους ίδιους τους ασθενείς εκβάσεων (patient-reported outcomes) στην καθημερινή κλινική πρακτική μπορεί να συμβάλει ουσιαστικά στην έγκαιρη αναγνώριση αναγκών, στη βελτίωση της επικοινωνίας μεταξύ ασθενών και επαγγελματιών υγείας και στη λήψη περισσότερο τεκμηριωμένων θεραπευτικών αποφάσεων.

Τα ευρήματα της έρευνας υπογραμμίζουν ότι η σύγχρονη ογκολογική φροντίδα οφείλει να είναι πολυδιάστατη και ανθρωποκεντρική. Η αντιμετώπιση του καρκίνου δεν περιορίζεται στη χορήγηση της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής, αλλά προϋποθέτει τη συνεργασία διαφορετικών επαγγελματιών υγείας, όπως ογκολόγων, νοσηλευτών, ψυχολόγων, διατροφολόγων, φυσικοθεραπευτών και κοινωνικών λειτουργών. Η διεπιστημονική αυτή συνεργασία μπορεί να συμβάλει στην καλύτερη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, στη διατήρηση της λειτουργικότητας, στην ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους και, τελικά, στη συνολική βελτίωση της ποιότητας ζωής.

Παρότι η παρούσα μελέτη προσφέρει χρήσιμα δεδομένα για τον ελληνικό πληθυσμό ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία, τα αποτελέσματά της θα πρέπει να ερμηνευθούν υπό το πρίσμα των περιορισμών της. Η συγχρονική φύση της έρευνας δεν επιτρέπει την παρακολούθηση των μεταβολών της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της θεραπείας ούτε την εξαγωγή αιτιολογικών συμπερασμάτων. Επιπλέον, η διεξαγωγή της μελέτης σε ιδιωτικό νοσοκομείο περιορίζει τη δυνατότητα γενίκευσης των αποτελεσμάτων σε όλους τους ογκολογικούς ασθενείς της χώρας, καθώς ενδέχεται να υπάρχουν διαφορές ως προς τα χαρακτηριστικά του πληθυσμού ή την οργάνωση των υπηρεσιών υγείας. Μελλοντικές πολυκεντρικές και διαχρονικές μελέτες, με μεγαλύτερο και περισσότερο αντιπροσωπευτικό δείγμα, θα μπορούσαν να προσφέρουν πληρέστερη εικόνα για την εξέλιξη της ποιότητας ζωής κατά τη διάρκεια της ανοσοθεραπείας και να διερευνήσουν επιπλέον παράγοντες που πιθανόν να την επηρεάζουν.

Η παρούσα εργασία συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της ποιότητας ζωής των ογκολογικών ασθενών που υποβάλλονται σε ανοσοθεραπεία στην ελληνική πραγματικότητα και επιβεβαιώνει ότι η αξιολόγησή της πρέπει να αποτελεί αναπόσπαστο στοιχείο της θεραπευτικής διαδικασίας. Η συνεχής πρόοδος της ανοσοθεραπείας δημιουργεί νέες δυνατότητες για τη βελτίωση της επιβίωσης, όμως η πραγματική επιτυχία της θεραπείας αποτυπώνεται όταν οι ασθενείς μπορούν να διατηρούν την αυτονομία τους, να συμμετέχουν

ενεργά στην καθημερινή τους ζωή και να αισθάνονται ότι η θεραπεία συμβάλλει ουσιαστικά στη συνολική τους ευημερία. Η ολιστική και ανθρωποκεντρική προσέγγιση της φροντίδας αποτελεί, επομένως, βασική προϋπόθεση για την παροχή ποιοτικών υπηρεσιών υγείας και για την επίτευξη καλύτερων θεραπευτικών και ανθρώπινων εκβάσεων.

Βιβλιογραφία

Ξενόγλωσση βιβλιογραφία

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., & de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>

Aaronson, N. K., Ahmedzai, S., Bergman, B., Bullinger, M., Cull, A., Duez, N. J., Filiberti, A., Flechtner, H., Fleishman, S. B., & de Haes, J. C. (1993). The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute*, 85(5), 365–376. <https://doi.org/10.1093/jnci/85.5.365>

Adams, J. L., Smothers, J., Srinivasan, R., & Hoos, A. (2015). Big opportunities for small molecules in immuno-oncology. *Nature Reviews Drug Discovery*, 14(9), 603–622. <https://doi.org/10.1038/nrd4596>

Ai, L., Chen, J., Yan, H., He, Q., Luo, P., Xu, Z., et al. (2020). Research status and outlook of PD-1/PD-L1 inhibitors for cancer therapy. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 3625–3649. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S267433>

Alsaafeen, B. H., Ali, B. R., & Elkord, E. (2025). Resistance mechanisms to immune checkpoint inhibitors: Updated insights. *Molecular Cancer*, 24(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s12943-024-02212-7>

Ansari, M. J., Bokov, D., Markov, A., Jalil, A. T., Shalaby, M. N., Suksatan, W., et al. (2022). Cancer combination therapies by angiogenesis inhibitors: A comprehensive review. *Cell Communication and Signaling*, 20(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12964-022-00838-y>

