



Διαδικτυακό masterclass  
θεραπείας με σωματίδια,  
6 Μαρτίου 2021.



# Κατανοώντας τον καρκίνο, πρόληψη και θεραπεία

Κωνσταντίνος Ευθυμιάδης, MD, B.Sc. Biochem, M.Sc., PhD

Παθολόγος-Ογκολόγος, Βιοχημικός

Επιμελητής Β΄, Παθ. Ογκολογική Κλινική Α.Π.Θ.

Γ.Ν. «Παπαγεωργίου»

# Cancer

*Sumero-Babylonian name: The Crayfish*



CONSTELLATION



SYMBOL



ENGLISH TRANSLATION:  
THE CRAB

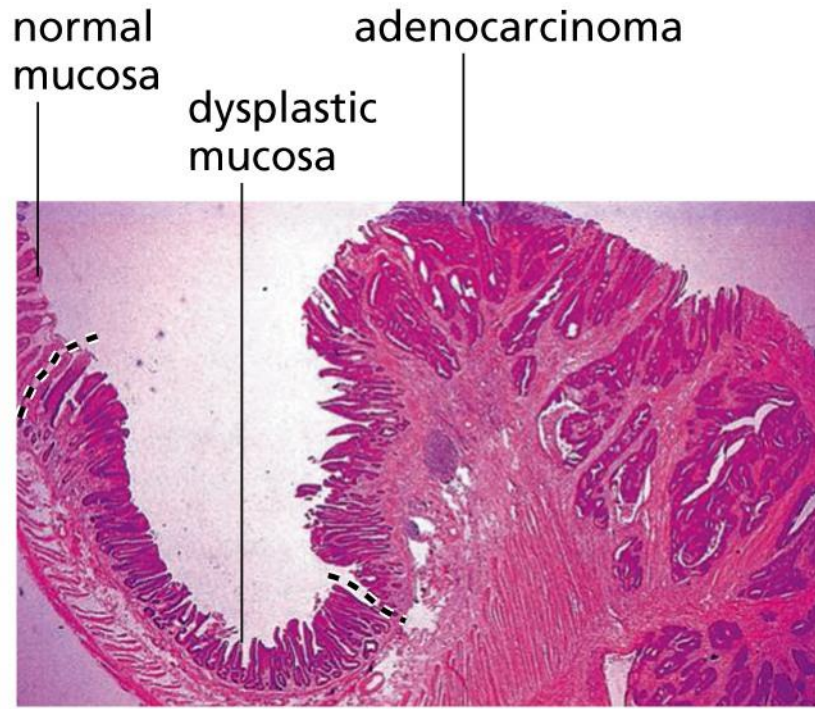
June 22 - July 22



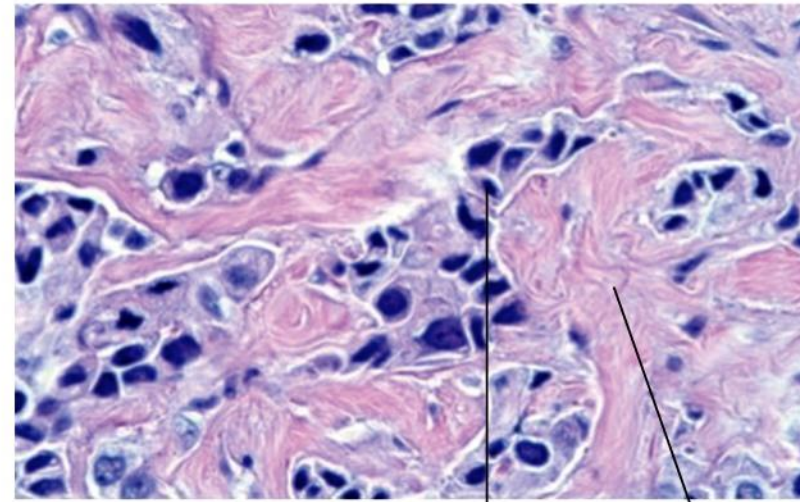
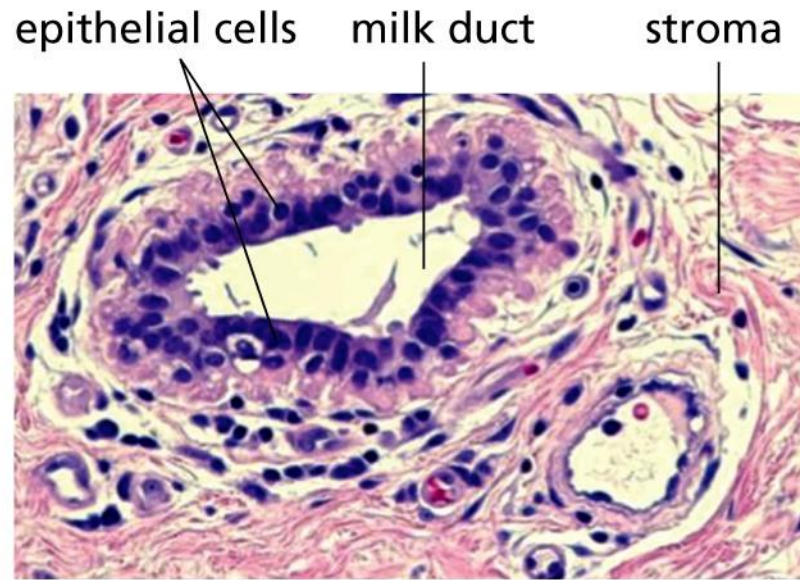
Image taken from Daily Star



Figure 2.2b The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

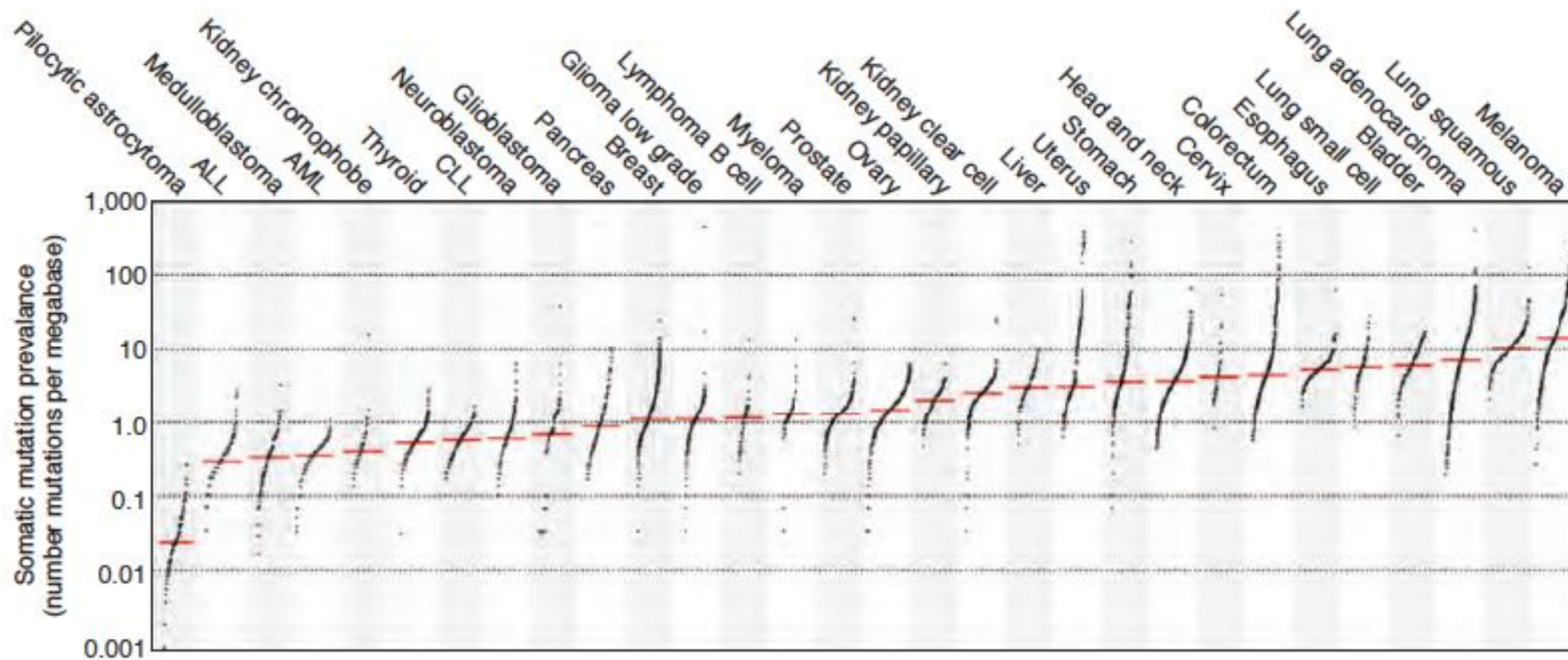


(A)



(B)

# Signatures of mutational processes in human cancer



Alexandrov LB et al., Nature, 2013

# 2 κατηγορίες γονιδίων στις οποίες η μετάλλαξη μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση καρκίνου

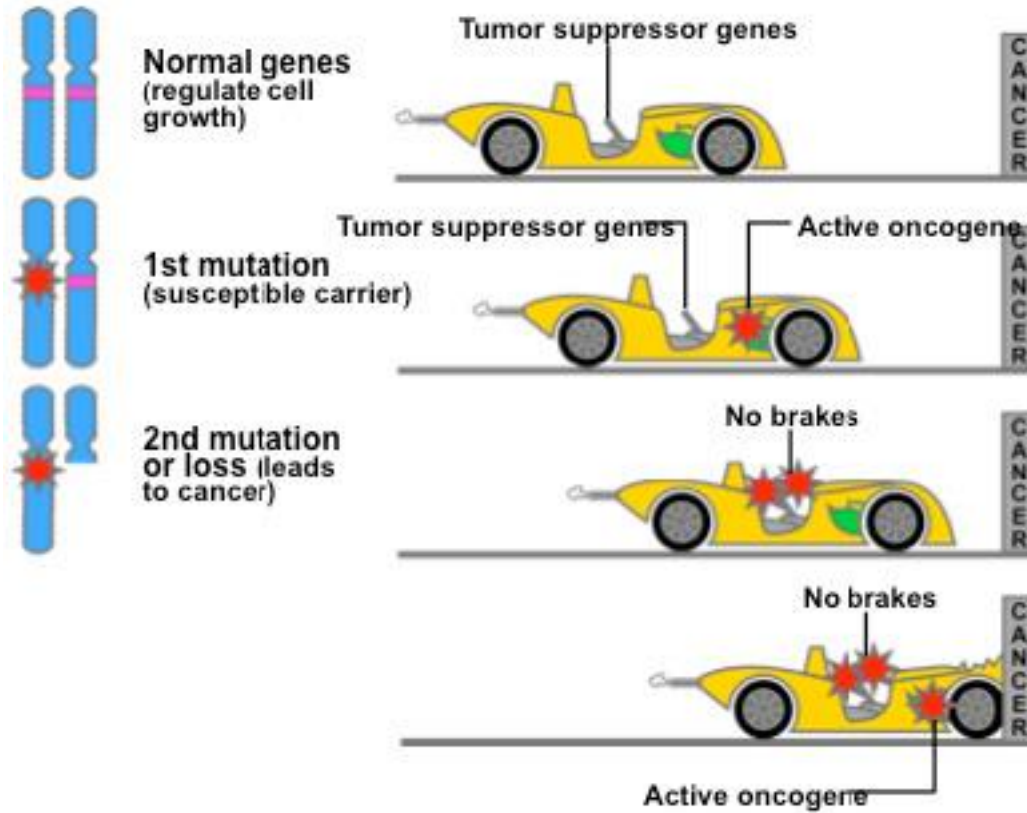
## 1) ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ

