

---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
« ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ »**

**«Γενετικοί δείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου :  
Κλινικές και οικονομικές ερευνητικές προσεγγίσεις»**

**Νικόλαος Α. Τσιάμης**

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και τη Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2016



---

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ  
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**



**ΤΜΗΜΑ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗΣ  
ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ**

---

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
« ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ »**

**«Γενετικοί δείκτες και καρκίνος παχέος εντέρου :  
Κλινικές και οικονομικές ερευνητικές προσεγγίσεις»**

**Νικόλαος Α.Τσιάμης, Α.Μ.: ΟΔΥ/1450**

Επιβλέπων : Αθανάσιος Βοζίκης, Επίκουρος Καθηγητής, Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Διπλωματική Εργασία υποβληθείσα στο Τμήμα Οικονομικής Επιστήμης  
του Πανεπιστημίου Πειραιώς για την απόκτηση  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης στα Οικονομικά και τη Διοίκηση της Υγείας.

Πειραιάς, 2016



---

**UNIVERSITY of PIRAEUS**



**DEPARTMENT of  
ECONOMICS**

---

**M.Sc. in Health Management and Economics**

**“Genetic markers and colorectal cancer :  
Clinical and economic research approaches”**

**Nikolaos A.Tsiamis**

Master Thesis submitted to the Department of Economics  
of the University of Piraeus in partial fulfillment of the requirements  
for the degree of M.Sc. in Health Management and Economics.

Piraeus, Greece, 2016



*Στην οικογένειά μου*





## Ευχαριστίες

Νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα, Επίκουρο Καθηγητή Αθανάσιο Βοζίκη, για την τιμή που μου έκανε να συνεργαστεί μαζί μου στα πλαίσια της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας αλλά και για το ήθος του και την στήριξη που μου παρείχε. Επιπλέον, θέλω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή της Φαρμακευτικής Σχολής Πατρών Γεώργιο Πατρινό, για την συνεργασία που είχαμε προκειμένου να υλοποιηθεί επιτυχώς η εργασία αλλά και για τις πολύτιμες συμβουλές του. Επίσης, Ευχαριστώ την κυρία Χριστίνα Μητροπούλου, Managing Director του Οργανισμού "The Golden Helix Foundation", για τις πολύτιμες γνώσεις σχετικά με το αντικείμενο των Οικονομικών της Υγείας, που μου παρείχε. Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένειά μου που μου συμπαραστέκεται σε κάθε ακαδημαϊκό και επαγγελματικό βήμα της ζωής μου.



# **«Γενετικοί δείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου : Κλινικές και οικονομικές ερευνητικές προσεγγίσεις»**

**Σημαντικοί όροι:** γενετική ιατρική, καρκίνος παχέος εντέρου, βιοδείκτες, γενετικοί δείκτες, τεχνικές μοριακής βιολογίας, οικονομική αξιολόγηση, αξιολόγηση κόστους-αποτελεσματικότητας.

## **Περίληψη**

Ο καρκίνος αποτελεί μία τεράστια πρόκληση για την ανθρωπότητα και την παγκόσμια ιατρική κοινότητα. Είναι σημαντικό το γεγονός ότι οι ιατρικές έρευνες για την αποκρυπτογράφηση και την αντιμετώπιση του καρκίνου είναι δυναμικά εξελισσόμενες και σε σημαντικό βαθμό αποτελεσματικές. Στην παρούσα εργασία γίνεται ανασκόπηση της διεθνούς επιστημονικής βιβλιογραφίας σχετικά με τεκμηριωμένες εφαρμογές της γενετικής ιατρικής και βιοδεικτών στην διάγνωση, την παρακολούθηση και την αντιμετώπιση ογκολογικών περιστατικών του καρκίνου του παχέος εντέρου. Γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στον τομέα της φαρμακογονιδιοματικής και της φαρμακογενετικής, τομείς με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για την εξατομικευμένη θεραπεία των ογκολογικών περιστατικών. Τέλος, γίνεται αναφορά μεθόδων και εργαλείων οικονομικής ανάλυσης για την αξιολόγηση των νέων αυτών εφαρμογών στην κλινική πράξη, καθώς είναι ιδιαίτερα σημαντικό να επιτευχθεί η ταυτόχρονη εξοικονόμηση πόρων και η αύξηση της ιατρικής αποτελεσματικότητας. Είναι δεδομένο ότι η γενετική ιατρική θα αποτελέσει έναν ιδιαίτερα σημαντικό κλάδο για το μέλλον της ιατρικής, χωρίς να είναι σαφές ακόμα ποιες ακριβώς εφαρμογές από τις υπάρχουσες, θα αξιοποιηθούν.



## **“Genetic markers and colorectal cancer”**

**Keywords :** medical genetics, colon cancer, biomarkers, genetic markers, molecular biology techniques, economic evaluation, cost-effectiveness evaluation.

### **Abstract**

Cancer is a huge challenge for humanity and the international medical community. It is of great importance that medical research for cancer decoding and treatment is dynamically developing and significantly effective. This project is a review of international scientific literature concerning documented applications of medical genetics and biomarkers in diagnosis, monitoring and treatment of colon cancer. There is special reference to pharmacogenomics and pharmacogenetics, fields especially interesting for oncology incidents individualized therapy. Finally, there is reference to economic analysis methods and tools for the evaluation of those new applications in clinical practice, as it is very important to achieve resources saving and medical effectiveness increase in the same time. Medical genetics will definitely constitute a field highly important for the future of medicine, but it is not clear yet which applications of those currently existing will be used.



## Περιεχόμενα

Περίληψη	xi
Abstract	xii
Κατάλογος Πινάκων	xix
Κατάλογος Διαγραμμάτων	xxi
Κεφάλαιο 1 : Βασικές Έννοιες του Καρκίνου	
1.1 Εισαγωγή	2
1.2 Πρόληψη του καρκίνου	7
1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες του καρκίνου	10
1.4 Μοριακή βάση του καρκίνου	14
1.5 Ο καρκίνος του παχέος εντέρου	20
1.6 Ανακεφαλαίωση	22
Κεφάλαιο 2 : Βασικές Αρχές Φαρμακογονιδιοματικής και Φαρμακογενετικής	
2.1 Εισαγωγή	24
2.2 Σχεδιασμός και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων	27
2.3 Γενετικοί πολυμορφισμοί και φαρμακευτική αγωγή	28
2.4 Προοπτικές στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων	31
Κεφάλαιο 3 : Καρκίνος του παχέος εντέρου και γενετικοί δείκτες	
3.1 Εισαγωγή	34
3.2 Βιοδείκτες και καρκίνος	35
3.3 Κλινική χρησιμότητα των γενετικών δεικτών	36
3.4 Βιοδείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου : Το παράδειγμα της μεθυλιωμένηςσεπτίνης	37
3.5 Γενετικοί βιοδείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου	38

3.6 Γενετικοί δείκτες και ανταπόκριση σε φαρμακευτικές αγωγές κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου	43
3.7 Γενετικοί δείκτες και διάγνωση του παχέος εντέρου	47
3.8 Μόρια miRNAs ως βιοδείκτες του καρκίνου	49
3.9 Διαδικασία εντοπισμού των γονιδίων	51
3.10 Ανακεφαλαίωση	53

#### Κεφάλαιο 4 : Οικονομική Αξιολόγηση Μεθόδων και Τεχνικών της Γενετικής Ιατρικής : Μια Θεωρητική Προσέγγιση

4.1 Εισαγωγή	56
4.2 Αξιολόγηση εφαρμογών της γενετικής ιατρικής	59
4.3 Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας	60
4.4 Σύγκριση άνω των δύο διαφορετικών ιατρικών τεχνολογιών	63
4.5 Αποτίμηση και υπολογισμός των QALYs	64

#### Κεφάλαιο 5 : Μεθοδολογία

5.1 Εισαγωγή	66
5.2 Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού	67
5.3 Ανακεφαλαίωση	69

#### Κεφάλαιο 6 : Κλινική και Οικονομική Αξιολόγηση της Μοριακής Γενετικής στη Διάγνωση και τη Θεραπεία του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου : Ευρήματα από τη Βιβλιογραφία

6.1 Εισαγωγή	72
6.2 Παράδειγμα εφαρμογής της αξιολόγησης κόστους αποτελεσματικότητας στη γενετική ιατρική	73
6.3 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για τον έλεγχο ενός πληθυσμού	77



6.4 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για τη διάγνωση του καρκίνου	79
6.5 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την παρακολούθηση ογκολογικών περιστατικών	81
6.6 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την βελτιστοποίηση της θεραπείας ογκολογικών περιστατικών	83
6.7 Ανακεφαλαίωση	87
Βιβλιογραφία	89



## **Κατάλογος Πινάκων**

1.1 Κατάταξη συχνότερα εμφανιζόμενων καρκίνων ανά είδος	5
1.2 Συχνότητα εμφάνισης ογκολογικών περιστατικών ανά περιοχή παγκοσμίως	6
1.3 Κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου	12
2.1 Ορολογία της φαρμακογονιδιοματικής και της φαρμακογενετικής	26
3.1 Επίπεδα έκφρασης miRNA σε ανθρώπινους όγκους	50
6.1 Κλινικά και οικονομικά οφέλη χρήσης βιοδεικτών	76
6.2 Συγκριτικός πίνακας γενετικών δεικτών και κλασσικών μεθόδων	85



## **Κατάλογος διαγραμμάτων**

1.1 Συχνότητα εμφάνισης καρκίνων ανά είδος	5
1.2 Μοντέλο καρκινογένεσης	16
1.3 Γενετικό πρότυπο αναπτύξεως	17
2.1 Αλληλόμορφα γονίδια του CYP	29
2.2 Διεπιστημονικοί τομείς που συνεργάζονται στη φαρμακογονιδιωματική	32
3.1 Στρατηγική αποφάσεων στη γονιδιακή εξέταση	42
3.2 Ανταπόκριση ασθενών σε θεραπεία με UFT Leucovorin	46
3.3 Στρατηγικές εφαρμογής NGS	52
3.4 Διαδικασίες εξατομικευμένης θεραπείας του καρκίνου	54
4.1 Δείκτης κόστους-αποτελεσματικότητας	62
4.2 Σύγκριση 4 διαφορετικών φαρμάκων	63
5.1 Διάγραμμα ροής μεθοδολογίας	68



# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

### Κεφάλαιο 1 : Βασικές Έννοιες του Καρκίνου

1.1 Εισαγωγή

1.2 Πρόληψη του καρκίνου

1.3 Αιτιολογικοί παράγοντες του καρκίνου

1.4 Μοριακή βάση του καρκίνου

1.5 Ο καρκίνος του παχέος εντέρου

1.6 Ανακεφαλαίωση

## 1.1 Εισαγωγή

Σε αυτή την παράγραφο θα αναφερθούμε σε ορισμένες βασικές έννοιες και ορισμούς σχετικά γενικά με τις νεοπλασίες και τα αποτελέσματα αυτών στον ανθρώπινο οργανισμό και την υγεία του. Η Περιγραφική Επιδημιολογία του καρκίνου εξετάζει την κατανομή των διαφόρων τύπων καρκίνου ανάλογα με διάφορα χαρακτηριστικά (ατομικά, τοπικά, χρονικά).(1) Ως Δείκτης Επίπτωσης του καρκίνου σε μια περιοχή ορίζεται ο λόγος του αριθμού των νέων περιπτώσεων καρκίνου στην επιλεγμένη περιοχή προς το συνολικό πληθυσμό της περιοχής αυτής.(1) Ως Δείκτης Θνησιμότητας από καρκίνο σε μια περιοχή είναι ο λόγος του αριθμού των θανάτων από καρκίνο προς το συνολικό πληθυσμό της περιοχής αυτής.(1) Ένας παράγοντας θεωρείται ότι έχει καρκινογενετική δράση όταν κάθε μεταβολή στη συχνότητα ή στην ένταση της έκθεσης στον παράγοντα αυτό συνοδεύεται από μεταγενέστερη μεταβολή στη συχνότητα εμφάνισης ενός ή περισσότερων τύπων καρκίνου.(2) Ένας παράγοντας θεωρείται ότι έχει ειδική καρκινογόνο δράση στον άνθρωπο μόνον όταν έγκυρες επιδημιολογικές μελέτες παρέχουν επαρκή στοιχεία για καρκινογένεση στο ανθρώπινο είδος.(2)

Η πρόληψη του καρκίνου μπορεί να γίνει σε δύο στάδια, έτσι χαρακτηρίζεται πρωτογενής ή δευτερογενής αντίστοιχα.(3) Βέβαια, είναι πιθανό να υπάρξει συνδυασμός και των δύο. Πιο συγκεκριμένα, η πρωτογενής πρόληψη είναι η διαδικασία αποφυγής ή μείωσης της έκθεσης του ατόμου σε καρκινογόνους παράγοντες, όπως είναι για παράδειγμα η διακοπή του καπνίσματος.(3) Η δευτερογενής πρόληψη είναι η προσυμπτωματική διάγνωση του καρκίνου σε πρώιμο στάδιο, διαδικασία η οποία απαιτεί την συμμετοχή και την παρέμβαση ιατρού.(3) Δευτερογενής πρόληψη μπορεί να γίνει μέσω προγραμμάτων διαλογής (screening), τα οποία θα μας απασχολήσουν στο αντικείμενο που πραγματεύεται η εργασία.

Ο καρκίνος προσβάλλει όλους του πληθυσμούς του πλανήτη και υπολογίζεται ότι κάθε χρόνο προκύπτουν 10 εκατομμύρια νέα περιστατικά σε όλο το κόσμο.(4) Σύμφωνα με στατιστικές και επιδημιολογικές μελέτες την δεκαετία του 2000 σε σχέση με το 1990, η αύξηση της επίπτωσης του καρκίνου άγγιξε το 19 % και το ποσοστό της θνησιμότητας το 18%.(5) Αντιλαμβανόμαστε ότι ο καρκίνος γίνεται ένα μεγάλο πρόβλημα για την ανθρωπότητα διαρκώς, για κοινωνικούς λόγους αλλά και για οικονομικούς. Η διαρκώς αυξανόμενες τάσεις στην συχνότητα εμφάνισης έχουν



στρέψει το ενδιαφέρον της ιατρικής ερευνητικής κοινότητας, στην διερεύνηση των μηχανισμών ογκογένεσης με απώτερο σκοπό την αντιμετώπισή της.

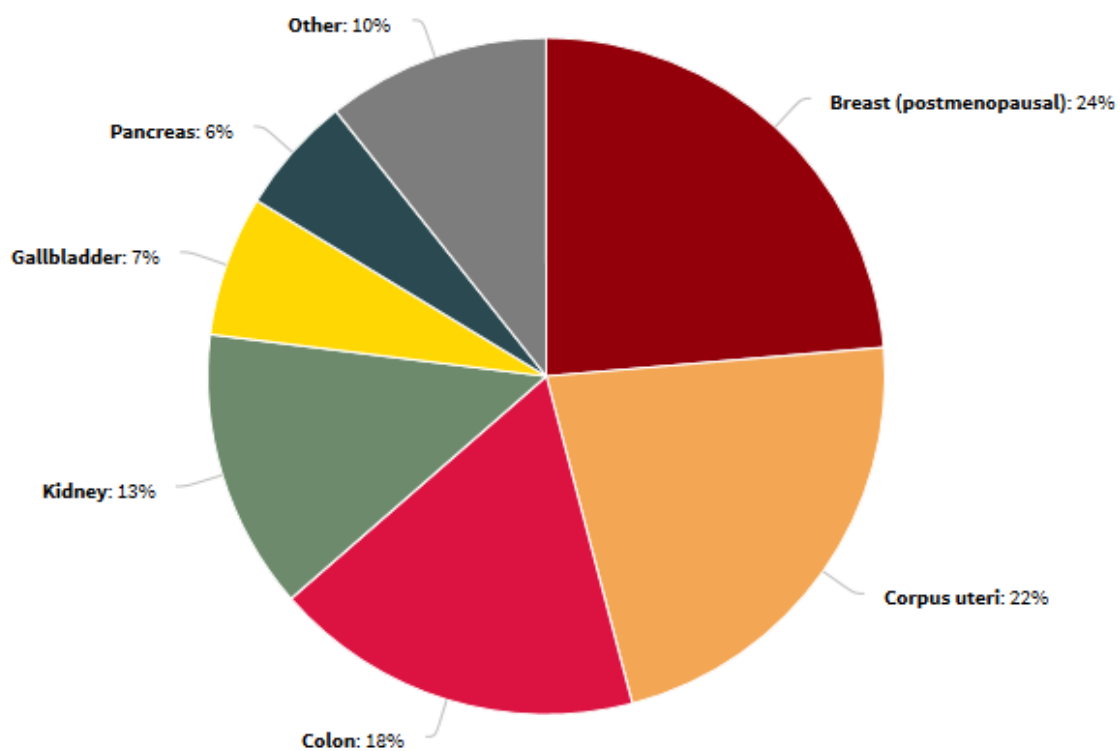
Η ογκογένεση οφείλεται σε μια σειρά μετατροπών φυσιολογικών διεργασιών σε παθολογικές. Οι φυσιολογικές διεργασίες ελέγχουν την αύξηση, τον πολλαπλασιασμό, την διαφοροποίηση και τον θάνατο των ανθρώπινων κυττάρων.(6) Οποιαδήποτε μεταβολή της κανονικότητας των συγκεκριμένων διεργασιών, επηρεάζει την λειτουργία του οργανισμού και αυξάνει τις πιθανότητες ογκογένεσης. Γενικά, οι διάφοροι τύποι καρκίνου έχουν συνήθως διαφορετική αιτιοπαθογένεια και εμφανίζουν σημαντικό εύρος απάντησης στη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Με βάση την επίπτωση, οι πλέον συνήθεις τύποι καρκίνου παγκοσμίως (εξαιρουμένων των εκτός μελανώματος καρκινωμάτων του δέρματος), είναι του πνεύμονα (12,3% όλων των τύπων καρκίνου), του μαστού (10,4%) και του παχέος εντέρου (9,4%).(7) Η εμφάνιση και ο τύπος του καρκίνου διαφοροποιούνται με βάση το φύλο, την ηλικία και τη χώρα. Επίσης, η πρόγνωση διαφέρει από τύπο σε τύπο καρκίνου καθώς υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στους τύπους και τα χαρακτηριστικά των διαφόρων καρκίνων. Για παράδειγμα, ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η αιτία των περισσότερων θανάτων από καρκίνο στον κόσμο καθώς συνδέεται με κακή πρόγνωση. (8) Από την άλλη, η έγκαιρη διάγνωση και ιατρική παρέμβαση στον καρκίνο του μαστού αποτρέπουν την θανατηφόρο έκβαση. Έτσι, παρότι αυτός ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου καταλαμβάνει τη δεύτερη θέση όσον αφορά στην επίπτωσή του, δεν είναι μεταξύ των τριών βασικών αιτιών θανάτου από καρκίνο αφού αυτές τις θέσεις καταλαμβάνουν αντίστοιχα ο καρκίνος του πνεύμονα (17,8% όλων των θανάτων από καρκίνο), ο καρκίνος του στομάχου (10,4%) και ο καρκίνος του ήπατος (8,8%). Επίσης, υπάρχουν τύποι καρκίνων όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, όπου η διαφοροποίηση της επίπτωσης μεταξύ των δύο φύλων είναι μηδενική.(9)

Η επίπτωση του καρκίνου κατανέμεται άνισα μεταξύ του αναπτυσσόμενου και του αναπτυσσόμενου κόσμου. Αναπτυσσόμενος κόσμος θεωρούνται η Ευρώπη, η Ιαπωνία, η Αυστραλία, η Νέα Ζηλανδία και η Βόρεια Αμερική, ενώ η Αφρική, η Λατινική Αμερική και η Ασία (χωρίς την Ιαπωνία) θεωρούνται ως αναπτυσσόμενος κόσμος. Σημαντικές διαφορές στην επίπτωση του καρκίνου μεταξύ των διαφόρων περιοχών της Γης εξηγούνται με αναφορά στους αιτιολογικούς παράγοντες. Οι πληθυσμοί αναπτυσσόμενων χωρών είναι πιο ευάλωτοι σε καρκίνους οι οποίοι οφείλονται σε λοιμογόνους παράγοντες, όπως ο καρκίνος του στομάχου και του τραχήλου της

μήτρας.(10) Αντίθετα, οι πληθυσμοί των ανεπτυγμένων χωρών είναι πιο ευάλωτοι σε καρκίνους όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του προστάτη, οι οποίοι σχετίζονται με τον τρόπο ζωής δηλαδή το φαγητό, την άσκηση και το κάπνισμα.(10) Οι διαφορές αυτές οδηγούν τις ερευνητικές ομάδες σε διαφορετικές αντιμετώπισεις και πολιτικές υγείας ανάλογα την χώρα και τα στατιστικά δεδομένα αυτής.

Το φαινόμενο της μεταβλητότητας το οποίο αναφέρθηκε στην προηγούμενη παράγραφο συνοπτικά, μελετάται τα τελευταία 50 χρόνια με βάση στατιστικά στοιχεία και επιδημιολογικές μελέτες διαφόρων κρατικών και διακρατικών οργανισμών και φορέων.(10) Η ακρίβεια των δεδομένων και των στοιχείων, καθώς και η πληρότητα αυτών, αυξάνεται διαρκώς λόγω της τεχνολογικής εξέλιξης και της τεχνογνωσίας που αποκτά το προσωπικό στο χώρο της υγείας. Οι επιδημιολογικές μελέτες είναι το πρώτο στάδιο αντιμετώπισης του καρκίνου καθώς μας δίνουν πολύτιμες γνώσεις σχετικά με τις συχνότητες εμφάνισης αλλά και για τους αιτιολογικούς παράγοντες. Με βάση τα καταγεγραμμένα στοιχεία του καρκίνου που αφορούν στην επίπτωση και στην επιβίωση, είναι δυνατό να εκτιμηθεί ο αριθμός των ασθενών που πάσχουν από καρκίνο που βρίσκονται στη ζωή και των οποίων η νόσος διαγνώστηκε την τελευταία πενταετία. Τα πλέον πρόσφατα παγκόσμια στοιχεία για τη θνησιμότητα από τη βάση δεδομένων της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (Π.Ο.Υ.) χρησιμοποιήθηκαν προκειμένου να εξαχθούν συμπεράσματα για τους θανάτους από καρκίνο.



Διάγραμμα 1.1 : Διαγραμματική απεικόνιση των συχνότερα εμφανιζόμενων τύπων καρκίνου παγκοσμίως το 2012. (πηγή : <http://www.gco.iarc.fr> )

Rank	Anatomical site	Attributable cases
1	Breast (postmenopausal)	113767
2	Corpus uteri	107172
3	Colon	85059
4	Kidney	64410
5	Gallbladder	32346
6	Pancreas	27115
7	Rectum	24964
8	Oesophageal adenocarcinoma	17431
9	Ovary	8948

Πίνακας 1.1 : Πίνακας κατάταξης συχνότερα εμφανιζόμενων τύπων καρκίνου παγκοσμίως το 2012. (πηγή : <http://www.gco.iarc.fr> )

Σύμφωνα με το βιβλίο World Health Organization (International Agency for Research on Cancer): World Cancer Report Edited by B.W.Stewart and P. Kleihues, Lyon, France 2003, στη Βόρεια Αμερική, στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη και στην Ωκεανία (κυρίως στην Αυστραλία και Νέα Ζηλανδία) υπάρχει μια επικράτηση των καρκίνων παχέος εντέρου, πνεύμονα, μαστού και προστάτη με μόνη απόκλιση το μελάνωμα που συμπεριλαμβάνεται στους επικρατέστερους κακοήθεις όγκους στην Αυστραλία και στη Νέα Ζηλανδία.(2) Στο λιγότερο αναπτυγμένο κόσμο δεν υπάρχει ξεκάθαρη εικόνα όσον αφορά στην ομαδοποίηση των διαφόρων τύπων καρκίνου. Επιπλέον, υπάρχουν τύποι καρκίνου, οι οποίοι έχουν ιδιαίτερη σημασία αποκλειστικά για συγκεκριμένες περιοχές. Για παράδειγμα, ο καρκίνος της στοματικής κοιλότητας εμφανίζει αυξημένη επίπτωση στη Νότιο-Κεντρική Ασία ενώ ο καρκίνος του ήπατος στην υπο-Σαχάρια Αφρική και σε περιοχές της Ασίας.(2)

Rank	Region	Attributable cases
1	North America (NA)	110714
2	East Asia (EA)	69590
3	Eastern Europe (EE)	65942
4	Western Europe (WE)	58091
5	Latin America & Caribbean (LAC)	43687
6	Southern Europe (SE)	41072
7	Northern Europe (NE)	29935
8	Middle East & North Africa (MENA)	21998
9	South-Central Asia (SCA)	15156
10	South-East Asia (SEA)	10221
11	Oceania (O)	7527
12	Sub-Saharan Africa (SSA)	7280

Πίνακας 1.2 : Κατάταξη περιοχών του πλανήτη με βάση τον απόλυτο αριθμό εμφάνισης περιστατικών καρκίνου για το 2012. (πηγή : <http://www.gco.iarc.fr> )

## 1.2. Πρόληψη του καρκίνου

Αποτελεί επιστημονική παραδοχή το γεγονός ότι οι περισσότεροι καρκίνοι μπορούν να προληφθούν. Όπως προαναφέρθηκε, στην πρόληψη αναφερόμαστε με βάση το στάδιο κατά το οποίο συμβαίνει, είτε ως πρωτογενής είτε ως δευτερογενής. Ο σκοπός της πρωτογενούς πρόληψης είναι να αποτρέψει την ανάπτυξη του καρκίνου ελαττώνοντας ή διακόπτοντας την έκθεση σε διάφορους αιτιολογικούς παράγοντες της νόσου.(11) Η δευτερογενής πρόληψη στοχεύει στην πρόωπη ανίχνευση του καρκίνου σε ένα αρχικό στάδιο όπου η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι ακόμη δυνατή.

Η πρωτογενής πρόληψη στηρίζεται κυρίως στη μείωση της έκθεσης στον καπνό, τη μείωση της έκθεσης σε επαγγελματικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, τη μείωση της έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία, τη μείωση της έκθεσης στον ιό της ηπατίτιδας, τη μείωση της έκθεσης στον ιό του ανθρώπινου θηλώματος με εμβολιασμό, και τέλος τη χημειοπροφύλαξη.(11)

Η δευτερογενής πρόληψη συνδέεται με την έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου έτσι ώστε να είναι δυνατή η ιατρική παρέμβαση και κατ' επέκταση η θεραπεία της νόσου. Η δευτερογενής πρόληψη μπορεί να γίνει είτε ατομικά είτε μαζικά σε μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες.(12) Σε πολλούς τύπους καρκίνου η δευτερογενής πρόληψη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, ειδικά σε περιπτώσεις όπου υπάρχει κληρονομικότητα και γονιδιακό υπόβαθρο. Πιο συγκεκριμένα, η δευτερογενής πρόληψη εφαρμόζεται σε τύπους καρκίνου όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, του μαστού, του προστάτη, του στομάχου, της στοματικής κοιλότητας και του τραχήλου της μήτρας.(11) Άλλωστε, είναι γνωστή σε όλο τον κόσμο πλέον η χρησιμότητα και η αναγκαιότητα του Τεστ-Παπανικολάου, το οποίο ανακαλύφθηκε πριν από μισό αιώνα από τον σπουδαίο ιατρό Γεώργιο Παπανικολάου, και το οποίο συμβάλλει σημαντικά στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας.(12)

Στην εργασία ασχολούμαστε με τον καρκίνο του παχέος εντέρου οπότε κρίνεται αναγκαίο να αναλύσουμε τον τρόπο με τον οποίο γίνεται η δευτερογενής πρόληψη του συγκεκριμένου τύπου καρκίνου. Όπως αναφέρθηκε, ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί την τρίτη συχνότερη μορφή καρκίνου στο δυτικό κόσμο και σχετίζεται άμεσα με τις διατροφικές συνήθειες. Επιπλέον, ο καρκίνος του παχέος εντέρου, σε κάποιες περιπτώσεις είναι κληρονομικός και σχετίζεται με το οικογενειακό ιστορικό και το γενετικό υπόβαθρο του εξεταζόμενου.

Η δευτερογενής πρόληψη γίνεται μέσω της ανίχνευσης προκλινικών αλλοιώσεων. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι από τις λίγες περιπτώσεις καρκίνου που εντοπίζονται με αυτό τον τρόπο.(12) Ο κύριος σκοπός του προληπτικού ελέγχου είναι η ανίχνευση του 90% των περιπτώσεων καρκίνου παχέος εντέρου που εμφανίζονται σποραδικά και μάλιστα οι περισσότεροι σε ηλικίες άνω των 50 ετών.(12) Η πρόδρομη αλλοίωση είναι ή ένας αδενωματώδης πολύπους ή μία επίπεδη νεοπλασματική αλλοίωση.(13) Η ηλικιακή ομάδα στην οποία πρέπει να στοχεύει ο έλεγχος είναι αυτή μεταξύ των 50 με 69.(13) Η συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα εμφανίζει το 60% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου στις ανεπτυγμένες χώρες.

