



**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΔΕΙΑΣ**  
**ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**  
**2020 – 2022**

**Διπλωματική Εργασία**

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ: Η ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ**  
**ΤΩΝ ΒΙΟΔΕΙΚΤΩΝ**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΜΟΠΟΥΛΟΣ**

Σεπτέμβριος 2023



**ΣΧΟΛΗ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΔΕΙΑΣ**  
**ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ**  
**2020 – 2022**

**Διπλωματική Εργασία**

**Αξιολόγηση τεχνολογιών Υγείας: Η περίπτωση των**  
**Βιοδεικτών**

**ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΣΤΑΜΟΠΟΥΛΟΣ**

**Κατεύθυνση: Λήψη αποφάσεων και σχεδιασμός πολιτικών υγείας**  
**ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: Κωνσταντίνος Αθανασάκης, Επίκουρος Καθηγητής**

**Σεπτέμβριος 2023**

Η μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία εξετάστηκε επιτυχώς από την  
κάτωθι Εξεταστική Επιτροπή:

| <b>A/A</b> | <b>ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ</b>       | <b>ΒΑΘΜΙΔΑ/ΙΔΙΟΤΗΤΑ</b>   | <b>ΨΗΦΙΑΚΗ<br/>ΥΠΟΓΡΑΦΗ</b> |
|------------|----------------------------|---|-----------------------------|
| 1          | ΑΘΑΝΑΣΑΚΗΣ<br>ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ | ΕΠΙΚΟΥΡΟΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ,<br>ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ<br>ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ, ΠαΔΑ                                |                             |
| 2          | ΠΑΒΗ ΕΛΠΙΔΑ                | ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ, ΤΜΗΜΑ<br>ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ<br>ΥΓΕΙΑΣ, ΠαΔΑ   |                             |
| 3          | ΣΟΥΛΙΩΤΗΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ         | ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ,<br>ΤΜΗΜΑ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ &<br>ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗΣ<br>ΠΟΛΙΤΙΚΗΣ,<br>ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ<br>ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ |                             |

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΕΞΕΤΑΣΗΣ: 15/09/2023

## ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο κάτωθι υπογεγραμμένος ΣΤΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ του ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ, με αριθμό μητρώου MLEAD20028, φοιτητής του προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών ΠΜΣ ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ ΚΑΙ ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ, του τμήματος ΠΟΛΙΤΙΚΩΝ ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ της Σχολής ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΥΓΕΙΑΣ του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν στο διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Ο Δηλών



(Υπογραφή)

Copyright © Κωνσταντίνος Σταμόπουλος, 2023

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο των απαιτήσεων του Μεταπτυχιακού Προγράμματος ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ με Ειδίκευση στη Λήψη αποφάσεων και σχεδιασμό πολιτικών υγείας του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έγκριση της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά όπου απαιτείται και έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'D. K. K.', written over a light blue horizontal line.

## ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας το πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών με τίτλο  
«ΗΓΕΣΙΑ, ΚΑΙΝΟΤΟΜΙΑ & ΠΟΛΙΤΙΚΕΣ ΑΞΙΑΣ ΣΤΗΝ  
ΥΓΕΙΑ»

του Τμήματος Πολιτικών Δημόσιας Υγείας της Σχολής Δημόσιας Υγείας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα τον υπεύθυνο Επίκουρο Καθηγητή και επιβλέποντα της εργασίας μου, κύριο Κωνσταντίνο Αθανασάκη, για την άρτια ενορχήστρωση και ολοκλήρωση του προγράμματος αυτού. Θα ήθελα επιπλέον να ευχαριστήσω όλους τους διδάσκοντες για τις σημαντικές διαλέξεις, τις ενδιαφέρουσες συζητήσεις και το ενδιαφέρον που ενέπνευσαν για περαιτέρω έρευνα καθώς και όλο το ανθρώπινο δυναμικό του προγράμματος για την άψογη οργάνωση.

Τέλος, ευχαριστώ την οικογένειά μου για την υποστήριξη καθ' όλη την διάρκεια των μεταπτυχιακών σπουδών και της εκπόνησης της παρούσας εργασίας.

## Περίληψη

Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας είναι μια μορφή έρευνας που παράγει πληροφορίες σχετικά με την κλινική αξία και τη σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας των τεχνολογιών υγείας. Στην υγειονομική περίθαλψη, ο όρος «τεχνολογία υγείας» μπορεί να περιλαμβάνει μια σειρά παραγόντων όπως τα φαρμακευτικά προϊόντα, αλλά και τεχνολογίες όπως οι βιοδείκτες.

Σύμφωνα με την Ομάδα Εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ , ένας βιοδείκτης είναι ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικής απόκρισης σε μια θεραπευτική παρέμβαση. Οι βιοδείκτες μπορεί να είναι πρώιμης ανίχνευσης, διαγνωστικοί, προγνωστικοί, προβλεπτικοί και παρακολούθησης του ασθενούς. Περισσότερο από το 50% των χρησιμοποιούμενων βιοδεικτών έχουν πρακτική εφαρμογή στον κλάδο της ογκολογίας. Περισσότερο από το 1/3 των κλινικών μελετών για τον καρκίνο περιλαμβάνουν βιοδείκτες. Επίσης οι βιοδείκτες που προσδιορίζουν τις ιδιαιτερότητες των ασθενών, αλλά και τον τύπο του καρκίνου από τον οποίο έχουν προσβληθεί, υπόσχονται αποτελεσματικότερες θεραπείες σύμφωνες με την αρχή της χρηστής διαχείρισης των πόρων, η οποία σημαίνει ότι οι αποφάσεις πρέπει να λαμβάνονται με κριτήρια αποδοτικότητας.

Το CA 19-9 (υδατανθρακικό αντιγόνο 19-9, που ονομάζεται επίσης καρκινικό αντιγόνο 19-9) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο και ο καλύτερος επικυρωμένος δείκτης για τον καρκίνο του παγκρέατος. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η ανασκόπηση της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την προγνωστική αξία του βιοδείκτη CA 19-9 στην εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος στον γενικό πληθυσμό. Ο βιοδείκτης CA 19-9 επιλέχθηκε ως παράδειγμα για να αναδειχθεί ότι ακόμα και στο επίπεδο της πρώιμης διάγνωσης κανένας διαθέσιμος βιοδείκτης δεν ανταποκρίνεται στο ιδανικό και θα πρέπει να γίνεται αυστηρή επιλογή, με επιστημονικά κριτήρια, η συνταγογράφηση των ήδη αποζημιούμενων βιοδεικτών, η λίστα των οποίων πρέπει να διευρυνθεί, καθώς δεν καλύπτονται όλες οι εξετάσεις βιοδεικτών από το σύστημα περίθαλψης της χώρας μας, στο πλαίσιο πάντα μιας ολοκληρωμένης διαδικασίας αξιολόγησης και έγκρισής τους.



# Περιεχόμενα

|   |     |
|---|-----|
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....                           | i   |
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ .....                 | iii |
| ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ.....             | iv  |
| Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....               | 1   |
| 1.1 Ορισμοί.....                        | 1   |
| 1.2 Ιστορική αναδρομή.....              | 2   |
| 1.3 Πιθανές χρήσεις των βιοδεικτών..... | 2   |
| 1.4 Κατάταξη βιοδεικτών.....            | 5   |
| 1.4.1 Πνεύμονας.....                    | 11  |
| 1.4.2 Ουρογεννητικό σύστημα.....        | 11  |
| 1.4.3 Μαστός.....                       | 12  |
| Κεφάλαιο 2. ΓΕΝΙΚΑ ΓΙΑ ΤΟ CA 19-9.....  | 13  |
| Κεφάλαιο 3. ΣΚΟΠΟΣ.....                 | 14  |
| Κεφάλαιο 4. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....      | 15  |
| Κεφάλαιο 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....           | 17  |
| 5.1 Καρκίνος Παγκρέατος.....            | 17  |
| Κεφάλαιο 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....           | 21  |
| Κεφάλαιο 7. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....              | 23  |
| ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....                       | 25  |
| ABSTRACT.....                           | 32  |

## **Κατάλογος Πινάκων**

|     |  |    |
|-----|--|----|
| 5.1 | Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης..... | 20 |
|-----|--|----|

## **Κατάλογος Διαγραμμάτων**

|     |                                  |    |
|-----|----------------------------------|----|
| 1.1 | Κατάταξη βιοδεικτών.....         | 6  |
| 4.1 | Βήματα επιλογής των μελετών..... | 16 |

# Κεφάλαιο 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## 1.1 Ορισμοί

Τεχνολογία υγείας είναι η εφαρμογή της επιστημονικής γνώσης στον τομέα της παροχής υπηρεσιών περίθαλψης και πρόληψης και περιλαμβάνει οτιδήποτε συνδέεται έμμεσα και άμεσα με τη συνολική διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς. Η Αξιολόγηση Τεχνολογιών Υγείας είναι μια μορφή έρευνας για τη διαμόρφωση πολιτικών υγείας η οποία εξετάζει τις βραχυπρόθεσμες και μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης μιας τεχνολογίας υγείας. Πρόκειται για μια διεπιστημονική διαδικασία που επιχειρεί να συνοψίσει τις πληροφορίες σχετικά με τα ιατρικά, κοινωνικά, οικονομικά και ηθικά ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση μιας τεχνολογίας υγείας. Στόχος της είναι να το πραγματοποιήσει με συστηματικό, διαφανή, αμερόληπτο και αξιόπιστο τρόπο. Σκοπός της Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας είναι να βοηθήσει στη λήψη αποφάσεων παρέχοντας πληροφορίες σχετικά με τις επιπτώσεις αυτών των αποφάσεων. Το Δίκτυο Οργανισμών Αξιολόγησης Τεχνολογιών Υγείας της Ευρωπαϊκής Ένωσης έχει ορίσει την αξιολόγηση τεχνολογίας υγείας ως:

«...μια διεπιστημονική διαδικασία που συνοψίζει πληροφορίες σχετικά με τα ιατρικά, κοινωνικά, οικονομικά και ηθικά ζητήματα που σχετίζονται με τη χρήση μιας τεχνολογίας υγείας με συστηματικό, διαφανή, αμερόληπτο και αξιόπιστο τρόπο. Στόχος της είναι η διαμόρφωση ασφαλών και αποτελεσματικών πολιτικών υγείας που εστιάζουν στον ασθενή και επιδιώκουν την επίτευξη της βέλτιστης αξίας».

Σύμφωνα με την Ομάδα Εργασίας του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας των ΗΠΑ και την Κοινοπραξία Biomarkers, ένας βιοδείκτης είναι ένα χαρακτηριστικό που μετράται αντικειμενικά ως δείκτης φυσιολογικών βιολογικών διεργασιών, παθογόνων διεργασιών ή φαρμακολογικής απόκρισης σε μια θεραπευτική παρέμβαση. Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (NCI), περιγράφει τους βιοδείκτες στο λεξικό των όρων καρκίνου ως «Βιολογικό μόριο που βρίσκεται στο αίμα, άλλα σωματικά υγρά ή ιστούς αυτό είναι σημάδι μιας φυσιολογικής ή μη φυσιολογικής διαδικασίας ή μιας κατάστασης ή ασθένειας. Ένας βιοδείκτης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να δει πόσο καλά ανταποκρίνεται το σώμα σε μια θεραπεία για μια ασθένεια ή πάθηση. Οι βιοδείκτες ονομάζονται επίσης μόρια μοριακού δείκτη και υπογραφής.»