- **Μετάλλαξη**
- **Αντιμετάθεση**
- **Ενίσχυση**

## 2) ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

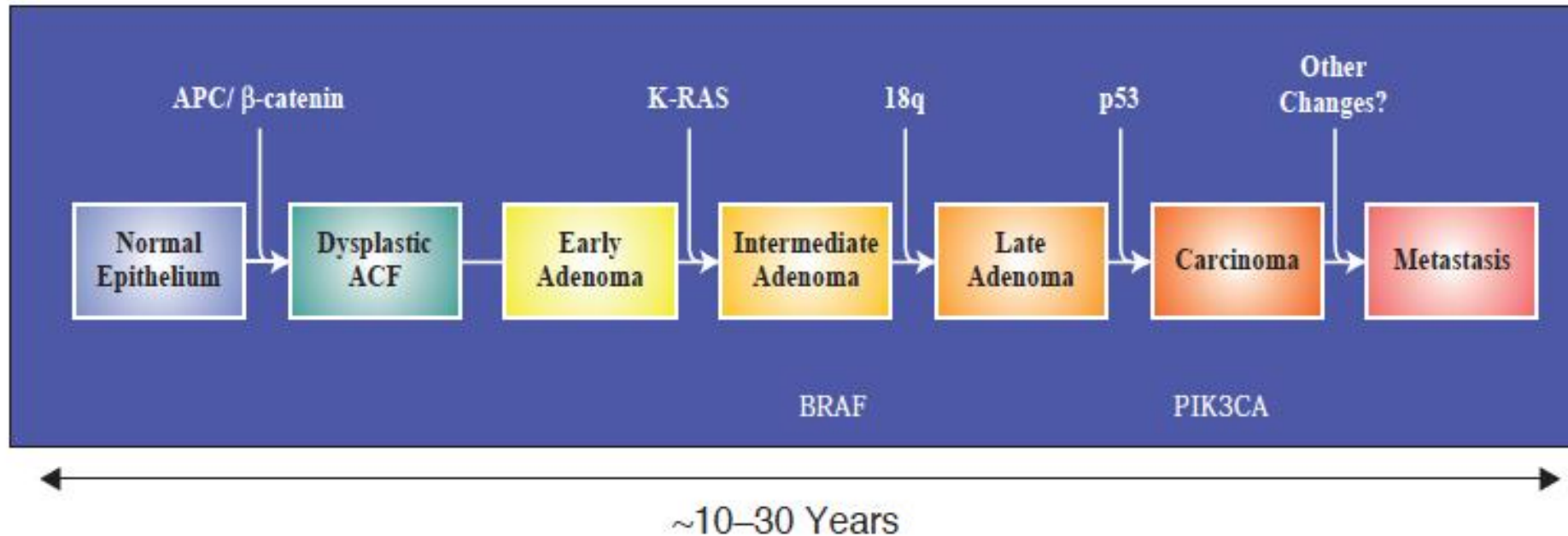
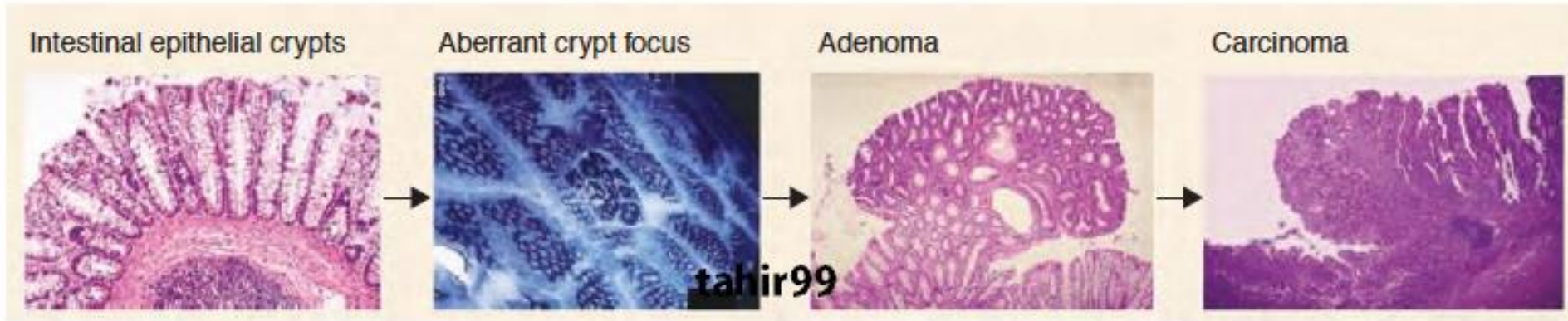
- **Μετάλλαξη**
- **Αντιμετάθεση**
- **Αποκοπή**

# Knudson two-hit model





## A metastatic cancer genome requires decades to develop



## Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan<sup>1,2,\*</sup> and Robert A. Weinberg<sup>3,†</sup>

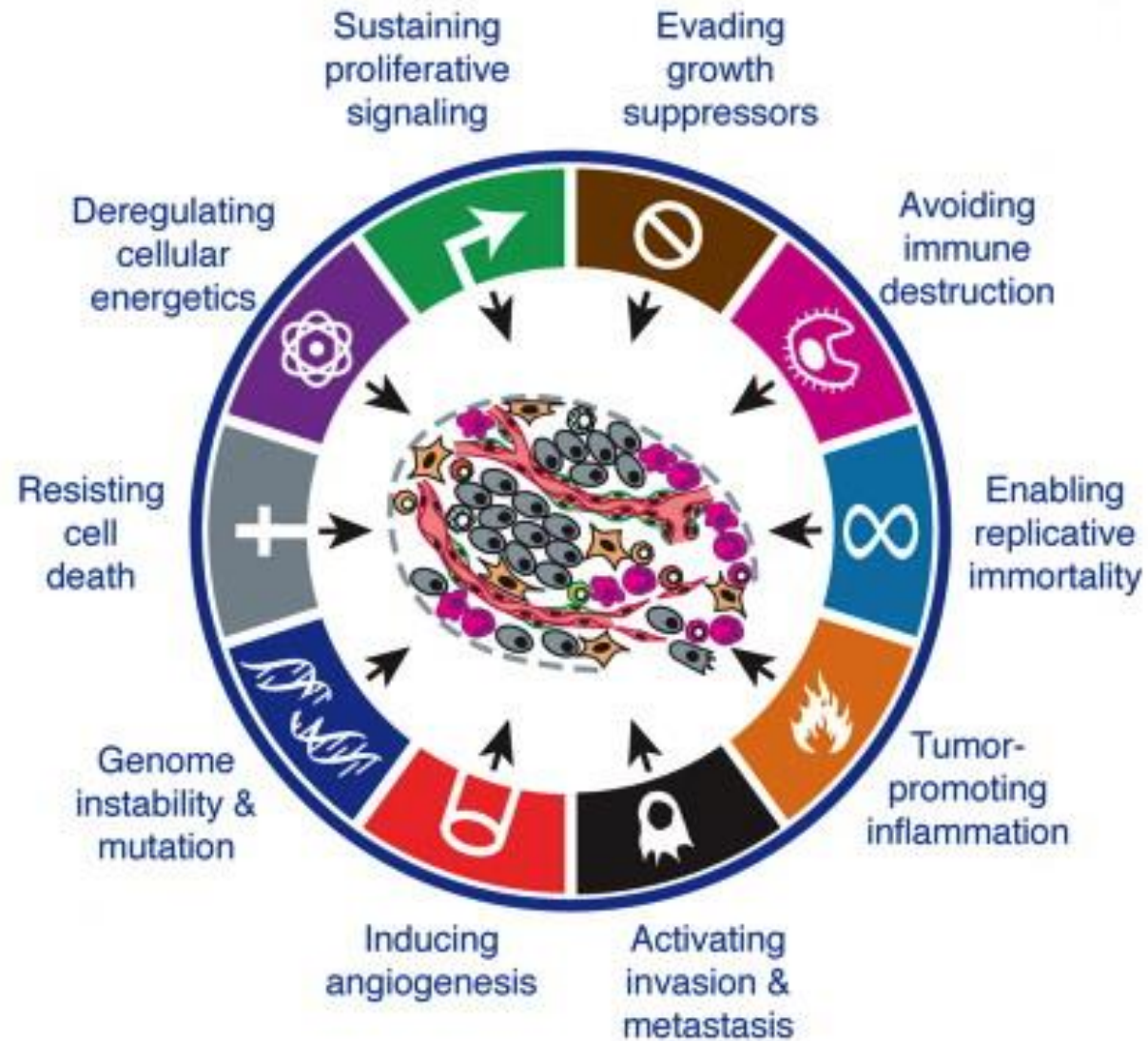
<sup>1</sup>The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

<sup>2</sup>The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

<sup>3</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

\*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)