Η ενδοσκοπική εξέταση αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο ελέγχου αυτή την περίοδο και έχει την μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.(14) Βέβαια, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί οι οποίοι συνδέονται με την εμφάνιση αρκετών ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων.(14) Η διαδικασία της ενδοσκόπησης έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια με την δυνατότητα λήψης βίντεο υψηλής ευκρίνειας και με την δυνατότητα λήψης βιοψίας.(14) Η αφαίρεση ενδοσκοπικώς πολυποειδικών αλλοιώσεων στα πλαίσια εφαρμογής προγράμματος στο γενικό πληθυσμό θα μπορούσε να ελαττώσει την επίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου.(14) Πρωτόκολλα μαζικού προληπτικού ελέγχου συστήνεται να αρχίσουν να εφαρμόζονται σε άτομα από 50 ετών και άνω.(7) Ο έλεγχος θα μπορεί να σταματάει στην ηλικία των 70 ετών μετά από επαναλαμβανόμενα αρνητικά τεστ. Στα πρωτόκολλα η θετική δοκιμασία ανίχνευσης αίματος στα κόπρανα συμπληρώνεται με κολonosκόπηση.(14) Η ανίχνευση αίματος στα κόπρανα αποτελεί την περισσότερο ικανοποιητική από άποψη κόστους-αποτελεσματικότητας μέθοδο προληπτικού ελέγχου, αλλά προλαμβάνει λιγότερους θανάτους από άλλες μεθόδους. Το απλό κολonosκόπιο έχει καλύτερα αποτελέσματα στην θνησιμότητα του καρκίνου.(14) Μία άλλη μέθοδος έγκαιρης διάγνωσης που ακολουθείται είναι η ανίχνευση αίματος στα κόπρανα. Μία μέθοδος με πολύ καλή αποτελεσματικότητα συναρτήσσει του χαμηλού κόστους της. Η ευαισθησία της μεθόδου αγγίζει το 50%, δηλαδή μόνο το 50% από αυτούς που θα εμφανίσουν καρκίνο του παχέος εντέρου θα διαγνωστούν με την συγκεκριμένη μέθοδο. Ειδικά σε περιπτώσεις πολυποδίασης μόλις το 10% θα γίνει ορατό.(15) Οι διαδικασίες προληπτικού ελέγχου μπορούν ακόμη να βασιστούν στα κακοήθη χαρακτηριστικά των αποφολιδούμενων κυττάρων.(15) Ο γενετικός έλεγχος δείγματος κοπράνων για ανίχνευση του k-ras ογκογονιδίου και της p53 πρωτεΐνης, αποτελεί μια άλλη σημαντική μέθοδο η οποία θα

αναλυθεί στην συνέχεια.(6) Ομάδες με οικογενειακό ιστορικό και εμφάνιση του καρκίνου σε συγγενείς πρώτου βαθμού, θεωρούνται ομάδες υψηλού κινδύνου και πρέπει να εξετάζονται σε ετήσια βάση για την ύπαρξη αίματος στα κόπρανα. Σε μερικές περιπτώσεις η οικογενής προδιάθεση μπορεί να εξαρτάται από την παρουσία ενός γνωστού γονιδιακού ελλείμματος.(6) Ο γενετικός έλεγχος για την ανίχνευση της μετάλλαξης του γονιδίου της αδενωματώδους πολυποδίασης του παχέος εντέρου (Adenomatous Polyposis Coli, APC) οδηγεί στη διάγνωση της νόσου αυτής.(6)

### 1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες του καρκίνου

Οι αιτιολογικοί παράγοντες της ογκογένεσης στηρίζονται κυρίως σε πολυετείς επιδημιολογικές μελέτες. Οι πιο σημαντικοί καρκινογόνοι παράγοντες είναι : α) ο καπνός ο οποίος οφείλεται για το ένα τρίτο των περιπτώσεων κακοήθους νεοπλασίας, β) το οινόπνευμα, γ) ο αμίαντος, δ) η περιβαλλοντική μόλυνση, ε) οι αφλατοξίνες, στ) η ακτινοβολία, ζ) διάφοροι ιοί, η) τροφές πλούσιες σε ζωικό λίπος, ι) διάφορα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ια) οι αλλοιώσεις ορισμένων γονιδίων, ιβ) διάφορα ορμονικά σκευάσματα και τέλος φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία κακοήθων όγκων και είναι δυνατό να προκαλέσουν δεύτερο κακοήθη όγκο.(5)

Η γενετική βάση του καρκίνου έχει δύο σκέλη. Πρώτον, τα κακοήθη κύτταρα διαφέρουν από τα φυσιολογικά κύτταρα, λόγω αλλαγών στη δομή ή/ και στην έκφραση ογκογονιδίων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων, που βρίσκονται σε όλους τους όγκους. Στην περίπτωση αυτή, η γενετική βάση του καρκίνου αντανακλά επίκτητες γενετικές διαφορές (σωματικές) μεταξύ φυσιολογικών και κακοήθων κυττάρων, λόγω μετάλλαξης στο ένα άτομο (σποραδικός καρκίνος). Δεύτερον, η γενετική βάση του καρκίνου αναφέρεται σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου που μεταφέρεται από γενιά σε γενιά (οικογενής καρκίνος).(6) Σε πολλές περιπτώσεις, τα υπεύθυνα γονίδια για τον κληρονομικό καρκίνο έχουν ταυτοποιηθεί και έχει βρεθεί ότι πιθανώς εμπλέκονται και στη γένεση των σποραδικών καρκίνων.

Η επίδραση του τρόπου ζωής (π.χ. κάπνισμα), της επαγγελματικής έκθεσης, των διαιτητικών συνηθειών και της έκθεσης σε περιβαλλοντικά καρκινογόνα στην ανάπτυξη του καρκίνου είναι σαφής. Οι καρκινογόνοι παράγοντες (χημικές ουσίες, ακτινοβολία, ιοί) δρουν πρωταρχικά αλλοιώνοντας το DNA σε μεμονωμένα κύτταρα τα οποία είναι σωματικά, με συνέπεια τη διαταραχή της έκφρασης γονιδίων που ελέγχουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιδιόρθωση του DNA σε περίπτωση βλάβης και την ικανότητα διήθησης των πέριξ ιστών.(16) Η πιθανότητα να συνυπάρξουν και οι τρεις αυτές γονιδιακές διαταραχές είναι σχετικά μικρή, ούτως ώστε η πιθανότητα ενός φυσιολογικού κυττάρου να μετατραπεί σε καρκινικό δεν είναι θεωρητικά μεγάλη.(6) Ωστόσο, ο κίνδυνος για ένα άτομο κατά τη διάρκεια της ζωής του να εμφανίσει καρκίνο μαστού ή προστάτη είναι 10%.(11) Γενετικές μεταβολές αθροίζονται σταδιακά, είτε λόγω τυχαίων γεγονότων είτε και λόγω της δράσης συγκεκριμένων περιβαλλοντικών καρκινογόνων, γεγονός που εξηγεί την εμφάνιση του καρκίνου κατά προτίμηση σε



μέσης και μεγάλης ηλικίας άτομα.(6) Εάν ο καρκίνος αναπτύσσεται, χωρίς να υπάρχει γνωστός αιτιολογικός παράγοντας ονομάζεται "σποραδικός".(6) Αν και οι περισσότεροι καρκίνοι αναπτύσσονται μέσω σωματικών μεταλλάξεων, το 5% αποδίδεται σε κληρονομικές γονιδιακές αλλοιώσεις κοινές σε κάθε κύτταρο του προσβεβλημένου ατόμου. Μια τέτοια γενετική αλλοίωση είναι δυνατόν να είναι παρούσα στον ένα γονέα ή να συνέβη στο ωάριο ή σπερματοζώαριο (γαμετικά κύτταρα) πριν από τη γονιμοποίηση, και επομένως μπορεί να μεταφερθεί στην επόμενη γενιά.(6) Η ύπαρξη αυτών των γενετικών αλλοιώσεων υποδεικνύει μια σαφή προδιάθεση για καρκίνο, η οποία μπορεί να ολοκληρωθεί, είτε μετά από τυχαία γενετικά συμβάντα είτε λόγω περιβαλλοντικής επίδρασης. Αυτή η "θεωρία των δύο χτυπημάτων" προτάθηκε από τον Knudson το 1971. Γενικά, ο κληρονομικός καρκίνος εμφανίζεται σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τον σποραδικό. Είναι επίσης, πιθανόν ότι ατομικές διαφορές στο μεταβολισμό διαφόρων καρκινογόνων ή στη ρύθμιση του επιπέδου ορμονών να βρίσκονται κάτω από γενετικό έλεγχο, γεγονός που μεταβάλλει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, λόγω της επίδρασης περιβαλλοντικών παραγόντων.

Η γενετική προδιάθεση είναι ένας σημαντικός παράγοντας ο οποίος σχετίζεται με διάφορα νοσήματα πέρα του καρκίνου, όπως για παράδειγμα τα καρδιαγγειακά νοσήματα ή νοσήματα ψυχιατρικής φύσεως. Οι κληρονομικές μορφές καρκίνου, οικογενής καρκίνος, αφορά μικρότερο ποσοστό καρκίνων σε σχέση με τους σποραδικούς.(6)

Στον πίνακα 1.4 εμφανίζονται τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου ανά τύπο σε περίπτωση που υπάρχει σύνδρομο Lynch, δηλαδή οικογενής καρκίνος του παχέος εντέρου χωρίς πολυποδίαση, και καρκίνος του παχέος εντέρου με πολυποδίαση.(6) Επίσης, αναφέρονται οι ηλικίες κατά τις οποίες οι πιθανότητες εμφάνισης είναι πιο υψηλές. Όπως αναφέραμε και σε προηγούμενο εδάφιο, η πιθανότητα εμφάνισης κληρονομικού καρκίνου είναι υψηλότερη σε μικρότερες σχετικά ηλικίες, σε σχέση με τους σποραδικούς καρκίνους.

Τύπος καρκίνου	Κίνδυνος γενικού πληθυσμού	Σύνδρομο Lynch		Σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης Κίνδυνος
		Κίνδυνος	Μέση ηλικία διάγνωσης	
Παχέος εντέρου	5,5%	52%-82%	44-61 ετών	-100% (μέση ηλικία: 39 ετών)
Ενδομητρίου	2,7%	25%-60%	48-62 ετών	Μέσος
Στομάχου	<1%	6%-13%	56 ετών	Μέσος
Ωοθήκης	1,6%	4%-12%	42,5 ετών	Μέσος
Ήπατος / χοληφόρων	<1%	1,4%-4%	Δεν αναφέρεται	Ηπατοβλάστωμα: 1,6%
Νεφρού/ ουροποιητικού	<1%	1%-4%	-55 ετών	Ελαφρά αυξημένος
Λεπού εντέρου	<1%	3%-6%	49 ετών	4 -12% (δωδεκαδάκτυλο, περιοχή φύματος Vater)
Κεντρικού νευρικού συστήματος	<1%	1%-3%	-50 ετών	<1% (συνήθως μυελοβλάστωμα)
Νεοπλασμάτα σημαντογόνων αδένων	<1%	1%-9%	Δεν αναφέρεται	Δεν αναφέρεται

Πίνακας 1.3 : Κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στο σύνδρομο Lynch και στο σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης του παχέος εντέρου. (πηγή : Υγεία).

Η πρώτη περιγραφή κληρονομικής προδιάθεσης καρκίνου έγινε από το Γάλλο Φυσικό Paul Broca και αφορούσε σε μία οικογένεια με εμφάνιση καρκίνου μαστού, ήπατος και άλλων σε νεαρή ηλικία. Η ανάλυση DNA από το αίμα του νοσούντος μπορεί να υποδηλώσει την ύπαρξη κληρονομικότητας στην περίπτωση του καρκίνου.(17) Το γεγονός μεταφοράς της νόσου από τον γονέα στο παιδί, διαπιστώνεται από την παρουσία γενετικών δεικτών, δηλαδή μια αλληλουχία γονιδίων, χωρίς κλινική σημασία, η οποία όμως διαφέρει μεταξύ των ατόμων και επομένως μπορεί να βοηθήσει στον εντοπισμό του υπεύθυνου γονιδίου για τον καρκίνο και τον καθορισμό των αλλοιώσεων αυτού του γονιδίου που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη του καρκίνου.(17) Τα γονίδια τα οποία συνδέονται με τον καρκίνο ονομάζονται ογκοκατασταλτικά και ογκογονίδια. Πιο συγκεκριμένα, μεταλλάξεις στα γονίδια αυτά είναι αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισης καρκίνου.

Έχουν ήδη βρεθεί γονίδια υπεύθυνα για συγκεκριμένα σύνδρομα που σχετίζονται με καρκίνο, όπως η νευροϊνωμάτωση, η οικογενής αδενωματώδης πολυποδίαση και το σύνδρομο Li-Fraumeni.(6) Άτομα με αδενωματώδη πολυποδίαση εμφανίζουν αλλοιώσεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια APC και χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη

πολλαπλών προκακοήθων όγκων στο παχύ έντερο. Μία γυναίκα που φέρει μεταλλαγμένο γονίδιο BRCA1 έχει πιθανότητα 70% να αναπτύξει καρκίνο μαστού ή ωοθήκης σε σχέση με εκείνη που έχει μη μεταλλαγμένο το ίδιο γονίδιο.(17) Το ποσοστό εμφάνισης προδιαθεσικών μεταλλαγμένων γονιδίων είναι σχετικά μικρό, όμως σε συγκεκριμένους πληθυσμούς διαφοροποιείται, όπως για παράδειγμα στους Ισραηλίτες όπου το ποσοστό εμφάνισης του BRCA 1 είναι μεγαλύτερο σε σχέση με τον παγκόσμιο πληθυσμό.(18) Πολλές σύγχρονες κλινικές ασχολούνται με καρκίνους οι οποίοι οφείλονται σε γενετική προδιάθεση, ακόμη όμως και για τους καρκίνους στους οποίους υπάρχει γενετική εξέταση ανίχνευσης του παθολογικού γονιδίου, υπάρχουν δυσκολίες στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων. Επίσης, ακόμα και αν δεν ανιχνευθεί συγκεκριμένη ανωμαλία σε άτομο ομάδας υψηλού κινδύνου, δεν σημαίνει ότι δεν διατρέχει κίνδυνο καθώς μπορεί να υπάρχει μετάλλαξη σε άλλο μη εντοπισμένο γονίδιο.

Πέρα από το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου, σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, οι οποίοι μπορούν να επιβαρύνουν ένα άτομο με προδιάθεση και να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου. Επίσης, υπάρχουν περιβαλλοντικοί παράγοντες που λόγω γενετικού πολυμορφισμού ασκούν ισχυρότερη καρκινογόνο επίδραση στα προδιατεθειμένα άτομα που έχουν μειωμένη ικανότητα μεταβολισμού των σχετικών καρκινογόνων. Τέτοια είναι τα γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και αποτοξίνωση καρκινογόνων (p450 και S-τρασνφεράση της γλουταθειόνης), γονίδια που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA, γονίδια που σχετίζονται με την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση ή με τις οδούς των στεροειδών ορμονών και ογκοκατασταλτικά γονίδια (p16INK4a, BRCA1 ή hMLH1).(6)

#### 1.4. Μοριακή βάση του καρκίνου

Η καρκινογένεση είναι μια πολυσταδιακή διαδικασία, η οποία μπορεί να διαρκέσει δύο, τρεις ή και περισσότερες δεκαετίες από την εμφάνιση της πρώτης γενετικής ανωμαλίας μέχρι την κλινική εμφάνιση της νόσου. Αν η πρώτη γενετική ανωμαλία δεν αντιμετωπιστεί από τους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου, τότε παρέχεται στο κύτταρο ένα αυξητικό πλεονέκτημα το οποίο σε συνδυασμό με την συσσώρευση και άλλων μελλοντικών μεταλλάξεων, θα μετατρέψει το φυσιολογικό κύτταρο σε καρκινικό κύτταρο. Έχουν προταθεί διάφορα μοντέλα καρκινογένεσης τα οποία ουσιαστικά είναι μονοπάτια διαδοχικών αλλοιώσεων τα οποία οδηγούν στην μετατροπή του φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό. (11)

Το 2000 προτάθηκε από τους Hanahan και Weinberg, ένα μοντέλο καρκινογένεσης 6 κρίσιμων βημάτων-αλλοιώσεων. Τα έξι βήματα του μοντέλου Hanahan-Weinberg είναι τα ακόλουθα:

- I. Ενεργοποίηση σημάτων αύξησης
- II. Απενεργοποίηση κατασταλτικών μηχανισμών της αύξησης
- III. Αποφυγή απόπτωσης
- IV. Αθανασία
- V. Νεοαγγειογένεση
- VI. Ικανότητα για διήθηση/μετάσταση

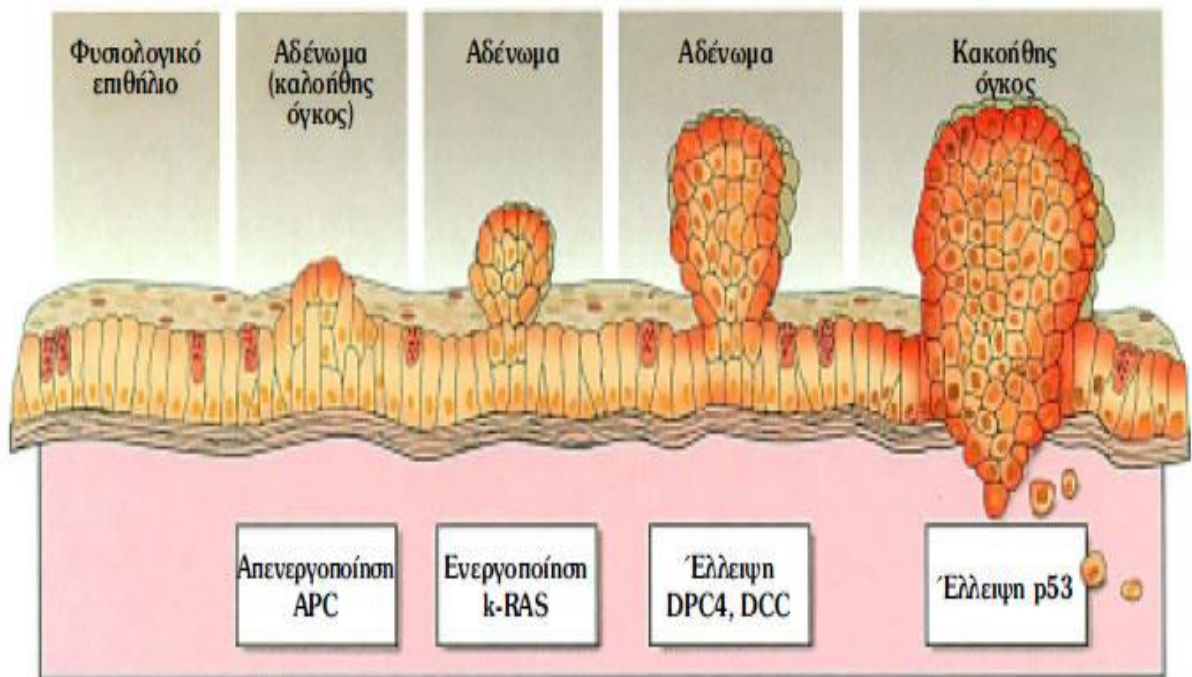
Αυτά τα βήματα απαιτούνται για την καρκινογένεση σε όλους τους τύπους ιστών, αλλά μπορεί να διαφέρει η χρονική σειρά των αλλοιώσεων, όπως και ο αριθμός των αλλοιώσεων που συμβαίνουν. Συμπερασματικά, το μοντέλο των Hanahan-Weinberg αποτελεί ένα μοντέλο το οποίο αποδεικνύει το γεγονός ότι η διαδικασία της καρκινογένεσης είναι ένα σύνθετο και πολυσταδιακό φαινόμενο το οποίο απαιτεί χρόνο για να εκφρασθεί κλινικά. Η πολυπλοκότητα αυτή κάνει ακόμα πιο σύνθετη και την θεραπευτική προσέγγιση του καρκίνου και απαιτεί την εξατομικευμένη προσέγγιση.(6,11)

Στην εργασία αναλύεται η περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου και γι' αυτό κρίνεται αναγκαία μια συνοπτική ανάλυση του μοντέλου καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Οι όγκοι του παχέος εντέρου προσφέρονται για την μελέτη μοριακών

μηχανισμών καθώς όγκοι διαφορετικού μεγέθους μπορούν να απομονωθούν και να μελετηθούν. Έτσι υπάρχει πλήρης ιστοπαθολογικός χαρακτηρισμός της καρκινογενετικής πορείας και δυνατότητα εντοπισμού των αλλοιώσεων κάθε σταδίου. Επίσης, η ύπαρξη κληρονομικών μορφών της νόσου έχει επιτρέψει τον εντοπισμό συγκεκριμένων γονιδίων που ευθύνονται για την εμφάνιση της νόσου.

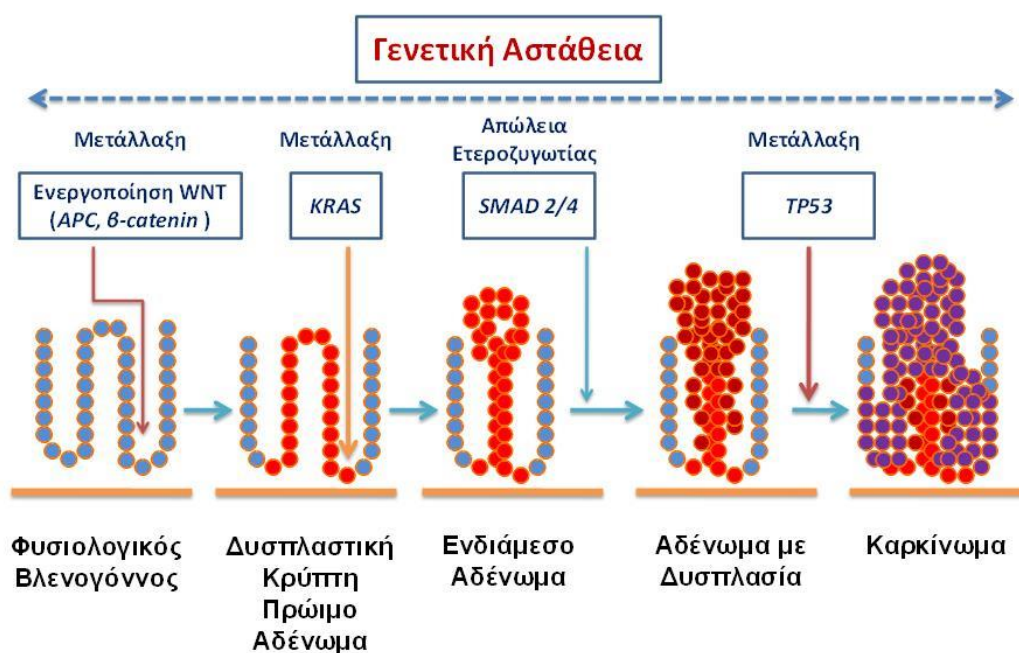
Η εμφάνιση καρκινωμάτων στο παχύ έντερο αφορά κυρίως τα επιθηλιακά κύτταρα του εσωτερικού αυλού. Κατά την ογκογένεση διαταράσσεται η σχέση απόπτωσης, ανανέωσης και διαφοροποίησης των επιθηλιακών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα, όταν το ποσοστό των κυττάρων που πολλαπλασιάζονται χωρίς να διαφοροποιούνται και να αποπίπτουν, αυξάνεται, τότε δημιουργείται υπερπλασία. Οι υπερπλασίες αυτές αρχικά είναι καλοήθεις και ονομάζονται εστίες εκτροπής (aberrant crypt foci) και είναι η πρωιμότερη ιστολογική βλάβη που εντοπίζεται.(11) Αυτά τα κύτταρα μπορούν να δημιουργήσουν σταδιακά ένα καλοήθες αδένωμα το οποίο στη συνέχεια να εξελιχθεί σε καρκίνωμα. Αυτή η εξέλιξη υπολογίζεται ότι διαρκεί είκοσι χρόνια στον γενικό πληθυσμό, έτσι τεκμηριώνεται και η επιστημονική αντίληψη για την αναγκαιότητα ύπαρξης περίπου επτά γενετικών αλλοιώσεων στο γενετικό υλικό των κυττάρων που μετασχηματίζονται σε καρκινικά.

Το μοντέλο καρκινογένεσης στο παχύ έντερο υποστηρίζει την συσσώρευση επτά κρίσιμων αλλοιώσεων σε ογκοκατασταλτικά γονίδια και ογκογονίδια, στα κύτταρα του επιθηλίου.(11) Τα ογκογονίδια εκδηλώνονται με επικρατή τρόπο στον φαινότυπο, οπότε απαιτείται μόνο ένα «χτύπημα», ενώ τα ογκοκατασταλτικά γονίδια απαιτούν απώλεια και των δύο αλληλομόρφων, οπότε ενώ προβλέπονται 7 «χτυπήματα» συνολικά, συμμετέχουν 4 ή 5 γονίδια.(11) Τα γονίδια που αλλοιώνονται συνήθως στα κύτταρα του παχέος εντέρου είναι τα ογκοκατασταλτικά APC, p53, SMAD4 και το πρωτοογκογονίδιο για την K-RAS.(6) Επιπλέον, συμμετέχουν τα ογκοκατασταλτικά γονίδια του συστήματος MMR τα οποία είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση λανθασμένου ζευγαρώματος βάσεων στο DNA.



Διάγραμμα 1.2 : Μοντέλο καρκινογένεσης στο παχύ έντερο. (πηγή : Βιβλίο Βιολογίας Γ' Λυκείου)

## Μοντέλο Fearon-Vogelstein



Διάγραμμα 1.3 : Γενετικό πρότυπο της αναπτύξεως του καρκίνου του παχέος εντέρου. ( πηγή : Γενετική και Καρκίνος παχέος εντέρου, Ιωάννης Σουγκλάκος, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας-Ογκολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης)

Στο συγκεκριμένο μοντέλο απαιτείται η συσσώρευση ενός αριθμού γενετικών αλλοιώσεων, χωρίς να προσδιορίζεται απόλυτα η σειρά των ενδιάμεσων αλλοιώσεων. Θεωρείται βέβαιο ότι το εναρκτήριο «χτύπημα» είναι η εξουδετέρωση της ογκοκατασταλτικής πρωτεΐνης APC (adenomatous polyposis coli).(11)

Το τρέχον μοντέλο για την καρκινογένεση προβλέπει την συσσώρευση επτά κρίσιμων αλλοιώσεων στο DNA του ίδιου κυττάρου σε διάστημα 20 έως 40 ετών.(17) Βέβαια, υπάρχουν αρκετοί οι οποίοι υποστηρίζουν ότι με βάση τον ενδογενή ρυθμό μεταλλάξεων επιδιόρθωσης, κάτι τέτοιο θα απαιτούσε περισσότερο χρόνο και έτσι δεν δικαιολογείται η συχνότητα εμφάνισης ανθρώπινων καρκίνων. Έτσι θεωρείται ότι τα κύτταρα στην πορεία της καρκινογένεσης αποκτούν έναν μεταλλακτικό φαινότυπο που τους επιτρέπει την συσσώρευση μεταλλάξεων με αυξημένο ρυθμό από ένα σημείο και έπειτα.(11) Η απόκτηση μεταλλακτικού φαινοτύπου συνδέεται με την αυξημένη αστάθεια στο γενετικό υλικό του κυττάρου. Η αστάθεια οφείλεται σε αυξημένη πρόκληση λαθών ή σε ελλαττωματικό σύστημα επιδιόρθωσης. Στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου παρατηρούνται δύο τύποι γενετικής αστάθειας, η χρωμοσωμική αστάθεια και η γονιδιακή αστάθεια.(6) Η χρωμοσωμική αστάθεια αφορά τις περιπτώσεις λαθών που οδηγούν σε απώλεια κυττάρων ή σε κύτταρα με χρωμοσωμικές ατυπίες. Η γονιδιακή αστάθεια αναφέρεται σε συσσώρευση πολλαπλών λαθών στο επίπεδο των νουκλεοτιδίων, που καθιστά την περιοχή του γονιδιώματος ευάλωτη σε άλλες αλλοιώσεις. Η αστάθεια του γονιδιώματος στα πρώτα στάδια της καρκινογένεσης διατηρείται σε ανεκτό επίπεδο, δηλαδή είναι αρκετή για να μεταλλαχθεί το κύτταρο αλλά όχι ικανή να οδηγήσει το κύτταρο σε απόπτωση.(11)

Η μελέτη των κληρονομικών μορφών του καρκίνου στο παχύ έντερο (FAP και HNPCC) μας πρόσφερε πολύτιμες ενδείξεις δύο γονιδιακών αλλοιώσεων οι οποίες συμμετέχουν και στην εμφάνιση των σποραδικών μορφών του ίδιου καρκίνου. Πρώτον, η αλλοίωση του APC η οποία αυξάνει το επιθήλιο και η αλλοίωση γονιδίων επιδιόρθωσης αταίριαστού ζευγαρώματος η οποία οδηγεί σε γονιδιακή αστάθεια και συσσώρευση μεταλλάξεων. Έτσι διαπιστώνεται το κοινό μοντέλο ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου, είτε πρόκειται για κληρονομικό είτε για σποραδικό.(6) Παρατηρείται ότι και στις δύο περιπτώσεις είναι έντονη και ιδιαίτερα σημαντική η γενετική αλλοίωση.

