



Διαδικτυακό masterclass
θεραπείας με σωματίδια,
23 Μαρτίου 2024.



Κατανοώντας τον καρκίνο, πρόληψη και θεραπεία

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

Παθολόγος-Ογκολόγος, Βιοχημικός

Consultant Medical Oncologist

University College London Hospitals NHS Foundation Trust

National Institute for Health and Care Research, London, U.K.

Cancer

Sumerian-Babylonian name: The Crayfish



CONSTELLATION



SYMBOL



ENGLISH TRANSLATION:
THE CRAB

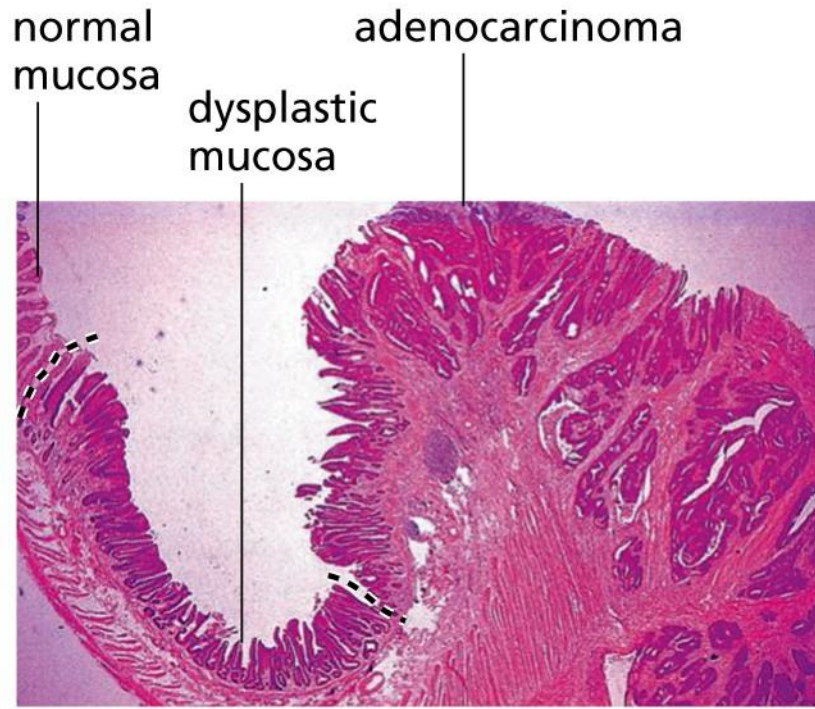
June 22 - July 22



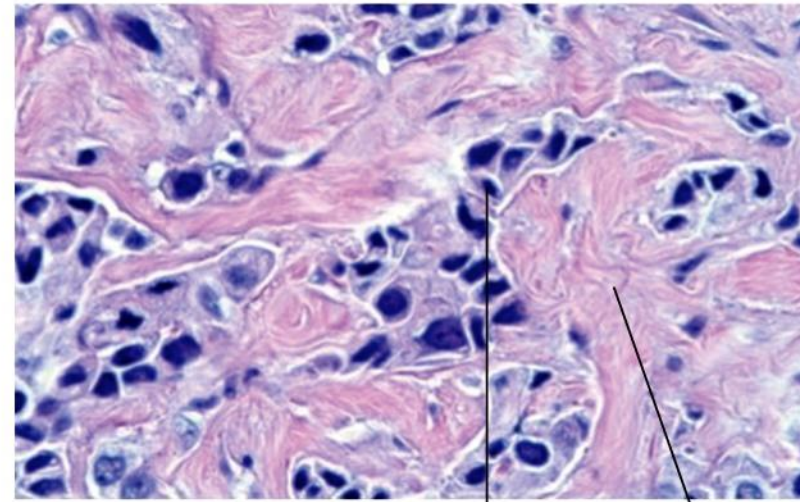
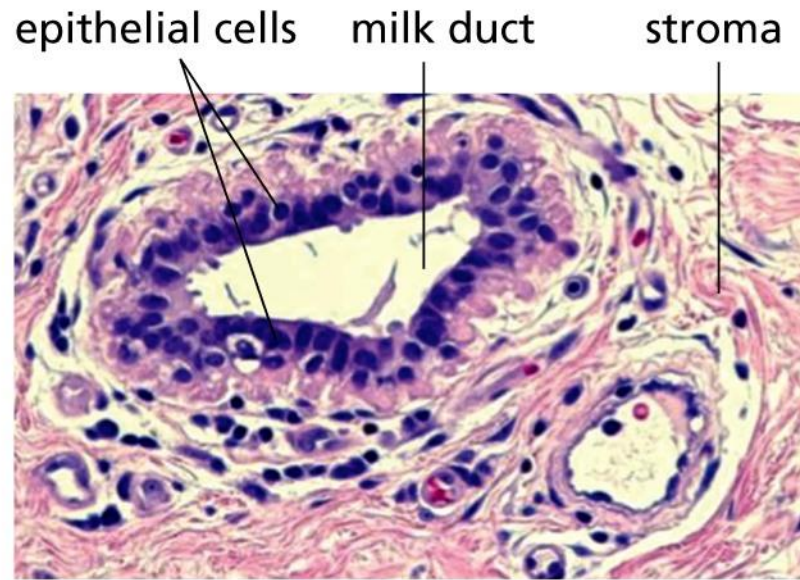
Image taken from Daily Star



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

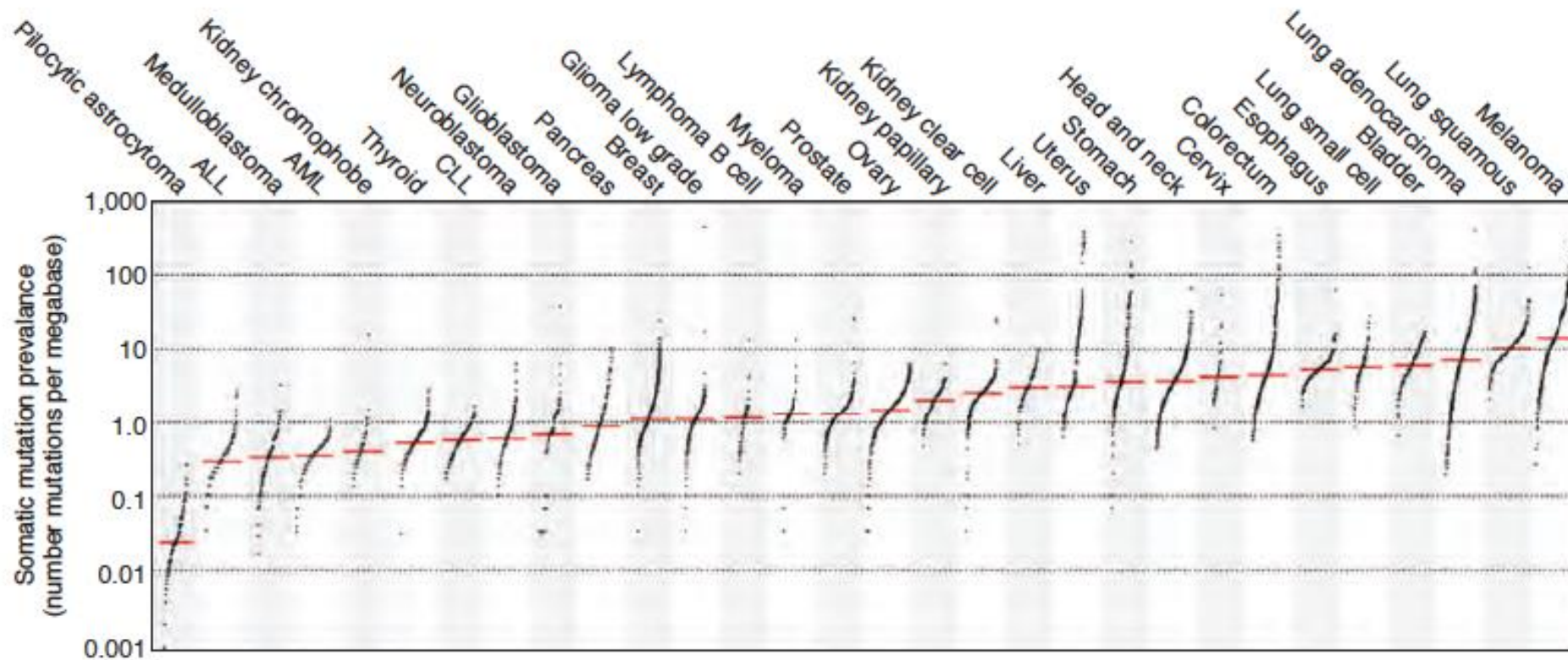


(A)