Άλλοι ορίζουν έναν βιοδείκτη ως μια μετρήσιμη φαινοτυπική παράμετρο που χαρακτηρίζει την κατάσταση της υγείας ή της ασθένειας ενός οργανισμού ή μια απόκριση σε μια συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση. Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να οριστούν ως φυσικοί, χημικοί ή βιολογικοί παράγοντες που μπορούν να μετρηθούν σε σωματικά υγρά ή κύτταρα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ορίζει ως βιοδείκτη κάθε ουσία, δομή ή διαδικασία που μπορεί να μετρηθεί στον οργανισμό ή στα προϊόντα του και επηρεάζει ή προβλέπει τη συχνότητα εμφάνισης ή την έκβαση της νόσου (Βιοδείκτες στην Εκτίμηση Κινδύνου: Validity and Validation, Environmental Health Criteria Series, No222, WHO).

Ένας δείκτης θεωρείται ιδανικός όταν πληρεί τις παρακάτω προϋποθέσεις:

Ειδικότητα για τον συγκεκριμένο τύπο νεοπλασίας

Ευκολία συλλογής δείγματος

Διαδικασία μέτρησης εύκολη, επαναλήψιμη, γρήγορη και χαμηλού κόστους

## 1.2 Ιστορική αναδρομή

Από το 1960 με την αποκωδικοποίηση του γενετικού κώδικα μέχρι σήμερα με προσεγγίσεις τύπου tumor agnostic, έχουμε περισσότερους από 60.000 βιοδείκτες για πάνω από 4.000 νοσήματα ενώ 33.000 μελέτες που είναι καταχωρημένες στο clinical trials.gov χρησιμοποιούν βιοδείκτες σε κάποια από τα στάδια της έρευνας. Ίσως τα πιο πρώιμα παραδείγματα καρκινικών βιοδεικτών είναι η πρωτεΐνη Bence Jones των ούρων και το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο ειδικού όγκου (CEA) στα καρκινώματα του παχέος εντέρου [1]. Η ομάδα του Lander χρησιμοποίησε γονιδιωματικές υπογραφές ως βιοδείκτη για την ταξινόμηση των καρκίνων [2]. Ωστόσο, το ειδικό προστατικό αντιγόνο (PSA) ήταν η πιο σημαντική πρώιμη χρήση βιοδεικτών ανθρώπινου καρκίνου σε κλινικό περιβάλλον [3,4]. Το PSA είναι ένας βιοδείκτης για τον καρκίνο του προστάτη και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται στις κλινικές σήμερα [5,6].

## 1.3 Πιθανές χρήσεις των βιοδεικτών

Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση ασθενών σε πολλαπλά κλινικά και επιδημιολογικά επίπεδα, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου νόσου, του προσυμπτωματικού ελέγχου για κρυφούς πρωτοπαθείς καρκίνους, της διάκρισης

καλοήθους από κακοήθους ή μιας κακοήθειας από άλλη, για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης και την πρόβλεψη ασθενών με διάγνωση καρκίνου και την παρακολούθηση της κατάστασης της νόσου, είτε για την ανίχνευση υποτροπής ή για τον προσδιορισμό της ανταπόκρισης ή της εξέλιξης στη θεραπεία. Ορισμένοι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν μόνο σε συγκεκριμένες καταστάσεις και για συγκεκριμένους σκοπούς, ενώ άλλοι μπορούν να εξυπηρετήσουν πολλαπλούς σκοπούς. Ο προσδιορισμός του κινδύνου ενός ασθενούς για κακοήθεια είναι χρήσιμος μόνο εάν οι στρατηγικές μείωσης του κινδύνου ή ο προσυμπτωματικός έλεγχος αποδειχθούν αποτελεσματικά μέσα πρόληψης. Η εφαρμογή αυτών των στρατηγικών σε ομάδες υψηλού κινδύνου είναι πολύ πιο αποτελεσματική από την αδιάκριτη εφαρμογή τους σε ολόκληρο τον πληθυσμό. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν αρκετοί βιοδείκτες για τον προσδιορισμό του κινδύνου ενός ατόμου να αναπτύξει καρκίνο. Για παράδειγμα, μια γυναίκα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών μπορεί να υποβληθεί σε γενετικό έλεγχο για να διαπιστωθεί εάν είναι φορέας μετάλλαξης βλαστικής σειράς (όπως το BRCA1) που αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού ή/και των ωοθηκών. Μπορεί να επιλέξει πιο εντατικό έλεγχο ή χημειοπρόληψη με ταμοξιφαίνη, ή προφυλακτική αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή και/ή αμφοτερόπλευρη σαλπινγοοθηκτομή για να μειώσει τον κίνδυνο κακοήθειας. Οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο υγιών ασθενών για κακοήθεια. Το ειδικό για τον προστάτη αντιγόνο (PSA) είναι ένας ευρέως χρησιμοποιούμενος αλλά αμφιλεγόμενος βιοδείκτης διαλογής. Για ασθενείς με ανωμαλίες, οι βιοδείκτες μπορεί να βοηθήσουν στη διαφορική διάγνωση. Για παράδειγμα, εάν ένας ασθενής βρει ένα οξίδιο του πνεύμονα σε μια αξονική τομογραφία θώρακα, η ιστολογική αξιολόγηση της βιοψίας μπορεί να καθορίσει εάν ο ιστός είναι καρκίνος, μόλυνση, φλεγμονή ή άλλη καλοήθη διαδικασία. Στην περίπτωση του καρκίνου, περαιτέρω αξιολόγηση με ειδική ανοσοϊστοχημική ανάλυση μπορεί να καθορίσει τον ιστό προέλευσης του πρωτοπαθούς όγκου. Για ασθενείς που έχουν ήδη διαγνωστεί με καρκίνο, ανεξάρτητα από τη θεραπεία, οι βιοδείκτες μπορούν να βοηθήσουν στον προσδιορισμό της πρόγνωσης ή της πιθανότητας υποτροπής. Παραδοσιακά, τα παθολογικά χαρακτηριστικά των όγκων έχουν χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης. Πιο πρόσφατα, νέες τεχνικές έχουν χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της πρόγνωσης μεμονωμένων όγκων. Για παράδειγμα, στον καρκίνο του μαστού, η έκφραση πολλών γονιδίων μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της πρόγνωσης ενός μεμονωμένου ασθενούς. Στην περίπτωση του μεταστατικού καρκίνου του μαστού, ο αριθμός των κυκλοφορούντων

καρκινικών κυττάρων στο περιφερικό αίμα έχει αποδειχθεί ότι είναι προγνωστικός για την συνολική επιβίωση. Η χρησιμότητά τους στην πρόβλεψη της ανταπόκρισης στην παρηγορητική φροντίδα δεν έχει τεκμηριωθεί και αποτελεί το επίκεντρο της συνεχιζόμενης κλινικής και εργαστηριακής έρευνας. Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν ως τροποποιητές ανταπόκρισης ή «προγνωστικοί παράγοντες» για συγκεκριμένες θεραπείες ή για να προσδιορίσουν ποιες θεραπείες είναι πιθανό να είναι πιο αποτελεσματικές. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, το KRAS είναι ένας προγνωστικός βιοδείκτης. Οι σωματικές μεταλλάξεις στο KRAS σχετίζονται με ανεπιθύμητες ενέργειες των θεραπειών που κατευθύνονται από τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR). Ομοίως, η υπερέκφραση ή η γονιδιακή ενίσχυση του γονιδίου HER2 σε καρκίνους του μαστού και του στομάχου προβλέπει θετική απόκριση σε φάρμακα anti-Her2 όπως η τραστοζουμάμπη. Πιθανοί φυσικοί βιοδείκτες για την πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία είναι τα τεστ χημειοευαισθησίας και αντοχής, τα οποία έχουν μελετηθεί σε διάφορους τύπους όγκων. Έχουν δημοσιευθεί πολυάριθμες κλινικές μελέτες, αλλά η ASCO δεν συνιστά τη χρήση τους για τη λήψη κλινικών αποφάσεων.

Οι μεταλλάξεις βλαστικής γραμμής μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη των ανεπιθύμητων ενεργειών συγκεκριμένων θεραπειών. Για παράδειγμα, ο FDA άλλαξε την επισήμανση της ιρινοτεκάνης λόγω στοιχείων που συνδέουν την ομοζυγωτία για τη μετάλλαξη UGT1A1\*28 με αυξημένο κίνδυνο σοβαρής ουδετεροπενίας και διάρροιας με τυπικές δόσεις του φαρμάκου στη χημειοθεραπεία καθώς υπάρχει συσχέτιση. Σε ασθενείς που ολοκληρώνουν την επικουρική θεραπεία, οι βιοδείκτες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ανίχνευση της πρώιμης υποτροπής της νόσου προτού οι ασθενείς γίνουν συμπτωματικοί. Για παράδειγμα, η παρακολούθηση του CEA μετά από επικουρική θεραπεία στον καρκίνο του παχέος εντέρου στοχεύει στην ανίχνευση ηπατικών μεταστάσεων όταν είναι ακόμη εξαιρεσιμες και δυνητικά ιάσιμες. Ομοίως, η άλφα-φετο-πρωτεΐνη, η βήτα-HCG και η γαλακτική αφυδρογονάση παρακολουθούνται σειριακά σε μη σεμινωματικούς όγκους γεννητικών κυττάρων για την έγκαιρη ανίχνευση της υποτροπής της νόσου.

Οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία σε μεταστατικό καρκίνο και προχωρημένη νόσο. Η παρακολούθηση των κυκλοφορούντων καρκινοδιαλυτών πρωτεϊνών όπως CEA, PSA, CA125, MUC-1 αντιγόνα CA15-3, CA27.29 και CA19-9 συνιστάται για την

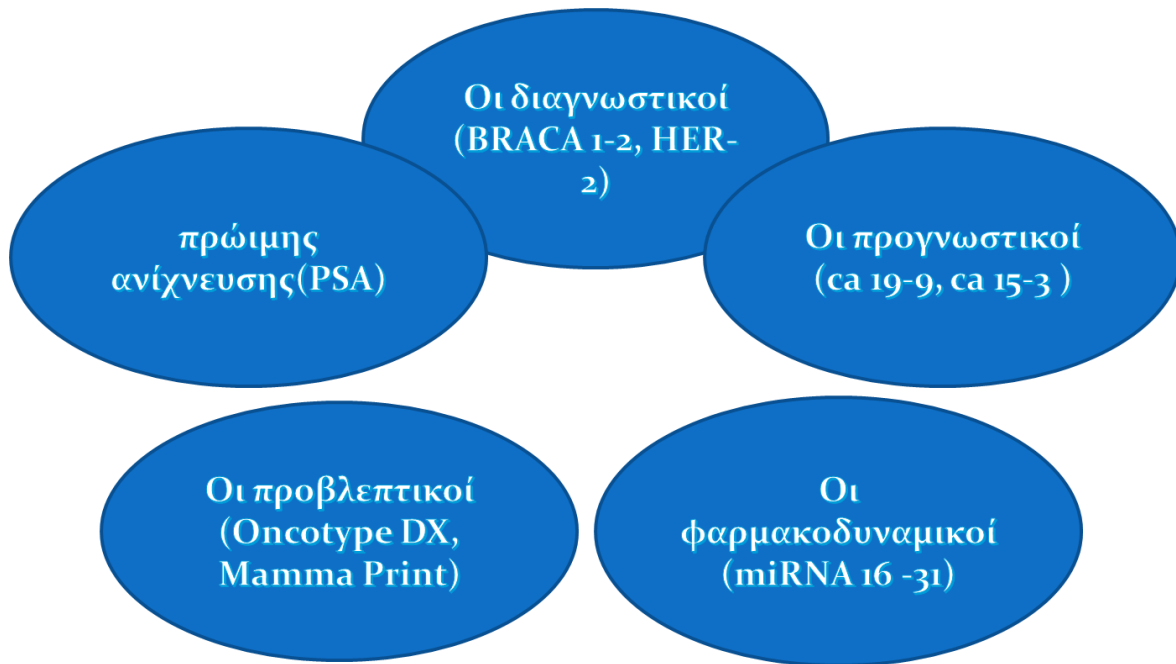
παρηγορητική φροντίδα σε μεταστατικούς καρκίνους του παχέος εντέρου, του προστάτη, των ωοθηκών, του μαστού και του παγκρέατος, αντίστοιχα. Ο ρόλος της παρακολούθησης αυτών των αντιγόνων για την ανίχνευση απόκρυφης υποτροπής σε ασθενείς χωρίς νόσο μετά από χειρουργική επέμβαση και κατά τη διάρκεια ή μετά την επικουρική θεραπεία είναι ασαφής. Ενώ πολλοί κλινικοί γιατροί το κάνουν αυτό, η μόνη σαφής ένδειξη είναι για CEA σε ασθενείς με ορθοκολική νόσο, καθώς πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει μικρό αλλά πραγματικό ποσοστό ίασης σε ασθενείς με μονήρη εξαιρεσιμη ηπατική μεταστάση. PSA και CA125 παρακολουθούνται συνήθως σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη και των ωοθηκών χωρίς μεταστάσεις, αλλά υπάρχουν ελάχιστες ενδείξεις ότι κάτι τέτοιο βελτιώνει την συνολική επιβίωση.

#### **1.4 Κατάταξη βιοδεικτών**

Έχουν γίνει αρκετές προσπάθειες για τον ορισμό και την ταξινόμηση των βιοδεικτών καρκίνου χρησιμοποιώντας διαφορετικές προσεγγίσεις, αλλά δεν έχει επιτευχθεί γενική συναίνεση. Γενικά, οποιαδήποτε βιολογικά προερχόμενη οντότητα ή διεργασία που οδηγεί σε διάγνωση καρκίνου (πρόγνωση, έλεγχος και εκτίμηση κινδύνου), στάδιο διάγνωσης ή μετά τη διάγνωση (μέρος θεραπείας και θεραπείας) είναι πιθανός υποψήφιος βιοδείκτης καρκίνου [7-19] . Λόγω της τεράστιας έκρηξης της γνώσης σε πολλαπλούς τομείς της βιοϊατρικής επιστήμης και της τεχνολογικής ανάπτυξης τις τελευταίες δεκαετίες, έχουν προταθεί διαφορετικές προσεγγίσεις για την ταξινόμηση των βιοδεικτών του καρκίνου. Προκειμένου να κατηγοριοποιηθούν οι καρκινικοί βιοδείκτες με βάση την τρέχουσα έρευνα, παρουσιάστηκε η ακόλουθη ενότητα. Πρέπει να αναγνωριστεί ότι ορισμένοι βιοδείκτες στις κατηγορίες που περιγράφονται παρακάτω μπορεί να αλληλοεπικαλύπτονται, πράγμα που σημαίνει ότι οι βιοδείκτες που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο ή την πρόβλεψη του καρκίνου μπορεί επίσης να είναι χρήσιμοι για τον προσδιορισμό του σταδίου ή του βαθμού του καρκίνου [8, 19]. Η ταξινόμηση και αλληλοεπικάλυψη φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Διάγραμμα 1.1: Κατάταξη βιοδεικτών



Οι προγνωστικοί βιοδείκτες επιλέγονται για την ικανότητά τους να διαφοροποιούν τους καλοήθεις από τους κακοήθεις όγκους. Αυτοί οι βιοδείκτες μπορούν επίσης να επιλεγούν λαμβάνοντας υπόψη και άλλα χαρακτηριστικά. Οι αποφάσεις των κλινικών γιατρών σχετικά με τις μεθόδους θεραπείας των όγκων μπορεί να επηρεαστούν από την κατάσταση διαφοροποίησής τους. Για παράδειγμα, οι στοματικοί όγκοι που σχετίζονται με τον ιό των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV) επιδεικνύουν σχετικά ευνοϊκή πρόγνωση όσον αφορά τον χρόνο επιβίωσης, επειδή βρίσκονται σε μια σχετικά καλά διαφοροποιημένη κατάσταση [20].

Τέτοιοι δείκτες είναι επίσης σημαντικοί όσον αφορά την πρόβλεψη της υποτροπής του καρκίνου του στόματος: εμπορικά τεστ όπως το Oncotype DX (Genomic Health), το Mamma Print (Agendia) και το H/I (AviaraDx) καθορίζουν την κλινική έκβαση μετά τη χειρουργική επέμβαση με βάση τις ενδείξεις γονιδιακής έκφρασης. Χρησιμοποιούνται ευρέως για τον προσδιορισμό της κλινικής έκβασης μετά τη χειρουργική επέμβαση με βάση τις μετρήσεις γονιδιακής έκφρασης. Οι προγνωστικοί βιοδείκτες, που μερικές φορές αναφέρονται ως δείκτες ανταπόκρισης, χρησιμοποιούνται αποκλειστικά για την αξιολόγηση της επίδρασης συγκεκριμένων δόσεων φαρμάκων. Αυτοί οι βιοδείκτες επιτρέπουν στους κλινικούς γιατρούς να επιλέγουν το καταλληλότερο σύνολο χημειοθεραπευτικών παραγόντων για μεμονωμένους ασθενείς. Για παράδειγμα, το Herceptin είναι χρήσιμο για βλάβες καρκίνου του μαστού που παρουσιάζουν

υπερέκφραση μόνο του Her2/Neu, ενώ η ταμοξιφαίνη είναι η προτιμώμενη θεραπεία για άλλες βλάβες καρκίνου του μαστού. Το Her2/Neu είναι επομένως ένας προγνωστικός καρκινικός βιοδείκτης για ένα υποσύνολο θεραπειών για τον καρκίνο του μαστού [21]. Παρομοίως, φάρμακα όπως η erlotinib και η gefitinib είναι αποτελεσματικά μόνο σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα με συγκεκριμένες μεταλλάξεις στο γονίδιο του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR) [22]. Ένα άλλο αναφερόμενο παράδειγμα είναι η χρήση του Glivec, η οποία περιορίζεται σε ορισμένους τύπους λευχαιμίας με το χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια [23]. Το Glivec στοχεύει την ογκοπρωτεΐνη που ευθύνεται για τη θετική στο χρωμόσωμα Φιλαδέλφεια χρόνια μυελογενή λευχαιμία και μια άλλη πρωτεΐνη, την Kit, που πιθανολογείται ότι ευθύνεται για τους στρωματικούς όγκους του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι φαρμακοδυναμικοί δείκτες είναι καρκινικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την επιλογή της δόσης των χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Οι δείκτες αυτοί βοηθούν στη βελτιστοποίηση της δοσολογίας των αντικαρκινικών φαρμάκων και στην προοδευτική προώθηση των κλινικών δοκιμών. Οι διαγνωστικοί δείκτες μπορούν να υπάρχουν σε οποιοδήποτε στάδιο της ανάπτυξης του καρκίνου [14,24]. Η καλσιτονίνη στο μυελώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC) είναι ένα παράδειγμα διαγνωστικού δείκτη που υπάρχει στα πρώιμα στάδια του καρκίνου. Περαιτέρω διαγνωστικοί δείκτες του καρκίνου περιλαμβάνουν το στάδιο, την οργάνωση, την υποτροπή, την παρακολούθηση και την ηλικία. Ο HPV θεωρείται διαγνωστικός καρκινικός βιοδείκτης για τον καρκίνο της μήτρας και του τραχήλου της μήτρας, καθώς είναι παρών σε πάνω από το 90% των καρκινικών αλλοιώσεων. Η χρήση του HPV ως διαγνωστικού βιοδείκτη αποτελεί σημαντικό βήμα για την ανάπτυξη προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας και εμβολίων. Πρόσφατα, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ενέκρινε αρκετούς διαγνωστικούς δείκτες για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης που βασίζονται σε εξετάσεις ούρων, συμπεριλαμβανομένου του αντιγόνου όγκου της ουροδόχου κύστης (BTA) και της πυρηνικής πρωτεΐνης μήτρας-22 (NMP-22) [25]. Η survivin και η calreticulin είναι επίσης δυνητικοί διαγνωστικοί δείκτες για τον καρκίνο της ουροδόχου κύστης [26,27].

Οι πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (SNPs) σε πολλά γονίδια αποτελούν σημαντικούς βιοδείκτες DNA (π.χ. XRCC1, ATM, p53 - καρκίνος του πνεύμονα, καρκίνος κεφαλής και τραχήλου)- CYP1A1, RAD1, BRCA1, BRCA2 (καρκίνος του μαστού), PGS2 (καρκίνος του πνεύμονα). Άλλοι σημαντικοί δείκτες DNA

περιλαμβάνουν απώλεια ετεροζυγωτίας (LOH), παραλλαγή του αριθμού αντιγράφων γονιδίων, χρωμοσωμικές ανωμαλίες σε κυτταρογενετικό επίπεδο, όπως μετατοπίσεις και συγχωνεύσεις (μετατόπιση BCR-ABL και PML-RARA στη λευχαιμία), μικροδορυφορική αστάθεια (MSI) και επιγενετικές τροποποιήσεις. [7,14,19,28]. Οι νουκλεοτιδικές μεταβολές του DNA στους υποκινητές όγκων (Ras, APC), στους καταστολείς όγκων (p16, p53, p19, Rb), στον κυτταρικό κύκλο (κυκλίνη) και στα γονίδια που σχετίζονται με την επιδιόρθωση του DNA (XRCC) έχουν συσχετιστεί με την πρόγνωση και τη διάγνωση σε διάφορους καρκίνους, αλλά η κλινική τους σημασία δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Πηγές του DNA. περιλαμβάνουν καρκινικά κύτταρα που κυκλοφορούν σε ιστούς, ορό, πτύελα, σάλιο, βρογχικές εκρήξεις, εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY), αίμα, μυελό των οστών και θηλώδεις αναρροφήσεις [18,28,29]. Είναι ενδιαφέρον ότι, εκτός από τις πυρηνικές ανωμαλίες, οι μεταβολές στα μόρια του μιτοχονδριακού DNA (mtDNA) έχουν επίσης ενοχοποιηθεί έντονα ως βιοδείκτες για πολλούς καρκίνους [15,18,30,31].