Άτομα τα οποία κληρονομούν μεταλλαγμένα αλληλόμορφα των ανωτέρω ογκοκατασταλτικών γονιδίων έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Γίνεται αντιληπτή η σημασία έγκαιρης ανεύρεσης τέτοιων ατόμων με οικογενειακό ιστορικό καθώς η διάγνωση του καρκίνου σε στάδιο πριν το μεταστατικό έχει ιδιαίτερα αποτελεσματική θεραπευτική προσέγγιση. Πλέον, υπάρχουν αρκετοί μοριακοί ανιχνευτές εντοπισμού αλλοιωμένων αλληλομόρφων των



γονιδίων σε περιπτώσεις FAP και HNPCC, οι οποίοι χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό ατόμων υψηλού κινδύνου.(11) Ενώ είναι πολύτιμοι για την έγκαιρη διάγνωση, απαιτείται ακόμη περαιτέρω έρευνα για την βελτίωση της ευαισθησίας και της αξιοπιστίας αυτών των ανιχνευτών. Ενδεικτικά αναφέρεται ότι μόλις το 85% των ατόμων με αλλοιωμένο APC ανιχνεύεται ως θετικό.(6) Επιπλέον, η χρησιμοποίηση τέτοιων ανιχνευτών προδιάθεσης πρέπει να γίνεται προσεκτικά καθώς η καρκινογένεση είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία και η αξιοπιστία του αποτελέσματος αμφίβολη.(11) Μια παράμετρος η οποία επηρεάζει την αποτελεσματικότητα αυτών των τεστ είναι ο αναγνωρισμένος ρόλος των γονιδίων χαμηλού ρίσκου που έχει κάθε άνθρωπος. Ένας άλλος σημαντικός κοινωνικός παράγοντας, είναι η διασφάλιση του απορρήτου των αποτελεσμάτων αυτών των τεστ, καθώς και η διασφάλιση ότι δεν θα χρησιμοποιηθούν για άλλους λόγους πέρα από τους αυστηρώς ιατρικούς.

Τέλος, ο πρώτος ρόλος της APC κατά την καρκινογένεση του παχέος εντέρου, πρέπει να αξιοποιηθεί για την έγκαιρη διάγνωση καθώς ένας τέτοιος δείκτης μας προειδοποιεί εγκαίρως και καθιστά την θεραπεία ιδιαίτερα αποτελεσματική. Στα πλαίσια αυτού, το 2005 ανακαλύφθηκε και ανακοινώθηκε μια αλλοίωση που προηγείται της APC και χρησιμοποιείται πλέον ως δείκτης.(6) Πρόκειται για την πρωτεΐνη κυτταρικής συγκόλλησης, την CEACAM1, η οποία ανιχνεύεται ήδη από τις εστίες εκτροπής και πριν την εμφάνιση αδενώματος.(6)

## 1.5. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου

Το παχύ έντερο έχει μήκος περίπου 150 εκ. και περιλαμβάνει το τυφλό, το ανιόν κόλον, το εγκάρσιο κόλον, το κατιόν κόλον, το σιγμοειδές και το ορθό, ενώ συνεχίζει στον πρωκτικό σωλήνα, ο οποίος εκτείνεται στα τελευταία 3-5 εκ. Ιστολογικά ο βλεννογόνος του παχέος εντέρου καλύπτεται από σωληνώδεις κρύπτες (αδενικού τύπου επιθήλιο), που περιέχουν πολυάριθμα καλυκοειδή κύτταρα και λίγα διάσπαρτα νευροενδοκρινικά κύτταρα. Το παχύ έντερο, σε αντίθεση με το λεπτό έντερο, δεν έχει λάχνες.(19)

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί το 95% όλων των πρωτοπαθών κακοήθων νεοπλασμάτων αυτού και είναι η δεύτερη ως προς τη συχνότητα αιτία θανάτου από καρκίνο (περίπου 60000 θάνατοι ετησίως).(3) Η μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου εμφανίζεται την 6η και 7η δεκαετία της ζωής, ενώ μόνο 20% των περιπτώσεων εμφανίζεται κάτω από την ηλικία των 50 ετών. Τα καρκινώματα του ορθού είναι συχνότερα στους άνδρες, ενώ τα καρκινώματα των υπολοίπων τμημάτων του παχέος εντέρου είναι λιγότερο συχνά στις γυναίκες. Η «δυτικού τύπου δίαιτα» που περιλαμβάνει διατροφή πλούσια σε κορεσμένους υδρογονάνθρακες και ζωικό λίπος και φτωχή σε φυτικές ίνες αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου. Στους κύριους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνονται επίσης, η παρουσία πολλαπλών σποραδικών αδενωματοδών πολυπόδων, η ελκώδης κολίτιδα και η οικογενής αδενωματοδής πολυποδίαση.(19) Σήμερα υλοποιούνται πολλά προγράμματα παρακολούθησης του πληθυσμού, τα οποία στηρίζονται στην ανακάλυψη λανθάνοντος αίματος στα κόπρανα από τα αδενώματα.

Η πρόγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου εξαρτάται από το στάδιο της νόσου, που αρχικά περιγράφηκε για τον καρκίνο του ορθού από τον Dukes.(19) Με αυτό το μοντέλο σταδιοποίησης διακρίνονται τέσσερα στάδια, τα οποία είναι τα εξής :

- I. Πρώτο στάδιο κατά το οποίο ο όγκος περιορίζεται εντός του εντερικού τοιχώματος και δεν επεκτείνεται πέραν του μυϊκού χιτώνα του εντερικού τοιχώματος.
- II. Δεύτερο στάδιο κατά το οποίο ο όγκος επεκτείνεται πέραν του μυϊκού χιτώνα, ενώ δεν ανευρίσκονται λεμφαδενικές μεταστάσεις.

- III. Τρίτο στάδιο κατά το οποίο παρατηρούνται λεμφαδενικές μεταστάσεις ανεξαρτήτως βάθους διήθησης του όγκου.
- IV. Τέλος, τέταρτο στάδιο κατά το οποίο παρατηρούνται μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα (συχνότερα ήπαρ και πνεύμονες).

Η 5ετής επιβίωση για τα στάδια A και B κυμαίνεται στο 70-80%, για το στάδιο C κυμαίνεται στο 30%-40% και για το στάδιο D πέφτει στο 10%. Η θεραπευτική μέθοδος εκλογής είναι η χειρουργική εξαίρεση του όγκου μετά υγιούς τμήματος παχέος εντέρου εκατέρωθεν.(19) Μετεγχειρητικά, οι ασθενείς θα πρέπει μεταξύ των άλλων να παρακολουθούνται για τα επίπεδα του καρκινοεμβρυικού αντιγόνου (CEA) στον ορό.

## 1.6. Ανακεφαλαίωση

Στο πρώτο κεφάλαιο αναφέρθηκαν συνοπτικά βασικές αρχές του καρκίνου και της καρκινογένεσης έτσι ώστε ο αναγνώστης να αποκτήσει επαρκές υπόβαθρο κατανόησης του θέματος που αναπτύσσεται. Είναι σημαντικό να επισημανθεί το γεγονός ότι ο καρκίνος είναι ένα πολυπαραγοντικό νόσημα, στο οποίο συνεισφέρουν γενετικοί παράγοντες και περιβαλλοντικοί. Επίσης, η κύρια κατηγοριοποίηση του σε σποραδικό και κληρονομικό είναι άρρηκτα συνδεδεμένο με την φύση του και έχει ιδιαίτερη σημασία για την πρόληψη του πληθυσμού.

Η αναφορά σε επιδημιολογικά δεδομένα του καρκίνου έχει ιδιαίτερη σημασία καθώς τονίζει την σημασία αντιμετώπισής του και δικαιολογεί το μεγάλο επιστημονικό ενδιαφέρον που απορροφά, από ερευνητικές ομάδες, φαρμακοβιομηχανίες και οργανισμούς και φορείς. Σε λίγα χρόνια θα αποτελεί την πρώτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και επομένως θα απορροφήσει ακόμα περισσότερους πόρους, οικονομικούς και μη.

Τέλος, η εργασία επικεντρώνεται σε έναν συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου έχει μελετηθεί εκτενώς και μέσα από την μελέτη έχουμε αντλήσει σπουδαίες πληροφορίες γενικά για την βιολογία και την γενετική του καρκίνου. Επίσης, σχεδιάστηκαν μοντέλα ανάπτυξης του καρκίνου με βάση τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Εκτός των άλλων έχει μελετηθεί εξίσου καλά και ο κληρονομικός τύπος και ο σποραδικός. Στην συνέχεια της εργασίας θα αναφερθούμε εκτενώς και θα αναλύσουμε δείκτες του καρκίνου του παχέος εντέρου, θεραπεία αυτού με βάση το γενετικό προφίλ του ασθενούς και αξιολόγηση των θεραπευτικών μεθόδων.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2**  
**ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΑΡΜΑΚΟΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ**  
**ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΕΤΙΚΗΣ**

**Κεφάλαιο 2 : Βασικές Αρχές Φαρμακογονιδιοματικής και  
Φαρμακογενετικής**

2.1 Εισαγωγή

2.2 Σχεδιασμός και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων

2.3 Γενετικοί πολυμορφισμοί και φαρμακευτική αγωγή

2.4 Προοπτικές στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων

## 2.1 Εισαγωγή

Σήμερα, είναι γνωστό ότι η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων από ασθενή σε ασθενή διαφέρει καθώς το γενετικό προφίλ του ασθενούς επηρεάζει τον μεταβολισμό του φαρμάκου από τον οργανισμό. Σε πολλές περιπτώσεις είναι πιθανός ακόμη και ο θάνατος του ασθενούς λόγω ανεπιθύμητων παρενεργειών του φαρμάκου. Στις ΗΠΑ, ο θάνατος από ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου αποτελεί τέταρτη αιτία θανάτου. Γίνεται αντιληπτή η σημασία του σωστού σχεδιασμού της φαρμακευτικής αγωγής η οποία θα δοθεί στον ασθενή.

Οι όροι φαρμακογενετική και φαρμακογονιδιωματική χρησιμοποιούνται ευρέως και αδιακρίτως με αποτέλεσμα να δημιουργείται σύγχυση σχετικά με τον διαχωρισμό των εννοιών. Σύμφωνα με τον Καθηγητή της Φαρμακευτικής Πατρών, κύριο Γεώργιο Πατρινό, με τον όρο φαρμακογενετική περιγράφονται οι αλληλεπιδράσεις ανάμεσα σε ένα φάρμακο και στα χαρακτηριστικά ενός ατόμου, όπως αυτές σχετίζονται με τις διαφορές ανάμεσα στις πληροφορίες του DNA. Αντίθετα, με τον παραπάνω όρο, η φαρμακογονιδιωματική καθώς και ο συγγενικός όρος τοξικογονιδιωματική, συνδέονται ετυμολογικά με την γονιδιωματική, δηλαδή την μελέτη του γονιδιώματος και όλων των εκφραζόμενων γονιδίων στην φυσιολογική κατάσταση. Ουσιαστικά, φαρμακογονιδιωματική αφορά την δράση ουσιών *in vivo* ή *in vitro* πάνω στην γονιδιακή έκφραση σε όλα τα εκφραζόμενα γονίδια.(20)

Έτσι, ενώ τόσο η φαρμακογενετική όσο και η φαρμακογονιδιωματική αναφέρονται στην αξιολόγηση της επίδρασης των φαρμάκων με χρήση τεχνολογίας και δεικτών νουκλεϊκών οξέων, η κατεύθυνση της προσέγγισης που ακολουθεί καθεμία από αυτές διαφέρει: η φαρμακογενετική αφορά στη μελέτη των διαφορών μεταξύ ατόμων ως προς την κλινική ανταπόκριση σε ένα συγκεκριμένο φάρμακο, ενώ η φαρμακογονιδιωματική αντιπροσωπεύει τη μελέτη των διαφορών μεταξύ πολλών χημικών ενώσεων ως προς την επίδραση στη γονιδιακή έκφραση σε ένα μοναδικό γονιδίωμα/ σύνολο εκφραζόμενων γονιδίων (πολλά φάρμακα/ ένα γονιδίωμα).(20)

Η φαρμακογονιδιωματική ενσωματώνει γνώσεις και τεχνικές της γενετικής και της βιολογίας στην χορήγηση φαρμάκων προς βελτίωση της θεραπείας των ασθενών. Μετά την αλληλούχηση του ανθρώπινου γονιδιώματος η επιστημονική κοινότητα απέκτησε πολύτιμα εργαλεία προς την κατεύθυνση της εξατομικευμένης θεραπείας, η οποία όμως βρίσκεται ακόμα σε πρώιμο στάδιο ανάπτυξης.

Σήμερα, ο ιατρός μπορεί να ξέρει τα αποτελέσματα από την φαρμακευτική αγωγή που παρέχει στον ασθενή μόνο κατόπιν χρησιμοποίησης αυτής. Η δοσολογία που παρέχεται στον ασθενή στηρίζεται μόνο σε στατιστικά δεδομένα μελετών που διενεργούνται κατά τη διάρκεια κυκλοφορίας του φαρμάκου. Ωστόσο, η εμπειρική δοκιμή των φαρμάκων μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικά προβλήματα του ασθενούς και της θεραπείας του.(20)

Πλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των φαρμάκων και οι στόχοι των φαρμάκων αποτελούν κύριο πεδίο μελέτης, με την εισαγωγή της γενετικής ανάλυσης. Σε πολλές περιπτώσεις, οι διαφορές στην αποτελεσματικότητα ενός φαρμάκου οφείλονται σε πολυμορφισμούς γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που μεταβολίζουν τη φαρμακευτική ουσία, μεταφορείς του φαρμάκου ή στόχους του. Αυτή η προσέγγιση στοχεύει στην εξατομίκευση των δοσολογικών σχημάτων μέσα από τη διευκρίνηση και την κατανόηση των μοριακών μηχανισμών που οδηγούν σε διαφορετικό φαρμακολογικό αποτέλεσμα και την εμφάνιση των ανεπιθύμητων ενεργειών στην κλινική πράξη.(20)

<b>Φαρμακογενετική</b>	<b>Φαρμακογονιδιωματική</b>
Δράση ενός φαρμάκου σε διαφορετικούς ασθενείς, ανάλογα με την παρουσία κληρονομούμενων γονιδιακών παραλλαγών.	Δράση ουσιών πάνω στη γονιδιακή έκφραση, σε όλα τα εκφραζόμενα γονίδια.
Αξιολόγηση μέσω γενετικών(SNP) και γονιδιωματικών προσεγγίσεων	Αξιολογείται μέσω ανάλυσης προφίλ γονιδιακής έκφρασης
Αποσκοπεί στην εξατομίκευση της περίθαλψης κατά ασθενή και κατά νόσο	Εργαλείο επιλογής ουσιών και ανακάλυψης φαρμάκων
Ένα φάρμακο- πολλά γονιδιώματα	Πολλά φάρμακα-ένα γονιδίωμα
Εστίαση: ποικιλότητα ασθενών	Εστίαση: ποικιλότητα ουσιών

Πίνακας 2.1 : Ορολογία της φαρμακογενετικής και της φαρμακογονιδιωματικής ( πηγή: Πατρινός, Γεώργιος Π. Μοριακή διαγνωστική / George P. Patrinos, Wilhelm Ansorge · επιμέλεια Γ. Π. Πατρινός. - 1η έκδ. - Αθήνα : Παρισιάνου Α.Ε., 2008.)



## 2.2 Σχεδιασμός και ανάπτυξη καινοτόμων φαρμάκων

Ενώ μέχρι σήμερα ο σχεδιασμός νέων φαρμάκων στηρίζεται στη σχέση δομής-δράσης των φαρμακομορίων, πλέον η έρευνα για την εύρεση νέων φαρμάκων επικεντρώνεται στην αλληλεπίδραση των φαρμάκων με συγκεκριμένα μόρια-στόχους στα κύτταρα τα οποία χορηγείται. Είναι γνωστό ότι τα περισσότερα φάρμακα αλληλεπιδρούν με πρωτεΐνες στόχους, τους υποδοχείς, και έτσι εμφανίζουν τη δράση τους. Επιπλέον, η αποσαφήνιση των μοριακών μηχανισμών παθογένεσης πολλών νοσημάτων μας δίνει την δυνατότητα ορθότερης στόχευσης των μορίων που συμμετέχουν στο νόσημα. Μεγάλο ενδιαφέρον απορροφά η απομόνωση και η κλωνοποίηση γονιδίων που συνδέονται με την δράση συγκεκριμένων φαρμάκων.(20)

Το πρώτο μισό του εικοστού αιώνα, οι τομείς που επηρέασαν την ανάπτυξη φαρμάκων ήταν ο τομέας της μικροβιολογίας, της συνθετικής χημείας και της βιοχημείας. Από το 1976 μέχρι σήμερα, ο τομέας της μοριακής βιολογίας έχει συνεισφέρει πολλά στοιχεία και επιστημονικά δεδομένα στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων και έχει επηρεάσει γενικότερα τον τομέα της φαρμακολογίας. Σήμερα είναι γνωστοί περίπου 500 μοριακοί στόχοι των φαρμάκων οι οποίοι κατατάσσονται ως εξής : 45% είναι υποδοχείς, 28% ένζυμα, 11% ορμόνες, 5% διάλυτοι ιόντων, 2% DNA, 2% πυρηνικοί υποδοχείς και τέλος το 7% είναι ακόμα άγνωστο.(21) Η ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωμικής θα προσφέρει περίπου 3000 νέα γονίδια στόχους για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Τα διαρκή επιτεύγματα στον τομέα της βιοπληροφορικής και του rDNA έχουν βοηθήσει στο σχηματισμό βιβλιοθηκών γονιδιώματος. Η αλληλούχηση επικουρεί στην ανεύρεση νέων γονιδίων που σχετίζονται με την παθοφυσιολογία διαφόρων νοσημάτων.(21)

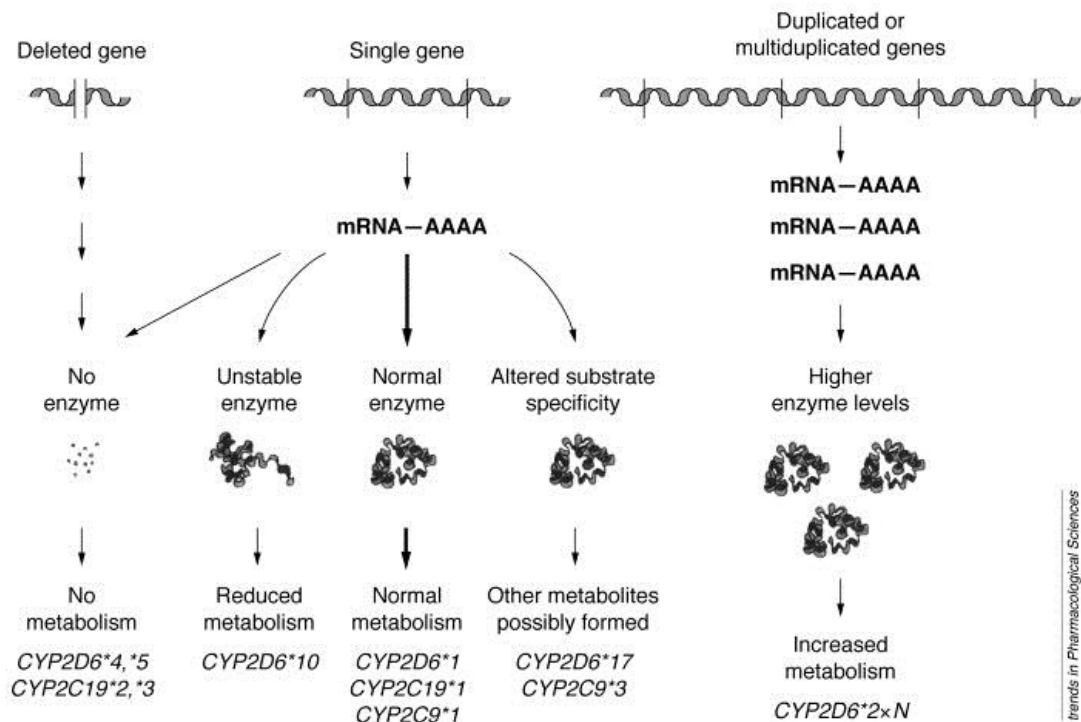
### 2.3 Γενετικοί πολυμορφισμοί και φαρμακευτική αγωγή

Αρχικά θα διασαφηνίσουμε τον όρο γενετικός πολυμορφισμός ο οποίος έχει ιδιαίτερη σημασία για την κατανόηση του θέματος. Πολυμορφισμός είναι η ταυτόχρονη εμφάνιση σε έναν πληθυσμό δύο ή περισσότερων εναλλακτικών γονότυπων, καθένας από τους οποίους έχει συχνότητα μεγαλύτερη από εκείνη που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις και μόνο. Ταυτόχρονη εμφάνιση σε έναν πληθυσμό δύο ή περισσότερων εναλλακτικών γονότυπων, καθένας από τους οποίους έχει συχνότητα μεγαλύτερη από εκείνη που θα μπορούσαν να δικαιολογήσουν επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις και μόνο. Η φαρμακογονιδιοματική αναλύει την διαφορετική απόκριση στην χορήγηση φαρμακευτικής ουσίας και την συνδέει με τον γενετική ποικιλομορφία.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα εφαρμογής των προαναφερθέντων, αποτελούν τα ισοένζυμα CYPs, του κυτοχρώματος P450, τα οποία σχετίζονται με τον μεταβολισμό φαρμάκων στον οργανισμό. Το μεγαλύτερο ποσοστό του μεταβολισμού των φαρμάκων λαμβάνει μέρος στο ήπαρ και τα κύρια ένζυμα που εμπλέκονται ανήκουν στην οικογένεια του κυτοχρώματος P450. Η οικογένεια του κυτοχρώματος P450 περιλαμβάνει περισσότερα από 50 ισοένζυμα με κυριότερα μέλη τα CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 και CYP3A5 που κωδικοποιούνται από τα αντίστοιχα γονίδια και είναι υπεύθυνα για το μεταβολισμό περίπου του 90% των συνταγογραφούμενων φαρμάκων.(6,20) Κάθε γονίδιο της οικογένειας του κυτοχρώματος μπορεί να έχει πολλά αλληλόμορφα, όπως το CYP2D6 που έχει 70 αλληλόμορφα και σχετίζεται με τον μεταβολισμό πολλών αντικαταθληπτικών και αντιψυχωτικών φαρμάκων.(21)

Συγκεκριμένες μορφές καρκίνου φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σε άτομα που παρουσιάζουν μειωμένη μεταβολική ικανότητα μέσω των CYPs για την αποτοξίνωση και την αδρανοποίηση εξωγενών ή ενδογενών μεταλλαξιογόνων ενώσεων.(20) Ένα παράδειγμα γενετικού πολυμορφισμού που οδηγεί σε διαφορετική απόκριση του οργανισμού σε χημικές ουσίες, αποτελεί το ισοένζυμο CYP2A6 το οποίο σχετίζεται με τον μεταβολισμό της νικοτίνης. Έχει βρεθεί ότι άτομα που έχουν έλλειψη του κανονικού γονιδίου CYP2A6 εμφανίζουν αδυναμία μεταβολισμού της νικοτίνης σε κοτινίνη και επομένως μικρότερη πιθανότητα εξάρτησης από το τσιγάρο αλλά και εμφάνισης νεοπλασιών που σχετίζονται με το

κάπνισμα.(21) Παράλληλα όμως με τη διερεύνηση των μεταβολικών αντιδράσεων των φαρμάκων στον οργανισμό έχει υπάρξει και η ανακάλυψη φαρμάκων ως εξειδικευμένων επαγωγέων ή αναστολέων συγκεκριμένων ισοενζύμων του CYP. Αυτό το γεγονός, σε συνδυασμό με την ύπαρξη του γενετικού πολυμορφισμού δίνει τη δυνατότητα πρόβλεψης κλινικών αλληλεπιδράσεων στο επίπεδο του μεταβολισμού των φαρμάκων.



Διάγραμμα 2.1 : Αλληλόμορφα γονίδια του CYP που οδηγούν σε διαφορετικό μεταβολισμό των φαρμάκων. (πηγή: Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment Magnus Ingelman-Sundberg (Professor of Molecular Toxicology, Head of the Division of Molecular Toxicology) et al. Division of Molecular Toxicology, IMM, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Sweden)

Με αυτά τα δεδομένα είναι πιο εύκολο να εξατομικευτεί η δοσολογία του παρεχόμενου φαρμάκου έτσι ώστε να βελτιστοποιηθεί το αποτέλεσμα της θεραπείας, καθώς επιλέγεται ο κατάλληλος φαρμακότυπος για κάθε ασθενή. Στον προσδιορισμό και την επιλογή του κατάλληλου φαρμακότυπου έχουν συνεισφέρει τα κατάλληλα φαρμακογονιδιωματικά τεστ. Πιο συγκεκριμένα, ο FDA έχει εγκρίνει φαρμακογονιδιωματικά τεστ όπως το AmpliChip™ Cytochrome P450 Pharmacogenomic Test, το οποίο αναλύει και ταυτοποιεί γενετικούς πολυμορφισμούς που εντοπίζονται στα ισοένζυμα CYP2D6 και CYP2C19 και επηρεάζουν την φαρμακολογική απόκριση.(21) Αντίστοιχα τεστ έχουν κυκλοφορήσει και για άλλες φαρμακευτικές ουσίες όπως η ιρινοτεκάνη.(22) Αυτά τα δεδομένα αφορούν την φαρμακοκινητική των φαρμάκων κυρίως, αλλά υπάρχουν στοιχεία που συνδέουν την φαρμακοδυναμική με γενετικούς πολυμορφισμούς που κωδικοποιούν μόρια-υποδοχείς των κυττάρων.(21)

Τα τελευταία χρόνια με την εξέλιξη της επιστήμης της μοριακής βιολογίας έχει βρεθεί ότι γονίδια που κωδικοποιούν υποδοχείς εμφανίζουν γενετικό πολυμορφισμό. Πιο συγκεκριμένα, έχουν βρεθεί γενετικοί πολυμορφισμοί για τους β2 αδρενεργικούς υποδοχείς και την απόκριση των β2 αγωνιστών, το μετατρεπτικό ένζυμο της αγγειοτενσίνης και την δράση των ACE αναστολέων, και για τους διαύλους K και την φαρμακοεπαγόμενη πρόκληση αρρυθμιών.(20) Αυτοί είναι κάποιοι ενδεικτικοί πολυμορφισμοί των υποδοχέων που οδηγούν σε αλλαγή του φαρμακολογικού αποτελέσματος.