(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

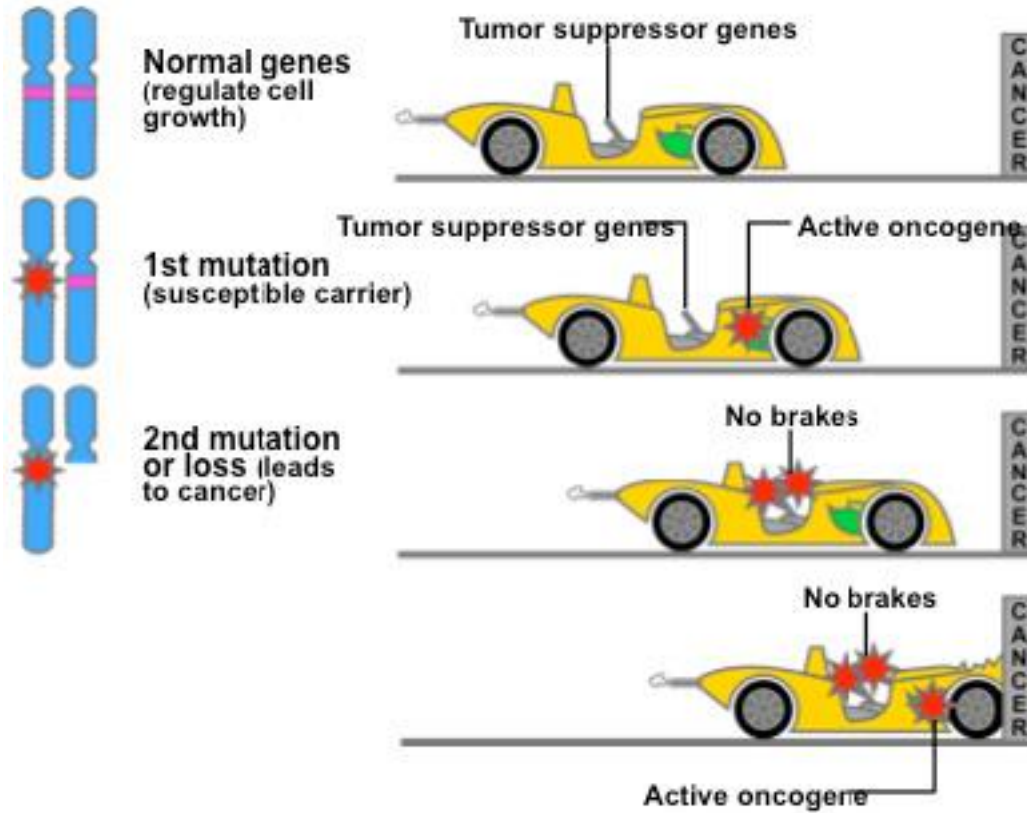
1) ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΑ

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

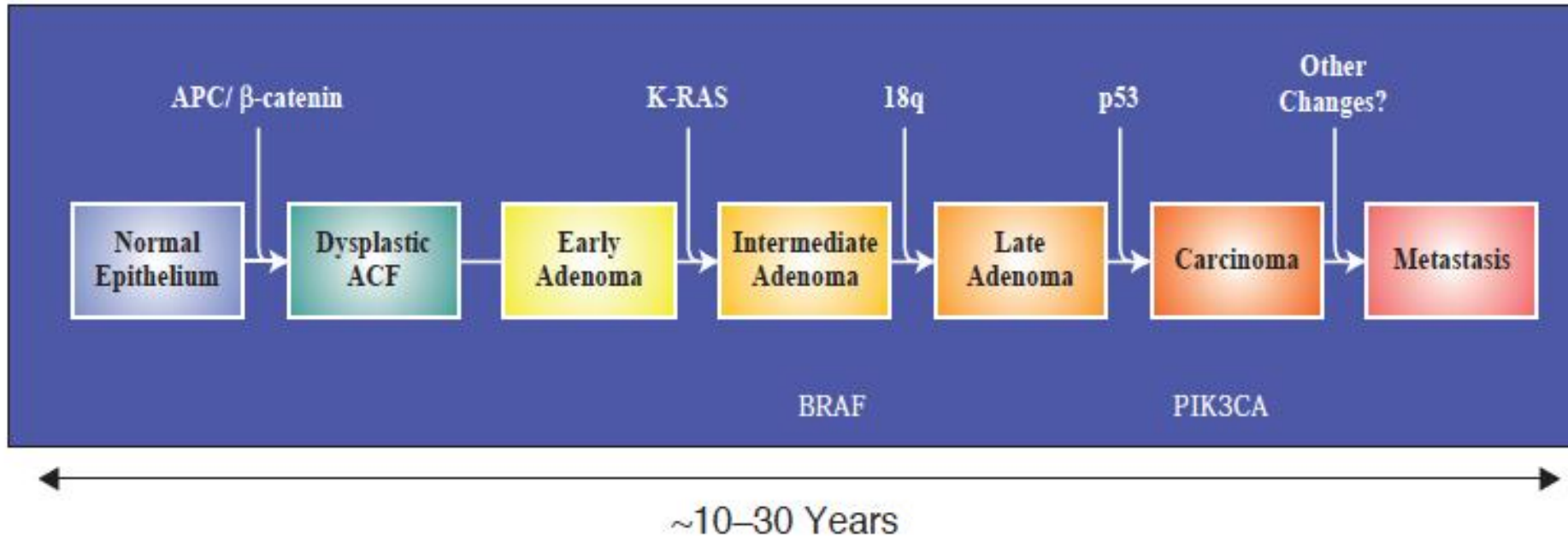
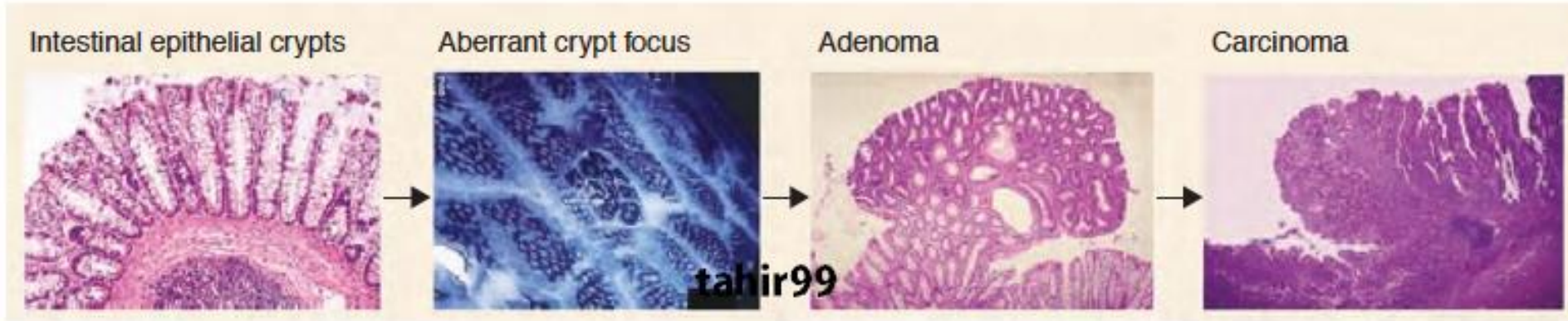
2) ΟΓΚΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ ΓΟΝΙΔΙΑ

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

Knudson two-hit model



A metastatic cancer genome requires decades to develop



Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan^{1,2,*} and Robert A. Weinberg^{3,†}

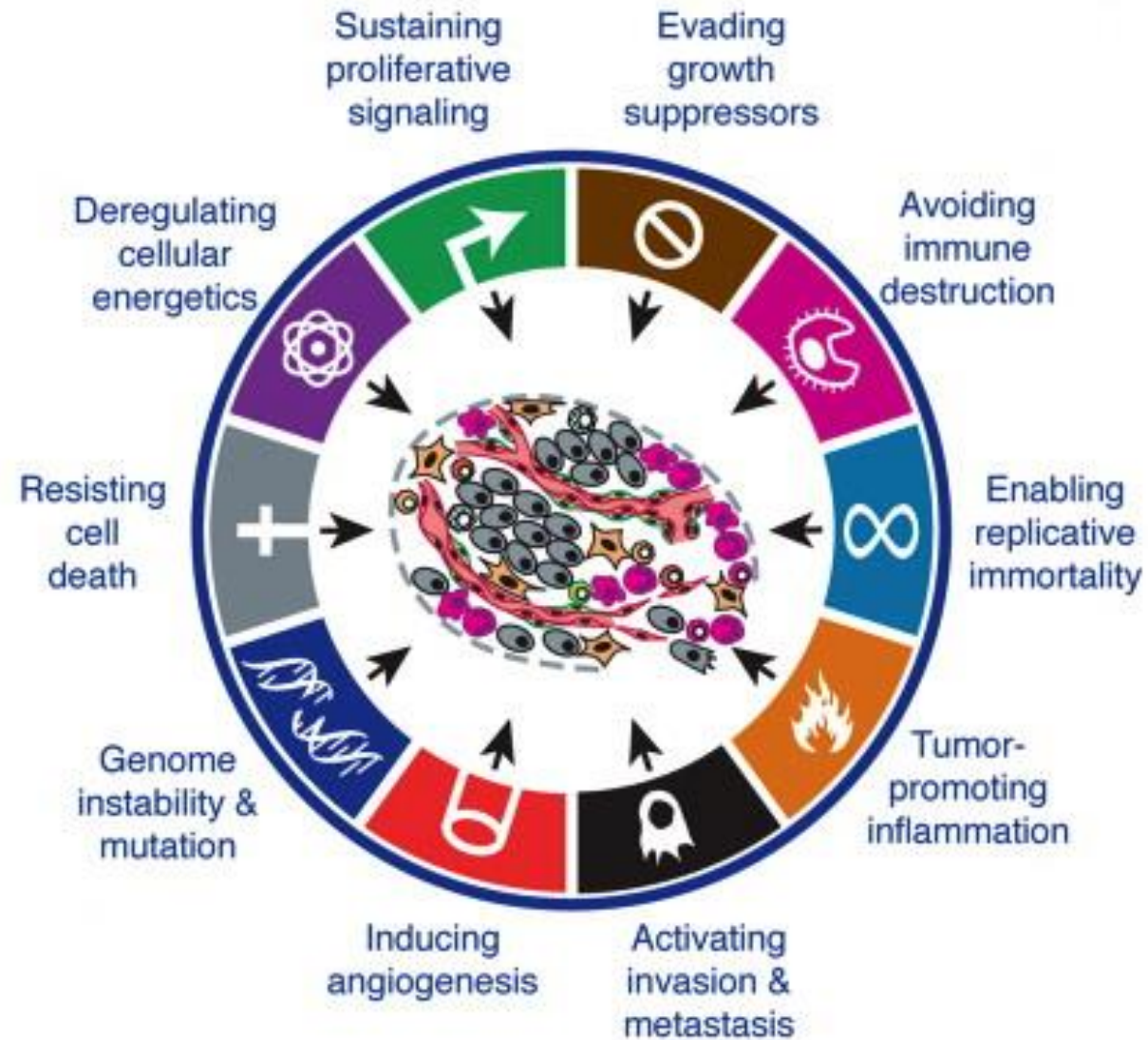
¹The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