Οι επιγενετικές τροποποιήσεις των νουκλεϊκών οξέων και των σχετικών πρωτεϊνών (ιστονικών και μη ιστονικών) είναι σημαντικές στην καρκινογένεση [19,32,33]. Η αποακετυλίωση των ιστονών, η μεθυλίωση της ιστόνης H3 ειδικά για τις λυσίνες και η μεθυλίωση της περιοχής προαγωγέα CpG ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων καταστολής του καρκίνου (CDKN2A, TP53, APC και BRCA1). Η αποσιώπηση των γονιδίων επιδιόρθωσης αναντιστοιχιών του DNA (MLH1 ή γονίδιο της Ο6-μεθυλογουανίνη-DNA μεθυλοτρανσφεράσης, MGMT) και των γονιδίων μεθυλίωσης CpG είναι μία από τις καλύτερα χαρακτηρισμένες επιγενετικές τροποποιήσεις μέχρι σήμερα [19,30,33]. Ο βαθμός μεθυλίωσης στον ιστό του καρκίνου του προστάτη σχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση της βλάβης: επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες DNA, όπως αυτές που ανήκουν στην οικογένεια Alu, βρίσκονται σε περιοχές του DNA που συνήθως αναφέρονται ως "δορυφορικό" DNA και εντοπίζονται κυρίως στη μετάφαση περικεντρικά στα χρωμοσώματα (κεντρομερή και κεντρομερή/ δίπλα στα παρακεντρομερή) που συνδέονται με ετεροχρωματικές περιοχές. Στα φυσιολογικά μεταγεννητικά κύτταρα σωματικών ιστών, οι επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες είναι εμπλουτισμένες σε 5-μεθυλοκυτοσίνη (m5C) σε σύγκριση με το σύνολο του γονιδιώματος. Στο σπέρμα, ωστόσο, το φυσιολογικό πρότυπο μεθυλίωσης αυτών των επαναλαμβανόμενων περιοχών DNA είναι χαμηλότερο από αυτό που παρατηρείται στα περισσότερα σωματικά κύτταρα. Στις περισσότερες άλλες περιπτώσεις, η υπομεθυλίωση των επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών είναι γενικά ενδεικτική

κακοήθειας. Για παράδειγμα, η υπομεθυλίωση του δορυφορικού DNA έχει παρατηρηθεί σε όγκους των ωοθηκών και ο βαθμός υπομεθυλίωσης συσχετίζεται με τον βαθμό του όγκου βάσει ιστολογικών κριτηρίων.

Οι μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση καρκινικών βιοδεικτών σε επίπεδο έκφρασης RNA περιλαμβάνουν την ποσοτική αλυσιδωτή αντίδραση αντίστροφης μεταγραφής-πολυμεράσης (RT-qPCR), την αλληλουχία γονιδιακής έκφρασης (SAGE), τη διαφορική απεικόνιση, τις μεθόδους με βάση τα σφαιρίδια και την ανάλυση μικροσυστοιχιών [34-38]. Τα microRNAs (miRNAs) είναι μικρά μη κωδικοποιητικά RNAs. Η ιστοεξαρτώμενη και χρονικά εξαρτώμενη έκφραση συγκεκριμένων πληθυσμών miRNA έχει συσχετιστεί με κλινικά χαρακτηριστικά διαφόρων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων της λευχαιμίας, του καρκίνου του μαστού, του προστάτη, του παχέος εντέρου, του ήπατος, του πνεύμονα και του παγκρέατος [39,40,41]. Τα προφίλ έκφρασης των miRNA μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την ταξινόμηση του ανθρώπινου καρκίνου, υποδηλώνοντας ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της πρόγνωσης της νόσου και της έκβασης της θεραπείας. Ο αριθμός των miRNAs που σχετίζονται με τη μετάσταση έναντι της καρκινικής γένεσης αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς και οι δείκτες αυτοί ονομάστηκαν πρόσφατα "μεταστατικοί" [42]. Τα miRNAs μπορούν να δράουν τόσο ως ογκογονίδια όσο και ως κατασταλτικοί παράγοντες του καρκίνου [43]. Για παράδειγμα, το miR15a είναι καταστολέας του Bcl-2 στη χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία (ΧΛΛ), στον καρκίνο του προστάτη και στο μυέλωμα- το Let-7 είναι καταστολέας του RAS στον καρκίνο του πνεύμονα και του στομάχου- τα mir17 και mir21 ρυθμίζουν προς τα πάνω το PTEN και τον TGFβ-RII και σε πολλά λεμφώματα, βλαστώματα, καρκινογόνες ουσίες στον καρκίνο του προστάτη, του μαστού και του πνεύμονα. Οι παρατηρήσεις αυτές αναδεικνύουν τη δυναμική εφαρμογή των miRNAs ως βιοδεικτών για τη διάγνωση, την πρόγνωση, τη σταδιοποίηση, τη διαστρωμάτωση, την πρόβλεψη του κινδύνου και την ανταπόκριση στα φάρμακα σε ασθενείς με καρκίνο. Οι δείκτες με βάση τις πρωτεΐνες είναι πιο σημαντικοί βιοδείκτες από τους δείκτες με βάση το DNA ή το RNA, καθώς οι πρωτεΐνες είναι τα κυριότερα βιομόρια στα κύτταρα [44,45]. Τα πρωτεϊνικά μόρια επηρεάζουν τα μοριακά μονοπάτια στα φυσιολογικά και στα καρκινικά κύτταρα. Συνεπώς, οι πρωτεομικοί δείκτες είναι πιο οικείοι και πιο σχετικοί με την έναρξη και την εξέλιξη της νόσου. Οι βιοδείκτες με βάση τις πρωτεΐνες έχουν απομονωθεί με την κλασική δισδιάστατη (2-D) διαφορική ηλεκτροφόρηση πηκτής φθορισμού (DIGE), την ηλεκτροφόρηση πηκτής πολυκαρυλαμιδίου (PAGE) και με τεχνικές πλατφόρμας υψηλής απόδοσης, όπως η

φασματομετρία μάζας (MS), ο ιονισμός εκρόφησης με λέιζερ σχετιζόμενο με μήτρα (MALDI-TOF), επιφανειακά ενισχυμένη εκρόφηση/ιονισμός με λέιζερ (SELDI-TOF) και μικροσυστοιχίες αντίστροφης φάσης έχουν απομονωθεί από πλατφόρμες υψηλής απόδοσης [31, 45,46,47,48]. Οι κβαντικές τελείες και τα νανοσωματίδια αποτελούν πρόσφατες προσθήκες στις διαθέσιμες τεχνολογίες για την αξιολόγηση των δυνατοτήτων των πρωτεϊνικών μορίων ως βιοδεικτών καρκίνου [49]. Η ποσοτική πρωτεομική (QP) έχει χρησιμοποιηθεί σε διάφορες περιοχές οργάνων, όπως η SILAC (επισήμανση σταθερών ισotόπων με αμινοξέα σε κυτταρική καλλιέργεια) για τον καρκίνο του προστάτη [46] και η iTRAQ για τη λευχαιμία [50]. υγρή χρωματογραφία-φασματομετρία μάζας (LC-MS/MS), συστοιχίες αντισωμάτων [51], συστοιχίες εναιωρήματος σφαιριδίων για τον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και των ωοθηκών και συστοιχίες απαταμινών για τον καρκίνο του μαστού, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου [52,53].

Βιοδείκτες υδατανθράκων: Κατά τη διάρκεια της εξέλιξης ορισμένων καρκίνων, η έκφραση ορισμένων N-συνδεδεμένων και O-συνδεδεμένων γλυκανών αλλάζει. Αυτές οι τροποποιημένες γλυκάνες μπορούν να αποτελέσουν υποψήφιους βιοδείκτες για την ανίχνευση του καρκίνου [54,55,56]. Η φασματομετρία μάζας χρησιμοποιείται συνήθως για την ανίχνευση γλυκανικών δεικτών που σχετίζονται με ασθένειες. Δείγματα ιστών και βιολογικών υγρών (ορός, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, παγκρεατικό υγρό, παγκρεατικό υγρό και πλύσεις) είναι κατάλληλα για την ανίχνευση καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, των ωοθηκών, του παγκρέατος, του πνεύμονα και του παχέος εντέρου [57,58]. Η γλυκοσκόπηση ορού χρησιμοποιήθηκε πρόσφατα για την ανίχνευση του καρκίνου του οισοφάγου [59]. Καθώς οι γλυκανικοί δείκτες (γλυκοπρωτεΐνες, πρωτεογλυκάνες και γλυκολιπίδια) είναι πιο σταθεροί από το RNA και τις πρωτεΐνες, είναι κατάλληλοι για επιδημιολογικές μελέτες και μπορούν να ελέγξουν ανθρώπινους πληθυσμούς για τον εντοπισμό εκείνων που είναι πιθανότερο να αναπτύξουν καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Μέθοδοι MALDI-TOF και ιονισμού με ηλεκτροψεκασμό (ESI) για τον προσδιορισμό των προφίλ γλυκοζυλίωσης συνδεδεμένων με O και N πρωτεϊνικών μορίων σε κατάλοιπα σερίνης και θρεονίνης σε ανθρώπινο ορό, ιστούς και καρκινικές σειρές είναι μια σημαντική προσέγγιση για την ανίχνευση βιοδεικτών καρκίνου με βάση τις γλυκάνες. Η αυξημένη διακλάδωση και οι αλλαγές στην τελική δομή των γλυκανών αποδίδονται στη ρυθμιζόμενη έκφραση γλυκοζυλοτρανσφερασών (σιαλυλοτρανσφεράσες και φουκοζυλοτρανσφεράσες). Οι πιο κοινές τελικές δομές γλυκανών που απαντώνται στα καρκινικά κύτταρα είναι η Lewis x (sLex), η σιαλυλο

Tn (sTn), η globo H, η Lewis y (Ley) και το πολυσαλικό οξύ, όπως περιγράφεται στη βιβλιογραφία [60]. Πολλές O-συνδεδεμένες γλυκάνες δεν υπάρχουν στον ορό ασθενών με καρκίνο των ωοθηκών. Επομένως, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η νέα ή τροποποιημένη έκφραση των γλυκανών μπορεί να αποτελέσει δυνητικό βιοδείκτη του καρκίνου [61].

Συνοπτικά

,οι τύποι και ο αριθμός των βιοδεικτών μπορούν να κατηγοριοποιηθούν ανάλογα με το όργανο-στόχο στο οποίο αναφέρεται ο καθένας. Αυτό θα τους καθιστούσε πιο χρήσιμους για τους κλινικούς ιατρούς.