## 2.4 Προοπτικές στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων

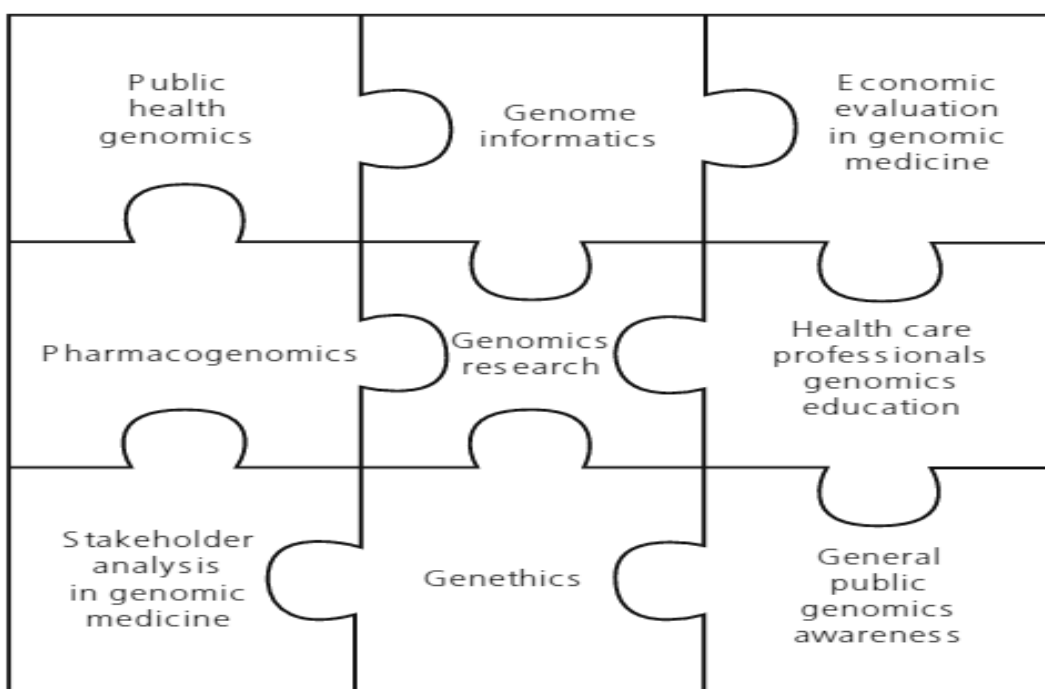
Με την σύνδεση της φαρμακευτικής επιστήμης με την γονιδιωματική, την βιοπληροφορική, την πληθυσμιακή γονιδιωματική και την πρωτεοματική, ανοίγονται νέοι ορίζοντες προς την κατεύθυνση της εξατομικευμένης θεραπείας και της μέγιστης απόδοσης της φαρμακευτικής αγωγής. Επίσης, επιδιώκεται η ελαχιστοποίηση των λανθασμένων και αναποτελεσματικών φαρμακευτικών αγωγών. Οι πληροφορίες που αντλούμε από το πεδίο της γονιδιωματικής, δηλαδή πληροφορίες που αφορούν το γενετικό υλικό, σε συνδυασμό με αυτές της πρωτεομικής, δηλαδή σχετικά με τις παραγόμενες πρωτεΐνες σε διαφορετικούς ιστούς υπό διαφορετικές συνθήκες, μπορούν να μας οδηγήσουν στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων με συγκεκριμένους στόχους, ακολουθώντας την αντίστροφη πορεία από την κλασσική, δηλαδή από τον άνθρωπο στο φάρμακο.(21)

Η διαρκής εξέλιξη στον τομέα της μοριακής βιολογίας προσφέρει πληροφορίες σχετικά με μοριακά μονοπάτια και μοριακούς μηχανισμούς της παθοφυσιολογίας ασθενειών. Η γνώση σχετικά με την μοριακή παθοφυσιολογία μιας νόσου καθιστά πιο εύκολη τη διαδικασία εύρεσης φαρμακευτικής προσέγγισης του προβλήματος. Επιπροσθέτως, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η εξέλιξη της μοριακής διαγνωστικής δρα επικουρικά στην ανάπτυξη της φαρμακογονιδιωματικής και γενικότερα στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων. Με τεχνικές μοριακής βιολογίας είναι δυνατός ο εντοπισμός πολυμορφισμών και κατ' επέκταση ανταπόκρισης φαρμάκων με βάση τους στόχους. Οι φαρμακευτικές εταιρείες σε συνεργασία με εταιρείες βιοτεχνολογίας, επενδύουν πολλούς σημαντικούς πόρους στην ανάπτυξη του τομέα της φαρμακογονιδιωματικής και της εξατομικευμένης θεραπείας. Είναι κλάδοι με μεγάλο δυναμικό ανάπτυξης και καθημερινή επικαιροποίηση των αποτελεσμάτων της έρευνας που διεξάγεται. Είναι σαφές ότι πλέον αναφερόμαστε σε ένα νέο επιστημονικό πεδίο το οποίο απαιτεί την συνεργασία επιστημόνων από ένα ευρύ φάσμα γνωστικών αντικειμένων. Αυτό αποτελεί σημαντική ελπίδα για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και δραστικότητα η οποία θα είναι προσαρμοσμένη στις ανάγκες και τις ιδιαιτερότητες κάθε ασθενούς.

Στην πραγματικότητα, η ανακάλυψη νέων φαρμάκων απαιτεί κάποιο βαθμό εικασίας λόγω της σύνθετης φύσης κάθε νόσου. Όλες οι διαγνωστικές προσεγγίσεις που βασίζονται στην ανάλυση του DNA, προσφέρουν κάποιο βαθμό πιθανότητας και όχι

βεβαιότητας. Οι διακυμάνσεις των ασθενών που φέρουν ή δεν φέρουν την διάγνωση που απαιτεί το συγκεκριμένο φάρμακο, στην ανταπόκριση θα είναι πιο μικρή, αλλά θα υπάρχει μια κλίμακα διαφοροποίησης. Γενικά, το φάρμακο θα είναι πιο αποτελεσματικό, θα υπάρχει μια ομάδα ασθενών η οποία θα ανταποκρίνεται λίγο ή καθόλου. Συνεπώς, ακόμα και σε περιπτώσεις εμφανούς διαφορικής ανταπόκρισης, θα παρατηρούνται ακόμα πρότυπα κατανομής στην ανταπόκριση. Επίσης κάθε πρόβλεψη σχετικά με την ανταπόκριση θα είναι πιθανολογική ως προς την ακρίβειά της.

Τέλος, το πρώτο βήμα αποτελεί η εκτέλεση εξετάσεων διαλογής για τον εντοπισμό μοριακών παραλλαγών των γονιδίων αυτών και η αναζήτηση πιθανών συσχετίσεων με τις διαφορές στη φαρμακευτική ανταπόκριση θα αποτελούν λογικά το πρώτο βήμα, όμως αν αυτό απαιτείται η εξέταση ολόκληρου του γονιδιώματος. Η ανάλυση ολόκληρου του γονιδιώματος απαιτεί χρόνο και υψηλό κόστος, κάτι το οποίο θα αποτελέσει εμπόδιο για την ολοκλήρωση της διαδικασίας σε επίπεδο ασθενούς.



Διάγραμμα 2.2. : Σχηματικό παζλ που απεικονίζει τους διεπιστημονικούς τομείς που αποτελούν τον ευρύτερο τομέα της γενωμικής ιατρικής.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

### ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

#### Κεφάλαιο 3 : Καρκίνος του παχέος εντέρου και γενετικοί δείκτες

- 3.1 Εισαγωγή
- 3.2 Βιοδείκτες και καρκίνος
- 3.3 Κλινική χρησιμότητα των γενετικών δεικτών
- 3.4 Βιοδείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου : Το παράδειγμα της μεθυλιωμένης σεπτίνης
- 3.5 Γενετικοί βιοδείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου
- 3.6 Γενετικοί δείκτες και ανταπόκριση σε φαρμακευτικές αγωγές κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου
- 3.7 Γενετικοί δείκτες και διάγνωση του παχέος εντέρου
- 3.8 Μόρια miRNAs ως βιοδείκτες του καρκίνου
- 3.9 Διαδικασία εντοπισμού των γονιδίων
- 3.10 Ανακεφαλαίωση

### 3.1. Εισαγωγή

Ο καρκίνος αποτελεί τεράστια πρόκληση για την ανθρωπότητα τα τελευταία 50 χρόνια τουλάχιστον, γιατί όπως προαναφέρθηκε αποτελεί την δεύτερη αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η πρόκληση του καρκίνου έχει δημιουργήσει αρκετά προβλήματα στα οικονομικά συστήματα αλλά και τα συστήματα υγείας λόγω του υψηλού κόστους αντιμετώπισής του. Οι φαρμακευτικές εταιρείες σε συνδιασμό με ερευνητικά ιδρύματα επενδύουν πολλούς οικονομικούς και ανθρώπινους πόρους για την ανάπτυξη νέων μεθόδων αντιμετώπισης. Όπως γίνεται αντιληπτό, η υψηλού κόστους επένδυση επηρεάζει και το κόστος των θεραπειών. Με δεδομένα τα προαναφερθέντα, είναι πιο αναγκαία από ποτέ η αξιολόγηση των νέων μεθόδων και θεραπειών έτσι ώστε να κρίνονται ως προς την αποτελεσματικότητά τους και το κόστος τους. Είναι αναγκαία η κρίση και η έγκριση των μεθόδων, καθώς η επιλογή της μίας αποκλείει κάποια άλλη. Γενικά, η αξιολόγηση στον τομέα της υγείας είναι άμεσα συνυφασμένη με την αποτελεσματικότητα των θεραπειών και ως εκ τούτου με την δημόσια υγεία γενικότερα.

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναλυθεί η εφαρμογή της μοριακής γενετικής στην αντιμετώπιση του καρκίνου. Επίσης, αναλύεται αν είναι οικονομικά αποτελεσματικές οι εφαρμογές της μοριακής γενετικής. Ο καρκίνος ως αντικείμενο είναι πολυδιάστατος και πολυπαραγοντικός. Στην εργασία ασχολούμαστε με το γενετικό υπόβαθρο του καρκίνου το οποίο έχει διττό νόημα για τους επιστήμονες υγείας, πρώτον μας βοηθάει στην έγκαιρη διάγνωση ή ακόμα και στην πρόγνωση, και δεύτερον διευκολύνει τον σχεδιασμό κατάλληλης θεραπείας.



### 3.2 Βιοδείκτες και καρκίνος

Οι βιοδείκτες παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τις παθοφυσιολογικές διεργασίες οι οποίες μπορεί να μετρηθούν αντικειμενικά και να αξιολογηθούν, προκειμένου να εντοπιστεί ή να προσδιοριστεί η εξέλιξη της νόσου, ή να προβλεφθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία. Παραδοσιακή ανάλυση βιοδείκτη αποτελείται από φυσιολογικές μετρήσεις, μεμονωμένα μόρια πρωτεϊνών όπως PSA και CEA, και τις τεχνικές απεικόνισης.(23) Νέες και αναδυόμενες τεχνολογίες μοριακών βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται στην ανίχνευση του καρκίνου και την ανάλυση SNP καλύπτουν την επεξεργασία, γονιδιωματικών και πρωτεομικών προφίλ, επιγενετικών προφίλ και τη γονιδιακή έκφραση των χαρακτηριστικών, τα οποία φέρουν την υπόσχεση για ένα υψηλότερο επίπεδο της εξατομικευμένης διαχείρισης της νόσου. Μία στρατηγική η οποία στηρίζεται στους μοριακούς βιοδείκτες μπορεί ενδεχομένως να βοηθήσει στην καθοδήγηση και θεραπεία και στοχεύουν προς εκείνους που είναι πιθανότερο να ωφεληθούν. Ως προγνωστικό εργαλείο, βιοδείκτες μπορούν να παρέχουν εκτιμήσεις για τη πιθανότητα ανάκτησης ή επανάληψης του καρκίνου. Τέλος, οι βιοδείκτες είναι ένα εργαλείο που μπορεί να σας βοηθήσει να προσδιορίσετε αν ο καρκίνος ενός ατόμου θα ανταποκριθεί σε μια ειδική θεραπεία.(23)

Οι μοριακοί βιοδείκτες προσφέρουν θεραπευτικά οφέλη αλλά και οικονομικά. Για παράδειγμα, μπορεί να οδηγήσει σε καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα σε ασθενείς οι οποίοι παρατηρούμε ότι ανταποκρίνονται σε μία εξειδικευμένη θεραπεία και παράλληλα να μειώσει το κόστος καθώς άλλοι ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται δεν θα λάβουν τη θεραπεία. Οι οικονομικές εκτιμήσεις περιλαμβάνουν , αλλά δεν περιορίζονται στην επεξεργασία κόστους αποτελεσματικότητας , αλλά και ενδονοσοκομειακά στην αξιοποίηση των πόρων και τέλος στην ασφαλιστική κάλυψη και την επιστροφή στον πάροχο .(24)

### **3.3 Κλινική χρησιμότητα των γενετικών δεικτών**

Ο πιο σημαντικός παράγοντας για την εφαρμογή μιας νέας τεχνολογίας ή μεθόδου στον τομέα της υγείας είναι η ανάλυση του αν μας προσφέρει κάποιο νέο συγκριτικό πλεονέκτημα. Επίσης, είναι αναγκαία και η συγκεκριμενοποίηση των πλεονεκτημάτων που μας προσδίδει κλινικά αλλά και των κινδύνων. Για να έχει μία εφαρμογή κλινική χρησιμότητα πρέπει τα πλεονεκτήματα να ξεπερνούν τους κινδύνους σύμφωνα με μελέτες και τεκμηριωμένα στοιχεία. Στην προκειμένη περίπτωση, υπάρχει μεγάλο κενό στοιχειοθετημένων δεδομένων για την γενωμική ιατρική και την κλινική της εφαρμογή, ιδιαίτερα για την φαρμακογονιδιοματική. Αυτό το κενό των στοιχείων, το οποίο φυσικά και δεν αποδεικνύει την μη χρησιμότητά της, αποτελεί ανασταλτικό παράγοντα για την ένταξη γονιδιακών τεστ στα κλινικά πρωτόκολλα παρακολούθησης και θεραπείας των ασθενών.(23)

### **3.4 Βιοδείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου : Το παράδειγμα της μεθυλιωμένης σεπτίνης**

Παρόλο που το γενετικό screening μπορεί να μειώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα από καρκίνο του παχέος εντέρου, μεγάλο τμήμα του πληθυσμού δεν κάνει τις διαθέσιμες εξετάσεις με αποτέλεσμα την μη έγκαιρη διάγνωση και ορθή αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο Αμερικάνικος Οργανισμός Πρόληψης (USPSTF) προτείνει στις οδηγίες του, τον ετήσιο έλεγχο μετά την ηλικία των 50, αλλά το 40% των πολιτών των Η.Π.Α. δεν ακολουθεί τις συγκεκριμένες οδηγίες.(23) Πολλά προγράμματα ελέγχου που στηρίζονται σε δείκτες που φαίνονται με την λήψη αίματος από τους εξεταζόμενους είναι προς μελέτη και ανάπτυξη και η άμεση εφαρμογή τους είναι πιθανό να συμβεί στο εγγύς μέλλον. Οι εξετάσεις που στηρίζονται στην λήψη αίματος είναι πιο πιθανό να γίνουν αποδεκτές από τους πολίτες που αποφεύγουν τις σημερινές πιο επώδυνες εξετάσεις όπως της κωλονοσκόπησης για παράδειγμα.

Πιο συγκεκριμένα, η μεθυλιωμένη σεπτίνη 9 DNA αποτελεί έναν αξιόπιστο δείκτη για το καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε πρόσφατες μελέτες στις Η.Π.Α. , σε πληθυσμό κανονικού κινδύνου, η εξέταση με την δοκιμασία της μεθυλιωμένης σεπτίνης έδειξε ευαισθησία 48% για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ειδικότητα 92%. Σε καρκίνους πρώτου σταδίου επέδειξε ευαισθησία 35%, σε καρκίνους δευτέρου σταδίου 63%, σε τρίτου σταδίου 45% και σε προχωρημένο αδένωμα 11%. Η ευαισθησία της εξέτασης είναι καλύτερη από αυτή της FOBT και μικρότερη της FIT. Στην παρούσα στιγμή δεν υπάρχουν άλλες διαθέσιμες αντίστοιχες εξετάσεις για να γίνει σύγκριση. Στην Ευρώπη υπάρχει διαθέσιμη αυτή την στιγμή εμπορική εξέταση για την μεθυλιωμένη σεπτίνη.(25)

### 3.5 Γενετικοί βιοδείκτες και καρκίνος του παχέος εντέρου

Ο κληρονομικός μη πολυποδιακός καρκίνος του παχέος εντέρου (HNPCC) είναι ίσως το πιο συχνό σύνδρομο κληρονομικού καρκίνου του παχέος εντέρου ( 3 – 6% συνολικού καρκίνου του παχέος εντέρου).(11) Αυτοί οι όγκοι παρουσιάζουν ένα συγκεκριμένο μοριακό φαινότυπο, κατά τον οποίο χιλιάδες μεταλλάξεις μεταξύ επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών, συσσωρεύονται στο γονιδίωμα των καρκινικών κυττάρων προκαλώντας υψηλή μικροδορυφορική αστάθεια (MSI – H). Υπάρχουν αρκετά δεδομένα, σύμφωνα με τα οποία το υποβόσκον αίτιο που προκαλεί HNPCC είναι μια κληρονομική μετάλλαξη ενός MMR γονιδίου (DNA mismatch repair), κυρίως του MLH1 ή του MSH2, τα οποία ευθύνονται για το 90% των γνωστών μεταλλάξεων μέχρι σήμερα.(6) Επιπλέον, μεταλλάξεις στο MSH6 ευθύνονται για το 10% των περιπτώσεων κι ένα μικρό ποσοστό μεταλλάξεων οφείλονται στο PMS2 σε ορισμένες περιπτώσεις. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις σε αυτά τα τέσσερα MMR γονίδια ευθύνονται μόνο για τις μισές περιπτώσεις HNPCC που αναγνωρίζονται μόνο με γενεαλογικά κριτήρια.(6,11,23)

Η πιο αποτελεσματική στρατηγική για τη διάγνωση HNPCC είναι ο συνδυασμός εκτενούς οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του παχέος εντέρου και η συμπλήρωση των κριτηρίων Amsterdam.(24) Ωστόσο, αυτή η πληροφορία δεν είναι πάντα διαθέσιμη, καθώς περίπου το 20% των οικογενειών με HNPCC και βλαστικές μεταλλάξεις δεν πληρούν αυτά τα κριτήρια κι έτσι οικογένειες με τάσεις εμφάνισης HNPCC είναι αρνητικές σε αναλύσεις για μεταλλάξεις MMR γονιδίων. Αφού η μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) είναι χαρακτηριστική για τους όγκους του συνδρόμου HNPCC, έχουν αναπτυχθεί παγκόσμια κριτήρια τα οποία συνδυάζουν κλινικά και μοριακά χαρακτηριστικά, έτσι ώστε να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που έχουν υψηλό κίνδυνο διάγνωσης HNPCC.(23) Οι τρέχουσες συστάσεις περιλαμβάνουν αρχικά την ανίχνευση της παρουσίας MSI και της απουσίας πρωτεϊνικής έκφρασης για περισσότερα MMR γονίδια με ανοσοϊστοχημεία, σε όγκους. Έπειτα μπορούν να πραγματοποιηθούν γενετικά τεστ που στοχεύουν το σχετικό γονίδιο. Όταν εντοπίζονται μεταλλάξεις, εξειδικευμένες απεικονιστικές μέθοδοι και επακόλουθα προγράμματα προσφέρονται στους φορείς, τα οποία έχουν αποδειχθεί επικερδή όσον αφορά τη σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας.

Πρόσφατα, μία ογκογόνος μετάλλαξη (V600E) στο BRAF, ένα γονίδιο που κωδικοποιεί κινάσες μέσω του μονοπατιού RAS/RAF/MAPK, έχει βρεθεί σε όγκους του παχέος εντέρου οι οποίοι παρουσιάζουν ελαττωματική MMR.(6) Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι αυτές οι μεταλλάξεις συμβαίνουν σχεδόν αποκλειστικά σε όγκους που βρίσκονται στο εγγύς παχύ έντερο και με υπερμεθυλίωση του MLH1, γονιδίου που συμμετέχει στα αρχικά στάδια ανάπτυξης αυτών των όγκων. Ωστόσο, σε πιο ενδελεχείς αναλύσεις, οι μεταλλάξεις BRAF δεν ανιχνεύθηκαν σε αυτές τις περιπτώσεις με μεταλλάξεις MLH1 ή MSH2.(26)

Η μετάλλαξη V600E του γονιδίου BRAF ανιχνεύθηκε στο 40% των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου που εμφανίζουν MSI, αλλά δεν ανιχνεύθηκε σε κανέναν από τους HNPCC όγκους ή τους όγκους με μη φυσιολογική ανοσοϊστοχημεία για το MSH2. Αυτό σημαίνει ότι πρόκειται για μια εξαιρετικά σπάνια μετάλλαξη η οποία συμμετέχει στην ογκογένεση του καρκίνου παχέος εντέρου που σχετίζεται με το HNPCC. Αντίθετα με την κοινώς αποδεκτή ιδέα ότι τα μοριακά μονοπάτια και τα γονίδια που συμμετέχουν στο MSI είναι όμοια στο HNPCC και τον σποραδικό καρκίνο παχέος εντέρου, αυτά τα αποτελέσματα προτείνουν ότι γονοτυπικές διαφορές μπορούν να διαχωρίσουν τους σποραδικούς καρκίνους του παχέος εντέρου από τους κληρονομικούς με ελαττωματικό MMR, παρά το γεγονός ότι η μοριακή εξήγηση για μια τέτοια διαφοροποίηση δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί.(26)

Μελλοντικές αναλύσεις της V600E-BRAF μετάλλαξης ως μέρος διαγνωστικών πρωτοκόλλων για HNPCC, αποτελούν μια ενθαρρυντική προοπτική. Μετά το πέρας της συγκεκριμένης μελέτης, βρέθηκαν δύο BRAF μεταλλάξεις σε δύο όγκους παχέος εντέρου με ελαττωματικό MMR, οι οποίοι παρουσιάζουν βλαστικές τροποποιήσεις στα γονίδια MLH1 και MSH2. Όμως η BRAF μετάλλαξη στον MSH2 όγκο προκλήθηκε από προσθήκη μιας αδενίνης μεταξύ μιας επαναλαμβανόμενης αλληλουχίας πέντε αδενινών και δεν ήταν V600E, και η μετάλλαξη στον MLH1 καρκίνο δεν ήταν παθογόνος.(26,27) Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η V600E-BRAF μετάλλαξη ανιχνεύεται σε σποραδικούς καρκίνους του παχέος εντέρου με MSI, αλλά μόνο σε περιπτώσεις υπερμεθυλίωσης του εκκινητή του MLH1 γονιδίου, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι κι άλλοι μηχανισμοί εκτός της απενεργοποίησης του συστήματος MMR μπορούν να τροποποιούν τις ογκογονικές δυνατότητες της μετάλλαξης V600E. Τα δεδομένα που προέκυψαν από τη συγκεκριμένη μελέτη προτείνουν πως εάν η V600E μετάλλαξη ανιχνευθεί σε MSI-H όγκο, επιπλέον δοκιμασίες για βλαστικές μεταλλάξεις

σε MLH1 και MSH2 θα πρέπει να πραγματοποιηθούν μόνο αν και άλλα σημαντικά ευρήματα υπαινίσσονται MMR που σχετίζεται με HNPCC, όπως συμπλήρωση των αυστηρών κριτηρίων Amsterdam. Προτείνεται επίσης, πως σχεδόν όλες οι περιπτώσεις HNPCC που περιλαμβάνουν τα γονίδια MSH2 και MSH6 οφείλονται σε βλαστικές μεταλλάξεις.(26) Αναγνώριση αυτών των περιπτώσεων με συνδυασμό MSI και ανοσοϊστοχημείας μπορεί να προβλέψει αποτελεσματικά μια βλαστική μετατροπή. Έτσι, τεστ για MSH2 και MSH6 θα πρέπει να γίνονται όταν οι ανοσοϊστοχημικές μέθοδοι δείχνουν συμμετοχή γονιδίων άσχετα με άλλους παράγοντες κινδύνου.

Από την άλλη, επειδή η επιγενετική απενεργοποίηση του MLH1 είναι κοινή περίπου στο 12% όλων των καρκίνων του παχέος εντέρου, η προγνωστική αξία της απουσίας πρωτεϊνικής έκφρασης για το MLH1 με ανοσοϊστοχημικές μεθόδους δεν είναι ιδανική. Όμως, η ανοσοϊστοχημεία για το MLH1 είναι σημαντική για την αναγνώριση της συμμετοχής αυτού του γονιδίου, η οποία εφόσον αποδειχθεί, τότε η παρουσία μετάλλαξης V600E-BRAF δείχνει ότι ελαττωματικό MMR στον όγκο είναι αποτέλεσμα σωματικής τροποποίησης.(26)

Το τεστ σε τυχαίους όγκους παχέος εντέρου για MSI δεν ενδείκνυται σύμφωνα με τα παγκόσμια κριτήρια. Το τεστ της γαμετικής σειράς ατόμων που πληρούν μόνο τα κριτήρια Amsterdam, έχει ως αποτέλεσμα τον εντοπισμό των λιγότερων φορέων γονιδίων με το μικρότερο κόστος, ενώ το MSI τεστ σε όλους τους καρκίνους παχέος εντέρου, παρόλο που έχει το μέγιστο κόστος, επιτρέπει τον εντοπισμό περισσότερων φορέων. Υπό αυτές τις συνθήκες, εφαρμογή των οδηγιών Bethesda (επιλογή των ατόμων υψηλού κινδύνου για MSI ανάλυση) αποτελεί μια ανάμικτη στρατηγική όσον αφορά το κόστος και την ευαισθησία της HNPCC διάγνωσης. Ο αριθμός των ασθενών που συμμετέχουν στην ανάλυση MSI και γονιδίων MMR μπορεί να είναι πενταπλάσιος εάν πρόκειται για τυχαίες ομάδες. Επίσης, ο αριθμός των καινούριων περιπτώσεων με διάγνωση HNPCC είναι διπλάσιος όταν συμμετέχουν τυχαίες ομάδες και όχι μόνο εκείνοι που πληρούν τα κριτήρια Bethesda.(27)

Έχει αποδειχθεί πρόσφατα ότι το MSI είναι ένας προγνωστικός παράγοντας για την ανταπόκριση του όγκου παχέος εντέρου σε χημειοθεραπεία βασισόμενη σε 5-fluoruracil και irinotecan, κι έτσι το MSI προφίλ θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί μελλοντικά για την καθοδήγηση των ασθενών σε περισσότερο εξειδικευμένες και αποτελεσματικές θεραπείες.(26)

Αυτά τα δεδομένα προτείνουν ότι το MSI τεστ θα πρέπει να πραγματοποιείται σε όλες τις περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου και όχι μόνο σε εκείνους που πληρούν τα κριτήρια Bethesda, παρόλο που ο μόνος λόγος για αυτόν τον περιορισμό είναι το απαγορευτικό κόστος. Όταν τυχαίες ομάδες αναλύονται για MSI, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στα πρωτόκολλα απεικόνισης αφού κάποιες οικογένειες με καρκίνο παχέος εντέρου δεν εμφανίζουν MSI-H. (6,26)

Η χρήση της μετάλλαξης V600E-BRAF μπορεί να βελτιώσει της σχέση κόστους/αποτελεσματικότητας του γονιδιακού τεστ για τον HNPCC. Γι' αυτό προτείνεται η BRAF απεικόνιση ως βήμα πριν το τεστ για MLH1 σε MSI-H όγκους του παχέος εντέρου. Επίσης, προτείνεται η χρήση της ίδιας στρατηγικής για το MSH2 εάν δεν μπορεί να γίνει ανοσοϊστοχημική ανάλυση προηγουμένως. Η χρήση του τεστ V600E-BRAF μαζί με ανοσοϊστοχημική ανάλυση των MMR γονιδίων, με σκοπό τη λήψη απόφασης για το εάν θα γίνει τεστ MLH1 και MSH2 σε αυτούς τους όγκους, μπορεί να αποτελέσει μια αξιόπιστη, γρήγορη και χαμηλού κόστους στρατηγική η οποία θα συμβάλλει στην απλούστευση των τωρινών πρωτόκολλων για γενετική ανάλυση HNPCC.(26)



Διάγραμμα 3.1 : Στρατηγική αποφάσεων γονιδιακής εξέτασης σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου.



### 3.6 Γενετικοί δείκτες και ανταπόκριση σε φαρμακευτικές αγωγές κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου

Αντιμεταβολικά φάρμακα παρεμβαίνουν σε βασικές βιοσυνθετικές διαδικασίες ή ενσωματώνονται στο DNA και το RNA μακρομορίων αναστέλλοντας την κανονική τους λειτουργία. Η φθοριοπυριμιδίνη 5-φθοριοουρακίλη (5-FU) κάνει και τα δύο. Η 5-FU μετατρέπεται ενδοκυτταρικά σε τρεις ενεργούς μεταβολίτες : φθοροδεοξουριδίνη μονοφωσφορική (FdUMP), φθοροδεοξουριδίνη τριφωσφορική (FdUTP), και φθοροουριδίνη τριφωσφορική (FUTP) που προκαλούν μια σειρά γεγονότων που οδηγούν στη μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού δυναμικού και επάγουν την απόπτωση.

Οι φθοροπυριμιδίνες, ιδιαίτερα η 5-FU και η καπεσιταβίνη έχουν εκτενώς χρησιμοποιηθεί είτε ως μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού τις τελευταίες πέντε δεκαετίες σε όλο τον κόσμο (Ezzeldin και Diasio, 2004) ως θεραπεία πρώτης γραμμής για ορισμένους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένων του γαστρεντερικού σωλήνα και του μαστού (Loganayagam et al., 2010). Ωστόσο, ακόμη και αν τα οφέλη της φθοριοπυριμιδίνης ως χημειοθεραπεία είναι γνωστές, ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου είναι μείζονος κλινικής ανησυχίας. Οι ασθενείς που λαμβάνουν 5-FU μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή μυελοκαταστολή, καρδιακή τοξικότητα, βλεννογονίτιδα, και σύνδρομο χειρός-ποδιού (γεν και McLeod, 2007), καθώς και ναυτία και έμετο. Επιπλέον, ένα υψηλό επίπεδο τοξικότητας (βαθμού 3-4) μπορεί να αντιμετωπίσουν έως και το 31-34% των ασθενών που έλαβαν 5-FU, με 0,5% θνησιμότητα (Ομάδα Μετα-Ανάλυση στο Cancer et al., 1998).