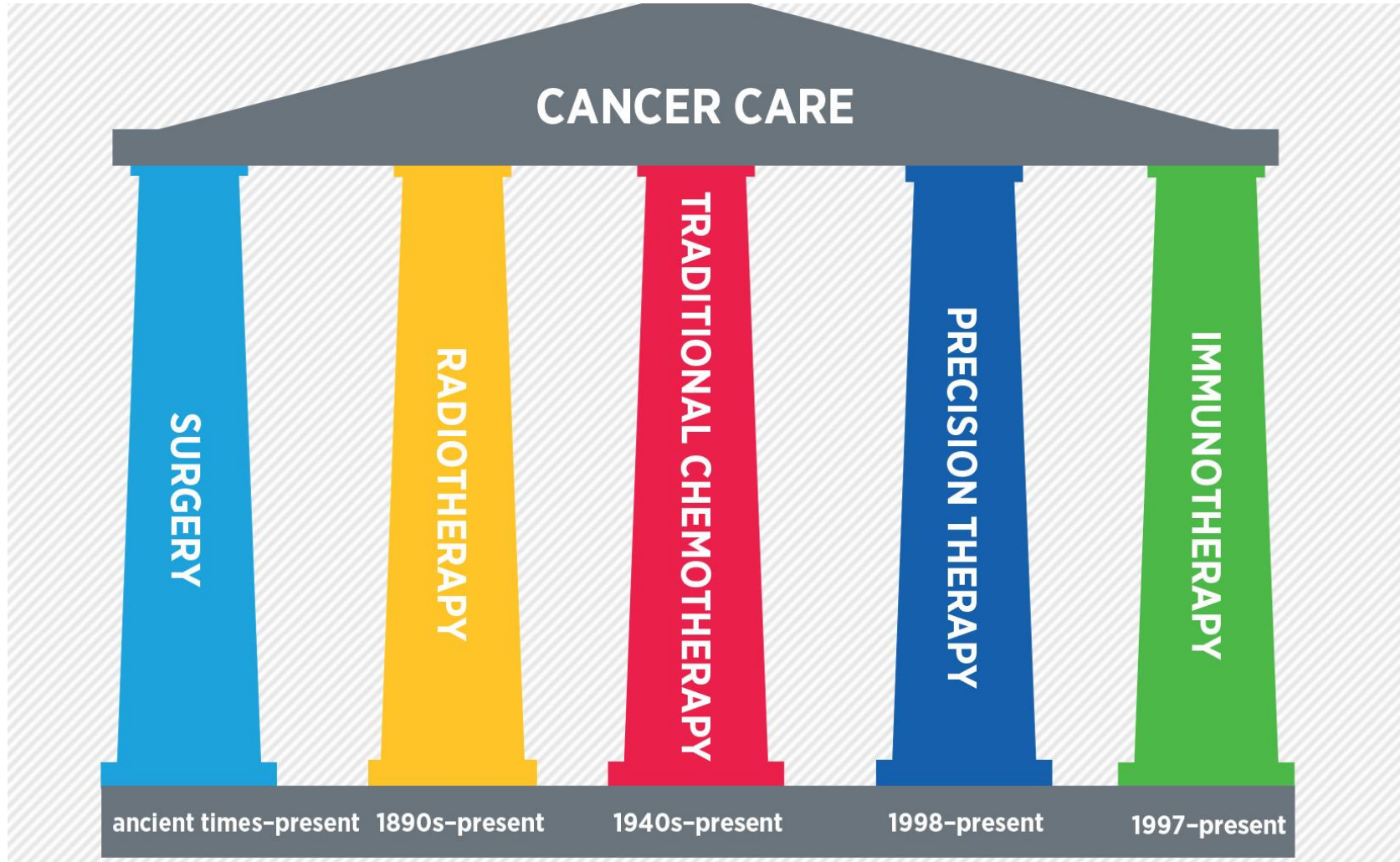
²The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

³Whitehead 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



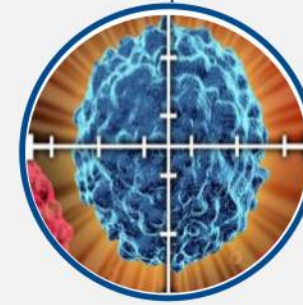
Combination chemotherapy



Combination chemo-radiation emerges



Introduction of oral chemotherapy treatments



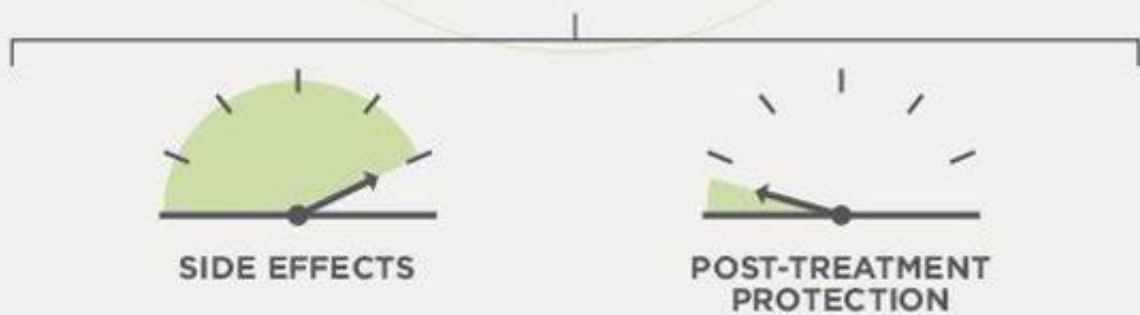
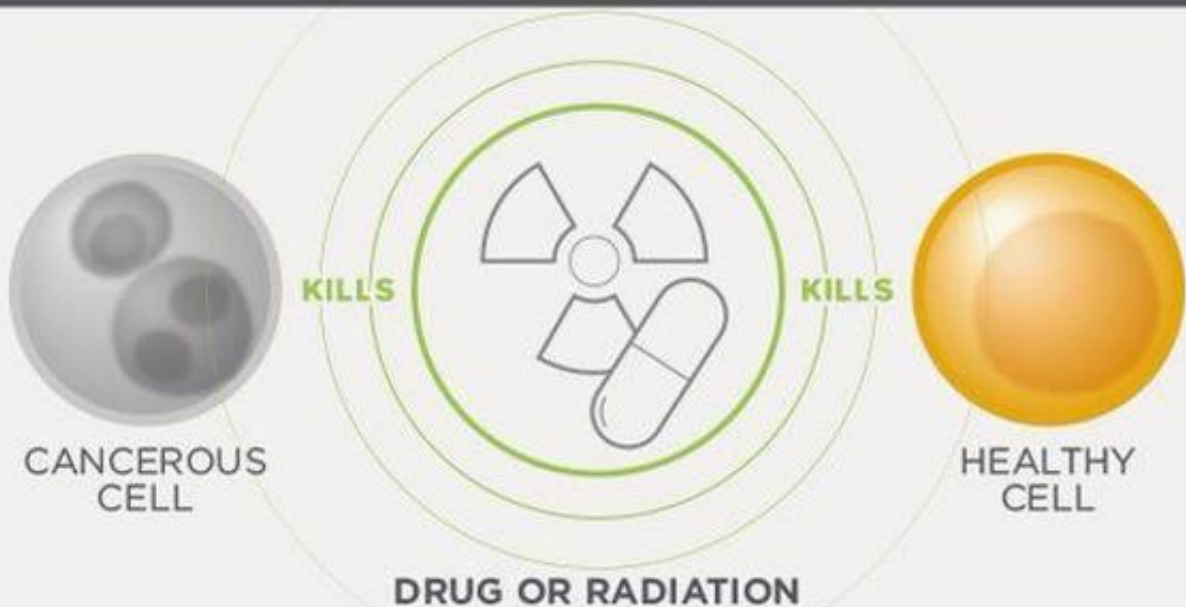
New era of molecularly targeted treatments including biologics