Arruebo, M., Vilaboa, N., Sáez-Gutierrez, B., Lambea, J., Tres, A., Valladares, M., & González-Fernández, A. (2011). Assessment of the evolution of cancer treatment therapies. *Cancers*, 3(3), 3279–3330. <https://doi.org/10.3390/cancers3033279>

Babamohamadi, M., Mohammadi, N., Faryadi, E., Haddadi, M., Merati, A., Ghobadinezhad, F., et al. (2024). Anti-CTLA-4 nanobody as a promising approach in cancer immunotherapy. *Cell Death & Disease*, 15(1), 17. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-06391-x>

Baker, F., & Intagliata, J. (1982). Quality of life in the evaluation of community support systems. *Evaluation and Program Planning*, 5(1), 69–79. [https://doi.org/10.1016/0149-7189\(82\)90059-3](https://doi.org/10.1016/0149-7189(82)90059-3)

Basch, E., Deal, A. M., Dueck, A. C., Scher, H. I., Kris, M. G., Hudis, C., & Schrag, D. (2017). Overall survival results of a trial assessing patient-reported outcomes for symptom monitoring during routine cancer treatment. *JAMA*, 318(2), 197–198. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.7156>

Basch, E., Geoghegan, C., Coons, S. J., Gnanasakthy, A., Slagle, A. F., Papadopoulos, E. J., & Kluetz, P. G. (2015). Patient-reported outcomes in cancer drug development and US regulatory review: Perspectives from industry, the Food and Drug Administration, and the patient. *JAMA Oncology*, 1(3), 375–379. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.0530>

Bibiano Guillén, L., Recio Carrasco, C., Cárdenas Rebollo, J. M., van Niekerk, D., Rodríguez Pascual, J., Rubio-Rodríguez, M. C., & Reina, M. A. (2025). Assessment of quality of life and difficulties in recording data from health-related quality of life questionnaires in patients with cancer undergoing immunotherapy treatment. *Healthcare*, 13(9), 1002. <https://doi.org/10.3390/healthcare13091002>

Borgeaud, M., Sandoval, J., Obeid, M., Banna, G., Michielin, O., Addeo, A., et al. (2023). Novel targets for immune-checkpoint inhibition in cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 120, 102614. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102614>

Bot, A., Rossi, J. M., Jiang, Y., Navale, L., Shen, Y. W., Sherman, M., et al. (2015). Cyclophosphamide and fludarabine conditioning chemotherapy induces a key homeostatic cytokine profile in patients prior to CAR T-cell therapy. *Blood*, 126(23), 4426.

Bottomley, A., Pe, M., Sloan, J., Basch, E., Bonnetain, F., Calvert, M., Campbell, A., Cleeland, C., Cocks, K., Collette, L., Dueck, A. C., Devlin, N., Flechtner, H. H., Gotay, C., Greimel, E., Griebisch, I., Groenvold, M., Hamel, J. F., King, M., ... Setting International Standards in Analyzing Patient-Reported Outcomes and Quality of Life Endpoints Data (SISAQOL) Consortium. (2016). Analysing data from patient-reported outcome and quality of life endpoints for cancer clinical trials: A start in setting international standards. *The Lancet Oncology*, 17(11), e510–e514. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)30510-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)30510-1)

Boutros, A., Bruzzone, M., Tanda, E. T., Croce, E., Arecco, L., Cecchi, F., Pronzato, P., Ceppi, M., Lambertini, M., & Spagnolo, F. (2021). Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors in randomised controlled trials: A systematic review and meta-analysis. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 159, 154–166. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.005>

Bouziana, S., & Bouzianas, D. (2021). Anti-CD19 CAR-T cells: Digging in the dark side of the golden therapy. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 157, 103096.

Bower, J. E. (2014). Cancer-related fatigue—Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(10), 597–609. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2014.127>

Bowling, A. (1997). *Measuring health: A review of quality of life measurement scales*. Open University Press.

Brahmer, J., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E., Poddubskaya, E., Antonia, S., Pluzanski, A., Vokes, E. E., Holgado, E., Waterhouse, D., Ready, N., Gainor, J., Arén Frontera, O., Havel, L., Steins, M., Garassino, M. C., Aerts, J. G., Domine, M., ... Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *The New England Journal of Medicine*, 373(2), 123–135. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504627>

Brahmer, J. R., Rodríguez-Abreu, D., Robinson, A. G., Hui, R., Csőszi, T., Fülöp, A., Gottfried, M., Peled, N., Tafreshi, A., Cuffe, S., O'Brien, M., Rao, S., Hotta, K., Zhang, J., Lubiniecki, G. M., Deitz, A. C., Rangwala, R., & Reck, M. (2017). Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *The Lancet. Oncology*, 18(12), 1600–1609. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30690-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30690-3)

Bray, F., Laversanne, M., Weiderpass, E., & Soerjomataram, I. (2021). The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*, 127(16), 3029–3030. <https://doi.org/10.1002/cncr.33587>

Buchbinder, E. I., & Desai, A. (2016). CTLA-4 and PD-1 Pathways: Similarities, Differences, and Implications of Their Inhibition. *American journal of clinical oncology*, 39(1), 98–106. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000239>