Το 5-FU είναι ένα από τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα χημειοθεραπευτικά φάρμακα, αν και έχει σοβαρές παρενέργειες που μπορεί να ποικίλουν μεταξύ των ασθενών (Van Kuilenburg et al, 2003?. Lazar et al, 2004?. Ciccolini et al., 2006). Επιλέγοντας το σωστό δοσολογικό σχήμα και τη στρατηγική χημειοθεραπεία για κάθε ασθενή ξεχωριστά παραμένει πρόκληση για την εξατομικευμένη διαχείριση της χημειοθεραπείας (Ciccolini et al., 2004). Για την περαιτέρω βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών, τα νέα θεραπευτικά σχήματα που περιέχουν κυτταροτοξικούς παράγοντες, όπως η οξαλιπλατίνη (OXP) και ιρινοτεκάνη έχουν εισαχθεί (de Gramont, 2000). Συνήθως χρησιμοποιείται συνδυασμός αυτών των

φαρμάκων ο οποίος είναι γνωστός ως FOLFOX [λευκοβορίνη (LV), 5-FU, και OXP] ή FOLFILI (LV, 5-FU, και ιρινοτεκάνη).

Αν και οι θεραπείες FOLFOX και FOLFIRI έχουν βελτιώσει τα ποσοστά επιβίωσης και απόκρισης σε ασθενείς με μεταστατική νόσο (de Gramont, 2000? Goldberg et al, 2004?. Thirion κ.ά., 2004?.. Van Cutsem et al, 2009), η 5-FU θεραπεία μπορεί να είναι απαιτητική, λόγω της αποτελεσματικότητας του ασθενούς και την μεταβλητότητα της τοξικότητας (Diasio και Harris, 1989? McLeod et al., 2003). Ενώ η μεταβλητότητα μπορεί να συνδέεται με πολλαπλούς κλινικούς παράγοντες, οι γενετικές διαφορές θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν στην απόκριση του φαρμάκου. Φαρμακογενετικές μελέτες που σχετίζονται με τη 5-FU έχουν παραδοσιακά επικεντρωθεί στο περιορισμό του ρυθμού καταβολισμού του ενζύμου αφυδρογονάση διυδροπυριμιδίνης (DPD). Η DPD είναι ένα ενδιάμεσο ένζυμο στην μεταβολικό οδό της 5-FU, η οποία διασπά το 80-85% της 5-FU σε ανενεργό μεταβολίτη DHFU (Diasio και Harris, 1989). Έτσι, η δραστηριότητα της DPD και η γονιδιακή έκφραση μας παρέχουν ένα πολλά υποσχόμενο μέσο για την πρόβλεψη της φαρμακοκινητικής και την χημειοθεραπευτική τοξικότητα του 5-FU.

Στη γενική προσπάθεια για τη μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου, οι μελέτες διαλογής *in vitro* παίζουν πολύ σημαντικό ρόλο. Ωστόσο, τα προκλινικά μοντέλα καρκίνου απαιτούνται για τη πρόβλεψη της κλινικής έκβασης της θεραπείας στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Σήμερα, γίνεται μεγάλη προσπάθεια για το σχεδιασμό προηγμένων προκλινικών μοντέλων που θα μπορούσε να προσφέρει μια ισχυρή λύση για να γεφυρωθεί το χάσμα ανάμεσα στο καλό προκλινικά αποτέλεσμα και την επιτυχία στην κλινική πράξη. Δισδιάστατες καλλιέργειες κυττάρων για δοκιμή-επίδραση των αντικαρκινικών παραγόντων είναι απλές και βολικές, αλλά παρουσιάζουν σημαντικούς περιορισμούς στην αναπαραγωγή της πολυπλοκότητας και παθοφυσιολογίας της *in vivo* κατάστασης του όγκου (Galateanu et al., 2016). Για να επιταχυνθεί η έρευνα μετάφρασης, το ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στην χρήση τρισδιάστατων (3D) σφαιροειδών μοντέλων για το καρκίνο και τη βιολογία των ιστών. Η ανάπτυξη των δοκιμασιών απόδοσης για την ποσοτικοποίηση των φαινοτυπικών αλλαγών στα σφαιροειδή είναι μία ενεργή περιοχή έρευνας (Galateanu et al., 2016). Επιπλέον, η τεχνολογία μικροσυστοιχιών έχει τη δυνατότητα τόσο για τον εντοπισμό νέων γονιδίων που έχουν βασικούς ρόλους στην αντίσταση στη 5-FU χημειοθεραπεία και επίσης να αποκαλύψει την γονιδιακή έκφραση των κυττάρων του όγκου ως

απόκριση στη 5-FU χημειοθεραπεία. Τέτοια γονίδια μπορεί να είναι θεραπευτικά πολύτιμα ως προγνωστικοί βιοδείκτες της 5-FU χημειοευαισθησίας ή και την παροχή νέων μοριακών στόχων που θα ξεπεράσουν την αντίσταση των φαρμάκων.

Έρευνες έχουν αποδείξει τον συσχετισμό αλληλομόρφων γονιδίων και του μεταβολισμού της 5-FU. Η μελέτη της αφυδρογονάσης της διυδροπυριμιδίνης (DPD), η οποία είναι ένα ενδιάμεσο του μεταβολισμού της 5-FU, απέδειξε την διαφορετική ανταπόκριση κάθε ανθρώπου στην λήψη της ίδιας αγωγής για την θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Πιο συγκεκριμένα, ένας ασθενής με πλήρη ή μερική έλλειψη της DPD θα είχε ως αποτέλεσμα την συσσώρευση μεταβολιτών και κατ' επέκταση αύξηση της τοξικότητας που θα μπορούσε να οδηγήσει ακόμα και στον θάνατο.

Τρεις παραλλαγές του DPYD (IVS14 + 1G> A, c.2846A> T, και c.1679T> G) συνδέθηκαν με την πρόκληση τοξικότητας από την φθοριοπυριμιδίνη (van Kuilenburg, 2004). In vitro μελέτες αποκάλυψαν ότι η DPD υπερέκφραση σε κυτταρικές σειρές καρκίνου συσχετίζεται με αντίσταση στην 5-FU (Takebe et al., 2001). Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα έκφρασης του mRNA της DPD στον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει αποδειχθεί ότι αλληλεπιδρούν με αντοχή σε 5-FU (Salonga et al., 2000). Οι DPD, TS, και η φωσφορυλάση θυμιδίνης (TP) θα μπορούσε να θεωρηθούν ανεξάρτητοι προγνωστικοί δείκτες της ανταπόκρισης στη 5-FU και η μέτρηση των τριών δεικτών θα ενισχύσει σημαντικά τη δυνατότητα να προβλέψουν την ανταπόκριση του όγκου σε 5-FU χημειοθεραπεία (Salonga et al., 2000).

Προκλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι η έκφραση TS αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της ευαισθησίας στη 5-FU. Η γονιδιακή ενίσχυση του TS με επακόλουθη αύξηση του TS mRNA και της πρωτεΐνης, έχουν παρατηρηθεί σε κυτταρικές σειρές που είναι ανθεκτικές σε 5-FU και φθοροδεοξουριδίνη (FUDR) (Johnston et al., 1992?. Copur et al., 1995).

Η έκφραση του γονιδίου HT-29 κυττάρων υπό την αγωγή με 5-FU / OXP / FA βρέθηκαν 15.247 γονίδια που ήταν σημαντικά διαφορεικά εκφραζόμενο ( $p < 0,05$ ). Μεταξύ αυτών, 7.136 γονίδια υπερεκφράζονται και 8.111 γονίδια ρυθμίστηκαν υπό πειραματικές συνθήκες σε σύγκριση με τα μη επεξεργασμένα κύτταρα.

Όπως φαίνεται από τα προαναφερθέντα ο συσχετισμός των γονιδίων με την έκβαση της θεραπείας είναι άμεσα συνδεδεμένα. Ως εκ τούτου, είναι σημαντικό να γίνεται

γενετικό τεστ για να καθορίζεται σχεδιασμός της εξατομικευμένης θεραπείας του ασθενούς.

	<b>Number of Patients (%)</b>
Complete response	1 (2%)
Partial response	11 (20%)
Stable disease	18 (33%)
Progressive disease	16 (29%)
Unevaluable	9 (16%)
Total	55 (100%)

Διάγραμμα 3.2 : Μελέτη του Αντικαρκινικού Ινστιτούτου της Νέας Υόρκης των Η.Π.Α. η οποία παρουσιάστηκε το 2005 και δείχνει την ανταπόκριση 55 ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, σε θεραπεία με UFT- Leucovorin.

### 3.7 Γενετικοί δείκτες και διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου

Έρευνες οι οποίες έχουν διεξαχθεί σε μεγάλο πληθυσμό ανθρώπων με καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν οδηγήσει στον εντοπισμό πολυμορφισμών οι οποίοι συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. Μάλιστα, συγκεκριμένα γονίδια συνδέονται και με άλλες ασθένειες πέρα του καρκίνου, όπως είναι διάφορες αιματολογικές και αυτοάνοσες διαταραχές. Έτσι αποδεικνύεται ότι η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου επηρεάζεται από την ανοσολογική απόκριση.(6)

Πιο συγκεκριμένα, έχει μελετηθεί το γονίδιο H19 και η σύνδεσή του με την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου και την εξέλιξη αυτού. Το γονίδιο H19 βρίσκεται στο 110 χρωμόσωμα και είναι πρωτοογκογονίδιο. Έχουν μελετηθεί SNPs του H19 και παρατηρήθηκε ότι ο γονότυπος rs2839698 GA / AA έχει μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε σχέση με άλλους γονοτύπους.(6) Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια πολυπαραγοντική διαδικασία και αρκετά σύνθετη ως προς την αιτιολογία. Πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες όπως είναι το κάπνισμα, το αλκοόλ και η διατροφή διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου. Άνθρωποι οι οποίοι φέρουν τον γονότυπο rs2839698 GA / AA και είναι επιβαρυνμένοι λόγω διατροφής ή καπνίσματος για παράδειγμα, έχουν ιδιαίτερα αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του παχέος εντέρου.(6) Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι η εμφάνιση των πολυμορφισμών συνδέεται και με τους πληθυσμούς στους οποίους εξετάζονται. Η συχνότητα εμφάνισης ενός γονοτύπου, μπορεί να διαφέρει από πληθυσμό σε πληθυσμό γεωγραφικά, κάτι το οποίο επηρεάζει τα επιδημιολογικά δεδομένα και την πολιτική υγείας που πρέπει να ακολουθηθεί πιθανώς.

Έχουν μελετηθεί και άλλα γονίδια πέρα του H19, τα οποία συνδέονται με την εξέλιξη του καρκίνου και πιο συγκεκριμένα την μεταλλαγή του φυσιολογικού επιθηλίου σε αδένωμα. Τα γονίδια μπορούν να κατηγοριοποιηθούν και με βάση το στάδιο του καρκίνου του παχέος εντέρου στο οποίο δρουν. Ενδεικτικά αναφέρονται κάποια γονίδια που έχουν εντοπιστεί προσφάτως και εντοπίζονται σε συγκεκριμένα στάδια : στάδιο-II: DYNC1H1, GRIN2A, GRM1, στάδιο-III: IGF1R, CPS1, SPTA1, DSP και στο στάδιο-IV: GSK3B, GGT1, EIF2B5.(6)

Εν ολίγοις, για κάθε στάδιο του καρκίνου του παχέος εντέρου, έχουμε εντοπίσει τα hub γονίδια-«οδηγοί», τα γονίδια-«κόμβοι», και τα γονίδια σε διασταύρωση που

αναφέρονται ως γονίδια «οδηγοί-κόμβοι».(6,26) Κάθε ένα από αυτά τα γονίδια είναι ένας πιθανώς ένας νέος διαγνωστικός βιοδείκτης του σταδίου του ορθοκολικού καρκίνου. Έχει αναλυθεί η πιθανή συσχέτιση κάθε βιοδείκτη με την εξέλιξη του καρκίνου, και σε κάθε περίπτωση, έχουμε βρει άφθονες αποδείξεις ότι το εν λόγω γονίδιο αποτελεί κρίκο στην τρέχουσα κατανόηση της εξέλιξης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Φαίνεται ότι ορισμένοι από αυτούς τους βιοδείκτες θα μπορούσε ακόμη και να εμπλέκονται στην εξέλιξη πολλαπλών διαφορετικών καρκίνων.Ο προσδιορισμός κάθε βιοδείκτη αντιπροσωπεύει έναν πιθανό στόχο για χημειοθεραπευτική παρέμβαση στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

### **3.8 Μόρια miRNAs ως βιοδείκτες του καρκίνου**

Τα micro-RNAs είναι μικρά μόρια μη κωδικοποιημένα RNA τα οποία συνδέονται σε συγκεκριμένες περιοχές μορίων mRNA με αποτέλεσμα την αποικοδόμηση ή την αναστολή του μορίου. Τα micro-RNAs έχουν δημιουργήσει πολλές προσδοκίες για το μέλλον της διάγνωσης των καρκίνων. Είναι πολύ σημαντικό το γεγονός ότι τα ίδια γονίδια διαδραματίζουν διαφορετικό ρόλο σε διαφορετικού είδους καρκίνους. Αυτό το δεδομένο κάνει ακόμα πιο δύσκολη την διάγνωση και την πρόγνωση με βάση τα mi-RNAs. Έχουν αναπτυχθεί mi-RNAs όπως τα Droscha, DGCR8, XPO5, Dicer, ago2, και το TRBP, τα οποία έχουν μεγάλες προοπτικές αξιοποίησης ως βιοδείκτες. Τα συγκεκριμένα τμήματα RNA λόγω ρύθμισής τους μπορεί να οδηγήσουν σε καρκινογένεση ή στην κακή έκβαση της νόσου σε ασθενείς, οπότε η επιστημονική κοινότητα είναι ακόμα επιφυλακτική με την χρησιμοποίησή τους.(28)

**Expression levels of microRNA machinery genes in human tumors.**

<b>miRNA machinery gene</b>	<b>Alteration type</b>	<b>Cancer type (reference)</b>
<i>Drosha</i>	Up- regulation	BCC ( <a href="#">82</a> ), SCC ( <a href="#">82</a> , <a href="#">83</a> ), smooth muscle neoplasm ( <a href="#">84</a> )
	Down- regulation	Ovarian cancer ( <a href="#">85</a> ), neuroblastoma ( <a href="#">86</a> ), endometrial cancer ( <a href="#">87</a> ), NPC ( <a href="#">88</a> ), breast cancer ( <a href="#">89</a> ), gallbladder adenocarcinoma ( <a href="#">90</a> )
<i>DGCR8</i>	Up- regulation	BCC ( <a href="#">91</a> ), SCC ( <a href="#">91</a> ), CRC ( <a href="#">92</a> ), gastrointestinal cancer ( <a href="#">93</a> ), ovarian cancer ( <a href="#">94</a> )
<i>XPO5</i>	Up- regulation	Urothelial carcinoma ( <a href="#">95</a> ), breast cancer ( <a href="#">96</a> )
	Mutant	Non-small-cell lung cancer ( <a href="#">19</a> ), renal cell carcinoma ( <a href="#">79</a> ), CRC ( <a href="#">97</a> , <a href="#">98</a> ), multiple myeloma ( <a href="#">99</a> )
<i>Dicer</i>	Up- regulation	SCC ( <a href="#">67</a> ), prostate cancer ( <a href="#">100</a> ), smooth muscle neoplasm ( <a href="#">84</a> )
	Down- regulation	Neuroblastoma ( <a href="#">86</a> ), breast cancer ( <a href="#">101</a> ), endometrial cancer ( <a href="#">87</a> ), NPC ( <a href="#">88</a> ), transitional cell carcinoma ( <a href="#">102</a> ), gallbladder adenocarcinoma ( <a href="#">90</a> )
<i>AGO2</i>	Up- regulation	Prostate cancer ( <a href="#">100</a> ), epithelial skin cancer ( <a href="#">91</a> ), GC ( <a href="#">103</a> ), hepatocellular carcinoma ( <a href="#">104</a> )
	Down- regulation	Lung adenocarcinoma ( <a href="#">105</a> ), melanoma ( <a href="#">106</a> )
	Mutant	GC ( <a href="#">97</a> ), CRC ( <a href="#">97</a> ), breast cancer ( <a href="#">107</a> )
<i>TRBP</i>	Up- regulation	Prostate cancer ( <a href="#">100</a> ), diffuse large B-cell lymphoma ( <a href="#">108</a> ), adrenocortical carcinoma ( <a href="#">109</a> )
	Mutant	CRC cells ( <a href="#">105</a> ), endometrial cancer cells ( <a href="#">105</a> )

Πίνακας 3.1 : Επίπεδα έκφρασης mi-RNA σε ανθρώπινους όγκους.



### 3.9 Η διαδικασία εντοπισμού των γονιδίων

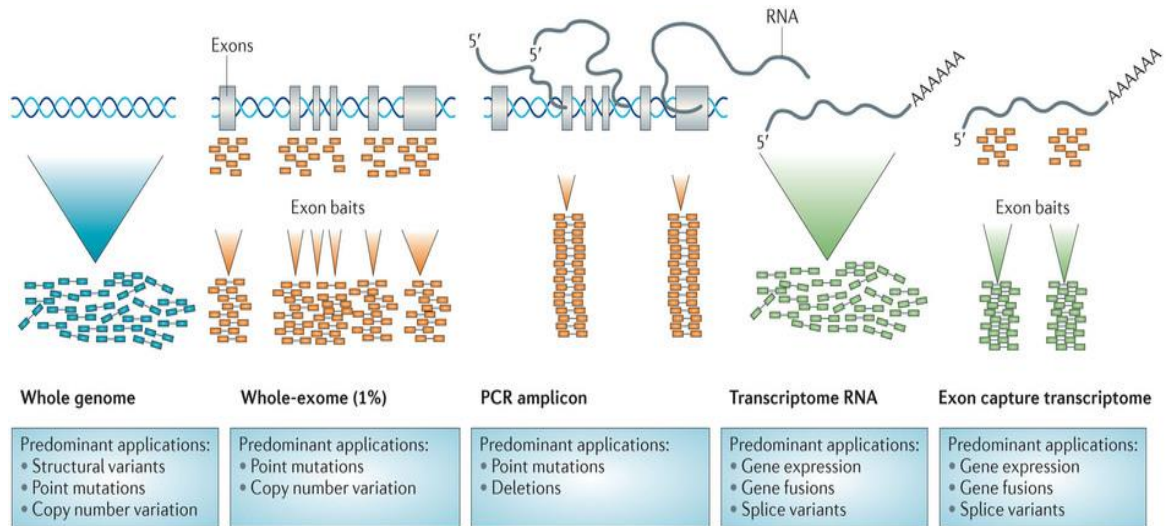
Η γονοτύπηση που απαιτείται για τον προσδιορισμό των γονιδίων, είναι μια χρονοβόρα διαδικασία τόσο ερευνητικά όσο και διαγνωστικά. Επίσης, απαιτείται μεγάλο πληθυσμιακό δείγμα για την εύρεση πολυμορφισμών, και υπάρχει υψηλό κόστος για την εφαρμογή νέων τεχνολογιών οι οποίες θα καθιστούν πιο εύκολη και πρακτική την εύρεση των πολυμορφισμών οι οποίοι αποδεικνύουν την προδιάθεση για την εμφάνιση καρκίνου στην προκειμένη.

Έχει αναγνωριστεί ότι οι όγκοι, συμπεριλαμβανομένων αυτών του παχέος εντέρου, απελευθερώνουν DNA στο αίμα, το οποίο κυκλοφορεί και φέρει συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις του όγκου, το οποίο μπορεί να εντοπιστεί στο πλάσμα ασθενών. Πρόσφατες μελέτες αλληλούχησης έχουν εντοπίσει σχεδόν όλες σωματικές γενετικές μεταλλάξεις του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η αλληλούχηση επόμενης γενιάς (NGS) επιτρέπει την ταχεία αναγνώριση των σωματικών μεταλλάξεων σε επιμέρους όγκους. Περαιτέρω, επιτρέπει την ανίχνευση και ποσοτικοποίηση αυτών των εξατομικευμένων θραυσμάτων ctDNA όγκου-ειδικά σε δείγματα περιφερικού αίματος, παρέχοντας μια μη επεμβατική μέθοδο για την παρακολούθηση φορτίου όγκου με πολύ υψηλή εξειδίκευση.(6,11)

Για παράδειγμα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου συνδεόταν με μεταλλάξεις σε ένα περιορισμένο αριθμό γονιδίων, όπως τα APC, KRAS, και TP53. Έχει αποδειχθεί ότι η μετάβαση C> T εμφανίστηκε συχνά σε καρκίνο του παχέος εντέρου. Αυτή η μετάλλαξη παρατηρήθηκε επίσης σε καρκίνο του πνεύμονα, ενώ δεν παρατηρήθηκε σε καρκίνο του μαστού, κάτι το οποίο μπορεί να οφείλεται στις διαφορές στην έκθεση σε μεταλλαξιογόνο παράγοντα ή των διεργασιών επιδιόρθωσης DNA μεταξύ διαφορετικού είδους καρκίνων.(6)

Μοριακές τεχνικές οι οποίες χρησιμοποιούνται για την εξακρίβωση των ανωτέρω είναι η τεχνική της ανοσοϊστοχημείας, η κυτταρομετρία ροής και η αλληλούχηση νέας γενιάς (NGS). Ένα σημαντικό πλεονέκτημα της NGS σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους ανίχνευσης μετάλλαξης είναι η ικανότητά της για τη διαλογή πολλαπλών μεταλλάξεων σε πολλαπλά γονίδια ταυτόχρονα, χωρίς την ανάγκη να εκτελούν διάφορες διαδοχικές δοκιμές. Αρκετές μελέτες έχουν ήδη επικυρωθεί με τη χρήση της NGS και την υπεροχή της στην ευαισθησία, την ταχύτητα και το κόστος σε σύγκριση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Βέβαια, υπάρχουν περιπτώσεις κατά τις οποίες η NGS

δεν μπορεί να είναι αξιόπιστη και ευαίσθητη, όπως είναι οι περιπτώσεις των μεταλλάξεων KRAS G12V. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί η τεχνική της ddPCR.(11)



Nature Reviews | Drug Discovery

Διάγραμμα 3.3 : Σχήμα που καταδεικνύει τις πιθανές στρατηγικές για την εφαρμογή της αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS) σε κλινικές δοκιμές ογκολογίας και την έρευνα.

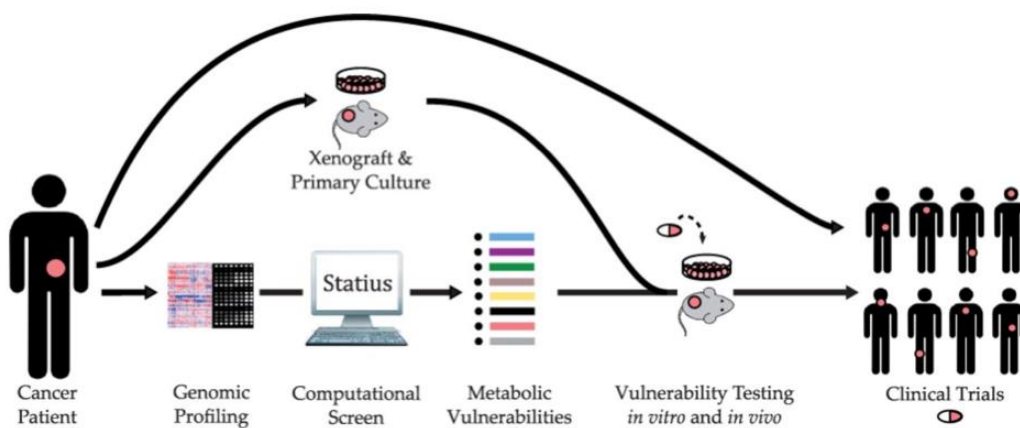
### 3.10 Ανακεφαλαίωση

Στο συγκεκριμένο κεφάλαιο συζητήθηκαν και παρουσιάστηκαν εφαρμογές της μοριακής γενετικής στην εύρεση προδιάθεσης, τη διάγνωση και την θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Είναι εμφανές ότι η εξέλιξη της μοριακής βιολογίας παράλληλα με την κλινική ογκολογία αλλά και άλλους συναφείς επιστημονικούς κλάδους, έχει προσφέρει διάφορα εργαλεία για την καλύτερη αντιμετώπιση της πρόκλησης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Το ζήτημα το οποίο προκύπτει και θα συζητηθεί στο επόμενο κεφάλαιο της εργασίας είναι η αξιολόγηση αυτών των τεχνικών και κατά πόσο είναι ωφέλιμο να εφαρμοστούν και να αντικαταστήσουν τις υπάρχουσες παραδοσιακές μεθόδους.

Είναι δεδομένο το υψηλό κόστος των συγκεκριμένων τεχνικών το οποίο βέβαια μειώνεται διαρκώς όσο αυτές εντάσσονται στην καθημερινή κλινική και ερευνητική πράξη. Όλο και περισσότερες εταιρείες βιοτεχνολογίας εμπορεύονται διάφορα kits τα οποία χρησιμοποιούνται από εργαστήρια σε όλο τον κόσμο. Επίσης, ο διαρκής εμπλουτισμός των βάσεων δεδομένων με γονίδια που συσχετίζονται με την ασθένεια του καρκίνου του παχέος εντέρου και γενικότερα του καρκίνου, έχει σαν αποτέλεσμα την μετεξέλιξη των διαγνωστικών και θεραπευτικών προσεγγίσεων του καρκίνου.

Η εξατομικευμένη προσέγγιση σε συνδυασμό με την αποκρυπτογράφιση του καρκίνου καταστούν πιο εύκολη την αντιμετώπισή του μέρα με την μέρα. Η πιο σημαντική πρόκληση είναι ο έγκαιρος εντοπισμός της προδιάθεσης του καρκίνου για κάθε πολίτη με αποτέλεσμα την αποφυγή του σε έναν σημαντικό αριθμό και κατ'επέκταση την βελτίωση κοινωνικών πρωτίστως και οικονομικών δεικτών οι οποίοι επιβαρύνονται από μία τόσο σύνθετη και δύσκολα αντιμετωπίσιμη ασθένεια.

Potential applications to personalized/precision cancer therapy.



Aksoy B A et al. *Bioinformatics* 2014;30:2051-2059

Διάγραμμα 3.4 : Συνοπτική απεικόνιση των διαδικασιών εξατομικευμένης θεραπείας του καρκίνου.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4**

### **ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΜΕΘΟΔΩΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝΙΚΩΝ ΤΗΣ ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ : ΜΙΑ ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ**

#### **Κεφάλαιο 4 : Οικονομική Αξιολόγηση Μεθόδων και Τεχνικών της Γενετικής Ιατρικής : Μια Θεωρητική Προσέγγιση**

4.1 Εισαγωγή

4.2 Αξιολόγηση εφαρμογών της γενετικής ιατρικής

4.3 Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

4.4 Σύγκριση άνω των δύο διαφορετικών ιατρικών τεχνολογιών

4.5 Αποτίμηση και υπολογισμός των QALYs

## 4.1 Εισαγωγή

Τα νοικοκυριά, οι εργαζόμενοι και οι επιχειρήσεις αντιμετωπίζουν προβλήματα «επιβίωσης» και αναγκάζονται να κάνουν ορισμένες επιλογές σχετικά με τη χρήση των διαθέσιμων πόρων, ανεξάρτητα από το οικονομικό σύστημα που ακολουθεί η κοινωνία στην οποία ζουν.

Σύμφωνα με τα οικονομικά της υγείας ο οικονομικός παράγοντας θέλει να επιβιώσει και να επιτύχει μεγιστοποίηση της κοινωνικής πρόνοιας. Γενικά, τα οικονομικά υποθέτουν ότι «μεγαλύτερη κατανάλωση εμπορευμάτων οδηγεί σε μεγαλύτερη πρόνοια», χωρίς όμως την εξέταση του κορεσμού. Η συνδυασμένη κατανάλωση των αγαθών και των υπηρεσιών (που μπορούν να αγοραστούν με τους διαθέσιμους πόρους) μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την καλή διαβίωση ανάλογα με την αναλογία, και ότι υπάρχει ένα συγκεκριμένο μίγμα επιλογών που είναι ιδανικό για κάθε περίπτωση (διότι μεγιστοποιεί την κοινωνική πρόνοια), ανάλογα με το εισόδημα και τις προτιμήσεις. Οι πόροι είναι περιορισμένοι και οικονομικά αγαθά έχουν κάποιο κόστος. Οι οικονομικώς ενδιαφερόμενοι είναι πρόθυμοι να θυσιάσουν μέρος της κατανάλωσης ενός εμπορεύματος που κατέχουν σε μεγάλες ποσότητες για να ληφθεί μια μικρή ποσότητα ενός άλλου επιθυμητού αγαθού που καταναλώνουν σε ένα μικρότερο βαθμό. Τέλος, υπάρχουν συγκεκριμένες προτιμήσεις που μπορούν να καθοριστούν με σαφήνεια.