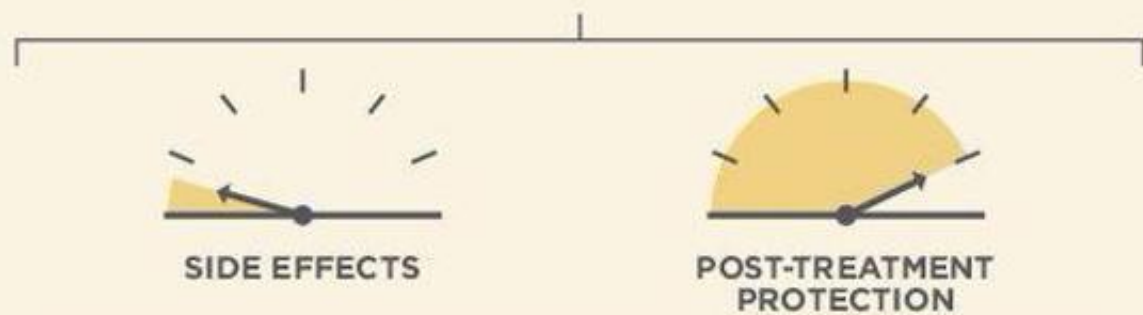
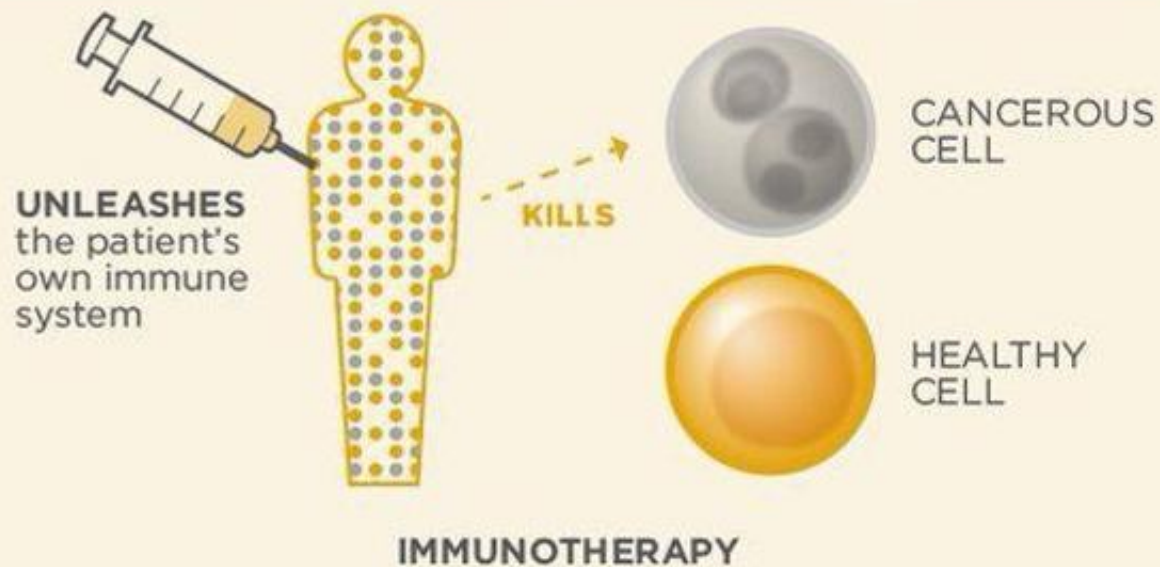
First Immunotherapy drug approved in SA (Ipilimumab)

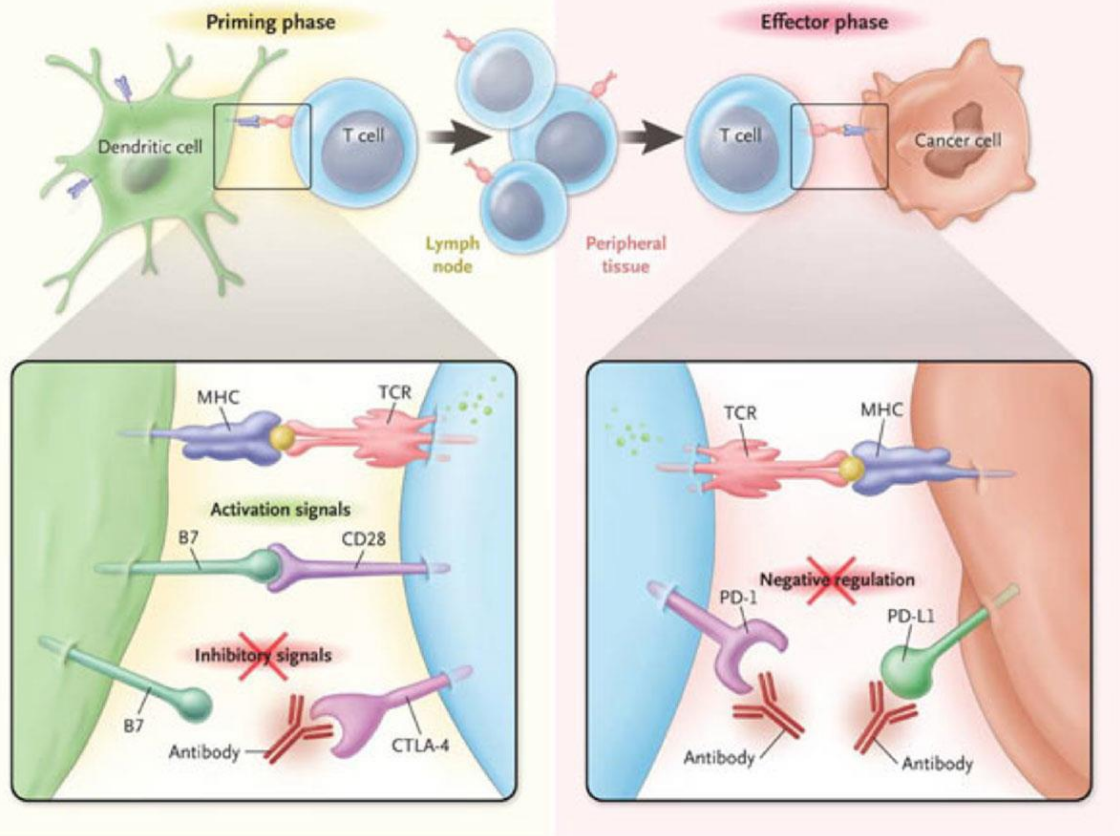
IMMUNOTHERAPY VS. CHEMOTHERAPY

TRADITIONAL TREATMENTS



CANCER IMMUNOTHERAPIES

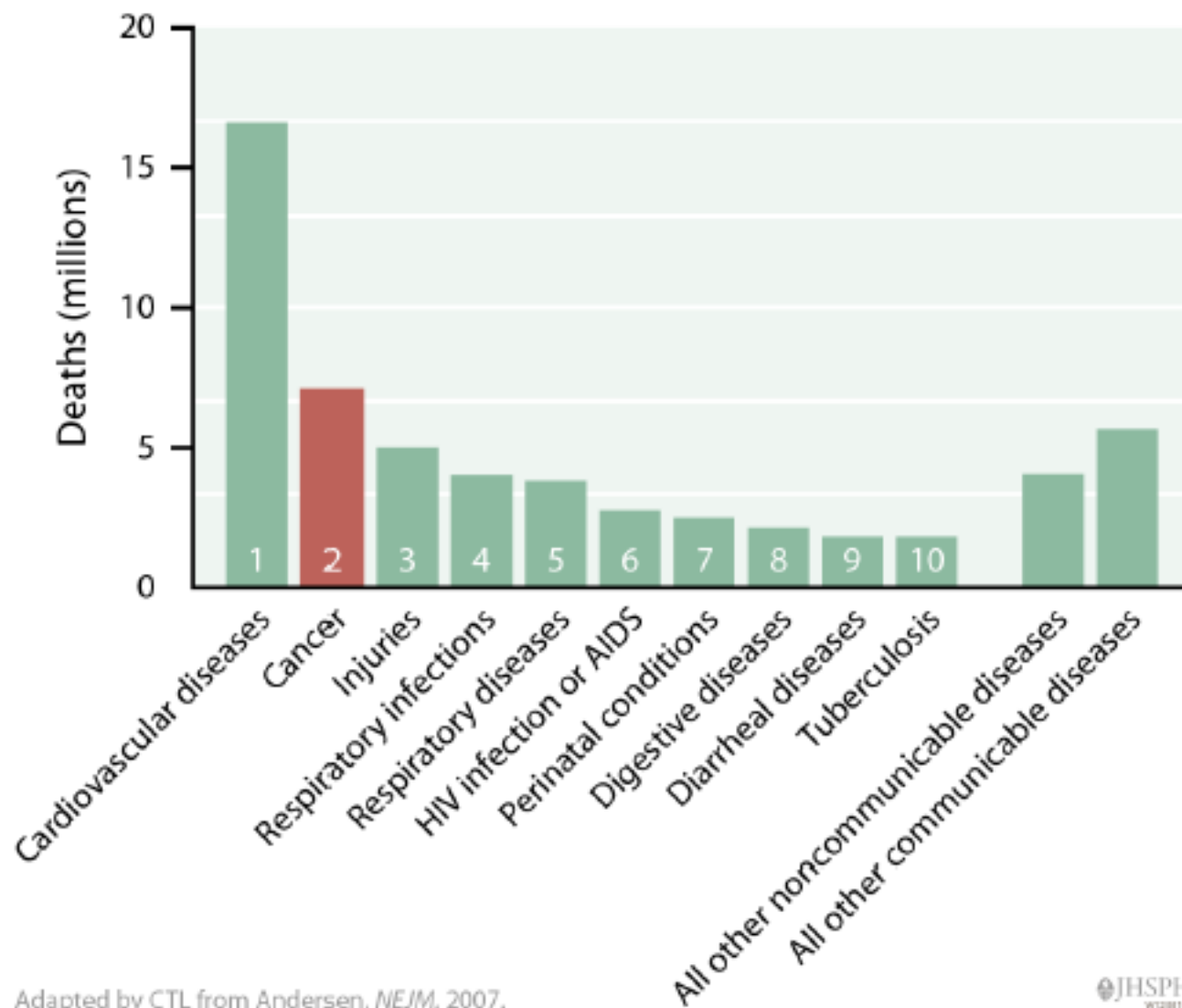




Εικόνα από
 New Zealand Melanoma Unit,
<http://www.nzmu.co.nz/anti-pd-1-inhibitors>