### **1.4.1 Πνεύμονας**

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας που σχετίζεται με τον καρκίνο παγκοσμίως. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι δείκτες ορού για τον καρκίνο του πνεύμονα είναι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), η νευροειδής ενολάση (NSE), το CA-125 [62], το CYFR A 21-21 (θραύσμα κυτταροκερατίνης), η χρωμογρανίνη Α (πρωτεΐνη δέσμευσης ρετινόλης (RBP)), η α1- αντιθρυψίνη, κ.λπ.- η υπερενεργοποίηση ογκογονιδίων όπως τα K-ras [63], myc, EGFR [64], Met [65] ή η αδρανοποίηση γονιδίων καταστολής του καρκίνου όπως τα p53 [66], Rb [67] είναι άλλοι βιοδείκτες του καρκίνου του πνεύμονα- ο TTF-1 σε επίπεδο DNA, ο Pax9, Ορισμένες αναφορές δείχνουν ότι το Nkx-8 εμπλέκεται στον καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, η υπερμεθυλίωση Τα στα γονίδια p16, RARB και DAPK μπορεί να προβλέψει την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα [68].

### **1.4.2 Ουρογεννητικό σύστημα**

Η λοίμωξη από HPV και η έκφραση των ογκογονιδίων E6 και E7 είναι οι σημαντικότεροι δείκτες που εμπλέκονται στον καρκίνο της μήτρας και του τραχήλου της μήτρας στις γυναίκες [69] Υπερέκφραση του MCM (πρωτεΐνη) παρατηρείται σε σοβαρές δυσπλαστικές αλλοιώσεις του τραχήλου της μήτρας [70]. Παρομοίως, η υπερέκφραση της πρωτεΐνης του μιτωτικού κύκλου 6 (CDC6) παρατηρείται σε κακοήγη καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [71], η P16INK4A είναι δείκτης για πλακώδες και αδενικό

δυσπλαστικό επιθήλιο του τραχήλου της μήτρας [72], η P16INK4A είναι επίσης δείκτης για καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [73]. Το γονίδιο της ριβοσωμικής πρωτεΐνης S12 αναφέρθηκε επίσης νωρίς ως μοριακό διαγνωστικό αναγνωριστικό για τον έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας στον άνθρωπο και αποτελεί δυνητικό στόχο σε δοκιμές γονιδιακής θεραπείας του καρκίνου [73, 74]. το μόριο SMARCC1 έχει ανιχνευθεί σε πρώιμα δυσπλαστικά στάδια και αποτελεί νέο προγνωστικό δείκτη της ωθητικής καρκινογένεσης Υπερρύθμιση των υπομονάδων της τελομεράσης hTR και hTERT έχει επίσης παρατηρηθεί στον καρκίνο του τραχήλου της μήτρας [75].

### 1.4.3 Μαστός

Η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας (ASCO) συνιστά τις ακόλουθες οκτώ πρωτεΐνες ως καρκινικούς δείκτες για τον καρκίνο του μαστού: CA 15-13, CA 27-29, καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο, υποδοχέας οιστρογόνων (ER), υποδοχέας προγεστερόνης, υποδοχέας του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα 2 (HER2), ενεργοποιητής πλασμινογόνου ουροκινάσης (uPA), αναστολέας του ενεργοποιητή πλασμινογόνου (PAI)-1. Ο υποδοχέας οιστρογόνων (ER), ο υποδοχέας προγεστερόνης (PR) και ο HER2 είναι δείκτες για τον προγραμματισμό της θεραπείας ενώ uPA και PAI-1 είναι βιοδείκτες για την πρόβλεψη του κινδύνου υποτροπής [77]. Άλλοι δυνητικοί δείκτες περιλαμβάνουν την p53, την καθεψίνη D, την κυκλίνη E και την καλλικρεΐνη [74,75]. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι δείκτες miRNA (mir-125b, mir-125b, mir-145, mir-21 και mir-155) απορρυθμίζονται στον καρκίνο του μαστού [76]. Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις κυκλίνες D2 και RAR-β είναι επιγενετικοί δείκτες. Η υπερμεθυλίωση ενός ή περισσότερων γονιδίων (BRCA1, p16 και 14-3-3σ) βρέθηκε στο 95% των σποραδικών καρκίνων του μαστού [80] Ενώ το HER2 αναδεικνύεται ως υποψήφιος βιοδείκτης, οι κυτταροκερατίνες 8, 18 και 19 έχουν προταθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες στον καρκίνο. Η καλλικρεΐνη, η οστεοποντίνη, η mutp53 και η crypto1 αποτελούν περαιτέρω καρκινικούς βιοδείκτες στον καρκίνο του μαστού [80].

## Κεφάλαιο 2: Γενικά για το CA 19-9

Το CA 19-9 (υδατανθρακικό αντιγόνο 19-9, που ονομάζεται επίσης καρκινικό αντιγόνο 19-9) είναι το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο και ο καλύτερος επικυρωμένος δείκτης για τον καρκίνο του παγκρέατος [1]. Περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1979 από τους Korrowski et al. [2] σε κυτταρική σειρά καρκινώματος παχέος εντέρου χρησιμοποιώντας ένα μονοκλωνικό αντίσωμα ποντικού, καθώς και στον ορό ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και του παγκρέατος.[3]. Αργότερα βρέθηκε επίσης ότι αποτελεί συστατικό γλυκοπρωτεϊνών και βλεννινών [4-6]. Ανήκει στη μεγάλη οικογένεια βλεννογόνων δεικτών: γλυκοπρωτεΐνες με διαμεμβρανικό πρωτεϊνικό σκελετό και εξωκυτταρική μοίρα που αποτελείται από ολιγοσακχαριτιδικές αλυσίδες εκτεταμένα γλυκοζυλιωμένες, οι οποίες αποτελούν φυσιολογικό συστατικό των αδενικών εκκρίσεων των βλεννοδοπαραγωγών κυττάρων. Συγκεκριμένα, το CA 19-9 συντίθεται από το φυσιολογικό ανθρώπινο πάγκρεας και τα χοληφόρα κύτταρα του πόρου του Santorini, από το γαστρικό βλεννογόνο, το κόλον, το ενδομήτριο και τους σιελογόνους αδένες. Συνήθως υπάρχει σε μικρές ποσότητες στον ορό, στον οποίο υπάρχει ως βλεννίνη καθώς και ως σύμπλοκο γλυκοπρωτεϊνών υψηλής μοριακής μάζας (200–1000 kDa). Το CA 19-9 υπερεκφράζεται σε ορισμένες φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως παγκρεατίτιδα και άλλες καλοήθειες γαστρεντερικές παθήσεις. Εξάλλου, παρουσιάζει αύξηση στα επίπεδα του πλάσματος στην πορεία νεοπλασματικής νόσου, κατά την οποία αρκετές διεργασίες ρυθμίζουν τόσο τη διέλευση του στην κυκλοφορία του αίματος όσο και τον μεταβολισμό του ο οποίος χαρακτηρίζεται ως μη φυσιολογικός [7]. Ανευρίσκεται σε αυξημένα επίπεδα στους ασθενείς με καρκίνο παγκρέατος, ηπατοχοληφόρου, γαστρικού, ηπατοκυτταρικού, παχέος εντέρου και μαστού.



### **Κεφάλαιο 3: Σκοπός**

Σκοπός της μελέτης είναι η συστηματική ανασκόπηση της ήδη υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την προγνωστική αξία του βιοδείκτη CA 19-9 στην εμφάνιση καρκίνου παγκρέατος στον γενικό πληθυσμό.

## Κεφάλαιο 4: Υλικό και μέθοδοι

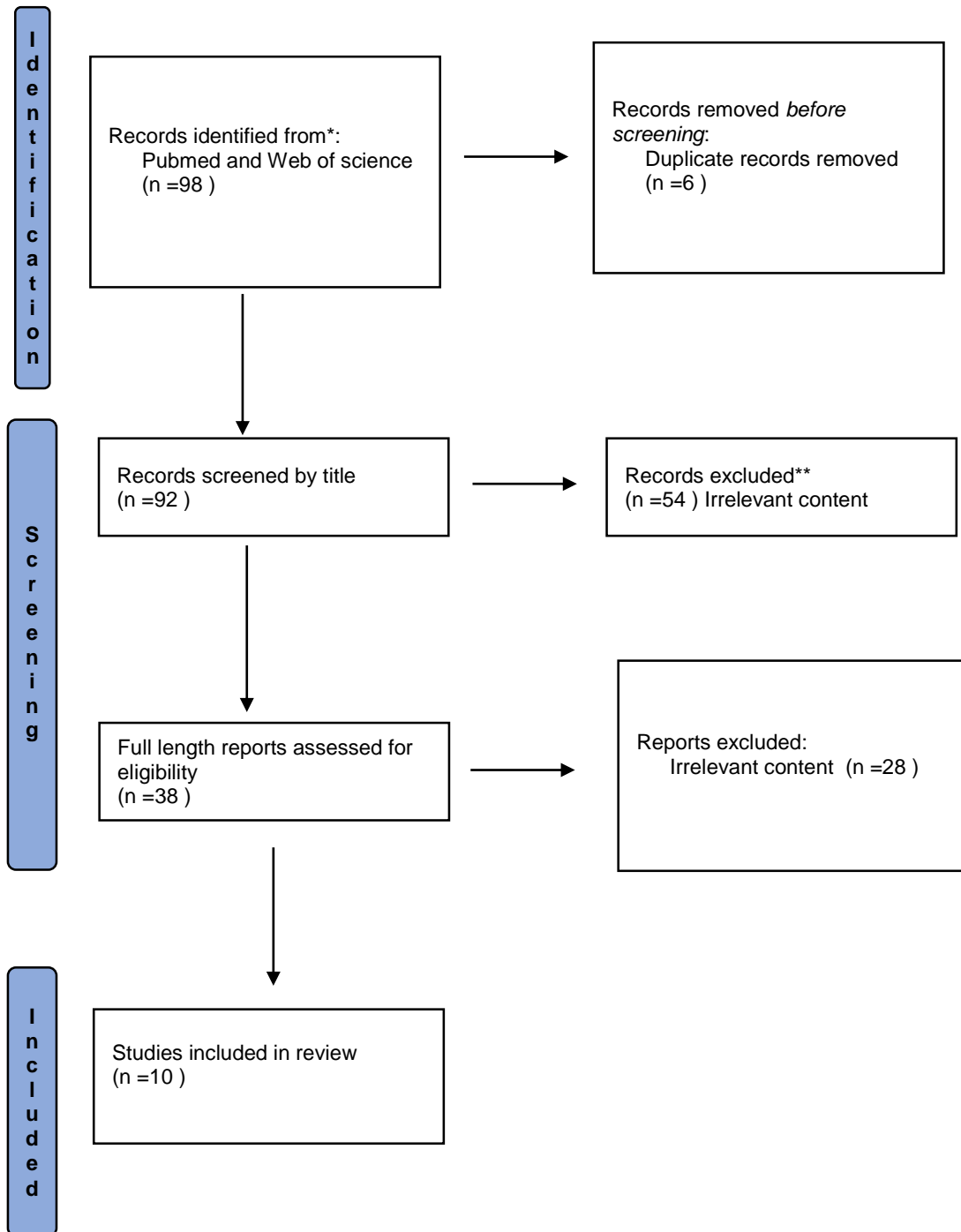
Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με βάση τα κριτήρια PRISMA-P. Οι βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν είναι το MEDLINE-Pubmed καθώς και το Web of science. Οι μελέτες που προέκυψαν αξιολογήθηκαν από έναν ανεξάρτητο αξιολογητή. Χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα διαχείρισης βιβλιογραφιών Medeley. Το χρονικό διάστημα των ερευνών που εφαρμόστηκε στην αναζήτηση ήταν από το 1990 έως και το 2022. Δεν συμπεριλήφθηκε γκριζα βιβλιογραφία. Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν κατά βάση μελέτες κοόρτης (μελέτες παρατήρησης). Η αναζήτηση στο pubmed πραγματοποιήθηκε με βάση το εξής search string και τη χρήση Boolean operators καθώς και ειδικού φίλτρου για μελέτες παρατήρησης.