DOI 10.1016/j.cell.2011.02.013



# Cancer treatment is evolving very rapidly

1940's

1970's

1980's

1990's

2000's

TODAY  
2015/16



Single agent chemotherapy



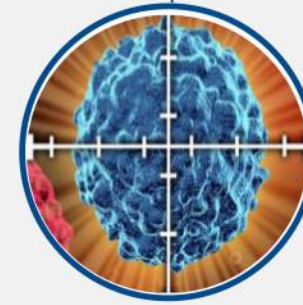
Combination chemotherapy



Combination chemo-radiation emerges



Introduction of oral chemotherapy treatments



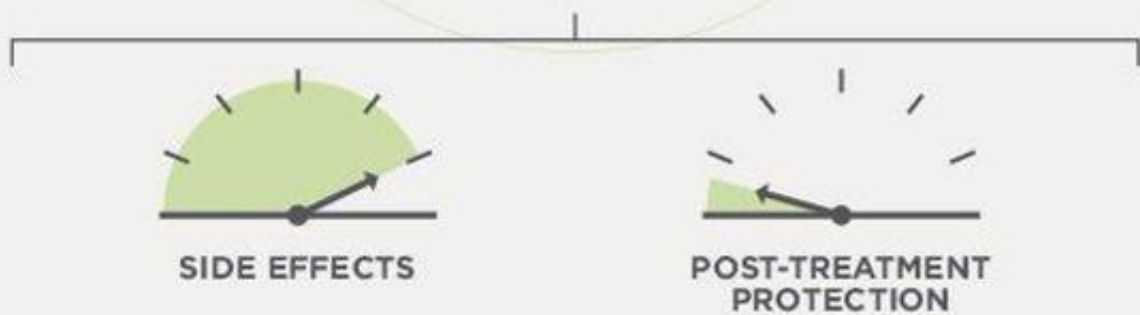
New era of molecularly targeted treatments including biologics



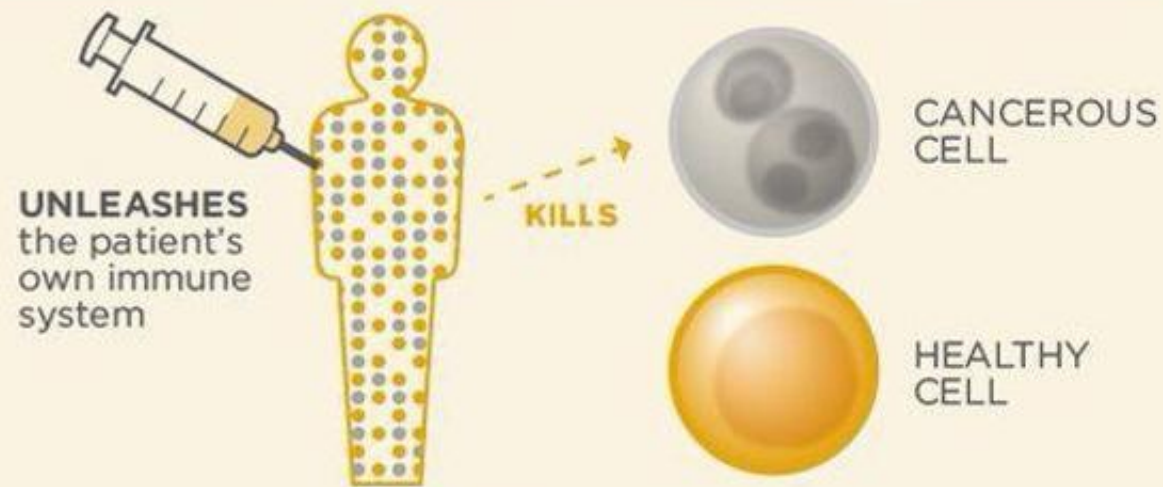
First Immunotherapy drug approved in SA (Ipilimumab)

# IMMUNOTHERAPY VS. CHEMOTHERAPY

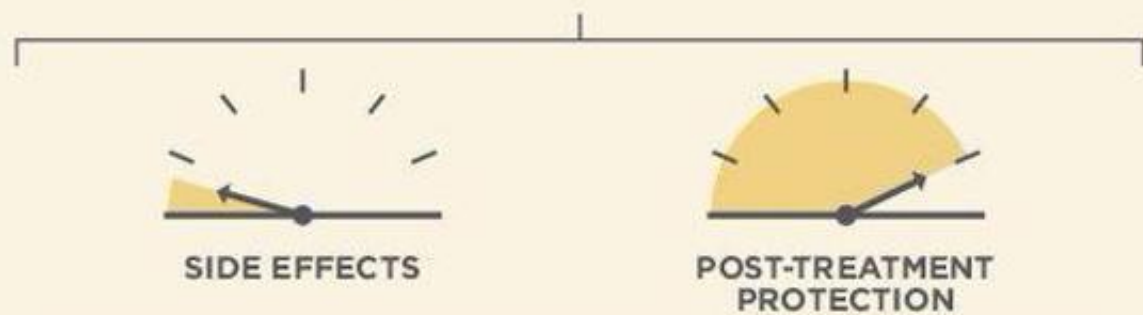
## TRADITIONAL TREATMENTS

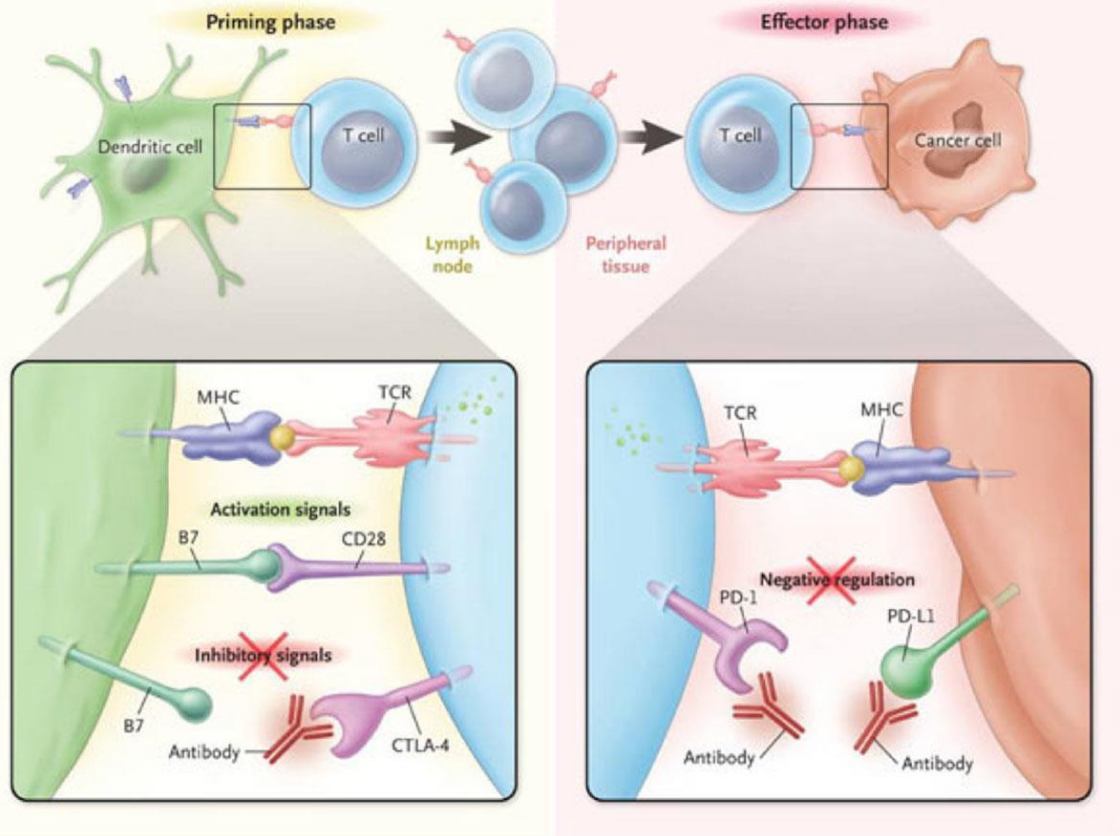


## CANCER IMMUNOTHERAPIES



## IMMUNOTHERAPY

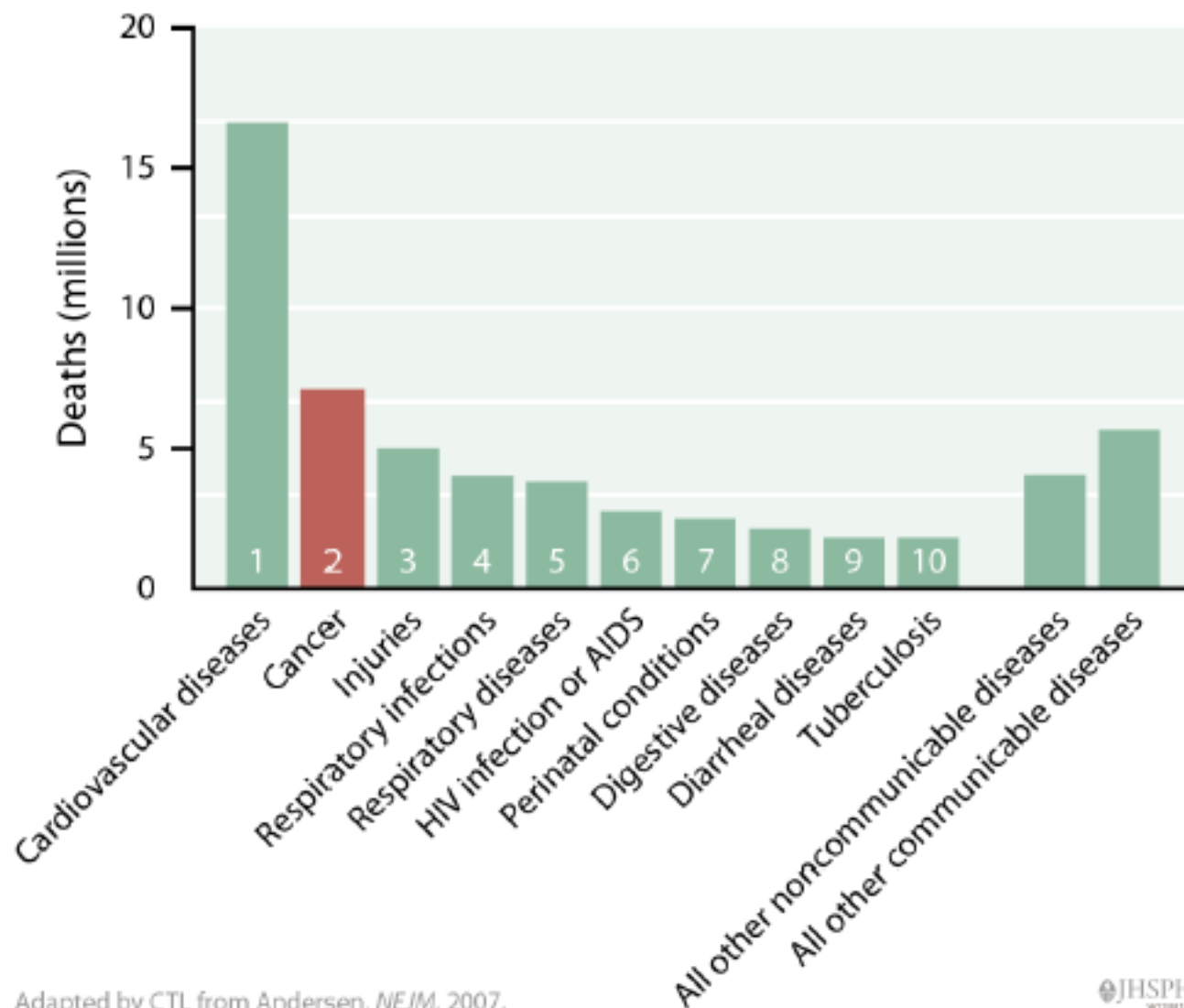




Εικόνα από  
 New Zealand Melanoma Unit,  
<http://www.nzmu.co.nz/anti-pd-1-inhibitors>