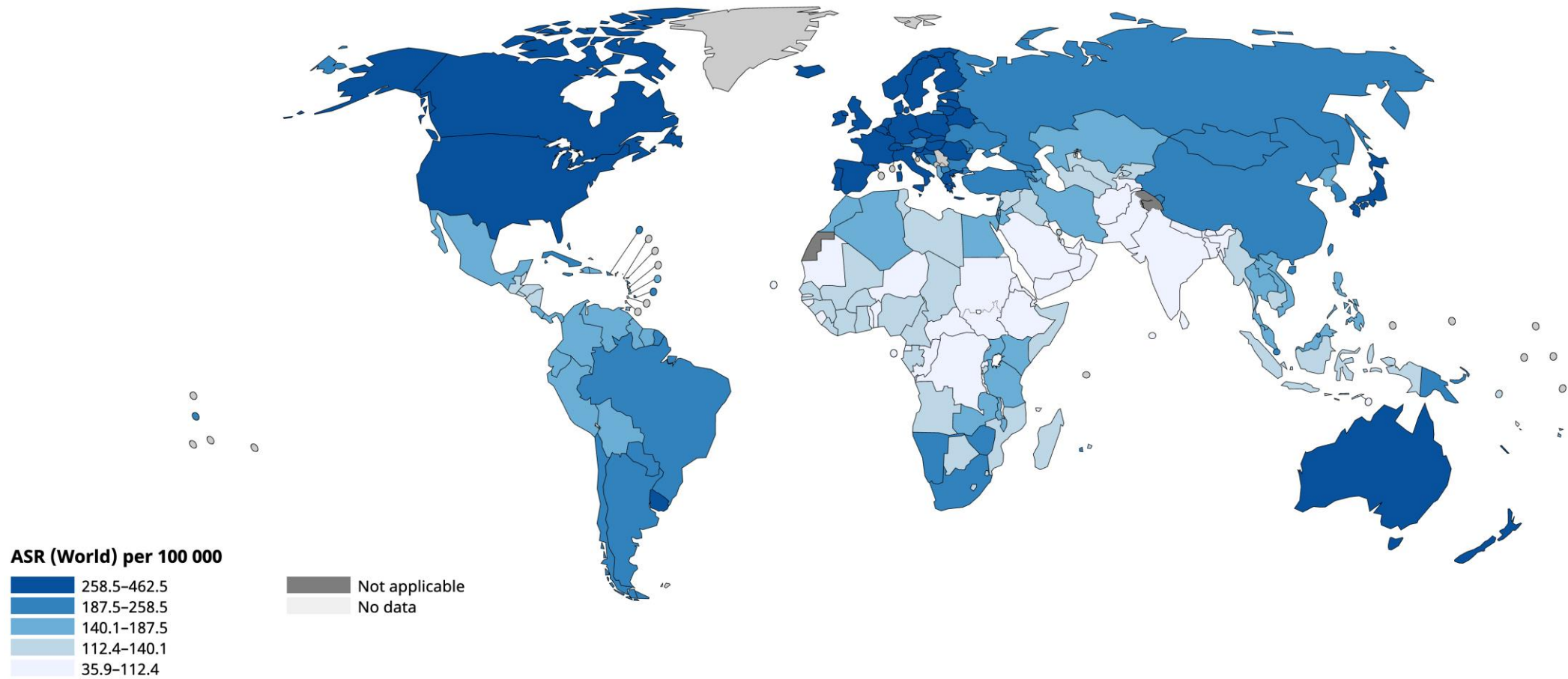
Major Diseases and Conditions of the World Deaths (Millions)



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

Age-Standardized Rate (World) per 100 000, Incidence, Both sexes, in 2022

All cancers



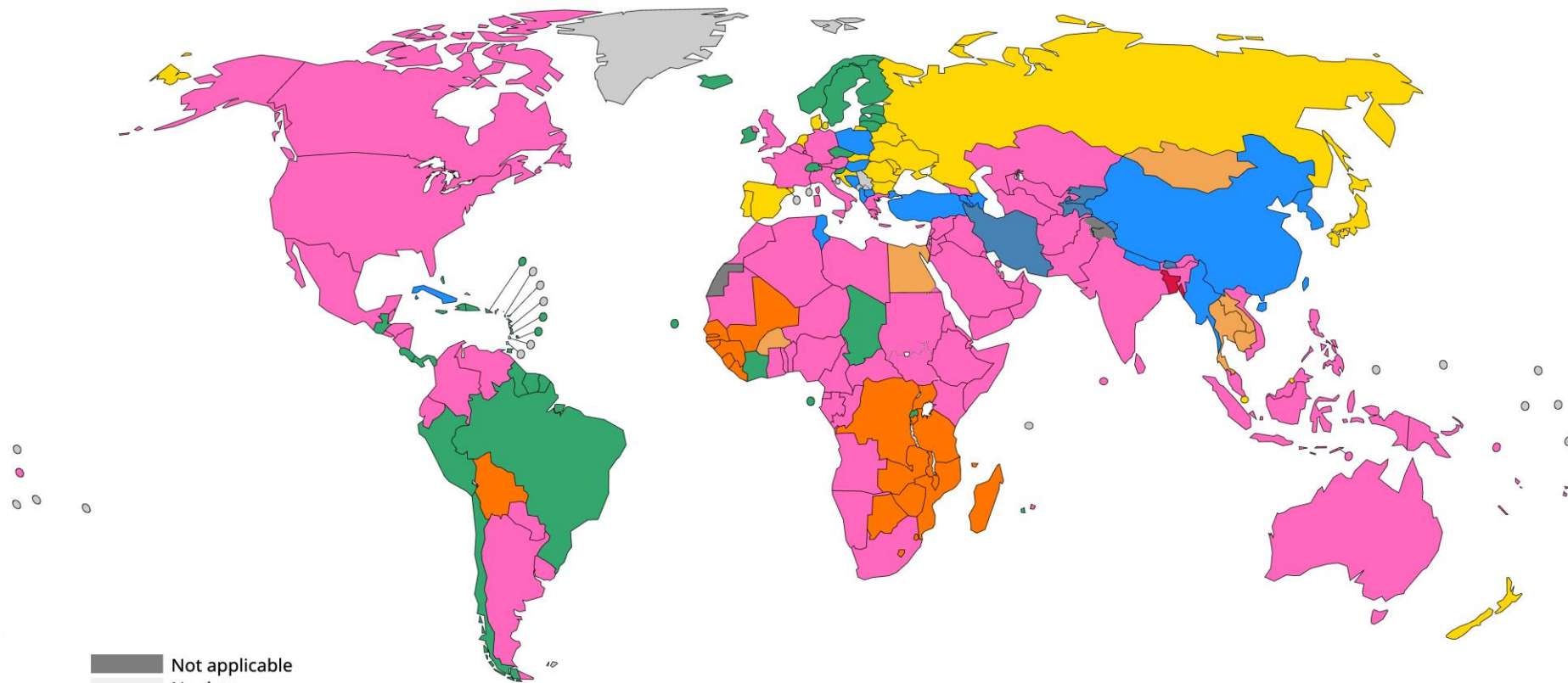
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024

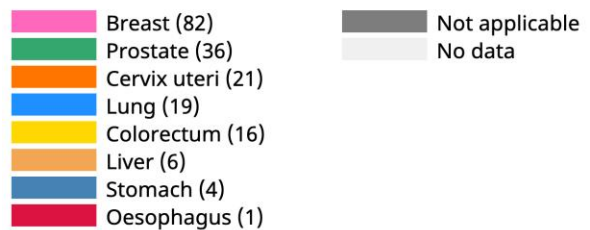
International Agency
for Research on Cancer



Most common site per country, Absolute numbers, Incidence, Both sexes, in 2022



Most common site



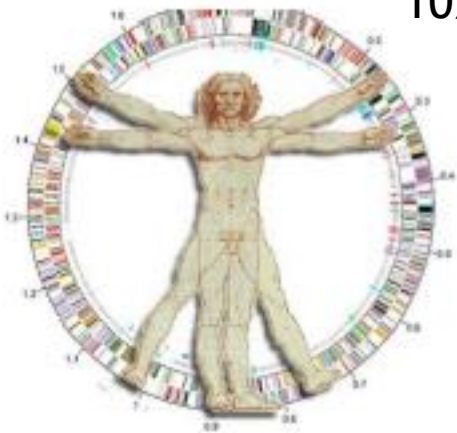
All rights reserved. The designations employed and the presentation of the material in this publication do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization / International Agency for Research on Cancer concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate borderlines for which there may not yet be full agreement.