Campbell, K. L., Winters-Stone, K. M., Wiskemann, J., May, A. M., Schwartz, A. L., Courneya, K. S., Zucker, D. S., Matthews, C. E., Ligibel, J. A., Gerber, L. H., Morris, G. S., Patel, A. V., Hue, T. F., Perna, F. M., & Schmitz, K. H. (2019). Exercise guidelines for cancer survivors: Consensus statement from international multidisciplinary roundtable. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 51(11), 2375–2390. <https://doi.org/10.1249/MSS.00000000000002116>

Cella, D. F., Tulsky, D. S., Gray, G., Sarafian, B., Linn, E., Bonomi, A., Silberman, M., Yellen, S. B., Winicour, P., & Brannon, J. (1993). The Functional Assessment of Cancer

Therapy scale: Development and validation of the general measure. *Journal of Clinical Oncology*, 11(3), 570–579. <https://doi.org/10.1200/JCO.1993.11.3.570>

Cella, D., & Stone, A. A. (2015). Health-related quality of life measurement in oncology: Advances and opportunities. *American Psychologist*, 70(2), 175–185. <https://doi.org/10.1037/a0037821>

Cella, D., Grünwald, V., Escudier, B., Hammers, H. J., George, S., Nathan, P., Grimm, M. O., Rini, B. I., Doan, J., Ivanescu, C., Paty, J., Mekan, S., & Motzer, R. J. (2019). Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): A randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 20(2), 297–310. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30778-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30778-2)

Cella, D., Riley, W., Stone, A., Rothrock, N., Reeve, B., Yount, S., Amtmann, D., Bode, R., Buysse, D., Choi, S., Cook, K., Devellis, R., DeWalt, D., Fries, J. F., Gershon, R., Hahn, E. A., Lai, J. S., Pilkonis, P., Revicki, D., ... PROMIS Cooperative Group. (2010). The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) developed and tested its first wave of adult self-reported health outcome item banks: 2005–2008. *Journal of Clinical Epidemiology*, 63(11), 1179–1194. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.04.011>

Chauvin, J. M., & Zarour, H. M. (2020). TIGIT in cancer immunotherapy. *Journal for immunotherapy of cancer*, 8(2), e000957. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-000957>

Chen, X., Xu, Z., Wu, C., Xie, L., Wang, P., & Liu, X. (2024). Efficacy and toxicity of immune checkpoint inhibitors combination therapy for advanced renal cell carcinoma: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in immunology*, 15, 1255577. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1255577>

Chmielewski, M., & Abken, H. (2015). TRUCKs: the fourth generation of CARs. *Expert opinion on biological therapy*, 15(8), 1145–1154. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1046430>

Choudhry, H., Helmi, N., Abdulaal, W. H., Zeyadi, M., Zamzami, M. A., Wu, W., Mahmoud, M. M., Warsi, M. K., Rasool, M., & Jamal, M. S. (2018). Prospects of IL-2 in Cancer Immunotherapy. *BioMed research international*, 2018, 9056173. <https://doi.org/10.1155/2018/9056173>

Chu, D. T., Nguyen, T. T., Tien, N. L. B., Tran, D. K., Jeong, J. H., Anh, P. G., Thanh, V. V., Truong, D. T., & Dinh, T. C. (2020). Recent progress of stem cell therapy in cancer treatment: Molecular mechanisms and potential applications. *Cells*, 9(3), 563. <https://doi.org/10.3390/cells9030563>

Cleeland, C. S., Mendoza, T. R., Wang, X. S., Chou, C., Harle, M. T., Morrissey, M., & Engstrom, M. C. (2000). Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer*, 89(7), 1634–1646. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001001\)89:7<1634::aid-cnrcr29>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1634::aid-cnrcr29>3.0.co;2-v)

Cohen, B. (1993). John Hunter, pathologist. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 86(10), 587–592. <https://doi.org/10.1177/014107689308601013>

Coniac, S., Costache-Outas, M. C., Antone-Iordache, I. L., Anghel, A. V., Bobolocu, M. A., Zamfir, A., Liscu, H. D., Ionescu, A. I., & Badiu, C. (2025). Quality of life of lung cancer patients with immune-related endocrinopathies during immunotherapy: A prospective study based on the EORTC QLQ-C30 and QLQ-LC13 questionnaires in Romania. *Current Oncology*, 32(6), 332. <https://doi.org/10.3390/curroncol32060332>

Dancea, H. C., Shareef, M. M., & Ahmed, M. M. (2009). Role of Radiation-induced TGF-beta Signaling in Cancer Therapy. *Molecular and cellular pharmacology*, 1(1), 44–56. <https://doi.org/10.4255/mcpharmacol.09.06>

Darvin, P., Toor, S. M., Sasidharan Nair, V., & Elkord, E. (2018). Immune checkpoint inhibitors: recent progress and potential biomarkers. *Experimental & molecular medicine*, 50(12), 1–11. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0191-1>

Das, R., Verma, R., Sznol, M., Boddupalli, C. S., Gettinger, S. N., Kluger, H., Callahan, M., Wolchok, J. D., Halaban, R., Dhodapkar, M. V., & Dhodapkar, K. M. (2015). Combination therapy with anti-CTLA-4 and anti-PD-1 leads to distinct immunologic changes in vivo. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 194(3), 950–959. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1401686>