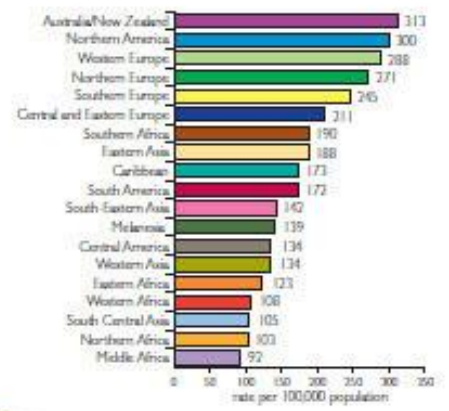
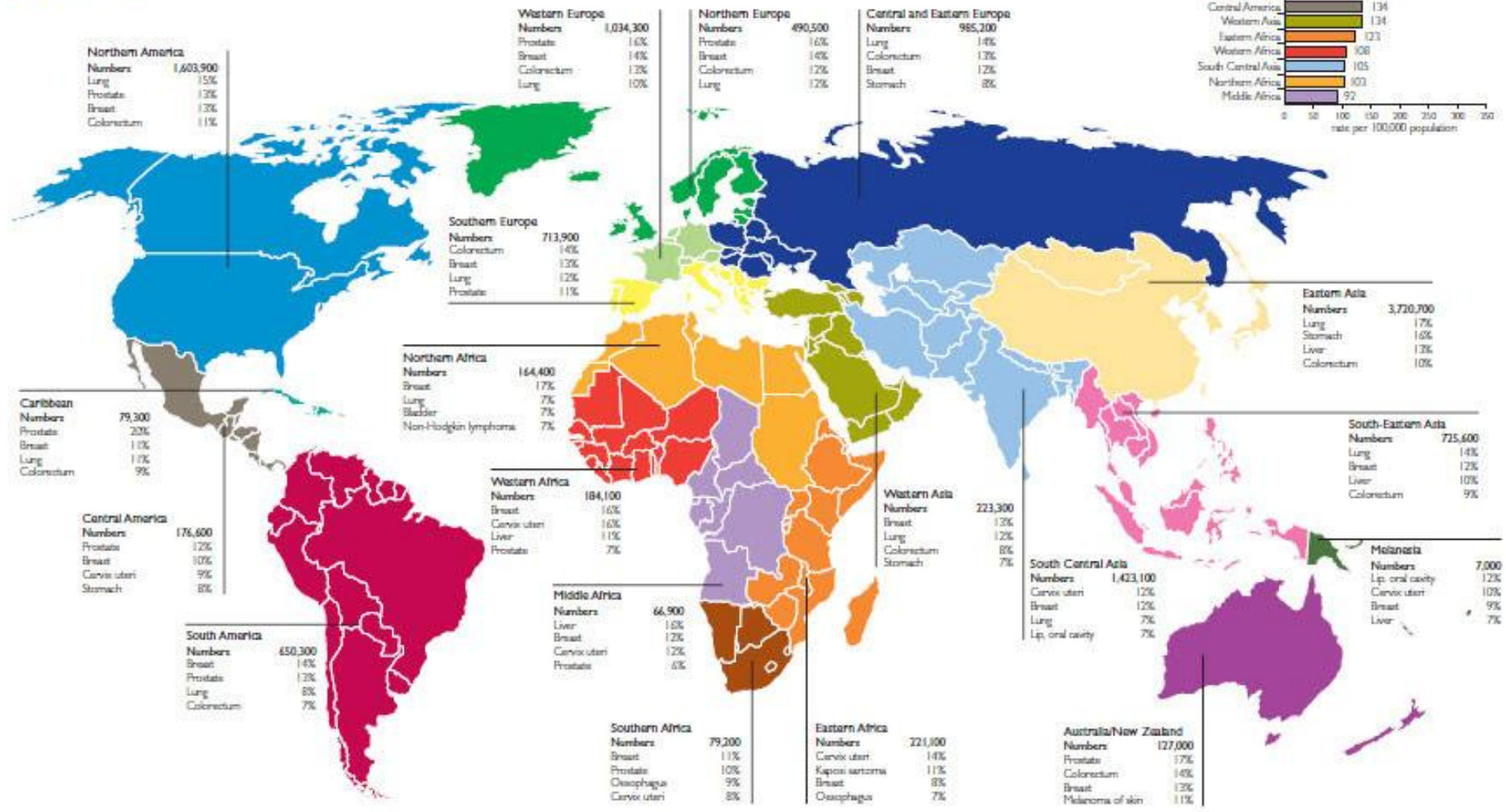
## Major Diseases and Conditions of the World Deaths (Millions)



Adapted by CTL from Andersen, *NEJM*, 2007.

# Cancer Incidence Worldwide

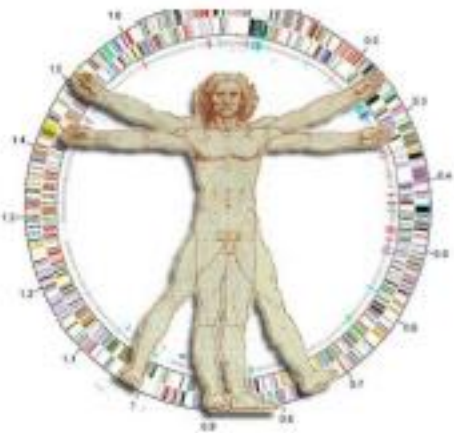
Breakdown of the estimated 12.7 million new cases, age standardised incidence rates and the most commonly diagnosed cancers by the different regions of the world, 2008.



Source: GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC, 2010 (<http://globocan.iarc.fr>)

<http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/>

# Τι προκαλεί καρκίνο?



- Breathing
- Eating
- Drinking
- Sex
- Doctors
- Parents





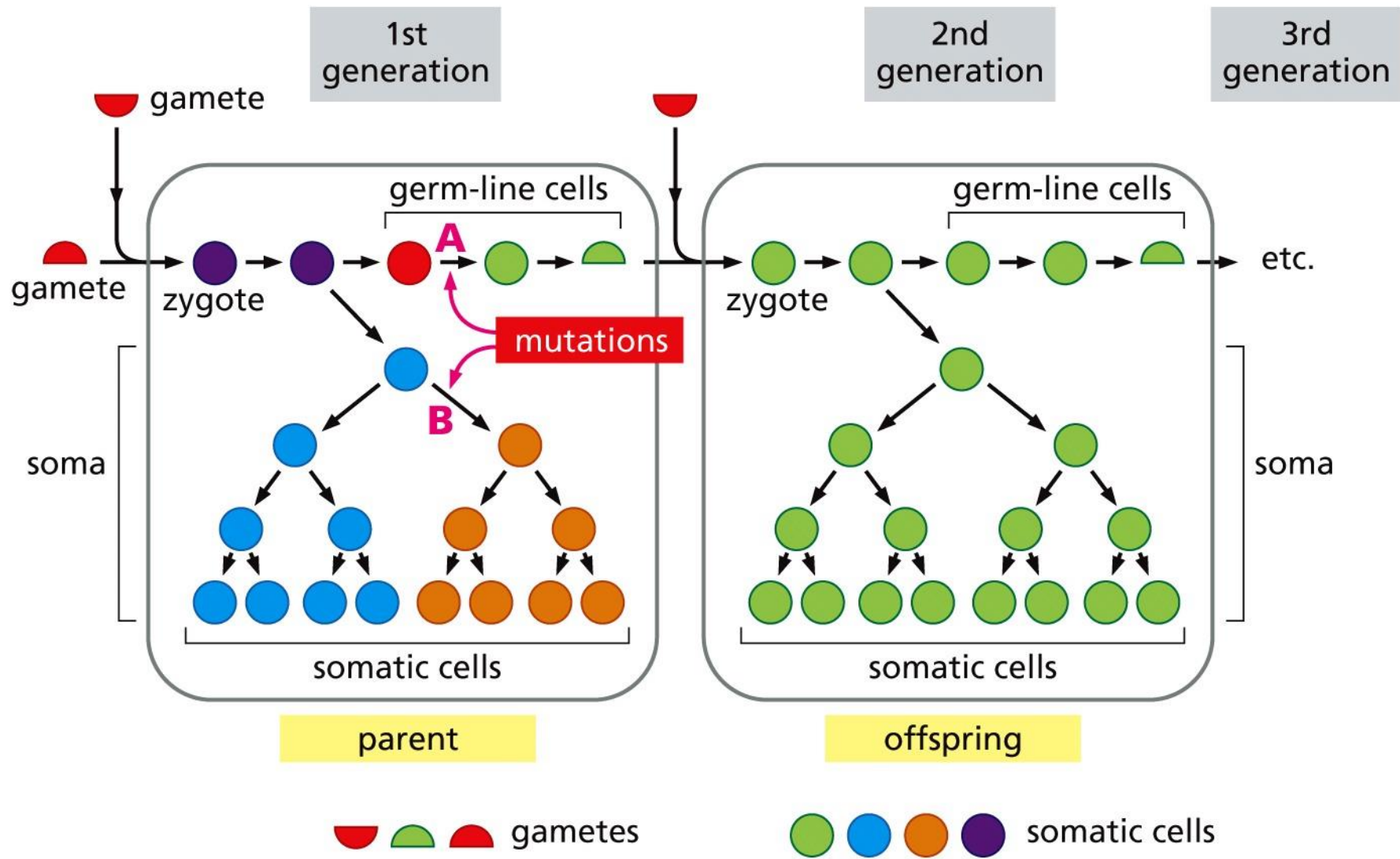
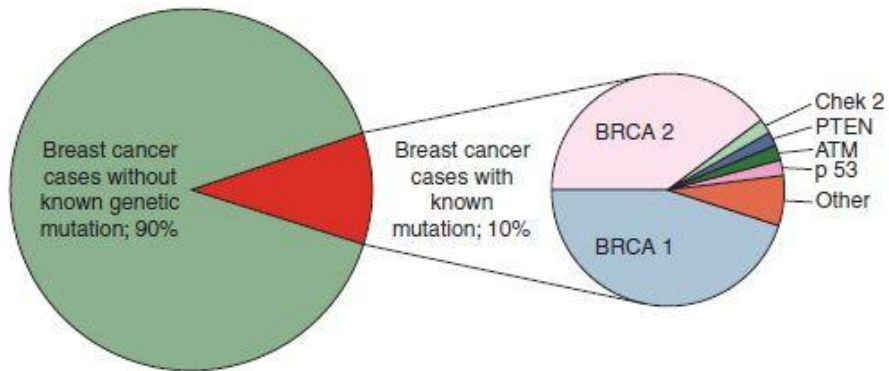