“(Ca 19-9 OR pancreatic biomarker) AND (pancreatic cancer OR pancreatic neoplasm OR pancreatic adenocarcinoma OR pancreat\* malignancy) AND (“cohort study”[title] or “longitudinal study”[title] covid) AND (Therapy/Broad[filter])) AND (Therapy/Broad[filter]).

Τα αρχικά άρθρα που εντοπίστηκαν ήταν 98 εκ των οποίων τα 54 απορρίφθηκαν λόγω μη σχετικού περιεχομένου βάσει τίτλου. Από τα υπόλοιπα 44 τα 6 αφαιρέθηκαν ως διπλότυπα. Από τα 38 τα 28 απορρίφθηκαν αφού αξιολογήθηκαν μετά από πλήρη ανάγνωση τους λόγω μη σχετικού περιεχομένου. Τα άρθρα που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση ήταν 10 [27-28-29-45-46-47-48-49-50-51].

Στο παρακάτω flow diagram περιγράφεται η διαδικασία επιλογής των μελετών.

Διάγραμμα 4.1: Βήματα επιλογής των μελετών



## Κεφάλαιο 5: Αποτελέσματα

### 5.1 Καρκίνος Παγκρέατος

Αν και μόνο η 12η πιο συχνή κακοήθεια, ο καρκίνος του παγκρέατος ήταν η πέμπτη πιο συχνή αιτία σχετιζόμενη με νεοπλασματική θνησιμότητα στην Ευρώπη και την τέταρτη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στην βόρεια Αμερική. Με την αύξηση της ηλικίας, αυτός ο τύπος καρκίνου γίνεται πιο συχνός και ελαφρώς πιο συχνός στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Το στάδιο του καρκίνου κατά τη διάγνωση σχετίζεται με τις επιλογές θεραπείας-χημειοθεραπείας ή χημειοακτινοθεραπείας όπως επίσης η έγκαιρη ανίχνευση με την επιβίωση των ασθενών. Γενικά, σε όσο προγενέστερο στάδιο είναι ο καρκίνος κατά την διάγνωση, τόσο περισσότερες πιθανότητες έχει το άτομο να επιβιώσει. Η 5ετής επιβίωση για εντοπισμένο καρκίνο του παγκρέατος (περίπου 9% του συνόλου) είναι 25,8%. Επιπλέον, μόνο το 20% των ασθενών που έχουν διάγνωση καρκίνου του παγκρέατος θεωρούνται επιλέξιμοι για χειρουργική επέμβαση και, από αυτούς, οι μισοί περίπου υποβάλλονται επιτυχώς σε εκτομή. Για το υπόλοιπο 80% των ασθενών, που πάσχουν από τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσο, δεν υπάρχει ικανοποιητική θεραπεία επί του παρόντος και εκτιμάται ο διάμεσος χρόνος επιβίωσης για αυτούς να είναι της τάξης των 8–12 μηνών και 5–8 μήνες, αντίστοιχα. Αυτή η κακή πρόγνωση αποδίδεται στην όψιμη ανίχνευση του καρκίνου του παγκρέατος, που καθιστά συχνά αναποτελεσματικές τις θεραπευτικές αγωγές. Σε αυτό συμβάλλει και η απουσία κλινικά χρήσιμων βιοδεικτών που μπορούν να ανιχνεύσουν τον καρκίνο του παγκρέατος στην πρόδρομη μορφή του ή στα πρώιμα στάδια [45-50]. Επομένως, η πρόγνωση εξακολουθεί να είναι κακή, παρά ορισμένες βελτιώσεις, κυρίως λόγω μιας πιο εξειδικευμένης χειρουργικής θεραπείας και στην εφαρμογή ειδικού πρωτοκόλλου χημειοθεραπείας που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια. Ο ρόλος του CA 19-9 ως εργαλείο ελέγχου για τον καρκίνο του παγκρέατος σε ασυμπτωματικά άτομα έχει αξιολογηθεί εκτενώς, αποδεικνύοντας ότι δεν έχει καμία χρησιμότητα ως δείκτης διαλογής δεδομένου του χαμηλή θετική προγνωστική αξία [27, 28]. Συγκεκριμένα, οι Kim et al. [27] κατέληξαν σε αυτό το συμπέρασμα, αναλύοντας δεδομένα από τη μελέτη μας στην οποία 70.940 ασυμπτωματικά άτομα υποβλήθηκαν σε διαλογή χρησιμοποιώντας CA19-9. Μόνο τέσσερις περιπτώσεις καρκίνου του παγκρέατος εντοπίστηκαν μαζί με 1059 ψευδώς θετικά, αποδίδοντας θετική προγνωστική αξία μόνο 0,9 %, αν και η ευαισθησία και η συγκεκριμένη πόλη ήταν 100 % και 98,5 % αντίστοιχα. Με βάση αυτά στοιχεία,

σύμφωνα με την Αμερικανική Εταιρεία Ογκολογίας δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως προσυμπτωματικός έλεγχος σε ασυμπτωματικά άτομα. Επί του παρόντος, ένας έλεγχος πολυτροπικότητας συνδυάζοντας διάφορες τεχνικές αξιολόγησης απεικόνισης φαίνεται να είναι ο πιο αποτελεσματικός τρόπος ανίχνευσης για προκαρκινικές αλλοιώσεις του παγκρέατος, παρόλο που είναι ένα ζήτημα που εξακολουθεί να αμφισβητείται από ορισμένες πλευρές σχετικά με την ηλικία έναρξης του προσυμπτωματικού ελέγχου, καθώς και τα διαστήματα για παρακολούθηση με απεικόνιση. Το 2013, ο CAPS αναφέρει ότι «Ο αρχικός έλεγχος θα πρέπει να περιλαμβάνει ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS) ή/και μαγνητική τομογραφία (MRI)/χολαγγειοπαγκρεατογραφία μαγνητικού συντονισμού (MRCP), μη υπολογισμένη τομογραφία (CT) ή ενδοσκοπική ανάδρομη χολαγγειοπαγκρεατογραφία (ERCP)» [49, 50].

Εκτός από τον προληπτικό έλεγχο, η έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου του παγκρέατος είναι σημαντική για τη διαφορική διάγνωση και την έγκαιρη αντιμετώπιση αυτού. Η χρησιμότητα του CA19-9 στη διάγνωση του καρκίνου του παγκρέατος έχει αξιολογηθεί εκτενώς. Αποτελέσματα από μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 1999, εγγράφοντας 20.035 ασυμπτωματικούς ασθενείς χωρίς παγκρεατικές παθήσεις και 322 με παθήσεις των χοληφόρων οδών, έδειξαν άμεση συσχέτιση της συγκέντρωσης του CA19-9 στον ορό σε ασυμπτωματικά άτομα με παγκρεατική παθολογία. Επίπεδα πάνω από 37 U/mL προσδιορίστηκε ότι είναι οι περισσότερες ακριβείς για τη διάκριση του καρκίνου του παγκρέατος από καλοήθεις παθήσεις του παγκρέατος (ευαισθησία και ειδικότητα 77 % και 87 %, αντίστοιχα) [ 29 ].

Η μέτρηση των επιπέδων CA 19-9 στον ορό παρέχει σημαντικές προγνωστικές πληροφορίες καθώς επιτρέπει τη διαστρωμάτωση των ασθενών (ομάδες επιβίωσης) και το προσδιορισμός της ατομικής πενταετούς επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνου του παγκρέατος. Για παράδειγμα, με βάση τον Berger et al. φάνηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων CA 19-9 και της διάρκειας επιβίωσης των ασθενών [51].

Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες διερευνώντας τη χρησιμότητα του CA 19-9 και για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χημειοθεραπείας για τον προχωρημένο καρκίνο του παγκρέατος. Τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η παρακολούθηση του CA 19-9 φαίνεται χρήσιμη για την ταυτοποίηση ασθενών που εκδηλώνουν μεταστάσεις παρά τη θεραπεία, ουσιαστικά επιβεβαιώνοντας την κακή πρόγνωση και την χαμηλή πενταετή επιβίωση αυτής της ομάδας ασθενών. Ο Maisay et al. έδειξε ότι ασθενείς με μείωση CA

19-9 >20 % μετά 8 εβδομάδες θεραπείας (n = 25) έχουν σημαντικά καλύτερη διάμεση επιβίωση σε σύγκριση με τους ασθενείς με μείωση < ή = 20 % ( n = 11) P < 0,001.

Το CA 19-9 συνεχίζει να είναι ο μοναδικός καρκινικός δείκτης του παγκρέατος σε ευρεία κλινική χρήση. Ωστόσο, λόγω της χαμηλής θετικής του προγνωστικής αξίας, ο προσδιορισμός του CA 19-9 στον ορό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως δείκτης διαλογής, ενώ μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την υποβοήθηση της διάγνωσης, σε συνδυασμό με αποτελέσματα από ακριβείς ακτινολογικές διαδικασίες, σε συμπτωματικούς ασθενείς. Προεγχειρητική μέτρηση του επίπεδο CA 19-9 ορού είναι χρήσιμη για την αξιολόγηση της εξαιρεσιμότητας του καρκίνου του παγκρέατος και για την πρόβλεψη της πορείας της νόσου. Η αντίστροφη συσχέτιση υπάρχει μεταξύ των επιπέδων CA 19-9 και της διάμεσης επιβίωσης των ασθενών πράγμα που καθιστά το CA 19-9 του ορού καλό δείκτη για την εκτίμηση της συνολικής επιβίωσης του ασθενή και για την αξιολόγηση της πιθανής παρουσίας υπολειπόμενης νόσου μετά από εκτομή του παγκρέατος. Η σειριακή παρακολούθηση CA 19-9 μπορεί να είναι χρήσιμη στην παρακολούθηση ασθενών κατά τη διάρκεια χημειοθεραπείας για εκτίμηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας. Μέτρηση αυτού του βιοδείκτη δύναται να βελτιώσει τόσο την επιβίωση των ασθενών με κακοήθεια όσο και την ποιότητα ζωής τους.