Cancer TODAY | IARC
<https://gco.iarc.who.int/today>
Data version: Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024
© All Rights Reserved 2024

International Agency
for Research on Cancer



Τι προκαλεί καρκίνο?



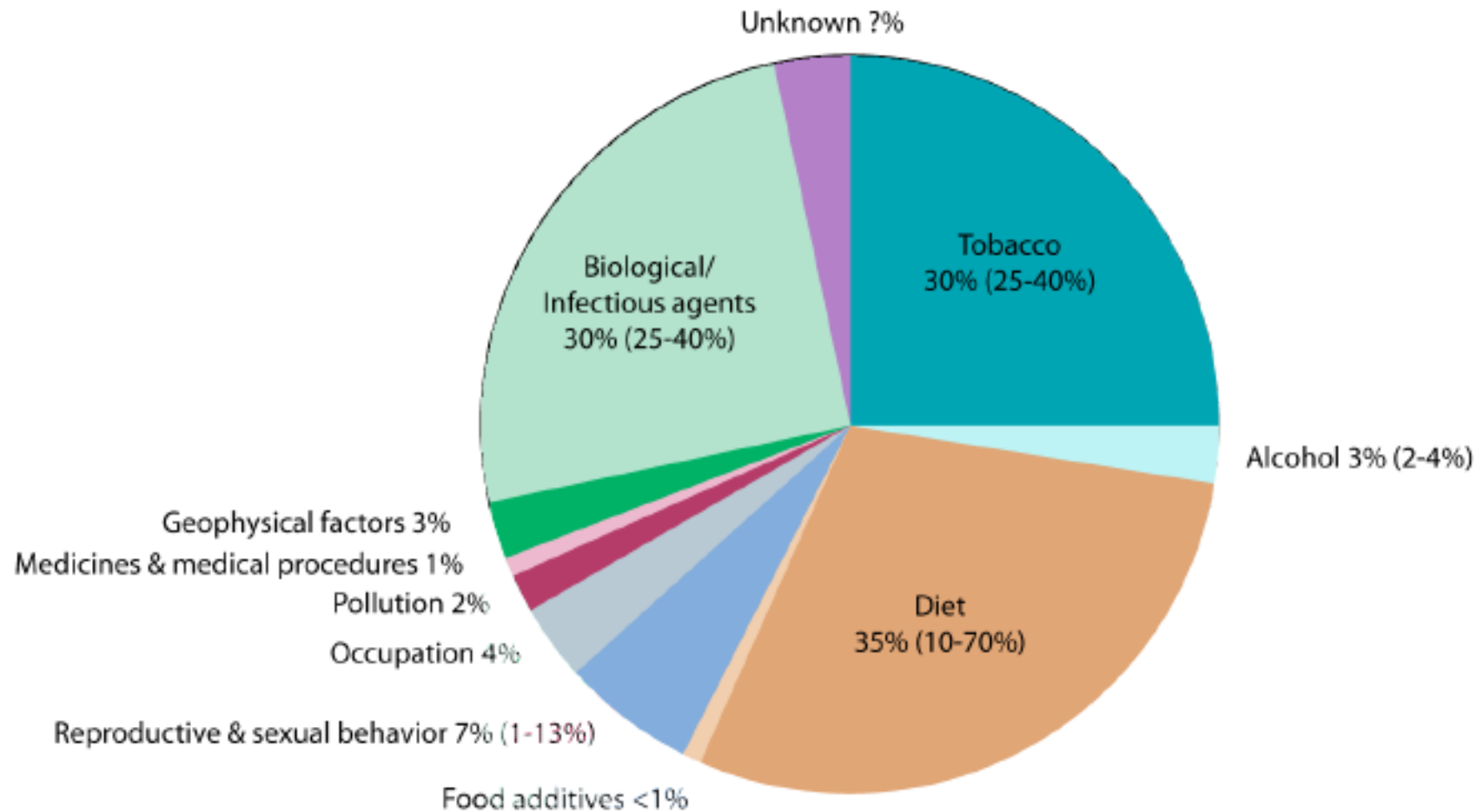
- Breathing
- Eating
- Drinking
- Sex
- Doctors
- Parents

90%

10%



Ποσοστό θανάτων από καρκίνο που εκτιμάται ότι οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες



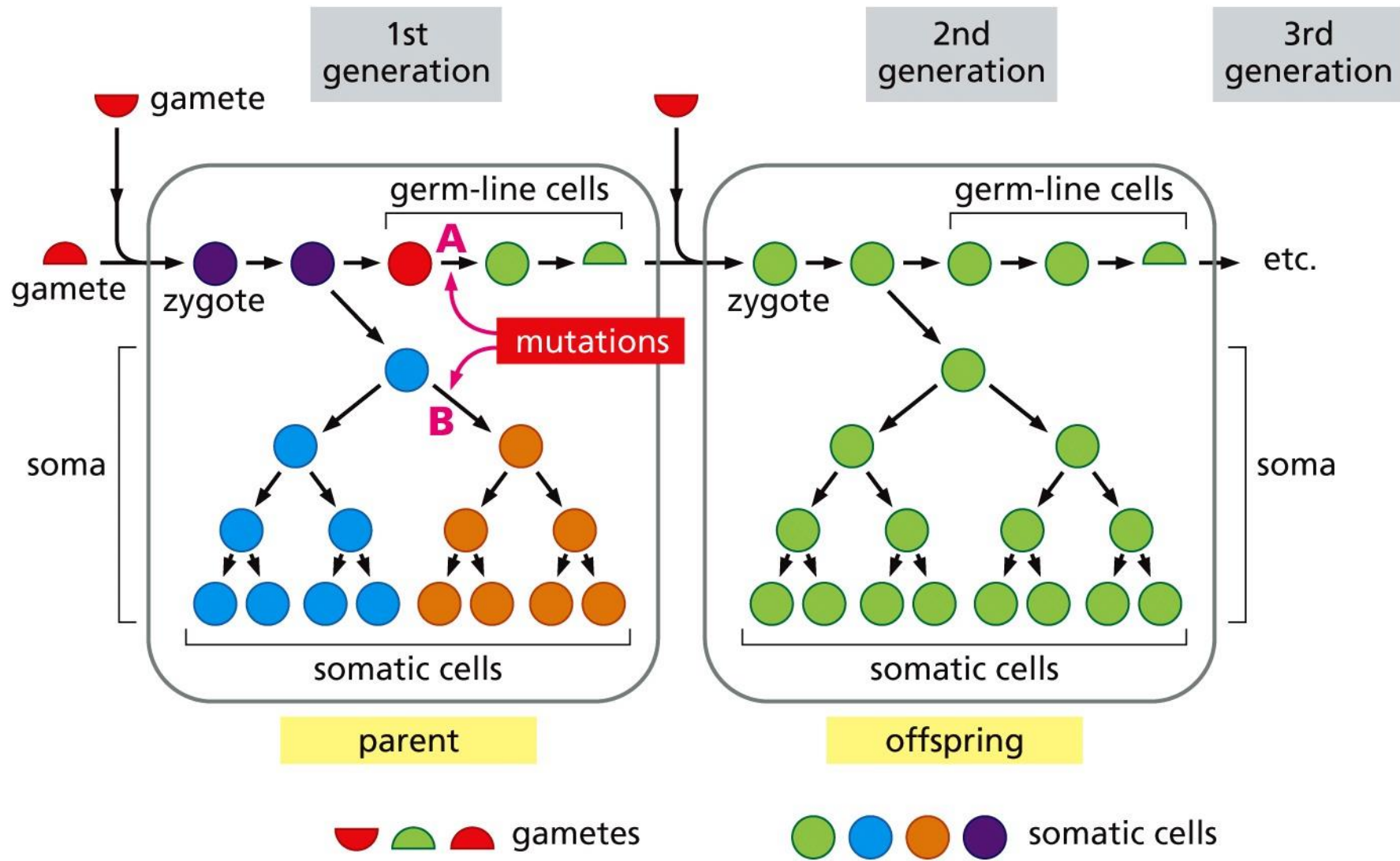


Figure 1.10 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

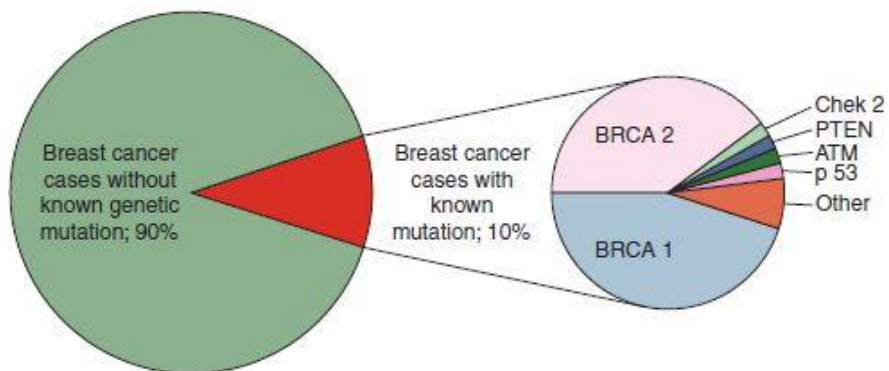
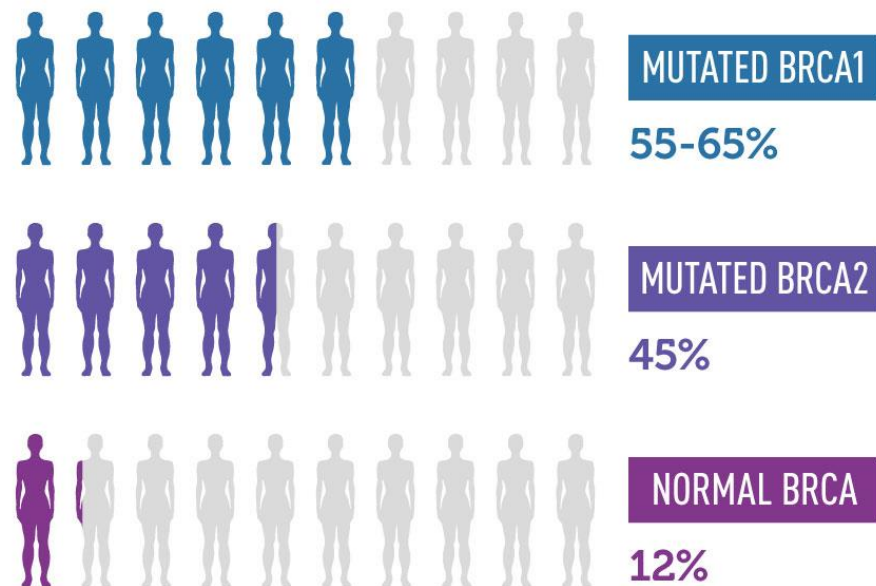


FIGURE 8-2 Percentage of breast cancer cases with a genetic mutation.

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



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 κασηγητών 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 Ιθνησιών τοί Πιακατασταίου κ. ... το αποθεματικόν έτι κα 113)

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- α -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- α -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
Evidence Sufficient to Infer Causal Relationship	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	
Evidence Suggestive but Not Sufficient to Infer Causal Relationship	Breast	
Inadequate to Infer Presence or Absence of Causal Relationship	Ovary	
Evidence Sufficient to Infer No Causal Relationship	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, 10th Edition, 2014.

Καρκίνος του πνεύμονα- 1^η 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^a

	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

^aThe 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.

ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

	Κόκκινο κρέας	Ζάχαρη	Γαλακτοκομικά	Αλάτι	* : πιθανή αιτιολογική συσχέτιση
Ρινοφάρυγγας				**	
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

ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

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

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

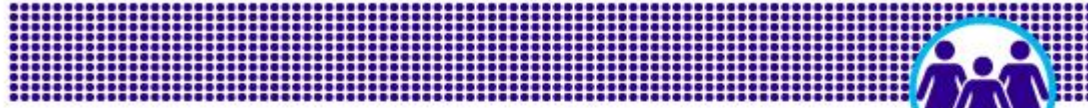
ΑΛΚΟΟΛ- ΒΛΑΠΤΙΚΟΙ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

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

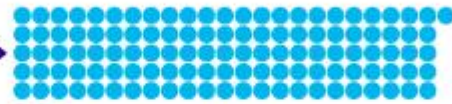
Καρκίνος κεφαλής-τραχήλου

ALCOHOL AND BREAST CANCER RISK

Of 1,000 women in the UK



who each drink...

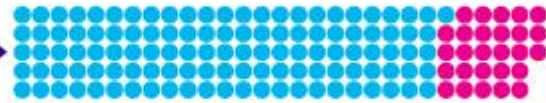


116 diagnosed with breast cancer in their lifetime



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



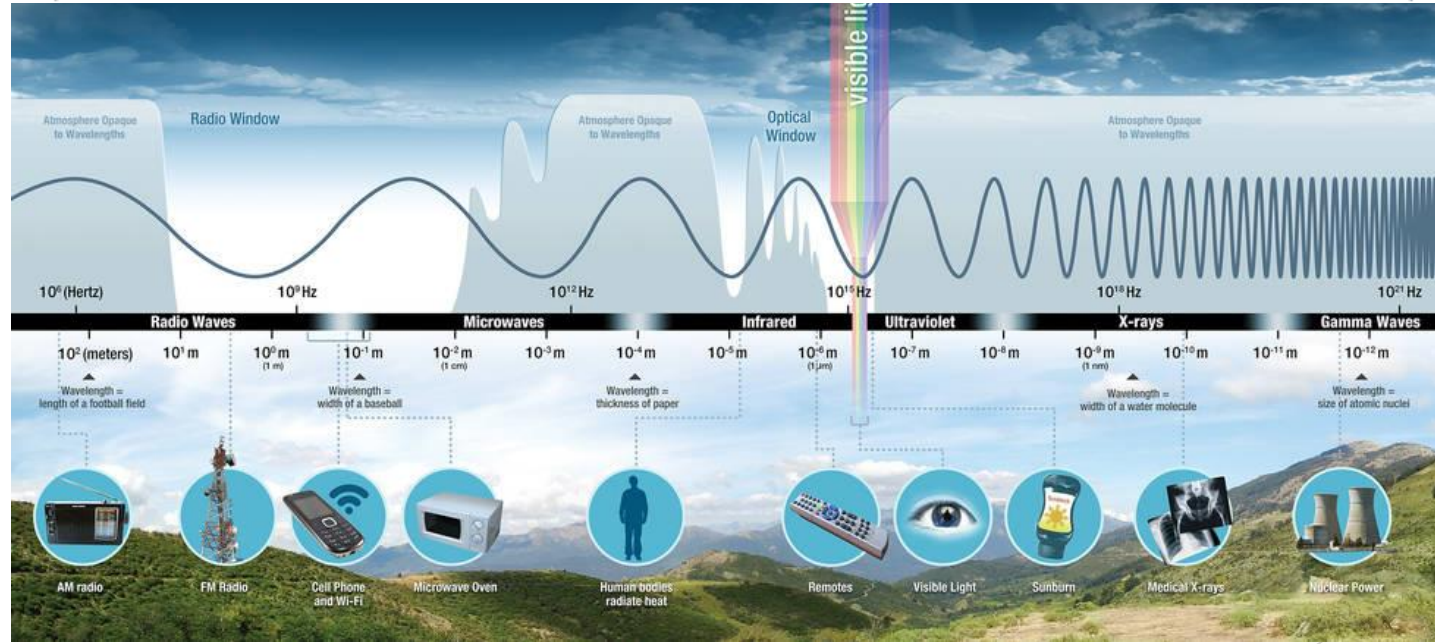
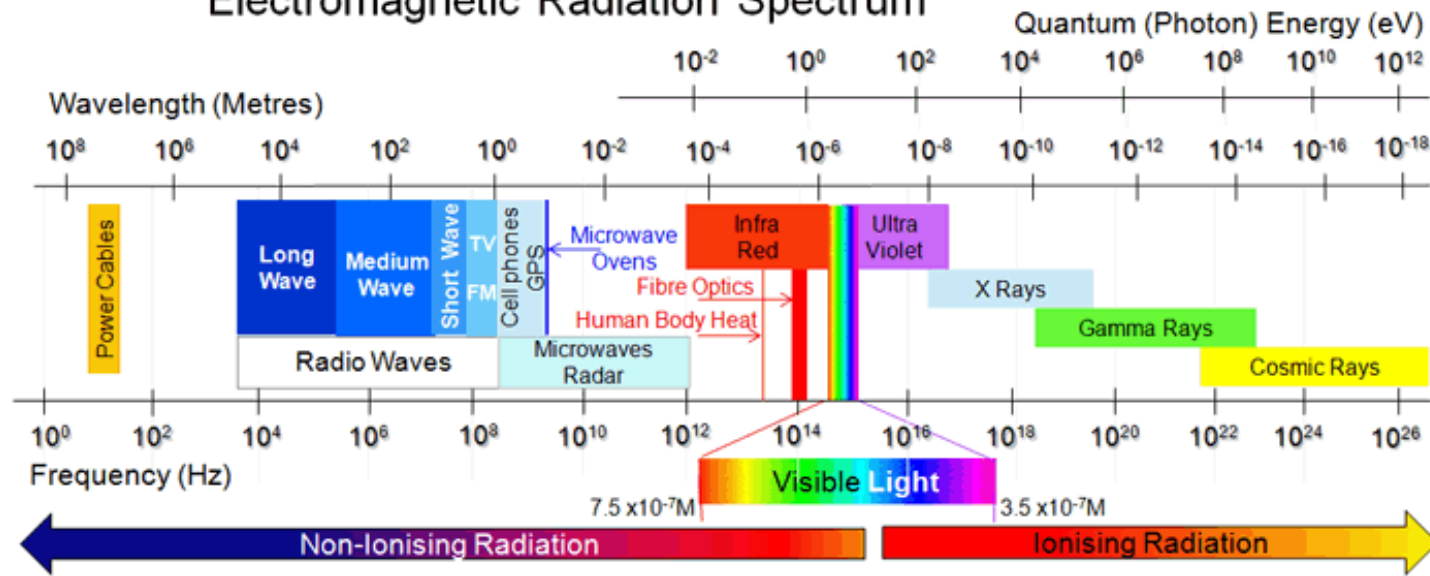
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ VS ΑΣΚΗΣΗ