Η αξιολόγηση αναφέρεται σε μία διαδικασία σύγκρισης διάφορων επιλογών για να τις κατατάξουμε (με βάση ένα συγκεκριμένο κριτήριο) με βάση την ελκυστικότητα. Σε πολύ στενότερο επίπεδο, η ίδια διαδικασία αξιολόγησης πραγματοποιείται μέσα σε ένα σύστημα υγείας ή (ακόμα πιο στενά) μέσα ένα τμήμα του συστήματος υγείας (π.χ. νοσοκομεία), ή ακόμα και μέσα στις μεθόδους της διαχείρισης ενός ενιαίου νόσου (διαθέσιμο προϋπολογισμό, η θεραπεία επιλογές, μεγιστοποίηση της ευημερίας των ασθενών / φορολογούμενο, κ.λπ.).

Οικονομική αξιολόγηση των υπηρεσιών υγείας συνδυάζει το κόστος και το όφελος δεδομένων για να βοηθήσει τους ιθύνοντες να τις αξιολογήσουν. Σε αυτό το πλαίσιο, η οικονομική αξιολόγηση είναι χρήσιμη όχι μόνο για τους οικονομολόγους, αλλά και για τους επιστήμονες και φορείς χάραξης πολιτικής, οι οποίοι μπορούν έτσι να ενημερώνονται για τις διαθέσιμες επιλογές (και οι συνέπειες της έγκρισής τους για τον πληθυσμό της, την υγεία και τον προϋπολογισμό της χώρας). Στις Ηνωμένες Πολιτείες και αλλού, αυτός ο συνδιασμός αναφέρεται ως τιμή αξίας.

Σε γενικές γραμμές, είμαστε όλοι περισσότερο ή λιγότερο εξοικειωμένοι με την έννοια της τεκμηριωμένης ιατρικής (EBM). Η τεκμηριωμένη ιατρική είναι συνήθως συνώνυμη με την αναζήτηση της γνώσης (όσον αφορά την αποτελεσματικότητα) μέσα από συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και προτείνει βέλτιστες πρακτικές για ένα σύστημα υγείας. Σκοπός της είναι να ενημερώσει τους ανθρώπους που κάνουν κλινική εργασία σχετικά με αυτές τις πρακτικές και να αλλάξουν τις τρέχουσες πρακτικές αν είναι αναντίστοιχες. Στη φορμαλιστική άποψη, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η τεκμηριωμένη ιατρική είναι το θεμέλιο των ιατρικών αποφάσεων για τη διαδικασία της συστηματικής αναζήτησης, αξιολόγησης, και την εφαρμογή των πορισμάτων της τρέχουσας έρευνας. Με τον τρόπο αυτό, EBM επιχειρεί να συνδέσει τις ενδείξεις με την ιατρική πρακτική, τη βελτίωση της ποιότητας της υγειονομικής περίθαλψης και της αποτελεσματικότητας σε ένα εξατομικευμένο επίπεδο. Η εφαρμογή των αρχών της απαιτεί την ενσωμάτωση της προσωπικής κλινικής εμπειρίας στα πιο αξιόπιστα επιστημονικά κλινικά δεδομένα. Σε πολλές περιπτώσεις, ωστόσο, η διάκριση μεταξύ «ορθής κλινικής πρακτικής» και "διαθέσιμων οικονομικών πόρων» είναι αμφιλεγόμενη και συχνά παρέχει τα αποτελέσματα αντίθετα με αυτά που αρχικά αναμενόταν.

Σε γενικές γραμμές, μπορούμε να πούμε ότι ο στόχος ενός συστήματος υγείας είναι η παροχή υψηλής ποιότητας υπηρεσιών υγείας για ορισμένο πληθυσμό επί ίσοις όροις, για να επιτρέψει τη γρήγορη πρόσβαση στην καινοτομία που βελτιώνει την αξία, για την παραγωγή ενός μεγάλου αριθμού υπηρεσιών υγείας που θα ικανοποιήσει τις ανάγκες του πληθυσμού, και για να γίνει αυτό αποτελεσματικά με την κατανάλωση όσο το δυνατόν λιγότερων πόρων. Αυτές οι δραστηριότητες του συστήματος υγείας οργανώνονται μέσω πολύπλοκων συστημάτων της πολιτικής εποπτείας, το σχεδιασμό και τη χρηματοδότηση.

Η επίτευξη αυτών των στόχων εμποδίζεται από διάφορους παράγοντες, οι σημαντικότεροι των οποίων είναι :

- I. Το δημογραφικό πρόβλημα.
- II. Η διάθεση για πλήρη υγειονομική κάλυψη σε όλο τον πληθυσμό, η οποία αυξάνει το κόστος.
- III. Ο σύγχρονος τρόπος ζωής ο οποίος επιβαρύνει την δημόσια υγεία και αυξάνει την συχνότητα εμφάνισης χρόνιων νοσημάτων.
- IV. Το υψηλό χρηματοοικονομικό κόστος της έρευνας και της ανάπτυξης το οποίο μετακυλιέται στους ασθενείς, πολλές φορές χωρίς ιδιαίτερο όφελος για την υγεία τους.
- V. Το διαρκώς αυξανόμενο προσδόκιμο ζωής.
- VI. Τα ιατρικά σφάλματα τα οποία έχουν μεγάλο κόστος για ένα σύστημα υγείας.
- VII. Η άσκοπη κατανάλωση υγειονομικών πόρων.
- VIII. Οι προσδοκίες των πολιτών από τους παρόχους και τους επαγγελματίες υγείας λόγω της καλύτερης εκπαίδευσης και ενημέρωσης τους. Οι προσδοκίες όμως πολλές φορές δεν συνάδουν με αυτά που υπαγορεύει η επιστήμη.

Εν κατακλείδι, η οικονομική αξιολόγηση είναι περισσότερο μια κατευθυντήρια γραμμή για ένα συστηματικό και αυστηρό τρόπο σκέψης και όχι μια δογματική μέθοδος ποσοτικοποίησης, που θα καθορίσει μηχανικά τις θεραπευτικές επιλογές για τις οποίες η κοινωνία θα πρέπει να κατευθύνει τους πόρους της. (29)



## 4.2 Αξιολόγηση εφαρμογών της γενετικής ιατρικής

Η εφαρμογή της οικονομικής αξιολόγησης στη γενετική ιατρική δεν είναι τόσο διαφορετική σε σχέση με άλλες πτυχές της ιατρικής. Υπάρχουν ακόμη ορισμένα σημαντικά στοιχεία που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά τα διάφορα στάδια της ανάλυσης. Τέτοια στοιχεία είναι κυρίως ο τύπος των γονιδιωματικών δεδομένων και τα διάφορα ηθικά, νομικά και κοινωνικά ζητήματα που αφορούν αυτά τα δεδομένα. Οι έρευνες σύγκρισης της αποτελεσματικότητας περιλαμβάνει ένα μεγάλο εύρος παραμέτρων που αφορούν τα ενδιαφερόμενα μέρη των εφαρμογών της γενετικής ιατρικής.(29) Μερικές από αυτές τις παραμέτρους είναι οι ακόλουθες :

- I. Ο σχεδιασμός της μελέτης
- II. Ανάλυση και ιεράρχηση των ενδιαφερομένων ( ασθενείς, επαγγελματίες υγείας, πάροχοι, ασφαλιστικά ταμεία κτλ)
- III. Σύγκριση γενωμικών τεστ
- IV. Ανάλυση της εξατομικευμένης διαδικασίας λήψης αποφάσεων στην ιατρική. Η τελευταία παράμετρος είναι ιδιαίτερα σημαντική στην εποχή αλληλούχισης ολόκληρου του γονιδιώματος, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι τα αποτελέσματα μπορεί να διαφέρουν μεταξύ διαφορετικών ομάδων ασθενών βάσει των χαρακτηριστικών του γονιδιώματος, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην διαστρωμάτωση του κινδύνου και των επεμβάσεων που πρέπει να ακολουθηθούν.

### 4.3 Ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας

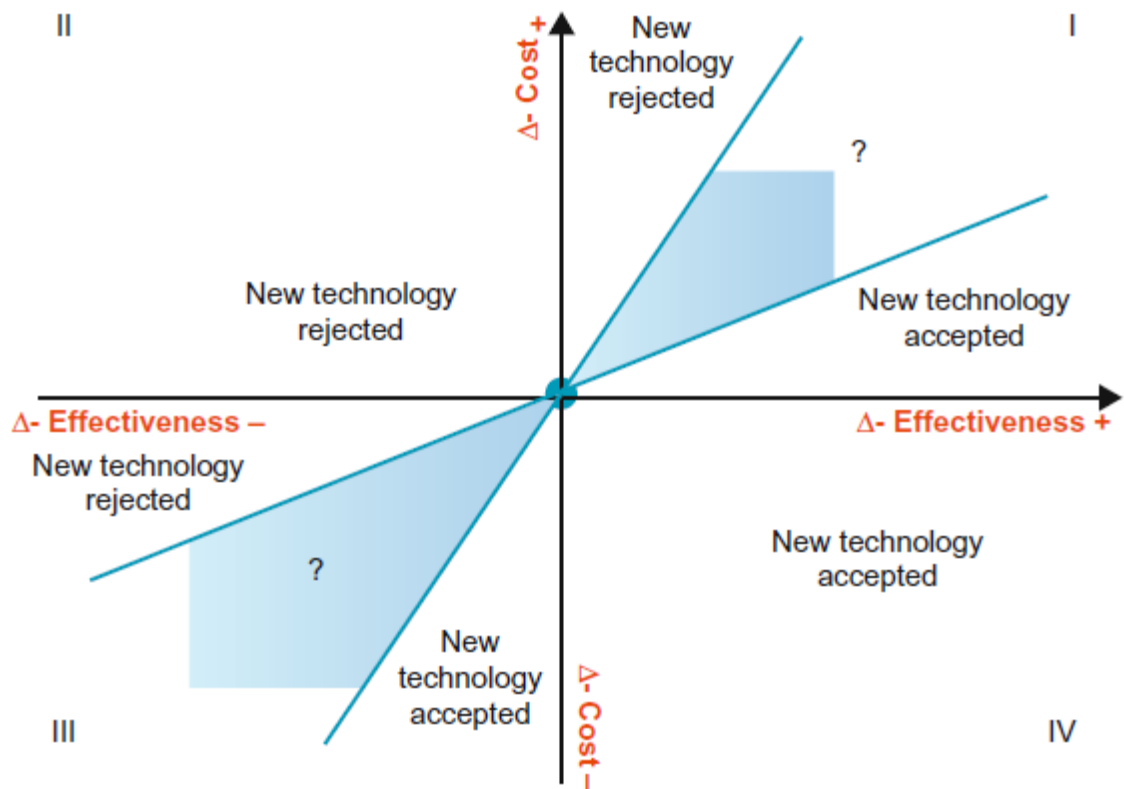
Η ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας ορίζεται ως μια αναλυτική τεχνική που προορίζεται για τη συστηματική συγκριτική αξιολόγηση του συνολικού κόστους που προέκυψε από εναλλακτικές θεραπευτικές παρεμβάσεις για τη διαχείριση της νόσου (WHO Οδηγός για ανάλυση κόστους-αποτελεσματικότητας, 2003).

Οι θεραπευτικές παρεμβάσεις μειώνουν συνήθως την επίπτωση της νόσου, την εξάλειψη των συμπτωμάτων της, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής, και επίσης παρατείνουν την επιβίωση όταν αυτό είναι δυνατό. Ωστόσο, η υγειονομική περίθαλψη της κοινωνίας χρειάζεται αύξηση με την πάροδο του χρόνου και οι διαθέσιμοι πόροι είναι πολύ περιορισμένοι για την κάλυψη των τρεχουσών αναγκών. Ο όρος αυτός χρησιμοποιείται για να περιγράψει τη διαδικασία της αξιολόγησης διαφορετικών τεχνολογιών υγείας, θεωρώντας το κόστος ευκαιρίας, δηλαδή την καλύτερη δυνατή εναλλακτική λύση από επιλογές σε όλα τα επίπεδα (Palmer και Raftery, 1999). Αυτό το κόστος δεν θα πρέπει να συγχέεται με το κόστος απόκτησης μια τεχνολογία, η οποία είναι σταθερή και αποφασιστική με βάση τα ιστορικά πληροφορίες. Αντ' αυτού, θα πρέπει να αξιολογούνται περιοδικά καθώς νέες θεραπείες γίνονται ευρέως διαθέσιμες στο γενικό πληθυσμό. Αυτό το είδος της ανάλυσης εξυπηρετεί τρεις πρωταρχικούς στόχους: τον προσδιορισμό της τιμής μιας τεχνολογίας, τον ορισμό του επιπέδου της ασφαλιστικής αποζημίωσης και την σύνταξη των κατευθυντήριων γραμμών για να χρησιμοποιούνται ως οδηγοί για τους επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης. Η μέθοδος αυτή επικεντρώνεται στην αξιολόγηση μιας παρέμβασης σε φυσικές μονάδες αλλά ενδιαφέρεται περισσότερο για τον καθορισμό του προσδόκιμου ζωής (Ramsey et al., 2005) ή/και την ποιότητα ζωής (στην οποία περίπτωση αποκαλείται «κόστος ανάλυσης χρησιμότητας». Αυτό σημαίνει ότι η μέθοδος ασχολείται κυρίως με την απόλυτη αποτελεσματικότητα για την υγεία των ασθενών, αντί των ενδιάμεσων δεικτών. Αυτοί οι δείκτες παρουσιάζουν ενδιαφέρον μόνο για τον κλινικό επιστήμονα κατά τη διάγνωση, για την πρόταση θεραπείας, ή τη λήψη απόφασης για μελλοντικής έρευνας, αλλά δεν είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι για οικονομική αξιολόγηση.

Η εφαρμογή αυτής της μεθόδου στην ογκολογία ορίζει την περίοδο κατά την οποία ο ασθενής είναι ελεύθερος από την εξέλιξη της νόσου, αλλά δεν χρησιμοποιείται αδιακρίτως στην οικονομική αξιολόγηση επειδή δεν είναι σε θέση να αποδείξουν το φυσικό ισοδύναμο της κλινικής παρατήρησης, όπως είναι η παράταση της ζωής ή η

αυξημένη και βελτιωμένη ποιοτικά διάρκεια ζωής. Με αυτή την προσέγγιση αγνοείται η δράση και οι ιδιότητες ενός φαρμάκου. Έτσι, μια τεχνολογία που έχει εγκριθεί προς εφαρμογή από τους αρμόδιους φορείς μιας χώρας, αξιολογείται ως προς τον παράγοντα που ενδιαφέρει όλους τους εμπλεκόμενους φορείς, τα χρόνια επιβίωσης του ασθενούς και την σχετική ποιότητα ζωής. Με αυτό τον τρόπο είναι δυνατή η σύγκριση διαφορετικών ιατρικών τεχνολογιών για την ίδια ασθένεια και ο καθορισμός του οφέλους που προκύπτει από αυτές. Βασική προϋπόθεση είναι οι μετρήσεις να γίνονται στο ίδιο μέτρο μεγέθους είτε για τον χρόνο είτε για το κόστος.

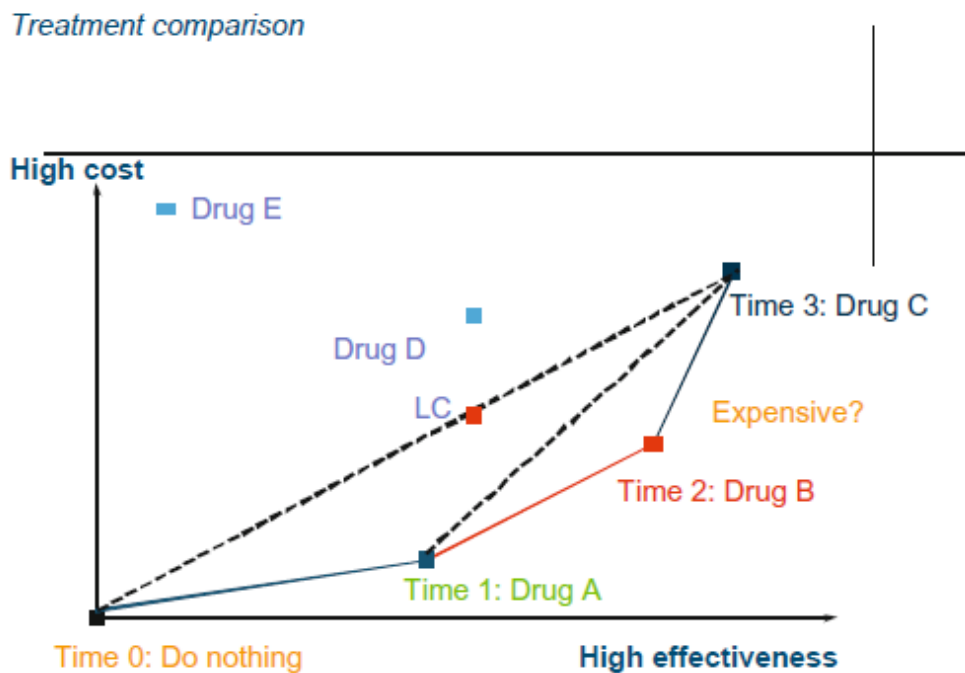
Στην τεχνική εφαρμογή της μεθόδου, η κατάλληλη τιμή είναι το οριακό όφελος που λαμβάνεται από μια θεραπευτική παρέμβαση (συνήθως μία καινοτόμο θεραπεία) και το σχετικό κόστος σε σύγκριση με τη θεραπεία που θεωρείται ότι είναι η καλύτερη για τη συγκεκριμένη νόσο, και η αναλογία των διαφορών τους. Ο δείκτης της διαφοράς είναι το κριτήριο αποδοχής ή απόρριψης μιας νέας θεραπευτικής μεθόδου. Παρ'όλο που θεωρείται ένας αξιόπιστος δείκτης, πολλές φορές, τα πραγματικά οφέλη που προκύπτουν από τη νέα θεραπεία-τεχνολογία δεν είναι εμφανή από την μέση διαφορά του δείκτη κόστους αποτελεσματικότητας δύο διαφορετικών τεχνολογιών (ACERs). Συνήθως, το μέσο κόστος της φθηνότερης και παλαιότερης τεχνολογίας είναι χαμηλότερο σε σύγκριση με εκείνη μιας νέας και καινοτόμου θεραπείας, αλλά η χορήγηση-εφαρμογή της σχετίζεται με μειωμένη επιβίωση για τον ασθενή και, ως εκ τούτου, με χαμηλότερη κοινωνική χρησιμότητα.



Διάγραμμα 4.1 : Το διάγραμμα του δείκτη κόστους-αποτελεσματικότητας (cost-effectiveness).(29)

#### 4.4 Σύγκριση άνω των δύο διαφορετικών ιατρικών τεχνολογιών

Συνήθως, τεχνολογίες υψηλού κόστους αναπτύσσονται διαρκώς με την πάροδο του χρόνου. Έτσι, παρατηρείται συχνά το φαινόμενο της εξέλιξης μιας υπάρχουσας τεχνολογίας ή φαρμάκου με την κατασπατάληση πολλών πόρων, χωρίς όμως να προσφέρουν αναλόγως πολλά οφέλη για την θεραπεία και την υγεία. Ένα τέτοιο παράδειγμα φαίνεται στο διάγραμμα 4.2 το οποίο συγκρίνει 4 διαφορετικά φάρμακα.



Διάγραμμα 4.2 : Σύγκριση 4 διαφορετικών φαρμάκων.(29)

Παρατηρούμε ότι η μετάβαση από το φάρμακο Β στο φάρμακο C, έχει υψηλό κόστος χωρίς να προσφέρει αντίστοιχα μεγάλη αποτελεσματικότητα. Αντίθετα, από την επιλογή 0 στο φάρμακο A, παρατηρείται μεγάλη αύξηση της αποτελεσματικότητας με μικρή αύξηση του κόστους. Έτσι παρατηρούμε ποιες επιλογές κυριαρχούν και ποιες αποκλείονται από την επιλογή.

Μια άλλη μέθοδος ανάλυσης είναι να καταγραφούν όλες οι διαθέσιμες επιλογές (π.χ., σε ένα υπολογιστικό φύλλο Excel), με σκοπό την αύξηση της αποτελεσματικότητας και να υποδεικνύεται το σχετικό κόστος για κάθε μία. Αν η μετάβαση σε μια πιο αποτελεσματική τεχνολογία συνδέεται με χαμηλότερο κόστος,

τότε έχουμε μια περίπτωση κυριαρχίας. Οι υπολογισμοί και εδώ γίνονται βάση του ICER καθώς και η επιλογή της τεχνολογίας-θεραπείας.

#### **4.5 Αποτίμηση και υπολογισμός των QALYs**

Σε οικονομικές μετρήσεις χρησιμοποιούνται πολλά μεγέθη για τον ποσοτικό προσδιορισμό της ποιότητας ζωής του ασθενούς, ένα μέγεθος είναι τα QALYs, δηλαδή, η ποιότητα ζωής σταθμισμένη ως προς τα έτη. Μετριέται από το 0 έως το 1 ή από το 1 έως το 100, όπου το 0 και το 1 αντίστοιχα, είναι το χειρότερο δυνατό και το 1 και το 100 πάλι αντίστοιχα είναι το καλύτερο δυνατό. Αν ένας ασθενής νοσεί από καρκίνο του παχέος εντέρου και έχει QALY 0,75 , αυτό σημαίνει ότι ένας χρόνος αυτού του ασθενούς είναι ισοδύναμος με 0,75 του έτους με απόλυτη υγεία. Εάν ο ασθενής βελτιώνεται σε 90% μετά την θεραπεία, τότε 1 έτος ζωή μετά τη θεραπεία είναι ισοδύναμο με 0,9 χρόνια της ζωής σε τέλεια υγεία, και το όφελος της θεραπείας είναι 0,15 χρόνια ζωής. Το μεγάλο μειονέκτημα αυτής της μεθόδου είναι η ύπαρξη υποκειμενικότητας η οποία αυξάνει την πιθανότητα σφάλματος. Στηρίζεται στην εκτίμηση του ίδιου του ασθενούς και αυτό μεγιστοποιεί την υποκειμενικότητα.(29)

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5**

### **ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΕΡΕΥΝΑΣ ΚΑΙ ΥΛΙΚΟ**

#### **Κεφάλαιο 5 : Μεθοδολογία**

5.1 Εισαγωγή

5.2 Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού

5.3 Ανακεφαλαίωση

## 5.1 Εισαγωγή

Η παρούσα διατριβή είναι μια κριτική βιβλιογραφική ανασκόπηση της κλινικής και οικονομικής αποτελεσματικότητας των εφαρμογών της γενετικής ιατρικής στη διάγνωση, παρακολούθηση και θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου .

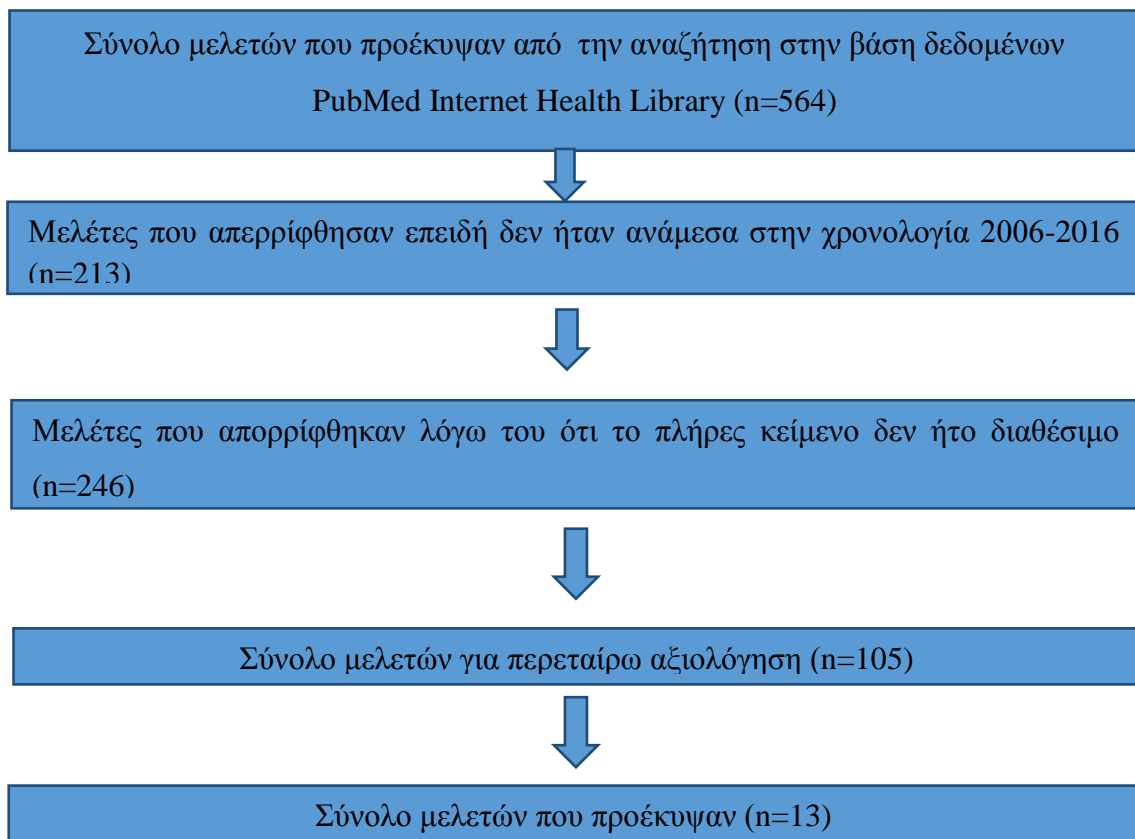
Για την αναζήτηση της σχετικής βιβλιογραφίας, χρησιμοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων, Pub med , NCBI και Cochrane Library, καθώς και επιστημονικά βιβλία και επιστημονικά περιοδικά . Αναζητήθηκαν διεθνείς δημοσιευμένες έρευνες που ήταν γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα, η έρευνα κάλυψε την χρονική περίοδο 2006 έως 2016 χρησιμοποιώντας τους ακόλουθους όρους αναζήτησης “colon cancer”, “colon cancer biomarkers”, “blood-based biomarkers”, “genetic testing for colorectal cancer”, “cost-effectiveness of biomarkers”, “genomic evaluation”, “pharmacogenetics and pharmacogenomics of colorectal cancer”, “personalized medicine for colorectal cancer”, “valuing the genetic testing” και “HNPCC” . Χρησιμοποιήθηκαν λέξεις-κλειδιά (Mesh terms) και τηρήθηκε αναλυτικός αλγόριθμος αναζήτησης. Τέλος για να αυξηθεί το αποτέλεσμα της αναζήτησης και ο αριθμός των προς αξιολόγηση μελετών, χρησιμοποιήθηκαν συνώνυμες φράσεις ή και συνδυασμός λέξεων με την χρήση των όρων "AND", "OR". Για την ελληνική βιβλιογραφία, χρησιμοποιήθηκαν οι αντίστοιχες ελληνικές λέξεις: βιοδείκτες, καρκίνος του παχέος εντέρου, φαρμακογενετική του καρκίνου του παχέος εντέρου, κόστος του καρκίνου του παχέος εντέρου, οικονομική αξιολόγηση, γενετικοί δείκτες καρκίνου του παχέος εντέρου. Επιπλέον συλλέχθηκαν ερευνητικές μελέτες, επιστημονικά άρθρα και άρθρα από εγκεκριμένους ιατρικούς οργανισμούς όπως ο ΠΟΥ και ο ΟΟΣΑ.



## 5.2 Κριτήρια εισαγωγής-αποκλεισμού

Συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες αξιολόγησης γενετικών και μοριακών εφαρμογών για την διάγνωση, την παρακολούθηση και τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου και επιπλέον μελέτες που προήλθαν από παραπομπές των επιλεγμένων μελετών και είχαν σχέση με τις εν λόγω λέξεις - κλειδιά.

Από την αναζήτηση στην βάση δεδομένων PubMed, βρεθήκαν συνολικά 564 μελέτες, άρθρα, περιλήψεις κύριο κριτήριο της πρώτης διαλογής ερευνών ήταν η εισαγωγή του χρονολογικού πλαισίου, τέθηκε το χρονολογικό πλαίσιο των δέκα ετών με σκοπό την εξασφάλιση όσο το δυνατόν πιο έγκυρων και πρόσφατων δεδομένων και έτσι προέκυψαν 351, δεύτερο κριτήριο διαλογής ήτο η πρόσβαση σε πλήρη άρθρα και μελέτες όπου και προέκυψαν 105. Μέτα την πρώτη αξιολόγηση των 105 άρθρων μελετών και ερευνών απερρίφθησαν 92 έρευνες, οι οποίες δεν ήταν έγκυρες ή δεν παρουσιάζονταν σχετικές με την εργασία στο τελικό στάδιο χρησιμοποιήθηκαν μόνο 13 πρωτογενείς μελέτες που εκπονήθηκαν στο συγκεκριμένο θέμα για την καταγραφή και την ανάλυση τους .