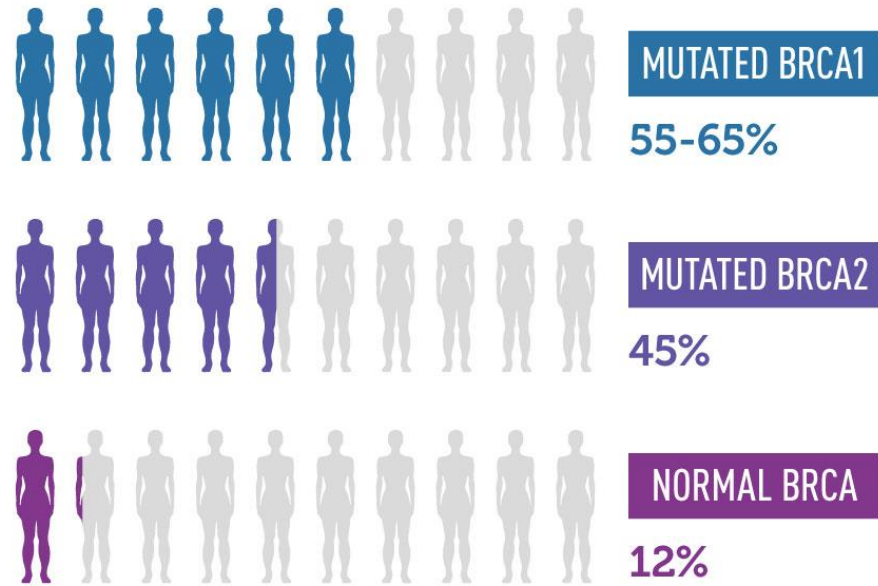
Figure 1.10 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)



**FIGURE 8-2** Percentage of breast cancer cases with a genetic mutation.

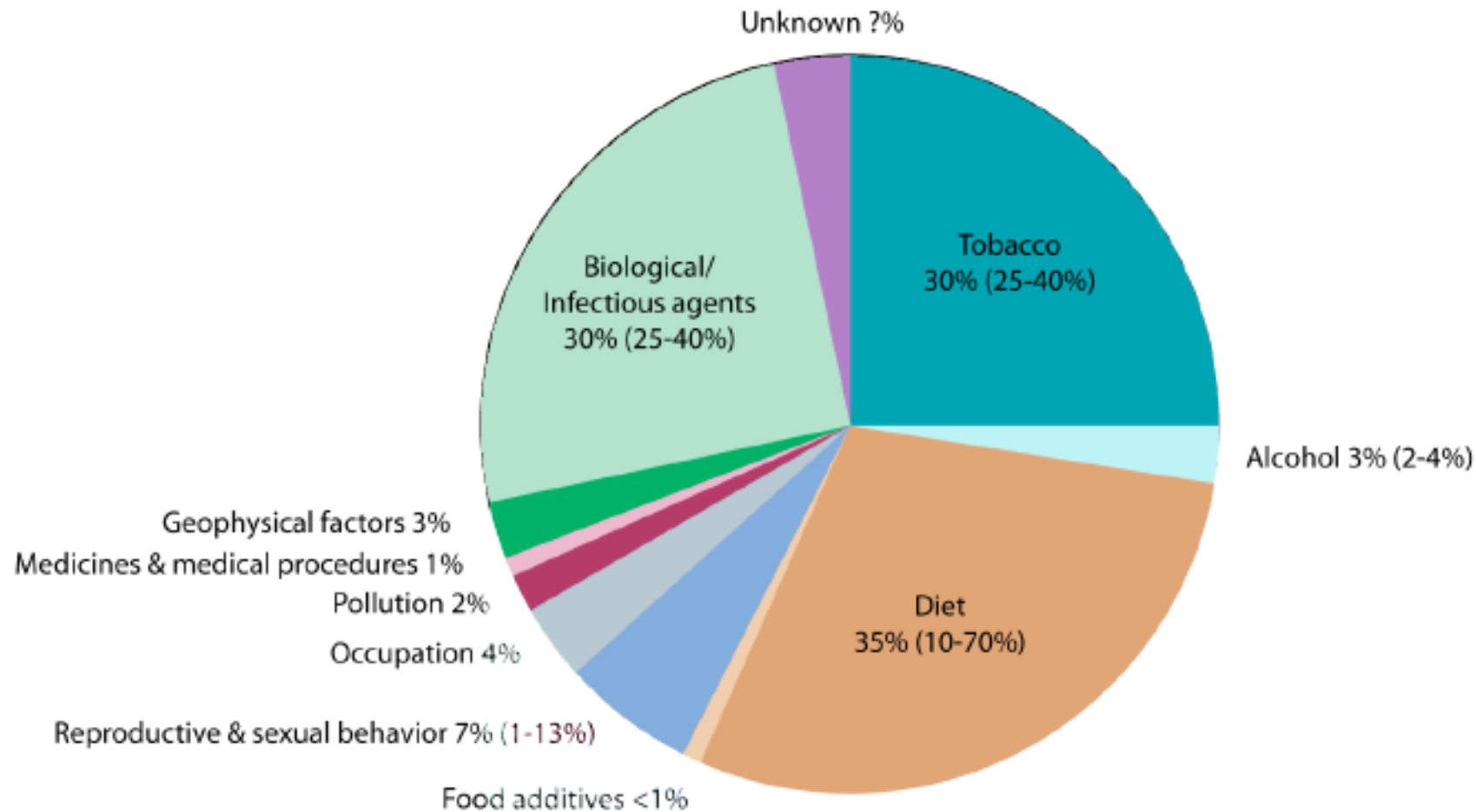
## NATIONAL CANCER INSTITUTE CHANCES OF DEVELOPING BREAST CANCER BY AGE 70

Specific inherited mutations in the BRCA1 and BRCA2 genes increase the risk of breast and ovarian cancers. Testing for these mutations is usually recommended in women without breast cancer only when the person's individual or family history suggests the possible presence of a harmful mutation in BRCA1 or BRCA2. Testing is often recommended in younger women newly diagnosed with breast cancer because it can influence treatment decisions and have implications for their family members.



[www.cancer.gov/brca-fact-sheet](http://www.cancer.gov/brca-fact-sheet)

# Ποσοστό θανάτων από καρκίνο που εκτιμάται ότι οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες





Σ. ΙΑΤΡΟΣ ΣΥΝΙΣΤΑ ;

ε, αν θέλετε  
θετε καρκίνο

ΤΙ ΔΕΙΧΝΟΥΝ ΟΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ

ή, 17/5/1954

ΠΟΛΛΟΙ ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΜΕΝΟΙ

ΙΚΝΥΕΙ ΟΤΙ ΤΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ  
ΑΡΚΙΝΟΝ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΟΣ

μετέπειτα παρατηρήσεις.-Τι έλε-  
νικόν Συνέδριον.-Τό ποσοστόν  
τήν "Αμερικήν και την "Αγγλίαν

ΙΝΟΣ» ΑΙΤΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ;

τινή, 5/9/1955

ΠΝΑ ΤΥΠΟΥ «ΒΙΡΤΖΙΝΙΑ» ΚΑΙ ΑΛΛΑ

ΚΑ ΣΙΓΑΡΕΤΤΑ  
ΛΟΥΝΚΑΡΚΙΝΟΝ

Πειράματα των κασμηγιτών κ.κ. Τσαμπούλα και Κούζη απέδειξαν  
ότι δεν έχουν επίδραση εις την ανάπτυξιν καρκινογόνων έστιών

ΕΙΝΕ ΟΛΙΓΩΤΕΡΟΝ ΝΟΣΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΩΣ ΠΡΟΣ ΤΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΚΑΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Υπόμνησον (ιδειξτε ότι, τα 4 εις την ανάπτυξιν καρκινογόνων έστιών, το 1 είναι το 1/4, το 2 είναι το 1/2, το 3 είναι το 3/4, το 4 είναι το 1)

Απογευματινή, 15/6/1955

**Carcinogens in Tobacco and Tobacco Smoke Identified as Harmful and Potentially Harmful by the U.S. Food and Drug Administration, with International Agency for Research on Cancer Carcinogenicity (IARC) Classifications as of 2013**

Compound	
1,3-Butadiene	Cyclopenta[c,d]pyrene
2-Aminonaphthalene	Dibenz[a,h]anthracene
4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone (NNK)	Dibenzo[a,l]pyrene
4-Aminobiphenyl	Ethyl carbamate (urethane)
Aflatoxin B1	IQ (2-Amino-3-methylimidazo[4,5-f]quinoline)
Arsenic	N-Nitrosodiethylamine
Benzene	N-Nitrosodimethylamine (NDMA)
Benzo[a]pyrene	2-Nitropropane
Beryllium	2,6-Dimethylaniline
Cadmium	5-Methylchrysene
Chromium (Hexavalent compounds)	A- $\alpha$ -C (2-Amino-9H-pyrido[2,3-b]indole)
Ethylene oxide	Acetaldehyde
Formaldehyde	Acetamide
<i>N</i> -Nitrosornicotine (NNN)	Acrylonitrile
Nickel (compounds)	Benz[a]anthracene
<i>o</i> -Toluidine	Benz[j]aceanthrylene
Polonium-210	Benzo[b]fluoranthene
Uranium (235, 238 Isotopes)	Benzo[b]furan
Vinyl chloride	Benzo[c]phenanthrene
Acrylamide	Benzo[k]fluoranthene
	Caffeic acid
	Catechol
	Chrysene
	Cobalt