Davies, D. M., & Maher, J. (2021). Crosstown Traffic: Lymphodepleting Chemotherapy Drives CAR T Cells. *Cancer cell*, 39(2), 138–140. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2020.12.019>

De Marco, R. C., Monzo, H. J., & Ojala, P. M. (2023). CAR T Cell Therapy: A Versatile Living Drug. *International journal of molecular sciences*, 24(7), 6300. <https://doi.org/10.3390/ijms24076300>

Demaria, S., Bhardwaj, N., McBride, W. H., & Formenti, S. C. (2005). Combining radiotherapy and immunotherapy: a revived partnership. *International journal of radiation oncology, biology, physics*, 63(3), 655–666. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2005.06.032>

Demaria, S., Golden, E. B., & Formenti, S. C. (2015). Role of Local Radiation Therapy in Cancer Immunotherapy. *JAMA oncology*, 1(9), 1325–1332. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2756>

Dobosz, P., & Dzieciatkowski, T. (2019). The intriguing history of cancer immunotherapy. *Frontiers in Immunology*, 10, 2965. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02965>

Dueck, A. C., Mendoza, T. R., Mitchell, S. A., Reeve, B. B., Castro, K. M., Rogak, L. J., Atkinson, T. M., Bennett, A. V., Denicoff, A. M., O'Mara, A. M., Li, Y., Clauser, S. B., Bryant, D. M., Bearden, J. D., III, Gillis, T. A., Harness, J. K., Siegel, R. D., Paul, D. B., Cleeland, C. S., ... National Cancer Institute PRO-CTCAE Study Group. (2015). Validity and reliability of the US National Cancer Institute's Patient-Reported Outcomes version of the Common Terminology Criteria for Adverse Events (PRO-CTCAE). *JAMA Oncology*, 1(8), 1051–1059. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2015.2639>

El-Readi, M. Z., & Althubiti, M. A. (2019). Cancer nanomedicine: A new era of successful targeted therapy. *Journal of Nanomaterials*, 2019, Article 4927312.

EuroQol Group. (1990). EuroQol—A new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy*, 16(3), 199–208. [https://doi.org/10.1016/0168-8510\(90\)90421-9](https://doi.org/10.1016/0168-8510(90)90421-9)

Faller, H., Koch, U., Brähler, E., Härter, M., Keller, M., Schulz, H., Wegscheider, K., Weis, J., Boehncke, A., Hund, B., Reuter, K., Richard, M., Sehner, S., Szalai, C., Wittchen, H. U., & Mehnert, A. (2016). Satisfaction with information and unmet information needs in men and women with cancer. *Journal of Cancer Survivorship*, 10(1), 62–70. <https://doi.org/10.1007/s11764-015-0451-1>

Fan, T., Zhang, M., Yang, J., Zhu, Z., Cao, W., & Dong, C. (2023). Therapeutic cancer vaccines: advancements, challenges, and prospects. *Signal transduction and targeted therapy*, 8(1), 450. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01674-3>

Fang, K. K., Lee, J. B., & Zhang, L. (2022). Adoptive Cell Therapy for T-Cell Malignancies. *Cancers*, 15(1), 94. <https://doi.org/10.3390/cancers15010094>

Faury S, Foucaud J (2020) Health-related quality of life in cancer patients treated with immune checkpoint inhibitors: A systematic review on reporting of methods in randomized controlled trials. *PLoS ONE* 15(1): e0227344. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227344>

Flugel, C. L., Majzner, R. G., Krenciute, G., Dotti, G., Riddell, S. R., Wagner, D. L., & Abou-El-Enein, M. (2023). Overcoming on-target, off-tumour toxicity of CAR T cell therapy for solid tumours. *Nature reviews. Clinical oncology*, 20(1), 49–62. <https://doi.org/10.1038/s41571-022-00704-3>

Gardner, D., Jeffery, L. E., & Sansom, D. M. (2014). Understanding the CD28/CTLA-4 (CD152) pathway and its implications for costimulatory blockade. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 14(9), 1985–1991. <https://doi.org/10.1111/ajt.12834>

Gorvel, L., & Olive, D. (2020). Targeting the "PVR-TIGIT axis" with immune checkpoint therapies. *F1000Research*, 9, F1000 Faculty Rev-354. <https://doi.org/10.12688/f1000research.22877.1>

Hajdu, S. I. (2004). Greco-Roman thought about cancer. *Cancer*, 100(10), 2048–2051. <https://doi.org/10.1002/cncr.20198>

Hajdu, S. I. (2011). A note from history: Landmarks in history of cancer, part 1. *Cancer*, 117(5), 1097–1102. <https://doi.org/10.1002/cncr.25553>

Hajdu, S. I. (2017). Pathfinders in oncology from the end of the Middle Ages to the beginning of the 19th century. *Cancer*, 123(11), 1888–1897. <https://doi.org/10.1002/cncr.30590>

Haraldstad, K., Wahl, A., Andenæs, R., Andersen, J. R., Andersen, M. H., Beisland, E., Borge, C. R., Engebretsen, E., Eisemann, M., Halvorsrud, L., Hanssen, T. A., Haugstvedt, A., Haugland, T., Johansen, V. A., Larsen, M. H., Løvereide, L., Løyland, B., Kvarme, L. G., Moons, P., ... LIVSFORSK network. (2019). A systematic review of quality of life research in medicine and health sciences. *Quality of Life Research*, 28(10), 2641–2650. <https://doi.org/10.1007/s11136-019-02214-9>

Hoos, A., & Britten, C. (2012). The immuno-oncology framework: Enabling a new era of cancer therapy. *OncoImmunology*, 1(3), 334–339. <https://doi.org/10.4161/onci.19268>

Jarosz-Biej, M., Smolarczyk, R., Cichoń, T., & Kułach, N. (2019). Tumor microenvironment as a game changer in cancer radiotherapy. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(13), 3212.