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

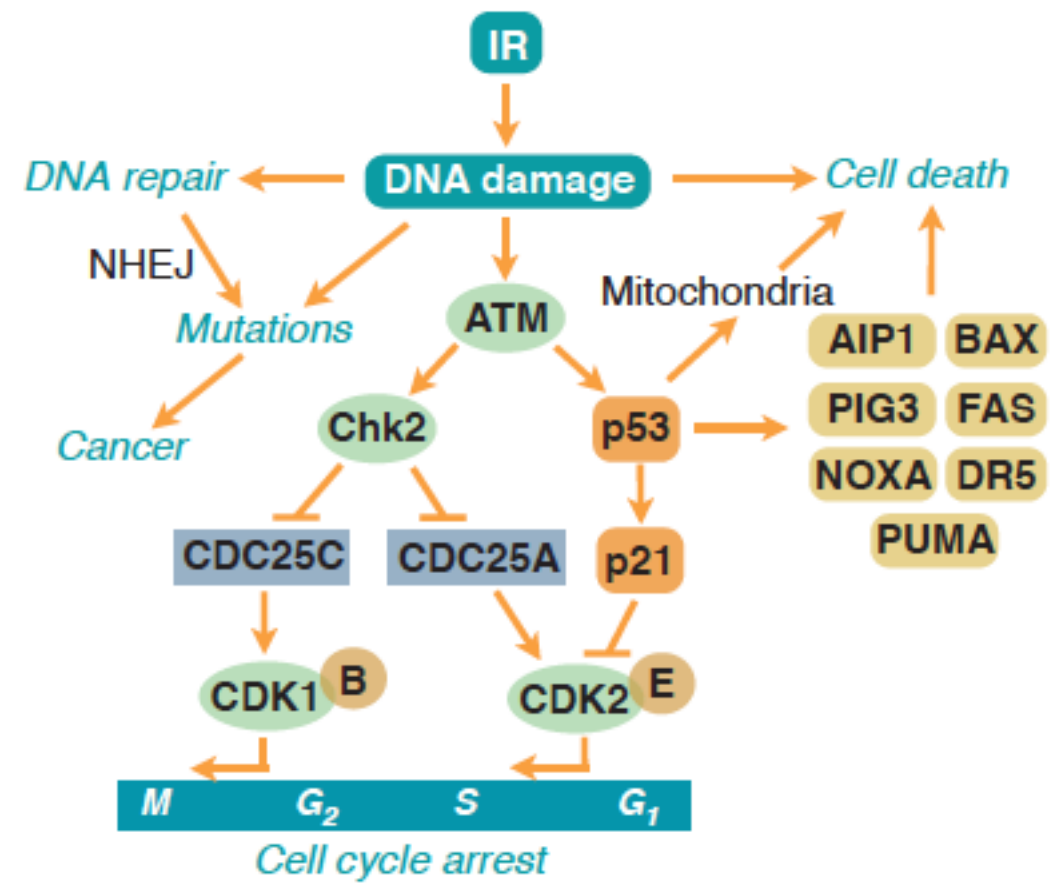
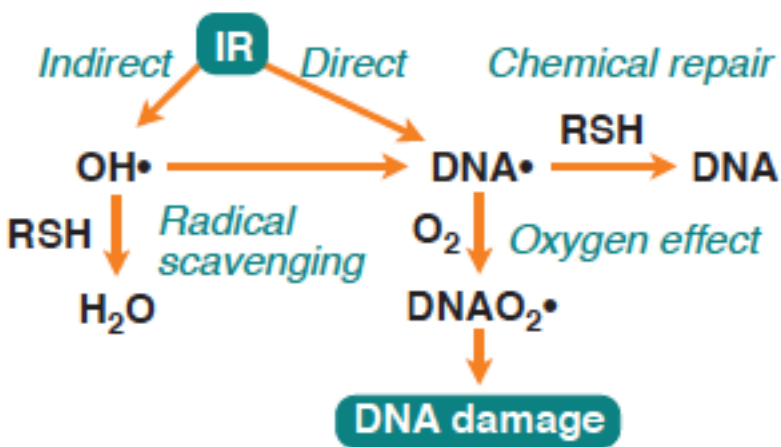
DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology, 10th Edition, 2014.

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

Electromagnetic Radiation Spectrum

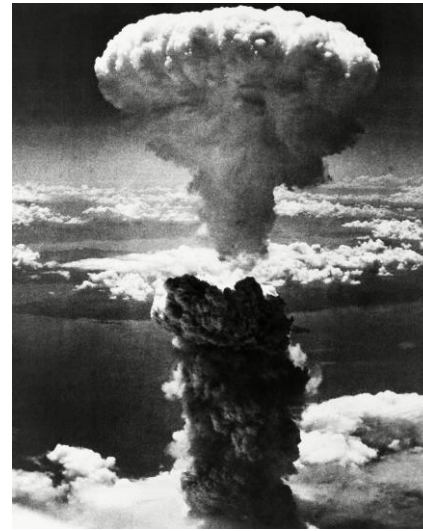


Images from: <https://www.nasa.gov> <https://www.mpoweruk.com>



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

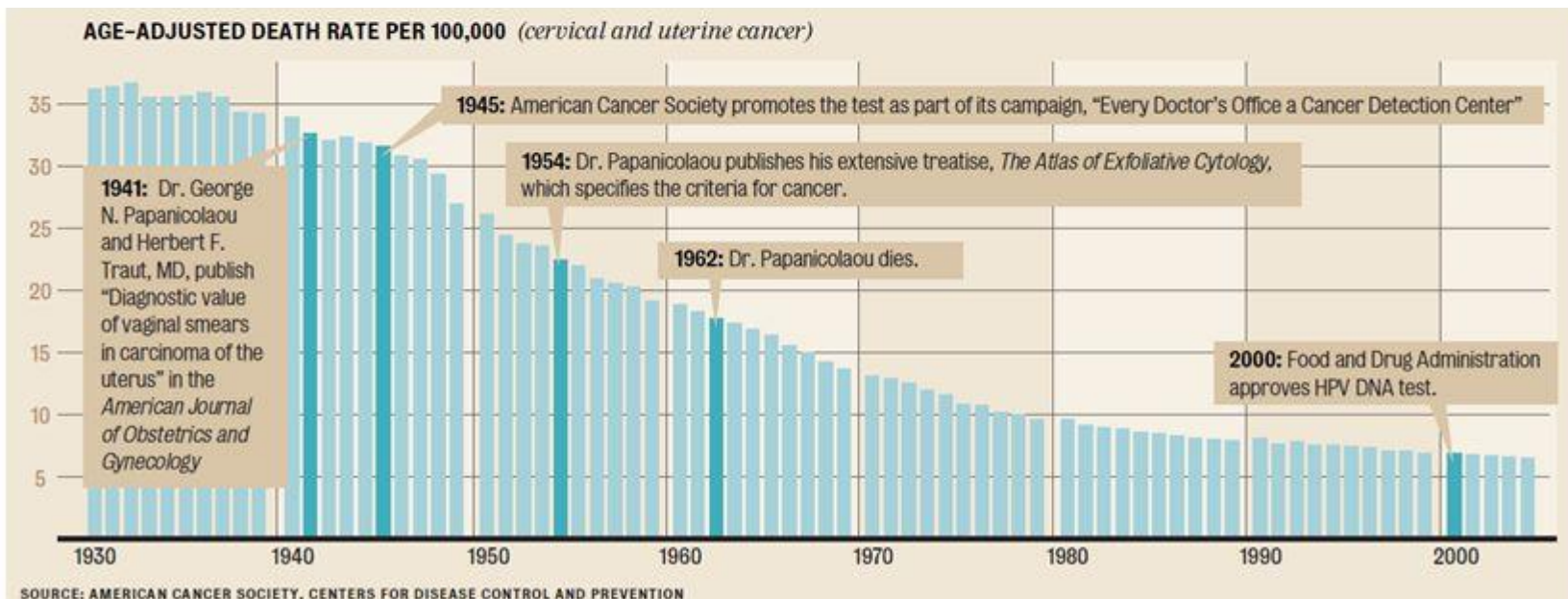
- UV
 - UVA (320 με 400 nm)
 - UVB (290 με 320 nm)
 - UVC (240 με 290 nm)
- UVC ακτινοβολία η πλέον επιβλαβής για το DNA
 - Το μεγαλύτερο ποσοστό UVC απορροφάται από το όζον της ατμόσφαιρας
- Απολύτως τεκμηριωμένη συσχέτιση με ένταση- διάρκεια έκθεσης στην ηλιακή ακτινοβολία με την εμφάνιση μελανώματος

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.

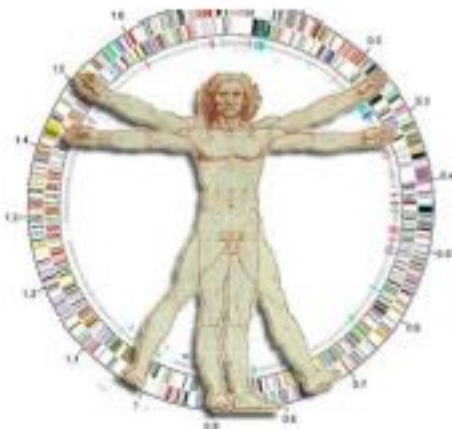


HPV
vaccine can
prevent
at least **6**
types of
cancers.



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

Τι προκαλεί τελικά καρκίνο?



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