Διάγραμμα 5.1 Διάγραμμα ροής για την μεθοδολογία που έχει χρησιμοποιηθεί για την τελική επιλογή των επιστημονικών δημοσιεύσεων.

### 5.3 Ανακεφαλαίωση

Η βιβλιογραφία η οποία αναζητήθηκε και καταγράφηκε για την συγγραφή της εργασίας, έχει ως σημείο αναφοράς τις σύγχρονες εξελίξεις της γενετικής στην διάγνωση και αντιμετώπιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα άρθρα τα οποία χρησιμοποιήθηκαν στα πλαίσια της διατριβής αποτελούν πρωτογενείς μελέτες αλλά και ανασκοπήσεις με πολλές βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με τις εφαρμογές της γενετικής ιατρικής και της αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας αυτών έτσι ώστε να είναι δυνατή η κλινική εφαρμογή.

Η αξιολόγηση γίνεται σε τέσσερα επίπεδα τα οποία είναι : η διάγνωση, η απεικόνιση, η θεραπεία και ο μαζικός έλεγχος (screening). Η κατηγοριοποίηση των εφαρμογών ανά στάδιο είναι ιδιαίτερα σημαντική καθώς επηρεάζει τα αποτελέσματα της αξιολόγησης. Δεν είναι ορθή επιστημονικά η αξιολόγηση και σύγκριση ενός δείκτη ο οποίος χρησιμοποιείται σε επίπεδο διάγνωσης με έναν δείκτη ο οποίος χρησιμοποιείται σε επίπεδο φαρμακογονοδιωματικής για την εξατομίκευση της θεραπείας. Είναι διαφορετική η φύση και η χρησιμοποίηση των δύο δεικτών και ως εκ τούτου η αναφορά τους και η αξιολόγησή τους γίνεται σε διαφορετική βάση. Έτσι χρησιμοποιήθηκε η προαναφερθείσα κατηγοριοποίηση. Επιπροσθέτως, σε κάθε κατηγορία από της τέσσερις η αξιολόγηση και η σύγκριση γίνεται με σημείο αναφοράς κλασσικές μεθόδους της ιατρικής όπως είναι για παράδειγμα η κολονοσκόπηση ή η χρησιμοποίηση ενός συγκεκριμένου φαρμάκου το οποίο όμως μέχρι σήμερα δίνεται μαζικά και αδιάκριτα σε όλα τα περιστατικά με καρκίνο του παχέος εντέρου. Κατόπιν επεξηγήσεως της θεωρίας των σύνθετων τρόπων αξιολόγησης των σύγχρονων εφαρμογών της γενετικής ιατρικής, γίνεται αναφορά των δεικτών καθώς και παράδειγμα αξιολόγησης και λήψης απόφασης σχετικά με την εφαρμογή ή όχι μιας νέας μεθόδου διάγνωσης ή θεραπείας, η οποία θα στηρίζεται σε κάποιον γενετικό δείκτη. Οι δείκτες ανάλογα το κλινικό στάδιο στο οποίο εφαρμόζονται, αξιολογούνται ως προς την κλινικά οφέλη και ως προς τα οικονομικά οφέλη. Στην παρούσα εργασία δεν είναι δυνατή η ανάλυση και η αξιολόγηση όλων των γενετικών δεικτών, αλλά η παρουσίαση των εργαλείων αξιολόγησης και η ανάλυση συγκεκριμένων παραδειγμάτων γενετικών δεικτών έτσι ώστε να γίνει κατανοητός ο τρόπος αξιολόγησης και η σημασία αυτής της διαδικασίας.

Επιπροσθέτως, επειδή σε κάποιες περιπτώσεις η διεθνής βιβλιογραφία δεν είναι επαρκής σχετικά με την αξιολόγηση της εφαρμογής των γενετικών δεικτών στον καρκίνο του παχέος εντέρου, χρησιμοποιήθηκαν παραδείγματα από έτερα ογκολογικά περιστατικά όπως είναι ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο καρκίνος του μαστού και ο καρκίνος του οισοφάγου. Τα μεγαλύτερα προβλήματα που αντιμετωπίστηκαν κατά τη διαδικασία της βιβλιογραφικής ανασκόπησης είναι η έλλειψη επαρκών αναφορών και μελετών λόγω του γεγονότος ότι μελετάμε πολύ σύγχρονες τεχνολογίες οι οποίες επικαιροποιούνται καθημερινώς, και επειδή δεν υπάρχουν αρκετές επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες να αποδεικνύουν επαρκώς την κλινική χρησιμότητα. Οι μελέτες οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την συγγραφή προέρχονται από ερευνητικά ιδρύματα των Η.Π.Α. και της Δυτικής Ευρώπης, οι οποίες έχουν γίνει σε μεγάλους πληθυσμούς έτσι ώστε να εξάγονται σαφή και τεκμηριωμένα αποτελέσματα. Τα οικονομικά στοιχεία της μέλετης προέρχονται επίσης από μελέτες ιδρυμάτων στις Η.Π.Α. και την Δυτική Ευρώπη όπου υπάρχει καταγραφή και πλήρης κοστολόγηση των διαδικασιών. Έτσι η καταγραφή αποτελεσμάτων και η σύγκριση αυτών είναι εφικτή από την στιγμή που γίνεται με συγκεκριμένα στοιχεία. Τέτοιες μελέτες δεν είναι δυνατόν να διεξαχθούν σε κράτη όπου υπάρχει μεν η εφαρμογή σύγχρονων μοριακών τεχνικών, αλλά δεν υπάρχει η κοστολόγηση αυτών.

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6**  
**ΚΛΙΝΙΚΗ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ**  
**ΓΕΝΕΤΙΚΗΣ ΣΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ**  
**ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ: ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΠΟ ΤΗ**  
**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΕΡΕΥΝΑ**

**Κεφάλαιο 6 : Κλινική και Οικονομική Αξιολόγηση της Μοριακής Γενετικής στη Διάγνωση και τη Θεραπεία του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου : Ευρήματα από τη Βιβλιογραφία**

6.1 Εισαγωγή

6.2 Παράδειγμα εφαρμογής της αξιολόγησης κόστους αποτελεσματικότητας στη γενετική ιατρική

6.3 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για τον έλεγχο ενός πληθυσμού

6.4 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για τη διάγνωση του καρκίνου

6.5 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την παρακολούθηση ογκολογικών περιστατικών

6.6 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την βελτιστοποίηση της θεραπείας ογκολογικών περιστατικών

6.7 Ανακεφαλαίωση

## 6.1 Εισαγωγή

Στο παρόν κεφάλαιο θα αναλυθεί ο τρόπος αξιολόγησης νέων τεχνολογιών της μοριακής γενετικής έτσι ώστε να είναι δυνατή η εφαρμογή τους στην διάγνωση και την θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Πέρα από την ανακάλυψη νέων μεθόδων και γενικότερα δεδομένων στο χώρο της υγείας, είναι σημαντικό να αξιολογείται η χρησιμότητά τους με την χρησιμοποίηση εργαλείων των οικονομικών της υγείας, έτσι ώστε το όφελος που προσφέρουν στους επιστήμονες υγείας και τους ασθενείς να είναι και οικονομικά οφέλιμο. Έχει ιδιαίτερη σημασία η οικονομική προσέγγιση στον χώρο της υγείας καθώς είναι ένας χώρος που απορροφά τεράστια ποσά από τον κρατικό προϋπολογισμό και γενικότερα από τους πολίτες. Έτσι, είναι αναγκαία η σωστή διαχείριση αυτών των χρημάτων για την καλύτερη παροχή ιατροφαρμακευτικής μέριμνας σε όσο το δυνατόν περισσότερους πολίτες, αν όχι σε όλους. Πολλές φορές, το κόστος μίας τεχνολογίας είναι τόσο υψηλό που η εφαρμογή της μπορεί να είναι ζημιογόνα για το κοινωνικό σύνολο, καθώς να μην μπορεί να βελτιώνει πολύ λίγο την ποιότητα ζωής ενός ανθρώπου, αλλά το ποσό που δαπανάται να στερείται από την περίθαλψη πολύ περισσότερων ασθενών. Επίσης, η καινοτομία δεν συνεπάγεται πάντα καλύτερη αποτελεσματικότητα στη διάγνωση και την θεραπεία, παρά μόνο μια διαφορετική προσέγγιση σε ένα θέμα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα κλασικής μεθόδου η οποία χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα και είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική, είναι το Τεστ- Παπανικολάου.

Το κόστος μιας νέας τεχνολογίας μπορεί να είναι ιδιαίτερα αυξημένο λόγω του ανταγωνιστικού περιβάλλοντος και της διαρκούς απορρόφησης χρημάτων στο πεδίο της ιατρικής έρευνας, τα οποία πρέπει να αποσβεστούν από τους επενδυτές. Βέβαια, υψηλό κόστος δεν σημαίνει υψηλή αποτελεσματικότητα, γι' αυτό οι οικονομολόγοι της υγείας έχουν αναπτύξει σύγχρονες μεθόδους και δείκτες αξιολόγησης κόστους-αποτελεσματικότητας και όχι μόνο, για νέα φάρμακα, μεθόδους και γενικότερα ιατρικές εφαρμογές. Στην συνέχεια θα αναλυθούν τέτοι δείκτες για την αξιολόγηση των γενετικών δεικτών στον τομέα της διάγνωσης, της θεραπείας και της φαρμακογονιδιοματικής για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

## 6.2 Παράδειγμα εφαρμογής της αξιολόγησης κόστους-αποτελεσματικότητας στην γενετική ιατρική

Υπάρχουν τέσσερα κύρια στοιχεία που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για την οικονομική αξιολόγηση στη γονιδιωματική ιατρική και τεχνολογία για την υγεία, τα έξοδα ανάλυσης, η μέθοδος ανάλυσης, το αποτέλεσμα της ανάλυσης, και η αποτελεσματικότητα της ανάλυσης. Οι πληροφορίες για το κόστος στην γενετική ιατρική είναι πιο συγκεχυμένες σε σχέση με την κλασσική ιατρική. Ποιο συγκεκριμένα, δεν γνωρίζουμε ποια κόστη πρέπει να συνυπολογίσουμε, πότε πρέπει να συλλεχθούν-καταγραφούν και τέλος, ποια είναι η τιμολόγηση με βάση τα εργαστήρια και με βάση έναν πάροχο υγείας. Στο τομέα της γενετικής, είναι δύσκολο να τυποποιηθούν οι διαδικασίες και έτσι τα πρωτόκολλα ποικίλουν για την ίδια διαδικασία και ως εκ τούτου δεν είναι εύκολο να υπολογίσουμε το ακριβές κόστος, καθώς διαφορετικές διαδικασίες οδηγούν στο ίδιο αποτέλεσμα. Επίσης, ένα άλλο ζήτημα είναι η ισχύς των αποτελεσμάτων ενός γονιδιακού τεστ, το οποίο έχει ορίζοντα το χρόνο ζωής του εξεταζόμενου. Στις γενετικές εξετάσεις υπάρχουν άμεσες και έμμεσες δαπάνες. Τα άμεσα κόστη είναι τα εξής :

- Η συλλογή του δείγματος (αίμα, σάλιο, στοματικά επιχρίσματα, κλπ)
- Η απομόνωση των νουκλεϊκών οξέων
- Γενετικός έλεγχος, συμπεριλαμβανομένης της ενίσχυσης και καθαρισμός
- Φύση των γονιδιακής μετάλλαξης (σωματική ή γαμετική)
- Ανάλυση των δεδομένων, συμπεριλαμβανομένης της αποθήκευσης δεδομένων και ανάλυση με τη χρήση λύσεων πληροφορικής
- Συχνότητα της ανάλυσης των δεδομένων (βάσει των νέων ευρυμάτων της έρευνας)
- Διαπίστευση, ποιοτικός έλεγχος των πλατφορμών και αναλύσεις γενετικού ελέγχου
- Η γενετική συμβουλευτική
- Ενέργειες μετά τις δοκιμές (συμπεριλαμβανομένων των επιλογών θεραπείας, παρακολούθηση δοκιμών, κ.λπ.)
- Εκπαίδευση του προσωπικού, επαγγελματίες υγείας
- Απόκτηση και συντήρηση των υποδομών

Τα έμμεσα κόστη είναι τα εξής :

- Η απώλεια της παραγωγικότητας του εξεταζόμενου
- Τα κόστη της οικογένειας (μετακίνηση, διαμονή κτλ)

Ένα άλλο σημαντικό στοιχείο κόστους περιλαμβάνει την αντίδραση στο φάρμακο ή / και την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου. Δεν υπάρχουν επαρκείς οικονομικές αξιολογήσεις για την γενετική ιατρική σε αντίθεση με την κλασσική ιατρική, καθώς η γενετική ιατρική μας προσφέρει δεδομένα τα οποία έχουν μακροπρόθεσμες επιπτώσεις. Η αλληλούχηση του γονιδιώματος ενός ασυμπτωματικού εξεταζόμενου η οποία μας δίνει την πληροφόρηση ύπαρξης αλληλομόρφου (α-συνουκλείνης) υπεύθυνου για την προδιάθεση στη νόσο Parkinson, αυξάνει μακροπρόθεσμα το κόστος και τις συνέπειες για τον ασθενή. Οι κλασσικές μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης αποτυγχάνουν σε αυτή την περίπτωση.

Επίσης, η χρονική στιγμή της μελέτης οικονομικής αξιολόγησης μπορεί να είναι εξίσου σημαντική παράμετρος γιατί το κόστος των γενετικών δοκιμών μειώνεται με ταχύ ρυθμό, λαμβάνοντας υπόψη ότι η ειδικότητα και την ακρίβεια τους αυξάνεται σταθερά.

Διαρκώς, νέες τεχνολογίες οι οποίες χρησιμοποιούνται μόνο ερευνητικά, ενσωματώνονται στην καθημερινή κλινική πράξη. Σε πολλές περιπτώσεις, ο συνδιασμός μιας μοριακής εφαρμογής με μία εφαρμογή κλασσικής ιατρικής μπορεί να είναι οικονομικά αποδοτικότερη, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση ταυτοποίησης ασθενών με σύνδρομο Lynch μεταξύ ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου.

Είναι σημαντικό να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα των γενετικών τεστ προδιάθεσης σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να μας οδηγήσουν σε ευρήματα που δεν έχουν κλινική χρησιμότητα και μπορούν να επιβαρύνουν ακόμα περισσότερο την υγεία του ατόμου. Για παράδειγμα, αν βρεθεί προδιάθεση για κάποιο νόσημα για το οποίο δεν υπάρχουν επαρκείς θεραπευτικές μέθοδοι ή μέθοδοι πρόληψης, τότε μπορεί το άγχος και η φοβία να αυξηθούν στον εξεταζόμενο και την οικογένειά του.

Οι συστάσεις από το NICE ( Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας στην Μ.Βρετανία) επηρεάζοντα σημαντικά από τα αποτελέσματα των αξιολογήσεων κόστους-αποτελεσματικότητας. Το NICE θεωρεί γενικά αποδεκτές νέες τεχνολογίες οι οποίες προσφέρουν βελτιωμένα αποτελέσματα με κόστος μικρότερο από GB £ 20,00-30,000



ανά QALY (ή περίπου \$ 33,000-50,000). Το 2006, το NICE δεν εγκρίνει τη χρήση των δύο στοχευμένων θεραπειών, μπεβασιζουμάμπη και cetuximab, για τον καρκίνο του παχέος εντέρου(αν και σε ορισμένους ασθενείς σε προχωρημένο στάδιο μπορεί να επιτευχθεί η επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής), δεδομένου ότι το μέσο κόστος ανά QALY ήταν υψηλότερο από το όριο των £ 30.000. Ακόμα, κατά το ίδιο έτος το NICE ενέκρινε τη χρήση του imatinib για τη στόχευση συγκεκριμένων τύπων λευχαιμίας και όγκων του γαστρεντερικού, με κόστος £ 35.000 ανά QALY, υποδεικνύοντας μια πιθανή θέση για στοχευμένες θεραπείες και βιοδείκτες. Το NICE επανεξετάζει επί του παρόντος τη χρήση του bevacizumab και cetuximab για χρήση σε μεταστατικό καρκίνο.

<b>Χρήση Βιοδεικτών</b>	<b>Κλινική χρησιμότητα</b>	<b>Οικονομικά οφέλη</b>
<b>Screening</b>	Έγκαιρη διάγνωση και πρόγνωση καρκίνου σε ασυμπτωματικούς ασθενείς.	Πιθανή εξοικονόμηση πόρων αν η θεραπεία της έγκαιρης διάγνωσης κοστίζει λιγότερο από την θεραπεία σε πιο προχωρημένο στάδιο.
<b>Διάγνωση</b>	Ακριβής και γρήγορη ταυτοποίηση της παρουσίας του όγκου.	Πιθανή εξοικονόμηση από την βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης.
<b>Απεικόνιση</b>	Προσδιορισμός της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και εντοπισμός πιθανής υποτροπής ή επανεμφάνισης.	Πιθανή εξοικονόμηση από την βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης και τον έγκαιρο σχεδιασμό εναλλακτικής θεραπείας.
<b>Θεραπεία</b>	Πρόβλεψη αποτελεσμάτων θεραπείας και καθορισμός της επιθετικότητας του καρκίνου.	Η δυνητική εξοικονόμηση από τη βελτιστοποίηση της θεραπευτικής προσέγγισης και την ελαχιστοποίηση του κόστους των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Πίνακας 6.1 : Απεικόνιση των κλινικών και οικονομικών οφέλων που προκύπτουν από την χρήση βιοδεικτών στην διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου.

### **6.3 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για τον έλεγχο ενός πληθυσμού για καρκίνο.**

Ο έλεγχος έχει τη δυνατότητα να εξοικονομήσει πόρους μέσω του έγκαιρου εντοπισμού και της διαχείρισης της νόσου, υπάρχουν περιπτώσεις όπου το κόστος της διαλογής ενός μεγάλου πληθυσμού είναι μεγαλύτερο από το κόστος θεραπείας μιας μερίδας ασθενών της ομάδας με την ασθένεια. Υπάρχει επίσης έλλειψη ευρείας συναίνεσης σχετικά με τα οικονομικά του μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου σε ασυμπτωματικά άτομα. Μια συστηματική ανασκόπηση, που διενεργήθηκε από τους Cohen et al., ανέλυσε το περιεχόμενο της TuftsNew Αγγλία Ιατρικό Κέντρο Ανάλυσης Κόστους-αποτελεσματικότητας, τη συλλογή δημοσιευμένων μελετών (έως το 2005), που αναφέρεται στη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας της προληπτικής φροντίδας (279 μελέτες για προληπτική φροντίδα και 1221 μελέτες σχετικά με τη θεραπεία). Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι οι αναλογίες κόστους-αποτελεσματικότητας (κόστος ανά QALY) ήταν εκπληκτικά όμοια μεταξύ πρόληψης και θεραπείας, και ότι αυτές οι ομοιότητες γενικά παρέμεναν σταθερές σε όλο το εύρος της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας. Η έρευνα διαπίστωσε ότι «οι ευκαιρίες για αποδοτικές επενδύσεις σε προγράμματα υγειονομικής περίθαλψης είναι περίπου ίσες για την πρόληψη και τη θεραπεία». Υπάρχουν διάφοροι άλλοι σημαντικοί παράγοντες που επηρεάζουν την οικονομική αξία του προσυμπτωματικού ελέγχου. Πρώτον, η ευαισθησία και η ειδικότητα του βιοδείκτη επηρεάζονται άμεσα από τον αριθμό των λανθασμένων θετικών και λανθασμένων αρνητικών που προκύπτουν από τον έλεγχο. Ακατάλληλες δευτεροβάθμιες δοκιμές και άλλες δαπάνες που απορρέουν από ψευδώς θετικές απαντήσεις, μπορεί να είναι πολύ δαπανηρές σε επίπεδο πληθυσμού. Δεύτερον, η οικονομική αξία του ελέγχου εξαρτάται από τον επιπολασμό της νόσου στον πληθυσμό-στόχο. Ο επιπολασμός της νόσου θα επηρεάσει επίσης την προγνωστική αξία (θετικές και αρνητικές) του τεστ. Σε γενικές γραμμές, πιο πολλά ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προκύπτουν εάν η νόσος είναι σχετικά συχνή, και περισσότερα ψευδώς θετικά προκύπτουν, εάν η ασθένεια είναι σχετικά σπάνια. Τρίτον, και ενδεχομένως το σημαντικότερο, είναι η κλινική χρησιμότητα της δοκιμής. Εάν τα αποτελέσματα της δοκιμής δεν μεταβάλλουν την πρακτική θεραπεία ή μπορούν να οδηγήσουν σε βελτίωση των αποτελεσμάτων των ασθενών, τότε οι δείκτες δεν μπορούν να θεωρηθούν οικονομικώς αποδοτικοί. Τέλος, το μέσο κόστος ανά προβολή είναι πολύ σημαντικό

στο επίπεδο του πληθυσμού. Μέθοδοι ελέγχου που είναι φθηνοί μεμονωμένα, μαζικά μπορεί να είναι πολύ ακριβοί, όταν συγκεντρώνονται σε έναν ολόκληρο υποπληθυσμό (π.χ., οι γυναίκες ηλικίας  $\geq 50$ ). Έτσι, το συγκριτικά χαμηλό κόστος των βιολογικών δεικτών (σε σύγκριση, για παράδειγμα με τις κολonosκοπήσεις ή τις μαστογραφίες) έχει τη δυνατότητα να μειώσει τα συνολικά έξοδα διαλογής, τα οποία μπορεί με τη σειρά του να αλλάξει τις οικονομικές ιδιότητες των προβολών που στο παρελθόν έχουν στηριχθεί σε πιο δαπανηρές διαγνωστικές προσεγγίσεις.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα βιοδεικτών που χρησιμοποιούνται συνήθως για τη διαλογή μεγάλων πληθυσμών είναι το τραχηλικό επίχρισμα στο τεστ Παπανικολάου. Μελέτες της σχέσης κόστους-αποτελεσματικότητας του προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έχουν φθάσει σε διαφορετικά συμπεράσματα, με την πλειονότητα των μελετών που δείχνουν ότι το τεστ Παπανικολάου οδηγεί σε χαμηλότερη θνησιμότητα και είναι πιο οικονομικώς αποδοτική από ό, τι εναλλακτικοί τρόποι ελέγχου. Το συνολικό κόστος ανά χρήση ενός τεστ Παπανικολάου είναι σχετικά χαμηλό (\$ 56), καθώς και η μείωση 74% στα ποσοστά θανάτου για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας μεταξύ 1955 και 1992 οφείλεται στην εισαγωγή του τεστ Παπανικολάου σε μεγάλο βαθμό. Ωστόσο, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του τεστ Παπανικολάου δεν είναι απολύτως σαφής, κυρίως λόγω της σημαντικής διακύμανσης του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας, ενώ η διαλογή των γυναικών ηλικίας 60 ετών ή μεγαλύτερης συνδέεται με σχετικά χαμηλό κόστος ανά έτος ζωής που αποκτήθηκε (\$ 11.000 ). Ο ετήσιος έλεγχος των νεότερων γυναικών (π.χ., αρχίζοντας από την ηλικία των 20 ετών) έχει αποδειχθεί ότι κοστίζει όσο 1,5 \$ εκατομμύρια ανά έτος ζωής που έχει αποκτηθεί. Επιπλέον, η σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας του τεστ Παπανικολάου έχει αποδειχθεί επίσης να εξαρτάται από το πόσο συχνά γίνεται η δοκιμή και τα διαστήματα μεταξύ διαδοχικών δοκιμών.

#### 6.4 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την διάγνωση του καρκίνου

Η χρήση βιοδεικτών με μεγαλύτερη ευαισθησία και ειδικότητα από τις συνηθισμένες διαγνωστικές μεθόδους, έχει προοπτικές όσον αφορά την εξοικονόμηση σπάνιων πόρων μέσω της βελτιστοποίησης της θεραπευτικής προσέγγισης και του χρόνου θεραπείας. Ωστόσο, δεν έχουν βρεθεί συστηματικές ανασκοπήσεις που να επικεντρώνονται στην οικονομική διάσταση αυτού του στοιχείου.

Μια πρόσφατη μελέτη κόστους αποτελεσματικότητας μιας διάγνωσης βασισμένης σε βιοδείκτες, του αλγορίθμου για τον κίνδυνο κακοήθειας των ωοθηκών (ROMA), παρουσιάζει ένα παράδειγμα της δυνατότητας των καρκινικών βιοδεικτών να κατευθύνουν ασθενείς σε κατάλληλους ειδικούς και χώρους θεραπείας (Schneider Je, Derpiest PD, Udeh B, Gillis K, Unpublished Data). Οι συγγραφείς δοκίμασαν τον CEA με ROMA έναντι του CA125 χρησιμοποιώντας έναν συνδυασμό δεδομένων από συνεχιζόμενες HE4 δοκιμές και δημοσιευμένη βιβλιογραφία. Η στρατηγική ROMA ήταν λιγότερο δαπανηρή και συσχετίστηκε με ελαφρώς καλύτερα αποτελέσματα. Μεταξύ προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η στρατηγική αυτή συνδέθηκε με σταδιακή εξοικονόμηση του ύψους των \$696 κι ένα μικρό κέρδος χρόνων ζωής της τάξης των 0,12. Η σταδιακή εξοικονόμηση της στρατηγικής ROMA μεταξύ μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών είναι μεγαλύτερη κατά περίπου 50%, με αποτέλεσμα σταδιακή εξοικονόμηση κόστους \$935 κι ενός μικρού κέρδους 0,08 χρόνων ζωής. Με βάση τον πληθυσμό των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών που εμφανίζουν κάποιον πυελικό όγκο, περίπου \$187 εκατομμύρια θα μπορούσαν να είχαν εξοικονομηθεί αν βασιζόμασταν αποκλειστικά στο τεστ της στρατηγικής ROMA. Παρόλο που η διαφορά του σταδιακού κόστους είναι σχετικά μικρή ( \$696 και \$935 για προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες), τα συνολικά κόστη θα ήταν σημαντικά αν υπολογίζονταν για τον ακόμα μεγαλύτερο πληθυσμό των γυναικών με όγκους των ωοθηκών. Η πρωταρχική πηγή εξοικονόμησης είναι η επιστράτευση «με βέλτιστης» θεραπείας η οποία είναι πιθανότερο να οδηγήσει σε επιπλέον διαδικασίες και υπηρεσίες και συνδέεται με ελαφρώς μικρότερο κέρδος χρόνων ζωής.

Ομοίως, η ικανότητα των βιοδεικτών όσον αφορά τη διερεύνηση διαγνώσεων και την απεικόνιση παρουσιάζεται και για το αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Οι Rubenstein et al. πραγματοποίησαν ένα βιβλιογραφικό μοντέλο Markov κόστους – αποτελεσματικότητας για 50 ετών άνδρες με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, με

απεικόνιση μέχρι οι ασθενείς να φτάσουν τα 80 έτη. Στρατηγικές παρακολούθησης εξετάστηκαν και συγκρίθηκαν μεταξύ τους με σκοπό τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητάς τους ως εργαλεία προσδιορισμού οισοφαγικών αδενοκαρκινωμάτων: μόνο παρακολούθηση, τρέχουσα εξέταση (παρακολούθηση καθοδηγούμενη από δυσπλασία), παρακολούθηση ανά 3 μήνες για ασθενείς με θετικό βιοδείκτη (παρακολούθηση καθοδηγούμενη από βιοδείκτη) και επείγουσα οισοφαγεκτομή για θετικό βιοδείκτη (οισοφαγεκτομή καθοδηγούμενη από βιοδείκτη). Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η παρακολούθηση με τη μέθοδο οισοφαγεκτομής καθοδηγούμενης από βιοδείκτη θα ήταν περισσότερο αποτελεσματική και λιγότερο δαπανηρή από την τρέχουσα πρακτική στις ΗΠΑ (παρακολούθηση καθοδηγούμενη από δυσπλασία) με μέσο κόστος ανά ασθενή \$104 μόνο για παρατήρηση, \$2444 με παρακολούθηση καθοδηγούμενη από δυσπλασία, \$2356 με παρακολούθηση καθοδηγούμενη από βιοδείκτη και \$2291 με οισοφαγεκτομή καθοδηγούμενη από βιοδείκτη. Η παρακολούθηση καθοδηγούμενη από βιοδείκτη βρέθηκε ότι είναι περισσότερο αποτελεσματική σε σχέση με το κόστος σε σύγκριση με την παρακολούθηση καθοδηγούμενη από δυσπλασία υπό την προϋπόθεση ότι το κόστος του βιοδείκτη είναι \$100 ανά μονάδα, με ευαισθησία και ειδικότητα τουλάχιστον 80%. Ομοίως με τα οικονομικά για τους βιοδείκτες που αναφέρθηκαν όσον αφορά την απεικόνιση, η cost-effectiveness των βιοδεικτών στη διάγνωση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ευαισθησία και ειδικότητα του τεστ, τα οποία μπορούν να αξιολογηθούν μόνο με δοκιμές σε μεγαλύτερους πληθυσμούς. Επιπλέον, στοιχεία από έρευνα του πληρωτή αποκαλύπτουν ότι το κόστος του τεστ δεν είναι τόσο σημαντικό όσο η επίδραση του τεστ σε μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στον τομέα της υγείας. Έτσι, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι η εφαρμογή των βιοδεικτών στην πραγματικότητα απαιτεί πολλές μελέτες παρατήρησης οι οποίες μπορούν να συνδέσουν το αποτέλεσμα του βιοδείκτη με ένα πιο μακροπρόθεσμο αποτέλεσμα στον τομέα της υγείας, και είναι ικανοί να παρουσιάσουν όφελος κόστους.