Karimi, M., & Brazier, J. (2016). Health, health-related quality of life, and quality of life: What is the difference? *Pharmacoeconomics*, 34(7), 645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>

Konstantinidis, T. I., Linardakis, M., Samonis, G., & Philalithis, A. (2016). Quality of life of patients with advanced cancer treated in a regional hospital in Greece. *Hippokratia*, 20(2), 139–145.

Kurt, S., Unsar, S., & Çilengiroğlu, İ. Y. (2024). Dyspnea and quality of life in patients with lung cancer. *Medical Journal of Bakirkoy*, 20, 286–295.

Kyriaki, M., Eleni, T., Efi, P., Ourania, K., Vassilios, S., & Lambros, V. (2001). The EORTC core quality of life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: Validity and reliability in a Hellenic sample. *International Journal of Cancer*, 94(1), 135–139. <https://doi.org/10.1002/ijc.1439>

Lin, W., Huang, L., Li, Y., Fang, B., Li, G., Chen, L., & Xu, L. (2019). Mesenchymal stem cells and cancer: Clinical challenges and opportunities. *BioMed Research International*, 2019, Article 2820853. <https://doi.org/10.1155/2019/2820853>

Lipson, E. J., & Drake, C. G. (2011). Ipilimumab: an anti-CTLA-4 antibody for metastatic melanoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 17(22), 6958–6962. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-1595>

Lu, C., & Tan, Y. (2024). Promising immunotherapy targets: TIM3, LAG3, and TIGIT joined the party. *Molecular therapy. Oncology*, 32(1), 200773. <https://doi.org/10.1016/j.omton.2024.200773>

Ma, Y., Wang, Q., Dong, Q., Zhan, L., & Zhang, J. (2019). How to differentiate pseudoprogression from true progression in cancer patients treated with immunotherapy. *American journal of cancer research*, 9(8), 1546–1553.

Mamdani, H., Matosevic, S., Khalid, A. B., Durm, G., & Jalal, S. I. (2022). Immunotherapy in Lung Cancer: Current Landscape and Future Directions. *Frontiers in immunology*, 13, 823618. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.823618>

Massari, F., Di Nunno, V., Cubelli, M., Santoni, M., Fiorentino, M., Montironi, R., Cheng, L., Lopez-Beltran, A., Battelli, N., & Ardizzoni, A. (2018). Immune checkpoint inhibitors for metastatic bladder cancer. *Cancer treatment reviews*, 64, 11–20. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.12.007>

Meireson, A., Devos, M., & Brochez, L. (2020). IDO Expression in Cancer: Different Compartment, Different Functionality?. *Frontiers in immunology*, 11, 531491. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.531491>

Merlo, L. M. F., DuHadaway, J. B., Montgomery, J. D., Peng, W. D., Murray, P. J., Prendergast, G. C., Caton, A. J., Muller, A. J., & Mandik-Nayak, L. (2020). Differential Roles of IDO1 and IDO2 in T and B Cell Inflammatory Immune Responses. *Frontiers in immunology*, 11, 1861. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01861>

Miller, K. D., Nogueira, L., Devasia, T., Mariotto, A. B., Yabroff, K. R., Jemal, A., Kramer, J., & Siegel, R. L. (2022). Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 72(5), 409–436. <https://doi.org/10.3322/caac.21731>

Mondal, J., Panigrahi, A. K., & Khuda-Bukhsh, A. R. (2014). Conventional chemotherapy: Problems and scope for combined therapies with certain herbal products and dietary supplements. *Austin Journal of Molecular and Cellular Biology*, 1, 10.

Morante, M., Pandiella, A., Crespo, P., & Herrero, A. (2022). Immune checkpoint inhibitors and RAS-ERK pathway-targeted drugs as combined therapy for the treatment of melanoma. *Biomolecules*, 12(11), 1562.

Moses, M. A., Brem, H., & Langer, R. (2003). Advancing the field of drug delivery: Taking aim at cancer. *Cancer Cell*, 4(5), 337–341. [https://doi.org/10.1016/S1535-6108\(03\)00276-9](https://doi.org/10.1016/S1535-6108(03)00276-9)

Murphy, K., & Weaver, C. (2016). *Janeway's immunobiology* (9th ed.). Garland Science.

Mystakidou, K., Tsilika, E., Parpa, E., Kalaidopoulou, O., Smyrniotis, V., & Vlachos, L. (2001). The EORTC core questionnaire (QLQ-C30, version 3.0) in terminally ill cancer patients under palliative care: Validity and reliability in a Hellenic sample. *International Journal of Cancer*, 94(1), 135–139.