Compound	
Dibenzo[a,h]pyrene	Nitrobenzene
Dibenzo[a,i]pyrene	Nitromethane
Ethylbenzene	o-Anisidine
Furan	PhIP (2-Amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine)
Glu-P-1 (2-Amino-6-methyldipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole)	Propylene oxide
Glu-P-2 (2-Aminodipyrido[1,2-a:3',2'-d]imidazole)	Styrene
Hydrazine	Trp-P-1 (3-Amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido[4,3-b]indole)
Indeno[1,2,3-cd]pyrene	Trp-P-2 (3-Amino-1-Methyl-5H-pyrido[4,3-b]indole )
Isoprene	Vinyl acetate
Lead	1-Aminonaphthalene
MeA- $\alpha$ -C (2-Amino-3-methyl)-9H-pyrido[2,3-b]indole)	Chromium
N-Nitrosodiethanolamine (NDELA)	Crotonaldehyde
N-Nitrosomethylethylamine	Dibenzo[a,e]pyrene
N-Nitrosomorpholine (NMOR)	Mercury
N-Nitrosopiperidine (NPIP)	Quinoline
N-Nitrosopyrrolidine (NPYR)	Cresols (o-, m-, and p-cresol)
N-Nitrososarcosine (NSAR)	
Naphthalene	
Nickel	

	Cancer Site	Yearly Smoking-Attributable Mortality
<b>Evidence Sufficient to Infer Causal Relationship</b>	Bladder	4,983
	Cervix	447
	Colon and rectum	N/A
	Esophagus	8,592
	Kidney	3,043
	Larynx	3,009
	Leukemia (AML)	1,192
	Liver	N/A
	Lung	125,522
	Oral cavity and pharynx	4,893
	Pancreas	6,683
Stomach	2,484	
<b>Evidence Suggestive but Not Sufficient to Infer Causal Relationship</b>	Breast	
<b>Inadequate to Infer Presence or Absence of Causal Relationship</b>	Ovary	
<b>Evidence Sufficient to Infer No Causal Relationship</b>	Prostate	

N/A, not available; AML, acute myeloid leukemia.

Τεκμηριωμένες αιτιολογικές συσχετίσεις καπνίσματος και συγκεκριμένων κακοηθειών & αντίστοιχη θνησιμότητα, Η.Π.Α. 2004.

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10<sup>th</sup> Edition, 2014.

# Καρκίνος του πνεύμονα- 1<sup>η</sup> αιτία θανάτου από καρκίνο σε άντρες και γυναίκες παγκοσμίως

**1.6 million**

Estimated amount of lung cancer deaths, with lung cancer being the leading cause of cancer-related mortality worldwide

## Europe's Deadliest Cancer

More people die from lung cancer than from breast, colorectal, and prostate cancers combined

## Smoking & Age

Incidence of lung cancer strongly correlates with increasing age and smoking habits



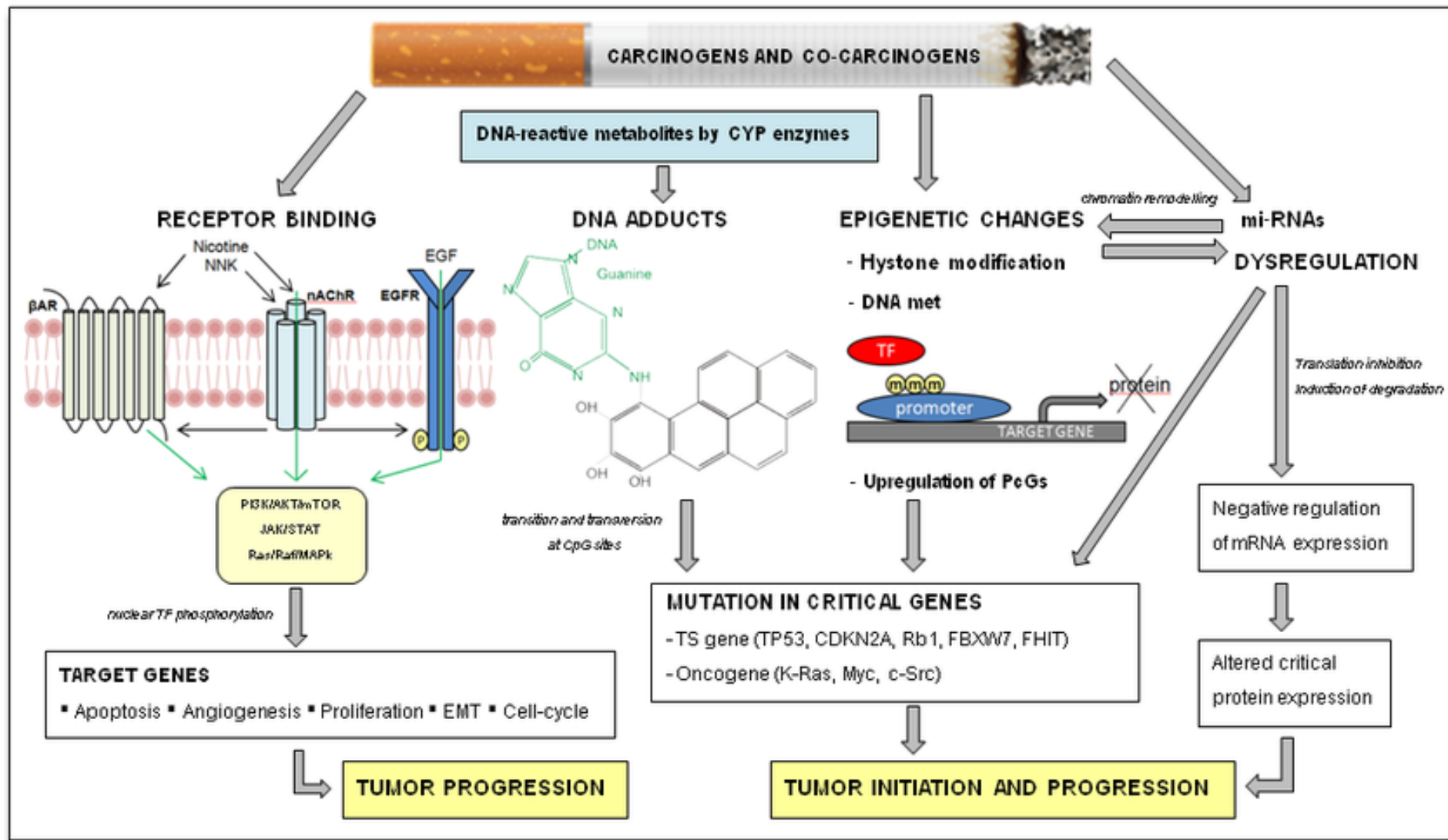
- Καπνιστές → >30% κίνδυνος σε όλη τους ζωή για πρώιμο θάνατο λόγω καπνίσματος
- Θνησιμότητα καρκίνου του πνεύμονα ανάλογη:
  - το βαθμό της έκθεσης (αριθμός τσιγάρων, χρόνια καπνίσματος)
  - το βαθμό εισπνοής
- Τα light τσιγάρα δεν είναι ασφαλέστερα

**Table 2.6** Relative risk of lung cancer as a function of the number of cigarettes smoked per day<sup>a</sup>

	Lifelong nonsmoker	Smokers			
Most recent number of cigarettes smoked (by subjects) per day before onset of disease	—	≥1, <5	≥5, <15	≥15, <25	≥25
Relative risk	1	8	12	14	27

<sup>a</sup>The relative risk indicates the risk of contracting lung cancer compared with that of a nonsmoker, which is set at 1.

From R. Doll and A.B. Hill, *BMJ* 2:739–748, 1950.



Polo V, Pasello Giulia, Frega Stefano et al. Squamous cell carcinomas of the lung and of the head and neck: New insights on molecular characterization. 2016.

Oncotarget. 7, 10, 18622

## ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

	Λαχανικά	Φρούτα	Γαλακτοκομικά	
Ρινοφάρυγγας	*	*		* : πιθανή προστατευτική δράση
Στοματοφάρυγγας	**	**		
Οισοφάγος	**	**		
Στόμαχος	**	**		
Παχύ έντερο	**	*	*	** : πολύ πιθανή προστατευτική δράση
Πάγκρεας	*	*		
Λάρυγγας	**	*		
Πνεύμονας	**	**		
Μαστός	*	*		*** : τεκμηριωμένη προστατευτική δράση
Ενδομήτριο	*	*		
Τράχηλος μήτρας	*			
Ωοθήκες	*			
Προστάτης	*			
Ουροδόχος κύστη			*	

Διαπανεπιστημιακή Ομάδα Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδας. Εισαγωγή στην Κλινική Ογκολογία. Β' Έκδοση, 2009.

## ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

	Κόκκινο κρέας	Ζάχαρη	Γαλακτοκομικά	Αλάτι	
Ρινοφάρυγγας				**	* : πιθανή αιτιολογική συσχέτιση
Οισοφάγος	*				
Στόμαχος				**	
Παχύ έντερο	***	*			** : πολύ πιθανή αιτιολογική συσχέτιση
Πάγκρεας	*	*			
Λάρυγγας		*			
Πνεύμονας	*	**			
Μαστός		*			*** : τεκμηριωμένη αιτιολογική συσχέτιση
Ενδομήτριο	*	*			
Ωοθήκες	*				
Προστάτης	*		*		
Ουροδόχος κύστη			*		

Ποσότητες κόκκινου κρέατος >120gr ανά ημέρα (ιδιαίτερα επεξεργασμένα κρέατα) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου

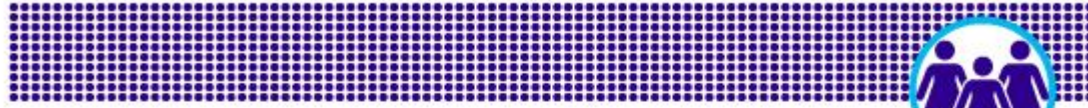
## ΑΛΚΟΟΛ- ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

	Αλκοόλ	* : πιθανή αιτιολογική συσχέτιση
Στοματοφάρυγγας	***	
Λάρυγγας	***	
Οισοφάγος	***	
Ήπαρ	**	** : πολύ πιθανή αιτιολογική συσχέτιση
Παχύ έντερο	**	*** : τεκμηριωμένη αιτιολογική συσχέτιση
Στόμαχος	*	
Μαστός	***	

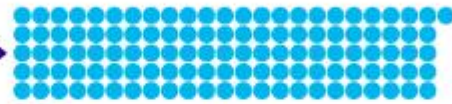
Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου

# ALCOHOL AND BREAST CANCER RISK

Of 1,000 women in the UK



who each drink...