## 6.5 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την παρακολούθηση ογκολογικών περιστατικών

Η παρακολούθηση αναφέρεται στην παρακολούθηση των επιδράσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας και την επιτήρηση των ασθενών κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία. Η οικονομική αξία της παρακολούθησης περιλαμβάνει τις επιδράσεις για κάθε χρήση βιοδείκτη που έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία. Η παρακολούθηση έχει προοπτικές για εξοικονόμηση πηγών εάν τα κόστη των παρενεργειών ή η ανεπάρκεια της θεραπείας ελαχιστοποιηθούν μέσω έγκαιρης πρόληψης και κατάλληλης παρακολούθησης. Ωστόσο, δεν έχουν βρεθεί συστηματικές ανασκοπήσεις για τη σχέση κόστους – αποτελεσματικότητας της παρακολούθησης. Οι Beachy και Repasky τονίζουν ότι ανιχνεύσιμοι και εύκολα προσβάσιμοι βιοδείκτες θανάτου καρκινικών κυττάρων, είναι απαραίτητοι για την αξιολόγηση της έγκαιρης θεραπευτικής αποτελεσματικότητας όσον αφορά την ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία, γεγονός το οποίο μπορεί να καθορίσει αποφάσεις σχετικά με τη συνέχιση μιας δεδομένης θεραπευτικής στρατηγικής. Αυτή τη στιγμή, τεστ που βασίζονται στην εικόνα όπως οι απεικονίσεις CT και MRI χρησιμοποιούνται για την οπτικοποίηση των μεταβολών στο μέγεθος και τα χαρακτηριστικά του όγκου. Ωστόσο, το υψηλό κόστος της υπολογιστικής τομογραφίας/MRI απεικόνισης έχει ως αποτέλεσμα σχετικά μεγάλα διαστήματα μεταξύ των απεικονίσεων. Βιοδείκτες όπως ο CEA και PSA χρησιμοποιούνται ευρέως για την παρακολούθηση της κατάστασης του όγκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μεταξύ των απεικονιστικών αξιολογήσεων. Όμως, τα επίπεδα αυτών των πρωτεϊνών δεν συσχετίζονται πάντα με την πραγματική απόκριση του όγκου. Εργαστηριακές μελέτες έχουν δείξει ότι τα καρκινικά κύτταρα που υφίστανται απόπτωση μπορούν να απελευθερώσουν κυτταρικά συστατικά σε καλλιέργεια κυττάρων όπως το κυτόχρωμα c, νουκλεοσώματα, διασπασμένη κυτοκερατίνη-18 και E-cadherin. Μελέτες έχουν διαπιστώσει ότι αυτά και άλλα μακρομόρια μπορούν να βρεθούν στην κυκλοφορία του αίματος κατά τη διάρκεια καρκινικής θεραπείας, παρέχοντας έτσι μια πιθανή πηγή κλινικών δεικτών για παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Επιστρέφοντας στο παράδειγμα του καρκίνου των ωοθηκών, οι Helleman et al διερεύνησαν βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου κατά τη διάρκεια και μετά τη χημειοθεραπεία. Η φασματομετρία μάζας SELDI TOF χρησιμοποιήθηκε για τη δημιουργία πρωτεϊνικών προφίλ των ασθενών με

καρκίνο των ωοθηκών πριν τη χημειοθεραπεία ή κατά την εξέλιξη, και συγκρίθηκαν με τα προφίλ υγιών ατόμων. Επιπλέον, προφίλ ασθενών με καρκίνο ωοθηκών μετά τη χημειοθεραπεία συγκρίθηκαν με αυτά των ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών κατά την εξέλιξη. Βρέθηκαν οχτώ πρώιμοι βιοδείκτες (ευαισθησία: 94% και ειδικότητα: 97%,  $p < 0,0001$ ) και επτά βιοδείκτες για την εξέλιξη του όγκου (ευαισθησία: 91% και ειδικότητα: 97%,  $p < 0,0001$ ). Επιπλέον, οι συγγραφείς ανακάλυψαν οχτώ πιθανούς βιοδείκτες για την παρακολούθηση της εξέλιξης (ευαισθησία: 97% και ειδικότητα: 83%,  $p < 0,0008$ ), από τους οποίους ο ένας των 11,7 kD, αναγνωρίστηκε περαιτέρω ως αμυλοειδές A1. Μια ανεξάρτητη αξιολόγηση έδειξε αυξημένη έκφραση αμυλοειδούς A1 στην υποτροπή σε τέσσερις από τους επτά ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών που εξετάστηκαν. Συνδυασμός των οχτώ βιοδεικτών με CA125 είχε ως αποτέλεσμα αύξηση της ευαισθησίας (91-100%). Αυτή η μελέτη προτείνει έναν ρόλο τόσο για παρακολούθηση της νόσου όσο και απεικονιστικό, όσον αφορά τη δοκιμασία με βιοδείκτες για τον καρκίνο των ωοθηκών. Μπορεί να υπάρξουν επιπλέον κλινικές αποδείξεις για τη χρήση ορισμένων καρκινικών βιοδεικτών για την παρακολούθηση, ειδικά εφόσον αυτοί έχουν χρησιμοποιηθεί σε παράδειγμα απεικόνισης, οδηγώντας σε μελλοντική εξοικονόμηση πηγών.



## **6.6 Οικονομική αξιολόγηση βιοδεικτών για την βελτιστοποίηση της θεραπείας ογκολογικών περιστατικών**

Οι βιοδείκτες έχουν δείξει ενδεχόμενη αξία στην αντιστοίχιση των ασθενών με τις πλέον κατάλληλες θεραπείες. Η βελτιστοποίηση της θεραπείας γίνεται το επίκεντρο σε πολλές συζητήσεις σχετικά με το κόστος της ιατρικής περίθαλψης, ειδικά στην ογκολογία. Αναφερόμενη ως «εξατομικευμένη» ή «στοχευμένη» ιατρική, αυτή η κλινική εφαρμογή των δεικτών, καθορίζεται από την ικανότητά τους να παρέχουν μια αξιόπιστη, προγνωστική συσχέτιση σε διαφορετικές αποκρίσεις ασθενών. Στο δικό τους μοντέλο στοχευμένης ιατρικής, οι Trusheim et al., αναγνωρίζουν αρκετούς παράγοντες που υποστηρίζουν τη διαφοροποίηση μεταξύ των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των εξής: υποκρύπτουσα ποικιλομορφία της ασθένειας, αδιαχώριστες κλινικές παρουσιάσεις, χαρακτηριστικά διαφορετικής απορρόφησης, κατανομής, μεταβολισμού και απέκκρισης (ADME), τοξικότητα και ανεκτικότητα της θεραπευτικής αγωγής και η ύπαρξη πολλαπλών επιλογών θεραπείας με ετερογενείς αποκρίσεις.

Μια συστηματική ανασκόπηση της μελέτης κόστους-αποτελεσματικότητας της φαρμακογеноμικής, από τους Wong et al, βρήκε 34 οικονομικές μελέτες που δημοσιεύθηκαν μέσα στον Οκτώβρη του 2009, από τις οποίες οι επτά αφορούσαν την ογκολογία. Σύμφωνα με την ανασκόπηση, όλοι οι αναγνωρισμένοι βιοδείκτες ήταν κλινικά έγκυροι, με μόνο ένα βιοδείκτη (HER-2, Herceptin) να έχει επίσης κλινική χρησιμότητα. Κλινική εγκυρότητα ορίζεται ως η συνεπής και ακριβής ανίχνευση ή πρόγνωση ενδιάμεσων ή τελικών αποτελεσμάτων ενδιαφέροντος μας. Κλινική χρησιμότητα ορίζεται το κατά πόσο είναι πιθανό το τεστ να βελτιώσει τα αποτελέσματα του ασθενούς. Παρά το γεγονός ότι το HER-2 αναγνωρίστηκε ως ένα τεστ που εφαρμόζεται τακτικά σε κλινικό επίπεδο και θεωρήθηκε επιτυχές όσον αφορά τη βελτίωση της φροντίδας του ασθενούς, η μελέτη cost-effectiveness έδειξε ότι το HER-2 είναι πάνω από το κατώφλι των \$55.000 QALY που εξοικονομήθηκαν. Όμως, αυτή η μελέτη εκδόθηκε το 2004, κι έτσι είναι πιθανό η cost-effectiveness να έχει αλλάξει από τότε λόγω των διάφορων πιθανών χρονοεξαρτώμενων μεταβολών στις υποκρύπτουσες κλινικές και οικονομικές παραμέτρους που χρησιμοποιήθηκαν για την αναλογία κόστους-αποτελεσματικότητας. Οι βιοδείκτες έχουν επίσης αποδειχθεί πολλά υποσχόμενοι όσον αφορά τη στρωματοποίηση των ασθενών σύμφωνα με την πιθανή απόκριση στην θεραπεία. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, για παράδειγμα, η

έκφραση DPD έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να προγνώσει αποτελέσματα που σχετίζονται με συνδυαστική θεραπεία capecitabine με irinotecan. Οι Koorman et al μελέτησαν 556 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου με τυχαία διαλογή ανάμεσα σε αυτούς που ακολουθούν συνδυαστική και ακολουθητική θεραπεία. Η έκφραση DPD έδειξε μια στατιστικά σημαντική προγνωστική αξία για τη συνδυαστική θεραπεία με χαμηλές έναντι των υψηλών τιμών, με αποτέλεσμα μια βελτιωμένη διάμεση επιβίωση χωρίς εξέλιξη και διάμεση συνολική επιβίωση των 8,9 έναντι των 7,2 μηνών, και 21,5 μηνών έναντι των 16,9 μηνών αντίστοιχα. Η χρήση βιοδεικτών στον καρκίνο του μαστού σχετικά με την επιλογή τραστουζουμάμπης για τους HER-2 θετικούς όγκους έχει δείξει κλινική αποτελεσματικότητα, ενώ τα αποτελέσματα (κλινικά και c-e) κάποιων δοκιμασιών που βασίζονται στη γονιδιακή έκφραση δεν είναι πειστικά. Ως παράδειγμα στρωμάτωσης ασθενών στον καρκίνο του μαστού, οι Hornberger et al πραγματοποίησαν αξιολόγηση μιας δοκιμασίας 21 γονιδίων (χρησιμοποιείται μαζί με άλλα στοιχεία για τη μέτρηση βαθμού επαναληψιμότητας RS) το οποίο προβλέπει την μακροπρόθεσμη επιβίωση χωρίς επαναληψιμότητα για πρώιμους καρκίνους του μαστού που είναι αρνητικοί για λεμφαδένες, θετικοί για υποδοχείς οιστρογόνων και λαμβάνουν ταμοξιφένη. Σε ένα υποθετικό σύνολο 100 ασθενών, προβλέφθηκε η θεραπεία βασιζόμενη σε ανακατάταξη RS, κατά μέσο όρο, για την αύξηση της ποιοτικής επιβίωσης κατά 8,6 χρόνια και μείωση του συνολικού κόστους κατά \$202,828. Αυτή η στρωματοποίηση είχε εξοικονόμηση κόστους σε πάνω από τα δύο τρίτα των πιθανολογικών προσομοιώσεων. Η χρήση στρατηγικών εξατομικευμένης θεραπείας γίνεται πιο δημοφιλής, ειδικά στο χώρο της ογκολογίας. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα κι έτσι η μελέτη κόστους-αποτελεσματικότητας των βιοδεικτών σε αυτόν τον κλάδο πρόκειται να οριστικοποιηθεί περισσότερο ως κλινικό στοιχείο. Τα δεδομένα για τη θετική και αρνητική προγνωστική αξία των βιοδεικτών επίσης θα βελτιωθούν, ειδικά μέσω μελετών. Η αποτελεσματικότητα του βιοδείκτη μπορεί να καθορίσει κατά πόσο αυτός λειτουργεί, αλλά το κόστος είναι αυτό που θα δείξει την αξία του στους πληρωτές. Δεν είναι μόνο το κόστος του τεστ, αλλά τα συνολικά κόστη και αποτελέσματα μιας στρατηγικής βασιζόμενη σε βιοδείκτη, συμπεριλαμβανομένου του κόστους διαχείρισης, ακόλουθων πηγών, συμβουλευτικής του ασθενούς και της απαιτούμενης υποδομής, τα οποία θα επηρεάσουν την αποτελεσματικότητα και έτσι την αξία του βιοδείκτη και της συνολικής στρατηγικής και θεραπείας με τις οποίες τελικά συνδέεται.

Στάδιο χρήσης δεικτών	Σύνοψη κλινικής σύγκρισης	Σύνοψη οικονομικής σύγκρισης
<b>Screening</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Υψηλός αριθμός ψευδών αποτελεσμάτων.</li> <li>2. Αναγκαιότητα μαζικής εφαρμογής σε μεγάλους πληθυσμούς.</li> <li>3. Χρήσιμη μόνο εάν επηρεάζουν άμεσα την χάραξη της θεραπείας.</li> <li>4. Πολλές φορές δεν είναι αξιόπιστοι και ακριβείς για την κλινική εικόνα του ασθενούς.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Σε μαζική εφαρμογή μειώνεται αισθητά το κόστος.</li> <li>2. Η αποτελεσματικότητα συναρτήσεται του κόστους επηρεάζεται από την βελτίωση της υγείας του ασθενούς.</li> <li>3. Παραδοσιακοί τρόποι όπως το Τεστ-Παπ παραμένουν ακόμα και σήμερα πιο αποδοτικοί και συμφέροντες λόγω του χαμηλού κόστους και της αποτελεσματικότητάς τους.</li> </ol>
<b>Διάγνωση</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Σε πολλές περιπτώσεις ο συνδιασμός δεικτών και κλασικών ιατρικών εφαρμογών είναι ο αποτελεσματικότερος τρόπος διάγνωσης.</li> <li>2. Δυσκολία στην κλινική αξιολόγηση των δεικτών λόγω λίγων και μικρών επιδημιολογικών μελετών.</li> <li>3. Μη επεμβατικός τρόπος διάγνωσης και λιγότερο επιβαρυντικός για τον ασθενή.</li> <li>4. Η κλινική τους αξία εξαρτάται από την ευαισθησία και την ειδικότητά τους.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Μακροπρόθεσμα πιο αποδοτικοί οικονομικά.</li> <li>2. Σε μεμονωμένες περιπτώσεις δεν είναι συμφέρουσα η εφαρμογή.</li> <li>3. Η εφαρμογή δεικτών στην διάγνωση επηρεάζει την οικονομική αποτελεσματικότητα κλασικών μεθόδων καθώς αποκλείονται μελλοντικές παρεμβάσεις.</li> <li>4. Δείκτες με υψηλή ευαισθησία (&gt;80%) είναι πιο αποδοτικοί παρά το υψηλό κόστος τους.</li> </ol>
<b>Απεικόνιση</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Πρώιμο στάδιο εφαρμογής.</li> <li>2. Υψηλή ευαισθησία.</li> <li>3. Δυνατότητα συχνής παρακολούθησης του περιστατικού.</li> <li>4. Πιο ακριβής, λόγω υψηλής ειδικότητας, παρακολούθηση του περιστατικού σε σχέση με κλασικές μεθόδους.</li> <li>5. Αποφυγή παρενεργειών και ανεπάρκειας της θεραπείας.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Πιο οικονομικά αποδοτικοί σε σχέση με κλασικές απεικονιστικές μεθόδους όπως (MRI και CT).</li> <li>2. Χαμηλότερο κόστος σε σχέση με τις κλασικές μεθόδους.</li> <li>3. Μακροχρόνια οικονομικά οφέλη λόγω αποφυγής παρενεργειών και θεραπευτικών ανεπαρκειών.</li> </ol>

<b>Θεραπεία</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Στρωματοποίηση ασθενών με βάση την απόκριση των ασθενών.</li> <li>2. Χρησιμότητα στην εξατομίκευση της θεραπείας.</li> <li>3. Μείωση ανεπιθύμητων παρενεργειών.</li> <li>4. Επιτρέπουν την συνδιαστική ή ακολουθητική θεραπεία του περιστατικού με δύο ή περισσότερες μεθόδους.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Μελέτες οικονομικής αξιολόγησης σε πρώιμο στάδιο.</li> <li>2. Συνυπολογισμός κόστων όπως η συμβουλευτική του ασθενούς και οι υποδομές, τα οποία αυξάνουν το συνολικό κόστος.</li> <li>3. Έχει αποδειχθεί από μελέτες ότι σε κάποιες περιπτώσεις, παρά την βελτίωση της κλινικής εικόνας, το κόστος ήταν δυσανάλογα μεγάλο σε σχέση με πιο κλασσικές μεθόδους.</li> <li>4. Μακροπρόθεσμα οικονομικά οφέλη από την εξοικονόμηση πόρων λόγω βελτιστοποίησης της θεραπείας.</li> </ol>
-----------------	--	--

Πίνακας 6.2 : Συγκριτικός πίνακας ανά στάδιο χρήσης δεικτών σε σχέση με κλασσικές μεθόδους της ιατρικής στην ογκολογία (κλινική και οικονομική σύγκριση).

## 6.7 Ανακεφαλαίωση

Στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάστηκαν εργαλεία αξιολόγησης των εφαρμογών της μοριακής γενετικής έτσι ώστε να εφαρμόζονται στην κλινική πράξη. Παρατηρείται ιδιαίτερη δυσκολία στην αξιολόγηση αυτών των εφαρμογών καθώς πρέπει να συνυπολογίζονται και άλλοι παράμετροι πέρα των κλασικών που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση τεχνικών και μεθόδων της κλασικής ιατρικής. Επίσης, είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η πολυδιάστατη αξιοποίηση των γενετικών δεικτών σε επίπεδο διάγνωσης, παρακολούθησης και θεραπείας, κάνει ακόμα πιο δύσκολη την συνολική αξιολόγηση αποτελεσματικότητας κάθε δείκτη. Λόγω του μεγάλου αριθμού γονιδίων και τεχνικών σε συνδυασμό με την καθημερινή επικαιροποίηση των βάσεων δεδομένων, δεν είναι ακόμα δυνατή μια καθολική αξιολόγηση. Είναι αναγκαίο να αξιολογείται κάθε δείκτης και κάθε εφαρμογή μεμονωμένα και συγκριτικά με τις υπάρχουσες εφαρμογές της ιατρικής. Σίγουρα είναι αναγκαίο να εξελίσσεται η ιατρική έρευνα σε μοριακό και γενετικό επίπεδο, αλλά αυτή η εξέλιξη δεν συνεπάγεται και κλινική εφαρμογή των ευρημάτων. Πάντα πρέπει να προηγείται η αξιολόγηση καθώς έχει αποδειχθεί σε πολλές περιπτώσεις ότι δεν είναι οικονομικά συμφέρουσα η εφαρμογή μιας νέας μεθόδου καθώς η βελτίωση που μας προσφέρει είναι δυσανάλογα μεγάλη σε σχέση με μια υπάρχουσα. Παρ' όλα αυτά, σε ένα βαθμό υπεισέρχεται και ο υποκειμενικός παράγοντας του αξιολογητή.

Το συμπέρασμα είναι ότι η γονοτύπηση ολόκληρου του ανθρώπινου γονιδιώματος μας έχει προσφέρει πολλές νέες δυνατότητες στην αντιμετώπιση του καρκίνου, και η αμεσότητα των τεχνικών σε συνδυασμό με την μείωση του κόστους έχουν κάνει πιο προσιτές αυτές τις νέες τεχνικές στους επιστήμονες υγείας. Οι μελέτες κόστους αποτελεσματικότητας οι οποίες αναλύθηκαν στο τέταρτο κεφάλαιο, έχουν διττό στόχο, πρώτον να αποδείξουν την κλινική χρησιμότητα των δεικτών και δεύτερον να αποδείξουν ότι συμφέρουν οικονομικά. Μπορεί ιατρικά να μας ενδιαφέρει ο δείκτης αποτελεσματικότητας, αλλά για τον πληρωτή είναι σημαντικός ο δείκτης του κόστους. Πρέπει ο πληρωτής των υπηρεσιών υγείας να πεισθεί με επιστημονικά κριτήρια για την αξία των καινοτόμων εφαρμογών. Οι οικονομολόγοι της υγείας έχουν αναπτύξει πολύτιμα οικονομικά εργαλεία για την αξιολόγηση της γενετικής ιατρικής παρά τις αντικειμενικές δυσκολίες που υπάρχουν.

Είναι δεδομένο ότι η γενετική ιατρική θα εφαρμοστεί ευρέως σε κλινικό επίπεδο με απώτερο σκοπό την εξατομίκευση και βελτιστοποίηση της θεραπείας αλλά και σε επίπεδο πρόληψης και διάγνωσης καθώς μας προσφέρει χρήσιμες κλινικές πληροφορίες. Παράλληλα, αναπτύσσεται και ο κλάδος της πρωτεωμικής ο οποίος μπορεί να αξιοποιηθεί, όπως και γίνεται, παράλληλα με τη γενετική. Μέχρι να ενταχθεί η γενετική στα πλαίσια των πολιτικών υγείας πρέπει να αποδειχθεί και σε οικονομικό επίπεδο η αξία της κλινικής συνεισφοράς σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους. Όπως φάνηκε και από την βιβλιογραφική ανασκόπηση της τελευταίας δεκαετίας, υπάρχουν περιπτώσεις όπου είναι αποτελεσματική βάση κόστους και εφαρμόζεται, αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις όπου η τεχνική της κλασσικής ιατρικής είναι πιο αποτελεσματική οπότε δεν έχει νόημα η εφαρμογή της γενετικής ιατρικής.

## Βιβλιογραφία

1. Alderson M (1986) «Occupational Cancer» Butterworths.
2. United Nations (1998), «World Population Prospects: the 1998 Revision», New York, United Nations.
3. Τριχόπουλος Δ (1982), «Επιδημιολογία. Αρχές-Μέθοδοι-Εφαρμογές», Εκδόσεις Γ. Παρισιάνος, Αθήνα.
4. Standaert B, Denis L (1997), «The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: an update», 80: 1830-1834.
5. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001), «Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide», IARC Cancer Bases No5, Lyon, France.
6. Weinberg R (2014), «The biology of cancer», Garland Science, New York
7. World Health Organization – International Agency for Research on Cancer (2003), «World Cancer Report», Edited by B.W.Stewart and P. Kleihues, Lyon, France.
8. Levi F (1999), Cancer prevention: epidemiology and perspectives. Eur J Cancer, 35: 1912-1924.
9. Monson R (1996), Occupation. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds, Cancer Epidemiology and Prevention, New York, Oxford University Press, 373-405.
10. Hainaut P, Hollstein M (2000), p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. Adv Cancer Res, 77: 81-137.
11. Κιτράκη Ε, Τρούγκος Κ (2006), «Βιολογία του Καρκίνου». Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης, Αθήνα
12. IARC (1996), «Some Pharmaceutical Drugs» IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 66, Lyon, France
13. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2001), « Estimating the world cancer burden: Globocan 2000», Int J Cancer, 94: 153-156
14. Fearon ER, Vogelstein B (1990), A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell, 61:759-767.
15. Rennert G, Rennert HS, Miron E, Petersburg Y (2001), «Population colorectal cancer screening with fecal occult blood test», Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 10: 1165-1168.
16. Willett WC (2001), Diet and cancer: one view at the start of the millennium. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 10: 3-8.
17. Russo A, Zanna I, Tubiolo C, Migliavacca M, Bazan V, Latteri MA, Tomasino RM, Gebbia N (2000), Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics. Anticancer Res, 20:4841-4851.
18. Bartsch H (2000), Studies on biomarkers in cancer etiology and prevention: a summary and challenge of 20 years of interdisciplinary research. Mutat Res 462:295-279.
19. Π. Δάβαρης (1994), «Παθολογική Ανατομική του Γαστρεντερικού Σωλήνα», Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδης, Αθήνα.
20. Πατρινός Γ. «Μοριακή διαγνωστική» / George P. Patrinos, Wilhelm Ansorge · επιμέλεια Γ. Π. Πατρινός. - 1η έκδ. - Αθήνα : Παρισιάνου Α.Ε., 2008

21. Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment Magnus Ingelman-Sundberg (Professor of Molecular Toxicology, Head of the Division of Molecular Toxicology) et al. Division of Molecular Toxicology, IMM, Karolinska Institutet, 171 77 Stockholm, Sweden
22. Xiaodong Feng, Hong-Guang Xie (2016), «Applying Pharmacogenomics in Therapeutics», CRC Press
23. Therasse P et al (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst* 92:205-216.
24. Νακοπούλου Λ (1999) Ανοσοϊστοχημεία, Προγνωστικοί δείκτες, Μετάσταση, Αγγειογένεση, Απόπτωση και Καρκίνος Εκδόσεις Π.Χ.Πασχαλίδης 69:104.
25. Ladabaum U et al (2013) Colorectal Cancer Screening with Blood-Based Biomarkers : Cost-Effectiveness of Methylated Septin 9 DNA versus Current Strategies , *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013 Sep;22(9):1567-76
26. E Domingo et al (2004) BRAF screening as a low-cost effective strategy for simplifying HNPCC genetic testing , *J Med Genet* 2004 41: 664-668
27. Reyes CM et al (2002) Comparison of selection strategies for genetic testing of patients with hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma: effectiveness and cost-effectiveness , *Cancer.* 2002 Nov 1;95(9):1848-56
28. John E Schneider et al (2012) Economics of Cancer Biomarkers, *Personalized Medicine.* 2012;9(8):829-837
29. Vasilios Fragoulakis et al (2015) *Economic Evaluation in Genomic Medicine* , Academic Press
30. Rex DK. et al (2009) American College Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2009, *Am J Gastroenterol.* 2009 Mar;104(3):739-50
31. Ildar Akhmetov et al (2015) Assessing value of innovative molecular diagnostic tests in the concept of predictive, preventive, and personalized medicine , *The EPMA Journal* (2015) 6:19
32. Eric Faulkner et al (2012) Challenges in the Development and Reimbursement of Personalized Medicine—Payer and Manufacturer Perspectives and Implications for Health Economics and Outcomes Research: A Report of the ISPOR Personalized Medicine Special Interest Group, *Value in Health* ( 2012) 1162-1171
33. President’s Council of Advisors on Science and Technology. *Priorities for Personalized Medicine.* Washington, DC: President’s Council of Advisors on Science and Technology; 2008
34. Willard H, Ginsburg G. *Essentials of Genomic and Personalized Medicine.* Academic Press, 2010
35. Jarrett J, Mugford M. Genetic health technology and economic evaluation: a critical review. *Appl Health Econ Health Policy* 2006;5:27–35.
36. Payne K, Nicholls S, McAllister M, MacLeod R, Donnai D, Davies LM. Outcome measurement in clinical genetics services: a systematic review of validated measures *Value Health* 2008;11:497–508
37. Sanderson S, Zimmern R, Kroese M, Higgins J, Patch C, Emery J. How can the



- evaluation of genetic tests be enhanced? Lessons learned from the ACCE framework and evaluating genetic tests in the United Kingdom. *Genet Med* 2005;7:495–500
38. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005;352:1851–1860.
  39. Lindor NM, Rabe K, Petersen GM, et al. Lower cancer incidence in Amsterdam-I criteria families without mismatch repair deficiency: familial colorectal cancer type X. *JAMA* 2005;293:1979–1985
  40. Breheny N, Geelhoed E, Goldblatt J, Ee H, O’Leary P. Economic evaluation of the familial cancer programme in Western Australia: predictive genetic testing for familial adenomatous polyposis and hereditary non-polyposis colorectal carcinoma. *Community Genet* 2006;9:98–106.
  41. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines in Oncology™ v. 2.2008. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/colorectal\\_screening.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/colorectal_screening.pdf). Accessed December 8, 2008.
  42. Vasen HF, van Ballegooijen M, Buskens E, et al. A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998;82:1632–1637
  43. 2006 update of ASCO recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Oncol Pract* 2006;2:314–316.