Nagasaki, J., Ishino, T., & Togashi, Y. (2022). Mechanisms of resistance to immune checkpoint inhibitors. *Cancer science*, 113(10), 3303–3312. <https://doi.org/10.1111/cas.15497>

Naji, A., Eitoku, M., Favier, B., Deschaseaux, F., Rouas-Freiss, N., & Suganuma, N. (2019). Biological functions of mesenchymal stem cells and clinical implications. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 76(17), 3323–3348. <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03125-1>

National Cancer Institute. (2023). *Financial toxicity (financial distress) and cancer treatment*. <https://www.cancer.gov/about-cancer/managing-care/track-care-costs/financial-toxicity-pdq>

Patwekar, M., Sehar, N., Patwekar, F., Medikeri, A., Ali, S., Aldossri, R. M., et al. (2024). Novel immune checkpoint targets: A promising therapy for cancer treatments. *International Immunopharmacology*, 126, 111186. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2023.111186>

Peterson, C., Denlinger, N., & Yang, Y. (2022). Recent advances and challenges in cancer immunotherapy. *Cancers*, 14(16), 3972. <https://doi.org/10.3390/cancers14163972>

Poorebrahim, M., Melief, J., Pico de Coaña, Y., Wickström, S. L., Cid-Arregui, A., & Kiessling, R. (2021). Counteracting CAR T-cell dysfunction. *Oncogene*, 40(2), 421–435.

Postow, M. A., Sidlow, R., & Hellmann, M. D. (2018). Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *The New England Journal of Medicine*, 378(2), 158–168. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>

Reck, M., Brahmer, J., Bennett, B., Taylor, F., Penrod, J. R., DeRosa, M., Dastani, H., Spigel, D. R., & Gralla, R. J. (2018). Evaluation of health-related quality of life and symptoms in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer treated with nivolumab or docetaxel in CheckMate 057. *European Journal of Cancer*, 102, 23–30. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.05.005>

Ribas, A., & Wolchok, J. D. (2018). Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. *Science*, 359(6382), 1350–1355. <https://doi.org/10.1126/science.aar4060>

Riley J. L. (2009). PD-1 signaling in primary T cells. *Immunological reviews*, 229(1), 114–125. <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2009.00767.x>

Ruf, T., Kramer, R., Forschner, A., Leiter, U., Meier, F., Reinhardt, L., Dücker, P., Ertl, C., Tomsitz, D., Tietze, J. K., Gutzmer, R., Dabrowski, E., Zimmer, L., Gesierich, A., Zierold, S., French, L. E., Eigentler, T., Amaral, T., & Heinzerling, L. (2024). Second-line therapies for steroid-refractory immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*, 203, 114028. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2024.114028>

Said, S. S., & Ibrahim, W. N. (2023). Cancer Resistance to Immunotherapy: Comprehensive Insights with Future Perspectives. *Pharmaceutics*, 15(4), 1143. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041143>

Sarkar, S., Horn, G., Moulton, K., Oza, A., Byler, S., Kokolus, S., & Longacre, M. (2013). Cancer development, progression, and therapy: An epigenetic overview. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(10), 21087–21113. <https://doi.org/10.3390/ijms141021087>

Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024), 1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>

Schreiber, R. D., Old, L. J., & Smyth, M. J. (2011). Cancer immunoediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*, 331(6024), 1565–1570. <https://doi.org/10.1126/science.1203486>

Scott, R. B. (1970). Cancer chemotherapy—The first twenty-five years. *British Medical Journal*, 4(5730), 259–265. <https://doi.org/10.1136/bmj.4.5730.259>

Seidel, J. A., Otsuka, A., & Kabashima, K. (2018). Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 Therapies in Cancer: Mechanisms of Action, Efficacy, and Limitations. *Frontiers in oncology*, 8, 86. <https://doi.org/10.3389/fonc.2018.00086>

Shapira, A., Livney, Y. D., Broxterman, H. J., & Assaraf, Y. G. (2011). Nanomedicine for targeted cancer therapy: Towards the overcoming of drug resistance. *Drug Resistance Updates*, 14(3), 150–163. <https://doi.org/10.1016/j.drug.2011.01.003>

Sordo-Bahamonde, C., Lorenzo-Herrero, S., Gonzalez-Rodriguez, A. P., Martínez-Pérez, A., Rodrigo, J. P., García-Pedrero, J. M., & Gonzalez, S. (2023). Chemo-Immunotherapy: A New Trend in Cancer Treatment. *Cancers*, 15(11), 2912. <https://doi.org/10.3390/cancers15112912>

Stylianou, C., Kalemikerakis, I., Konstantinidis, T., Kafazi, A., Alevizopoulos, N., Parissopoulos, S., & Govina, O. (2024). *Quality of life and symptom burden in non-small cell lung cancer patients receiving second-line chemotherapy compared with immunotherapy* (Preprint). <https://doi.org/10.20944/preprints202409.1856.v1>

Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R. L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A., & Bray, F. (2021). Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>

Tang, L., Pan, S., Wei, X., Xu, X., & Wei, Q. (2023). Arming CAR-T cells with cytokines and more: Innovations in the fourth-generation CAR-T development. *Molecular therapy : the journal of the American Society of Gene Therapy*, 31(11), 3146–3162. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2023.09.021>