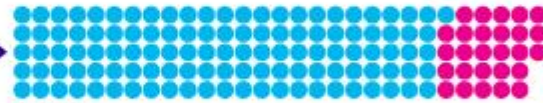


**116** diagnosed with breast cancer in their lifetime



**5 EXTRA CASES**

**121** diagnosed with breast cancer in their lifetime



**27 EXTRA CASES**

**143** diagnosed with breast cancer in their lifetime



**70 EXTRA CASES**

**186** diagnosed with breast cancer in their lifetime

Source: CRUK estimates, May 2017, based on Bagnardi et al 2015 breast cancer risk, CRUK 2012 UK lifetime risk estimates, and Health Survey for England 2015 maximum alcohol units consumed on heaviest drinking day in past week.

LET'S BEAT CANCER SOONER  
cruk.org



CANCER  
RESEARCH  
UK

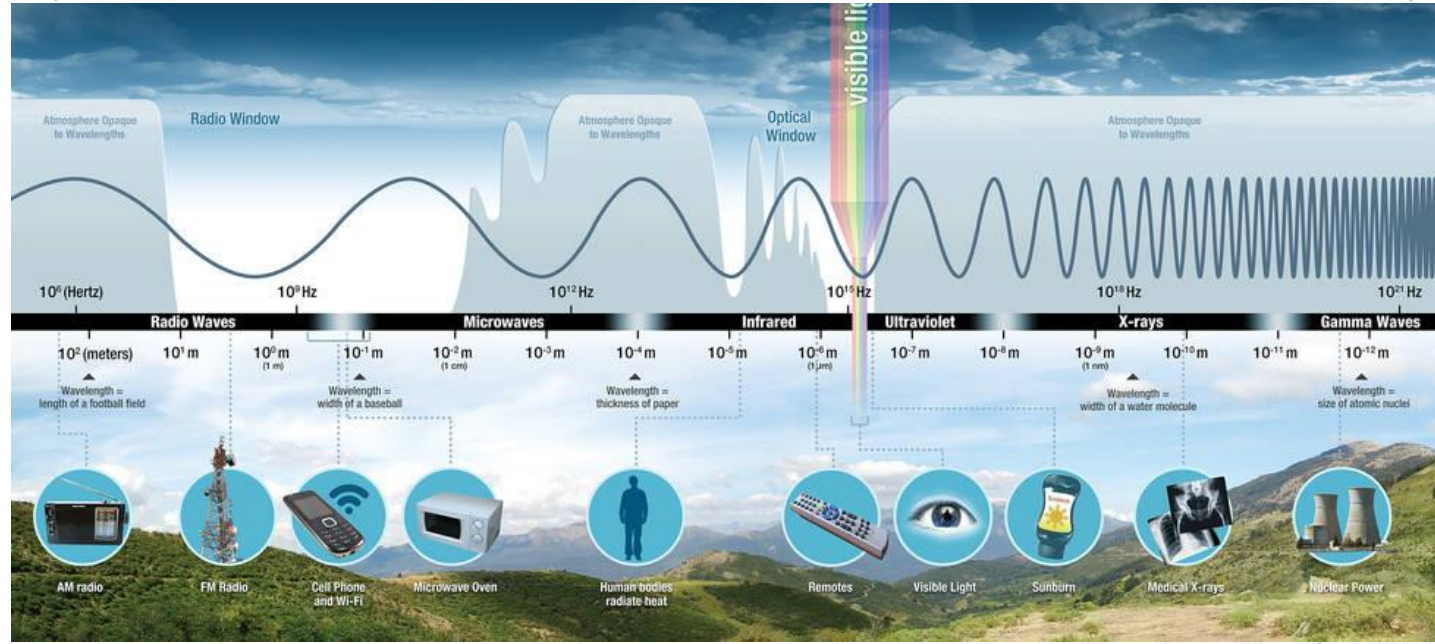
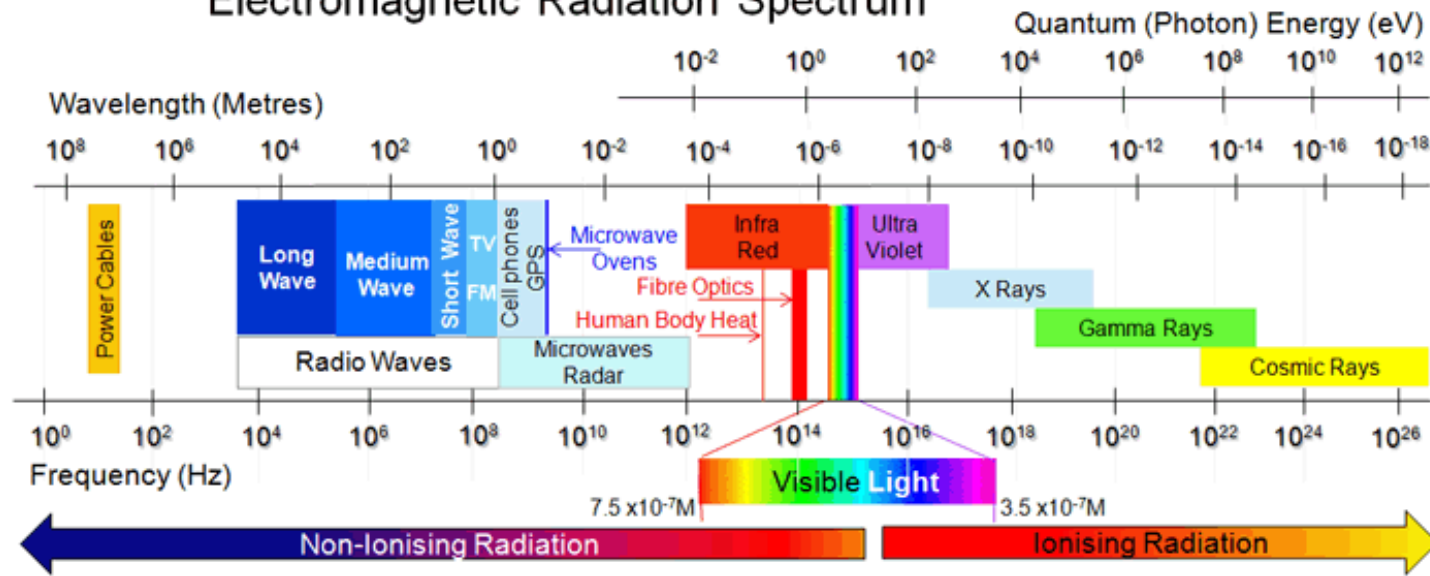
# ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ VS ΑΣΚΗΣΗ

	Παχυσαρκία	* : πιθανή αιτιολογική συσχέτιση		Άσκηση	* : πιθανή προστατευτική δράση
Οισοφάγος	**	** : πολύ πιθανή αιτιολογική συσχέτιση	Παχύ έντερο	***	** : πολύ πιθανή προστατευτική δράση *** : τεκμηριωμένη προστατευτική δράση
Ήπαρ	*		Μαστός	**	
Χοληδόχος κύστη	**		Ενδομήτριο	**	
Πάγκρεας	**		Ιαθέντες από Ca	***	
Πνεύμονας	*	*** : τεκμηριωμένη αιτιολογική συσχέτιση			
Μαστός	***				
Ενδομήτριο	***				
Προστάτης	*				

DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10<sup>th</sup> Edition, 2014.

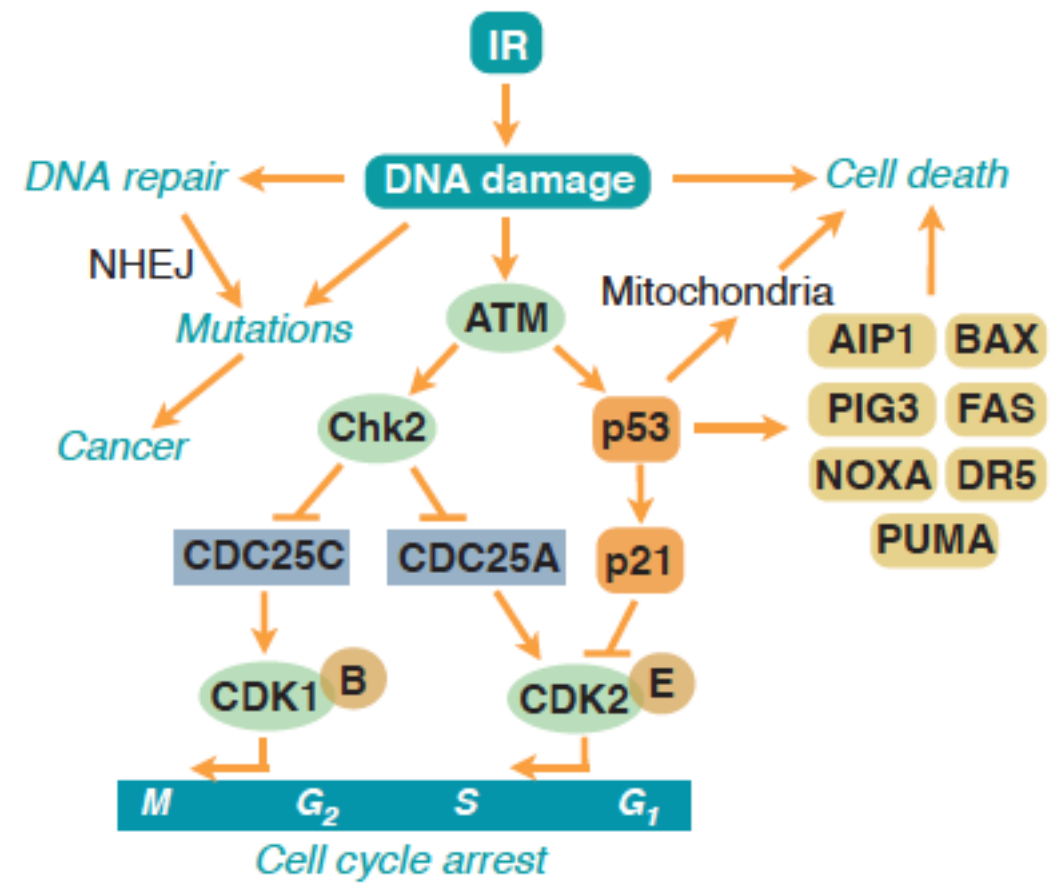
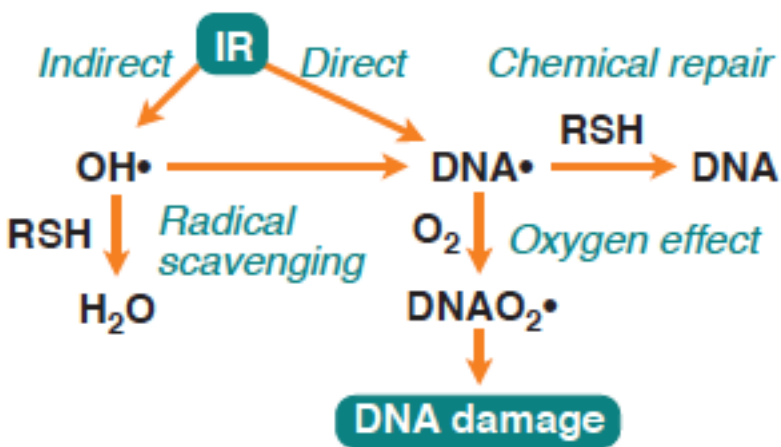
Διαπανεπιστημιακή Ομάδα Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδας. Εισαγωγή στην Κλινική Ογκολογία. Β' Έκδοση, 2009.