Τα αποτελέσματα των ερευνών που συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Πίνακας 5.1: Αποτελέσματα συστηματικής ανασκόπησης

| Συγγραφείς         | Αριθμός συμμετεχόντων | Θετικά για καρκίνωμα Παγκρέατος                      | Θετική προγνωστική αξία   |
|--------------------|-----------------------|--|---|
| Leon et al         | 13.432                | 7  | <1%   |
| Kim et al          | 70.940                | 4  | <1%   |
| Sidransky et al    | 20.035                | 6  | <1%   |
| Ravichandran et al | 250                   | 1  | <1%   |
|                    | Αριθμός συμμετεχόντων | Αρνητική μεταβολή CA 19-9 σε αριθμό ασθενών (μείωση) | Θετική προγνωστική αξία για πρόβλεψη ανταπόκρισης σε χημειοθεραπεία |
| Everley et al      | 123                   | 82   | 68%   |
| Paweletz et al     | 77                    | 56   | 80%   |
| Zhou et al         | 509                   | 270  | 54%   |
|                    | Αριθμός συμμετεχόντων | Αριθμός πασχόντων από καρκίνο με τιμή Ca 19-9 >300   | Προγνωστικός δείκτης χαμηλής επιβίωσης                              |
| Berger et al       | 238                   | 150  | 90%   |
| Seydel et al       | 34                    | 10   | 100%  |
| Maisay et al       | 25                    | 20   | 95%   |

## Κεφάλαιο 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η αξιολόγηση των τεχνολογιών υγείας είναι η διεπιστημονική διαδικασία που συγκεντρώνει την υπάρχουσα γνώση και πληροφορία και μέσω μοντέλων και τεχνικών καταλήγει στην υπόδειξη των πλέον ωφέλιμων τρόπων κατανομής των κρατικών πόρων διασφαλίζοντας την παροχή της βέλτιστης διαθέσιμης θεραπείας για τους ασθενείς. Σήμερα, περισσότερες από τις μισές εγκρίσεις φαρμάκων περιλαμβάνουν τη χρήση βιοδείκτη και άρα η διασφάλιση στην πρόσβασης αυτών είναι πολύ σημαντική. Οι βιοδείκτες που προσδιορίζουν την ιδιαιτερότητα του ασθενούς και τον τύπο του καρκίνου υπόσχονται αποτελεσματικότερη θεραπεία του καρκίνου και αποδοτικότερη χρήση των πόρων. Αυτό θα επιτρέψει την επιλογή της καταλληλότερης θεραπείας για έναν συγκεκριμένο ασθενή από μια σειρά επιλογών. Οι βιοδείκτες και οι δοκιμές βιοδεικτών αποτελούν σημαντικό πυλώνα της ιατρικής ακριβείας, η οποία χρησιμοποιεί δεδομένα ασθενών για εξατομικευμένες αποφάσεις θεραπείας. Επομένως η εκτίμηση της προστιθέμενης αξίας των βιοδεικτών μέσω της διαδικασίας αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας είναι επιβεβλημένη.

Ωστόσο, καθώς δεν καλύπτονται όλες οι εξετάσεις βιοδεικτών από το σύστημα υγείας στη χώρα μας, οι ειδικοί προτείνουν όχι μόνο τη θεσμοθέτηση της ασφαλιστικής κάλυψης για τους βιοδείκτες που έχουν αναπτυχθεί μέχρι σήμερα, αλλά και την επαρκή ενημέρωση του συστήματος υγείας για την κάλυψη νέων βιοδεικτών που θα αναπτυχθούν στο μέλλον. Επισημαίνουν δε, ότι θα πρέπει να γίνουν και οι αντίστοιχες οικονομικές προβλέψεις. Παράλληλα, θα πρέπει να προωθηθεί η διαπίστευση των εργαστηρίων του ιδιωτικού και του δημόσιου τομέα υγείας, ώστε να διασφαλιστεί η ποιότητα των αποτελεσμάτων των εξετάσεων βιοδεικτών.

Τα κυριότερα ζητήματα είναι τα ακόλουθα:

- Η έλλειψη αυξημένου προϋπολογισμού του ΕΟΠΥΥ για την αποζημίωση όλων των εξετάσεων.
- Το γεγονός ότι δεν έχει προστεθεί κανένας δείκτης στον κατάλογο των αποζημιούμενων εξετάσεων από το 2014.
- Ζητήματα που σχετίζονται με την εφαρμογή της ακρίβειας, που εξαρτάται ιδιαίτερα από τη χρήση των βιοδεικτών.
- Για κάθε θεραπεία που εγκρίνεται και αποζημιώνεται, θα πρέπει ταυτόχρονα να αποζημιώνεται και ο αντίστοιχος βιοδείκτης. Με την πρόσβαση αυτή έχουμε στοχευμένη και ταχύτερη δράση και άρα καλύτερη έκβαση της θεραπείας με λιγότερες ανεπιθύμητες



ενέργειες και αποδοτικότερη διαχείριση των πόρων του συστήματος υγείας, ενώ αντίθετα αν δεν αποζημιώνονται από την κοινωνική ασφάλιση υπάρχει σημαντική επιβάρυνση των ίδιων των ασθενών ή ακόμα και αποκλεισμό τους από την εξατομικευμένη θεραπεία.

- Καθώς ο χρόνος αποτελεί θεμελιώδες αγαθό για τους ασθενείς με καρκίνο, θα πρέπει να προβλεφθεί χρόνος για τη διαδικασία έγκρισης των εξετάσεων και την εισαγωγή νέων εξετάσεων.

- Επένδυση σε επαρκή και συνεχή κατάρτιση και ενημέρωση των σχετικών ειδικών.

- Διαπίστευση ιδιωτικών και δημόσιων εργαστηρίων.

- Ενθάρρυνση, παροχή κινήτρων και υποστήριξη της ανάπτυξης και διεξαγωγής κλινικών δοκιμών.

## Κεφάλαιο 7. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η αξιολόγηση των Τεχνολογιών Υγείας είναι αναγκαία ιδιαίτερα γιατί οι νέες τεχνολογίες έχουν αυξημένο κόστος αλλά τα συστήματα υγείας έχουν πεπερασμένους πόρους. Η εκτίμηση της προστιθέμενης αξίας των βιοδεικτών μέσω της διαδικασίας αξιολόγησης τεχνολογιών υγείας είναι επιβεβλημένη καθώς η χρήση βιοδεικτών αποτελεί μέρος τη στοχευμένης προσέγγισης στην πρόληψη, διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία του καρκίνου. Και ενώ η τεχνολογία εξελίσσεται, η έγκριση αποζημίωσης των βιοδεικτών έχει μείνει στο 2014, αφήνοντας πίσω θεραπείες, χωρίς να προσδιορίζεται σε ποιόν ασθενή ταιριάζει ποια αγωγή για όλες τις περιπτώσεις.

Προτάσεις για τη μείωση των καθυστερήσεων και για την προώθηση της έγκαιρης χρήσης των βιοδεικτών προς όφελος των ασθενών.

- συνεργασία και συντονισμός των εθνικών ρυθμιστικών αρχών (Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας, Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας)
- ανάπτυξη ενός θεσμικού πλαισίου για την πρόσβαση σε όλους τους βιοδείκτες (στον τομέα της δημόσιας αποζημίωσης των βιοδεικτών η χώρα μας συγκαταλέγεται στην ομάδα χωρών με τις χαμηλότερες επιδόσεις στην Ευρώπη (<75%)). Χαρακτηριστικά η Ελλάδα βρίσκεται στην 19η θέση ανάμεσα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης όσον αφορά τη διαθεσιμότητα των εξετάσεων βιοδεικτών που είναι πολύτιμοι για τη πρόγνωση και τη θεραπεία του καρκίνου.
- ταυτόχρονες διαδικασίες έγκρισης φαρμάκων και βιοδεικτών
- ενσωμάτωση των βιοδεικτών στα διαγνωστικά και θεραπευτικά πρωτόκολλα ώστε να καλύπτεται το κόστος τους
- διαμόρφωση ξεχωριστού προϋπολογισμού που να αφορά τους βιοδείκτες και τα νέα καινοτόμα φάρμακα ώστε να υπάρχει η αναγκαία χρηματοδότηση
- σταδιακή αποκλιμάκωση της συμμετοχής του ασφαλισμένου για πολύ ακριβές εξετάσεις
- επικαιροποίηση της λίστας με τις αποζημιούμενες εξετάσεις ανά τακτά χρονικά διαστήματα
- διαπίστευση των μοριακών εργαστηρίων που διενεργούν τις εξετάσεις βιοδεικτών

- αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της χορήγησης διαγνωστικών βιοδεικτών και στοχευμένης θεραπείας
- αποζημίωση panel βιοδεικτών στους ασθενείς που έχουν ένδειξη
- εκπαίδευση και ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας

Την τελευταία πρόταση την θεωρώ πολύ σημαντική καθώς είναι σύνηθες από μεγάλη μερίδα του ιατρικού κόσμου να συνταγογραφεί καρκινικούς δείκτες – βιοδείκτες ως πρώιμους δείκτες διάγνωσης, κάτι το οποίο όχι μόνο επιβαρύνει τον Εθνικό Οργανισμό Παροχής Υπηρεσιών Υγείας αλλά πυροδοτεί και μια σειρά νέων εξετάσεων με πρόσθετο κόστος. Από τα παραπάνω γίνεται αντιληπτό, ότι η αναζήτηση της καλύτερης διαδικασίας συνταγογράφησης, αξιολόγησης και κλινικής χρήσης των βιοδεικτών είναι μια δύσκολη υπόθεση και απαιτείται προσοχή στη χρήση τους, όχι μόνο από τους κλινικούς ογκολόγους.

Όλες οι παραπάνω προτάσεις λαμβάνοντας υπ' όψη ότι οι βιοδείκτες αποτελούν σημαντικούς παραμέτρους της σύγχρονης ιατρικής ακριβείας για τον καρκίνο στοχεύουν στο να χορηγείται το σωστό φάρμακο, στο σωστό ασθενή, σε σωστή δόση, στο σωστό χρόνο. Έτσι γίνεται η μετάβαση από την Ιατρική του «one size fits all» στην Ιατρική Ακριβείας, δηλαδή στην εξατομικευμένη ιατρική, όπου επιλέγουμε με βάση τους βιοδείκτες την κατάλληλη θεραπεία μεγιστοποιώντας το όφελος για τον ασθενή και εξοικονομώντας ταυτόχρονα πόρους .