The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): Position paper from the World Health Organization. (1995). *Social Science & Medicine*, 41(10), 1403–1409. [https://doi.org/10.1016/0277-9536\(95\)00112-k](https://doi.org/10.1016/0277-9536(95)00112-k)

Trujillo-Alonso, V., Pratt, E. C., Zong, H., Lara-Martinez, A., Kaittanis, C., Rabie, M. O., Longo, V., Becker, M. W., Roboz, G. J., Grimm, J., & Guzman, M. L. (2019). FDA-approved ferumoxitol displays anti-leukaemia efficacy against cells with low ferroportin levels. *Nature Nanotechnology*, 14(6), 616–622. <https://doi.org/10.1038/s41565-019-0406-1>

Vaddepally, R. K., Kharel, P., Pandey, R., Garje, R., & Chandra, A. B. (2020). Review of indications of FDA-approved immune checkpoint inhibitors per NCCN guidelines with the level of evidence. *Cancers*, 12(3), 738.

Vesely, M. D., Kershaw, M. H., Schreiber, R. D., & Smyth, M. J. (2011). Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annual Review of Immunology*, 29, 235–271. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101324>

Vormittag, P., Gunn, R., Ghorashian, S., & Veraitch, F. S. (2018). A guide to manufacturing CAR T-cell therapies. *Current Opinion in Biotechnology*, 53, 164–181.

Vujošević, B., & Bokorov, B. (2010). Radiotherapy: Past and present. *Archive of Oncology*, 18(4), 140–142. <https://doi.org/10.2298/AOO1004140V>

Wang, D. R., Wu, X. L., & Sun, Y. L. (2022). Therapeutic targets and biomarkers of tumor immunotherapy: Response versus non-response. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 7, 331.

Wolf, Y., Anderson, A. C., & Kuchroo, V. K. (2020). TIM3 comes of age as an inhibitory receptor. *Nature Reviews Immunology*, 20(3), 173–185.

World Health Organization. (2024). *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services*. World Health Organization.

Yamazaki, T., Vanpouille-Box, C., Demaria, S., & Galluzzi, L. (2020). Immunogenic cell death driven by radiation: Impact on the tumor microenvironment. *Cancer Treatment and Research*, 180, 281–296.

Yfantopoulos, J. (2001a). The “social” quality of life. *Archives of Hellenic Medicine*, 18, 108–113.

Yfantopoulos, J. (2001c). Health-related quality of life. *Archives of Hellenic Medicine*, 19, 131–146.

Zautra, A., & Goodhart, D. (1979). Quality of life indicators: A review of the literature. *Community Mental Health Review*, 4, 1–10.

Ziogas, D. C., Theocharopoulos, C., Lialios, P. P., Foteinou, D., Koumprentziotis, I. A., Xynos, G., et al. (2023). Beyond CTLA-4 and PD-1 inhibition: Novel immune checkpoint molecules for melanoma treatment. *Cancers*, 15(10), 2718.

Ελληνόγλωσση βιβλιογραφία

Αλουμανής, Π. (2002). *Επιθεώρηση κοινωνικής ασφάλισης*. ΙΚΑ.

Υφαντόπουλος, Ι. (2003). Η μέτρηση της ποιότητας ζωής στα οικονομικά της υγείας. *Νέα Υγεία*, 36, 4–7.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ (σημειώστε το αντίστοιχο κύβο)

ΗΛΙΚΙΑ:.....

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ:.....

Οικογενειακή κατάσταση

Άγαμη/ος ☐ Έγγαμη/ος ☐ Χήρα/ος ☐ Διαζευγμένη/ος ☐
Μονογονεϊκή οικογένεια ☐ Αριθμός Τέκνων:

Περιοχή Κατοικίας

Αστική (Πόλεις) ☐ Επαρχία (χωριά, κωμοπόλεις) ☐

Επίπεδο Εκπαίδευσης

Πρωτοβάθμια (Δημοτικό) ☐
Δευτεροβάθμια (Γυμνάσιο- Λύκειο) ☐
Τριτοβάθμια (ΑΕΙ- ΤΕΙ) ☐

Απασχόληση

Εργαζόμενος/η ☐ Άνεργος/η ☐ Συνταξιούχος ☐

Μηνιαίο Εισόδημα

Έως 500 € ☐
500 - 1000 € ☐
1000 - 1500 € ☐
1500 - 2000 € ☐
> 2000 € ☐

ΙΑΤΡΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Είστε καπνιστής/στρια; Ναι ☐ Όχι ☐

Καταναλώνετε αλκοόλ σε καθημερινή βάση; Ναι ☐ Όχι ☐

Υπάρχει οικογενειακό ιστορικό καρκίνου; Ναι ☐ Όχι ☐

Λαμβάνετε κάποια συστηματική θεραπεία; Ναι ☐ Όχι ☐

Πάσχετε από Χρόνια Πνευμονοπάθεια; Ναι ☐ Όχι ☐

Εργάζεστε σε εξωτερικό χώρο; Ναι ☐ Όχι ☐

Έρχεστε σε επαφή με χημικές ουσίες στην εργασία σας; Ναι ☐ Όχι ☐

Έχετε διαγνωστεί με κάποια μετάσταση; Ναι ☐ Όχι ☐

Τι είδους θεραπεία ακολουθείτε;

Ακτινοθεραπεία ☐ Χημειοθεραπεία ☐ Ανοσοθεραπεία ☐

Χρειάστηκε λόγω της νόσου σας να πραγματοποιήσετε Χειρουργική Επέμβαση; Ναι ☐ Όχι ☐

Καθυστερήσατε για οποιοδήποτε λόγο την εξέταση σας; Αν ναι, σημειώστε έναν ή περισσότερους από τους παρακάτω λόγους ή συμπληρώστε ανάλογα.