# Electromagnetic Radiation Spectrum



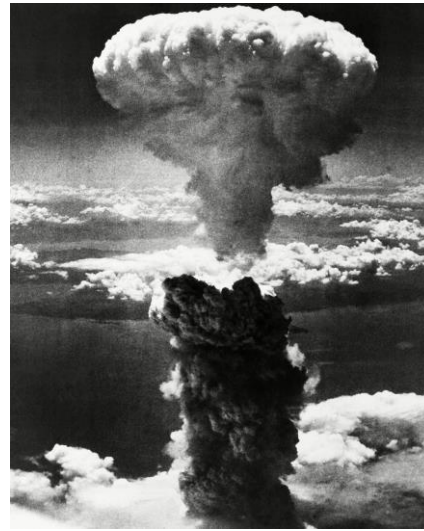
Images from: <https://www.nasa.gov> <https://www.mpoweruk.com>





# Ιονίζουσα ακτινοβολία

- 1) Εργάτες σε πυρηνικά εργοστάσια
- 2) Θύματα ατομικών ατυχημάτων/ καταστροφών



## Ατομικές Βόμβες

- 20 έτη → Ca θυρεοειδούς, λευχαιμίες
- 50 έτη → 2x Ca μαστού, ωοθηκών, ουροδόχου κύστης, πνεύμονα, παχέος εντέρου

## Chernobyl:

- 4 έτη → Ca θυρεοειδούς
- Παιδιά 1 έτους → 237x κίνδυνος για Ca θυρεοειδούς

# Ραδόνιο (σωματίδια α) Η μεγαλύτερη πηγή ιονίζουσας ακτινοβολίας στον ευρύ πληθυσμό



- Φυσικό ραδιενεργό αέριο
  - ❑ Προϊόν αποδόμησης του ραδίου
  - ❑ Φτωχά αεριζόμενα υπόγεια σε οικίες χτισμένες σε έδαφος που περιέχει ουράνιο
  - ❑ Προϊόντα αποδόμησης → σωματίδια σκόνης → συσσώρευση στους πνεύμονες → συνεχής έκθεση σε υψηλής ενέργειας α σωματίδια
- Η δεύτερη αιτία καρκίνου του πνεύμονα στις Η.Π.Α. (EPA- Environmental Protection Agency)

# Υπεριώδης ακτινοβολία και μελάνωμα

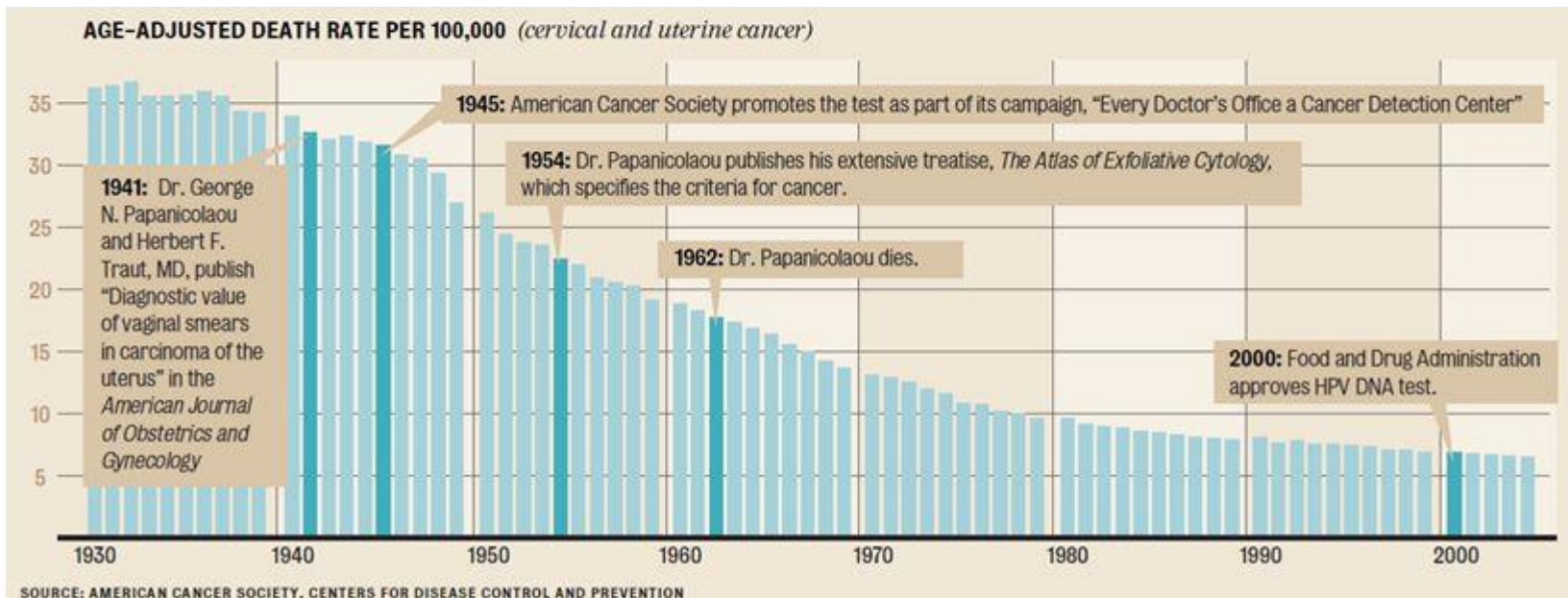
- UV
  - UVA (320 με 400 nm)
  - UVB (290 με 320 nm)
  - UVC (240 με 290 nm)
- UVC ακτινοβολία η πλέον επιβλαβής για το DNA
  - Το μεγαλύτερο ποσοστό UVC απορροφάται από το όζον της ατμόσφαιρας
- Απολύτως τεκμηριωμένη συσχέτιση με ένταση- διάρκεια έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία με την εμφάνιση μελανώματος

## ΚΑΡΚΙΝΟΓΟΝΟΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Λοιμογόνος καρκινογόνος παράγοντας	Κακοήθεια	
Ιοί	Ιός των ανθρωπίνων κονδυλωμάτων (HPV)	Τράχηλος της μήτρας
	Ιός ηπατίτιδας Β	Ήπαρ
	Ιός ηπατίτιδας C	Ήπαρ
	Ιός Epstein-Barr	Λέμφωμα Burkitt, ρινοφάρυγγας
	Ιός του έρπητα 8 (HSV-8)	Σάρκωμα Kaposi
	Ιός επίκτητης ανοσοανεπάρκειας 1 (HIV-1)	Σάρκωμα Kaposi, μη Hodgkin λέμφωμα, πρωκτός, τράχηλος μήτρας
	Ιός λευχαιμίας T κυττάρων (HTLV)	Λευχαιμία ενηλίκων από T κύτταρα
Βακτήρια	Helicobacter pylori	Στόμαχος
Μύκητες	Aspergillus flavus	Ήπαρ
Παράσιτα	Schistosoma hematobium	Ουροδόχος κύστη
	Opisthorchis viverrini	Χολαγγειοκαρκίνωμα
	Clonorchis sinensis	Χολαγγειοκαρκίνωμα

# Test pap success story

- 1941: Ο Γεώργιος Παπανικολάου δημοσιεύει την εργασία Diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus, AJOG, 1941.
- Η θνησιμότητα του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και του καρκίνου του ενδομητρίου παρουσιάζει μείωση 82% μέχρι το 2004!!!



# HPV VACCINE FACTS:



Prevents  
**90%** of HPV  
Cancers.

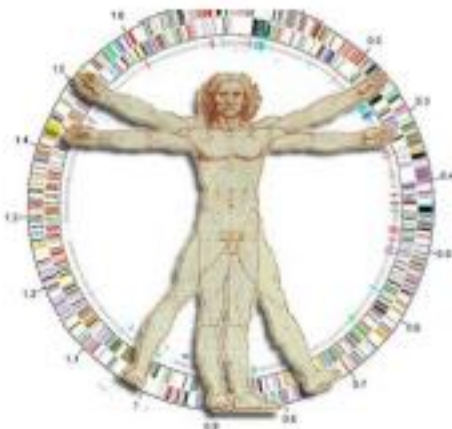


HPV  
vaccine can  
prevent  
at least **6**  
**types** of  
cancers.



**4 out of 5**  
people will  
get HPV in  
their lives.

# Τι προκαλεί τελικά καρκίνο?



- Breathing
- Eating
- Drinking
- Sex
- Doctors
- Parents