Λόγω Κόστους ☐

Λόγω μεγάλου Χρόνου Αναμονής για την εξέταση ☐

Λόγω Απόστασης από ειδικό γιατρό ή δομή υγείας ☐

Λόγω της Πανδημίας ☐

Άλλοι λόγοι.....(συμπληρώστε)

EORTC QLQ-C30 (version 3.0)

Ενδιαφερόμαστε για ορισμένες πληροφορίες που αφορούν εσάς και την υγεία σας. Παρακαλούμε απαντήστε εσείς προσωπικά σε όλες τις ερωτήσεις, σημειώνοντας μέσα σε έναν κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα. Δεν υπάρχουν «σωστές» και «λάθος» απαντήσεις. Οι πληροφορίες που θα δώσετε θα παραμείνουν αυστηρώς εμπιστευτικές.

Παρακαλούμε βάλτε τα αρχικά του ονόματός σας: _____

Τη χρονολογία γεννήσεως (ημέρα, μήνας, έτος): _____

Τη σημερινή ημερομηνία (ημέρα, μήνας, έτος): _____

A/A	Ερώτηση	Καθόλου	Λίγο	Αρκετά	Πολύ
1	Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε κοπιαστικές εργασίες, όπως όταν κουβαλάτε μια βαριά τσάντα με ψώνια ή μια βαλίτσα;	1	2	3	4

2	Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα μεγάλο περίπατο;	1	2	3	4
3	Αισθάνεστε ενοχλήσεις όταν κάνετε ένα μικρό περίπατο έξω από το σπίτι;	1	2	3	4
4	Χρειάζεται να μένετε στο κρεβάτι ή σε μια καρέκλα κατά τη διάρκεια της ημέρας;	1	2	3	4
5	Χρειάζεστε βοήθεια όταν τρώτε, ντύνεστε, πλένεστε ή όταν πηγαίνετε στην τουαλέτα;	1	2	3	4
6	Περιοριστήκατε στην εργασία σας ή σε άλλες καθημερινές ασχολίες σας;	1	2	3	4
7	Περιοριστήκατε στις ερασιτεχνικές σας ασχολίες ή σε άλλες δραστηριότητες του ελεύθερού σας χρόνου;	1	2	3	4
8	Λαχανιάσατε;	1	2	3	4
9	Πονέσατε;	1	2	3	4
10	Είχατε ανάγκη από ξεκούραση;	1	2	3	4
11	Είχατε προβλήματα με τον ύπνο;	1	2	3	4
12	Αισθανθήκατε αδυναμία;	1	2	3	4
13	Είχατε ανορεξία;	1	2	3	4
14	Είχατε τάση για εμετό;	1	2	3	4
15	Κάνατε εμετό;	1	2	3	4
16	Είχατε δυσκοιλιότητα;	1	2	3	4
17	Είχατε διάρροια;	1	2	3	4
18	Αισθανθήκατε κουρασμένος/η;	1	2	3	4
19	Παρενέβη ο πόνος στις καθημερινές σας ασχολίες;	1	2	3	4
20	Είχατε δυσκολία να συγκεντρωθείτε σε διάφορα πράγματα, όπως να διαβάσετε εφημερίδα ή να παρακολουθήσετε τηλεόραση;	1	2	3	4
21	Αισθανόσασταν υπερένταση;	1	2	3	4
22	Αισθανόσασταν στεναχώρια;	1	2	3	4
23	Αισθανόσασταν ευέξαπτος/η;	1	2	3	4
24	Αισθανόσασταν κατάθλιψη;	1	2	3	4

25	Είχατε δυσκολία να θυμηθείτε διάφορα πράγματα;	1	2	3	4
26	Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν την οικογενειακή σας ζωή;	1	2	3	4
27	Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, εμπόδισαν τις κοινωνικές σας εκδηλώσεις (κοινωνική ζωή);	1	2	3	4
28	Η φυσική σας κατάσταση ή τα φάρμακα που παίρνατε για τη θεραπεία σας, σας προξένησαν οικονομικές δυσκολίες;	1	2	3	4

Για τις επόμενες ερωτήσεις παρακαλούμε βάλτε σε κύκλο τον αριθμό που σας ταιριάζει καλύτερα από το 1 έως το 7.

A/A	Ερώτηση	1	2	3	4	5	6	7
29	Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την υγεία σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;	○	○	○	○	○	○	○
30	Πώς θα εκτιμούσατε συνολικά την ποιότητα ζωής σας κατά τη διάρκεια της περασμένης εβδομάδας;	○	○	○	○	○	○	○

© Πνευματικά δικαιώματα 1995 EORTC Quality of Life Group. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος. Έκδοση 3.0