## Βιβλιογραφία

1. Gold P., Freedman S.O. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J. Exp. Med.* 1965;121:439–462. doi: 10.1084/jem.121.3.439. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Golub T.R., Slonim D.K., Tamayo P., Huard C., Gaasenbeek M., Mesirov J.P., Coller H., Loh M.L., Downing J.R., Caligiuri M.A., Bloomfield C.D., Lander E.S. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science.* 1999;286:531–537. doi: 10.1126/science.286.5439.531. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Barry M.J. PSA screening for prostate cancer: the current controversy—a viewpoint. Patient outcomes research team for prostatic diseases. *Ann. Oncol.* 1998;9:1279–1282. doi: 10.1093/oxfordjournals.annonc.a010952. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Barry M.J. The PSA Conundrum. *Arch. Intern. Med.* 2006;9:7–8. doi: 10.1001/archinte.166.1.7. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Hoffman R.M., Couper M.P., Zikmund-Fisher B.J., Levin C.A., McNaughton-Collins M., Helitzer D.L., VanHoewyk J., Barry M.J. Prostate cancer screening decisions: results from the National Survey of Medical Decisions (DECISIONS study) *Arch. Intern. Med.* 2009;169:1611–1618. doi: 10.1001/archinternmed.2009.262. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Lippi G., Plebani M., Franchini M., Guidi G.C., Favaloro E.J. Prostate-specific antigen, prostate cancer, and disorders of hemostasis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2009;35:654–564. doi: 10.1055/s-0029-1242719. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Chatterjee S.K., Zetter B.R. Cancer biomarkers: knowing the present and predicting the future. *Future Oncol.* 2005;1:37–50. doi: 10.1517/14796694.1.1.37. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Ludwig J.A., Weinstein J.N. Biomarkers in cancer staging, prognosis and treatment selection. *Nat. Rev. Cancer.* 2005;5:584–586. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Negm R., Verma M., Srivastava S. The promise of biomarkers in cancer screening and detection. *Trends Mol. Med.* 2002;8:288–293. doi: 10.1016/S1471-4914(02)02353-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Sawyers C.L. The cancer biomarker problem. *Nature.* 2008;452:548–552. doi: 10.1038/nature06913. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Verma M., Maruvada P., Srivastava S. Current approaches in mitochondrial proteomics. *Mito. Matters.* 2004;3:3–5. doi: 10.1038/nmat1042. [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Verma M. Biomarkers for risk assessment in molecular epidemiology of cancer. *Tech. Cancer Res. Treatment.* 2004;3:505–514. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Verma M. Pancreatic cancer epidemiology. *Tech. Cancer Res. Treatment.* 2005;4:295–302. [[Google Scholar](#)]

14. Verma M., Manne U. Genetic and epigenetic biomarkers in cancer diagnosis and identifying high risk populations. *Crit. Rev. Hematol. Oncol.* 2006;60:9–18. doi: 10.1016/j.critrevonc.2006.04.002. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
15. Verma M., Kumar D. Application of mitochondrial genome information in cancer epidemiology. *Clin. Chimica. Acta.* 2007;383:41–50. doi: 10.1016/j.cca.2007.04.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Verma M., Naviaux R., Tanaka M., Kumar D., Franceschi C., Singh K. Mitochondrial DNA and cancer epidemiology. *Cancer Res.* 2007;67:437–439. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-06-4119. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Verma M., Seminara D., Arena J.F., John C., Iwamoto K., Hartmuller V. Genetic and epigenetic biomarkers in cancer: improving diagnosis and risk assessment. *Mol. Diagn. Ther.* 2006;10:1–15. doi: 10.1007/BF03256438. (2006) [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Verma M., Kumar D. Application of mitochondrial genome information in cancer epidemiology. *Clin. Chimica. Acta.* 2007;383:41–50. doi: 10.1016/j.cca.2007.04.018. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Verma M. Human epigenome and cancer. In: Khoury M., editor. *Human Genome Epidemiology*. 2nd ed. Oxford University Press; London, UK: 2009. pp. 551–558. [[Google Scholar](#)]
20. Mishra A., Bharti A.C., Varghese P., Saluja D., Das B.C. Differential expression and activation of NF-kappaB family proteins during oral carcinogenesis: Role of high risk human papillomavirus infection. *Int. J. Cancer.* 2006;119:2840–2850. doi: 10.1002/ijc.22262. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Roses R.E., Paulson E.C., Sharma A., Schueller J.E., Nisenbaum H., Weinstein S., Fox K.R., Zhang P.J., Czerniecki B.J. HER-2/neu overexpression as a predictor for the transition from in situ to invasive breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomarker Prev.* 2009;18:1386–1389. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Sharma S.V., Bell D.W., Settleman J., Haber D.A. Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2007;7:169–181. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Milone J.H., Enrico A. Treatment of Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Lymphoma.* 2009;50:9–15. doi: 10.3109/10428190903370395. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Habis A.H., Vernon S.D., Lee D.R., Verma M., Srivastava S., Unger U. Molecular quality of exfoliated cervical cells: implications for molecular epidemiology and biomarker discovery. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Pre.* 2004;13:492–496. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Lau P., Chin J.L., Pautler S., Razvi H., Izawa J.I. NMP22 is predictive of recurrence in high-risk superficial bladder cancer patients. *Can. Urol. Assoc. J.* 2009;3:454 – 458. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Kageyama S., Isono T., Matsuda S., Ushio Y., Satomura S., Terai A., Arai Y., Kawakita M., Okada Y., Yoshiki T. Urinary calreticulin in the diagnosis of bladder urothelial carcinoma. *Int. J. Urol.* 2009;6:481–486. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

27. Kim s., Karakiewicz P.I., Godoy G., Karam J.A., Ashfaq R., Fradet Y., Isbarn H., Montorsi F., Jeldres C., Bastian P.J., Nielsen M.E., Müller S.C., Sagalowsky A.I., Lotan Y. Ca19-9 as a prognostic marker for pancreatic carcinoma : a multicenter external validation study. *Clin. Cancer Res.* 2009;15:7012–7019. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-2554. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Sidransky D. Emerging molecular markers of cancer. *Nat. Reviews. Cancer.* 2002;2:210–219. doi: 10.1038/nrc755. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Leon S.A., Shapiro B., Sklaroff D.M., Yaros M.J. Free DNA in the serum of cancer patients and the effect of therapy. *Cancer Res.* 1977;37:646–650. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Verma M., Srivastava S. Epigenetics in Cancer: Implications for Early Detection and Prevention. *Lancet Oncol.* 2002;3:755–763. doi: 10.1016/S1470-2045(02)00932-4. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Verma M., Kagan J., Sidransky S., Srivastava S. Proteomic analysis of the cancer cell mitochondria. *Nat. Rev. Cancer.* 2003;3:789–795. doi: 10.1038/nrc1192. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Enokida H., Shiina H., Igawa M., Ogishima T., Kawakami T., Bassett W.W., Anast J.W., Li L.C., Urakami S., Terashima M., Verma M., Kawahara M., Nakagawa M., Kane C.J., Carroll P.R., Dahiya R. CpG hypermethylation of MDR1 gene contributes to the pathogenesis and progression of human prostate cancer. *Cancer Res.* 2004;64:5956–5962. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-0081. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Kaneuchi M., Sasaki M., Tanaka Y., Shiina H., Verma M., Ebina Y., Nomura E., Yamamoto R., Sakuragi N., Dahiya R. Expression and methylation status of 14-3-3 sigma gene can characterize the different histological features of ovarian cancer. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2004;316:1156–62. doi: 10.1016/j.bbrc.2004.02.171. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Velculescu V.E., Zhang L., Vogelstein B., Kinzler K.W. Serial analysis of gene expression. *Science.* 1995;270:484–487. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Gray J.W., Collins C. Genome changes and gene expression in human solid tumors. *Carcinogenesis.* 2000;21:443–452. doi: 10.1093/carcin/21.3.443. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Mischel P.S., Cloughesy T.F., Nelson S.F. DNA-microarray analysis of brain cancer: molecular classification for therapy. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004;5:782–792. doi: 10.1038/nrn1518. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Rajeevan M.S., Dimulescu I.M., Vernon S.D., Verma M., and Unger E. Global amplification of sense RNA: a novel method to replicate and archive mRNA for gene expression analysis. *Genomics.* 2003;82:491–497. doi: 10.1016/S0888-7543(03)00115-0. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Weigl B.H., Bardell R.L., Cabrera C.R. Lab-on-a-chip for drug development. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003;55:349–377. doi: 10.1016/S0169-409X(02)00223-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Bartels C.L., Tsongalis G.J. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clin. Chem.* 2009;55:623–631. doi: 10.1373/clinchem.2008.112805. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Calin G.A., Croce C.M. MicroRNA signatures in human cancers. *Nat. Rev. Cancer.* 2006;11:857–866. doi: 10.1038/nrc1997. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Lu J., Getz G., Miska E.A., Alvarez-Saavedra E., Lamb J., Peck D., Sweet-Cordero A., Ebert B.L., Mak R.H., Ferrando A.A., Downing J.R., Jacks T., Horvitz H.R., Golub T.R. MicroRNA expression profiles classify human cancers. *Nature.* 2005;435:834–838. doi: 10.1038/nature03702. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
42. Hurst D.R., Edmonds M.D., Welch D.R. Metastamir: the field of metastasis-regulatory microRNA is spreading. *Cancer Res.* 2009;69:7495–7498. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-2111. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Shenouda S.K., Alahari S.K. MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor? *Cancer Metastasis Rev.* 2009;28:369–378. doi: 10.1007/s10555-009-9188-5. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Srivastava S., Verma M., Gopal-Srivastava R. Proteomic maps of the cancer-associated infectious agents. *J. Proteome Res.* 2005;4:1171–1180. doi: 10.1021/pr050017m. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Ravichandran R., Vasquez G.B., Srivastava S., Verma M., Petricoin E., Lubell J., Sriram R.D., Barker P.E., Gilliland G.L. Data Standards for Proteomics: Mitochondrial two-dimensional Polyacrylamide Gel Electrophoresis Data as a Model System for pancreatic cancer. *Mitochondrion.* 2004;3:327–336. doi: 10.1016/j.mito.2004.02.006. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Everley P.A., Krijgsveld J., Zetter B.R., Gygi S.P. Quantitative cancer proteomics: Ca 19-9 as a tool for pancreatic cancer research. *Mol. Cell Proteomics.* 2004;3:729–735. doi: 10.1074/mcp.M400021-MCP200. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Paweletz C.P., Charboneau L., Bichsel V.E., Simone N.L., Chen T., Gillespie J.W., Emmert-Buck M.R., Roth M.J., Petricoin III E.F., Liotta L.A. Reverse phase protein microarrays which capture disease progression show activation of pro-survival pathways at the cancer invasion front. *Oncogene.* 2001;20:1981–1989. doi: 10.1038/sj.onc.1204265. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Zhou G., Li H., DeCamp D., Chen S., Shu H., Gong Y., Flaig M., Gillespie J.W., Hu N., Taylor P.R., Emmert-Buck M.R., Liotta L.A., Petricoin E.F., 3rd., Zhao Y. 2D differential in-gel electrophoresis for the identification of pancreatic cell cancer-specific protein markers. *Mol. Cell Proteomics.* 2002;2:117–124. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Seydel C. CA 19-9 as a measure for survival in pancreatic carcinoma. *Science.* 2003;300:80–81. doi: 10.1126/science.300.5616.80. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Maisay B. An integrated approach to CA 19-9 as measure for median survival. *Proteomics.* 2006;6:5169–5182. doi: 10.1002/pmic.200600209. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]



51. Berger PS., Mangold L., Partin A.W., Haab B.B. Antibody array profiling reveals serum CA 19-9 as a marker to distinguish benign from malignant prostatic disease. *Prostate*. 2007;67:255–267. doi: 10.1002/pros.20514. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Grizzle E., Adam B., Bigbee W.L., Conrads T.P., Carroll C., Feng Z., Izbicka E., Jendoubi M., Johnsey D., Kagan J., Verma M., Leach R., McCarthy D. B., Semmes O. J., Srivastava S., Srivastava S., Thompson I. M., Thornquist M.D., Zhen Z., Zhiqiang Z. Serum Protein Expression Profiling for Cancer Detection: Validation of a SELDI-based Approach for Prostate Cancer. *Dis. Markers*. 2004;19:185–195. doi: 10.1155/2004/546293. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Srinivas P., Verma M., Zhao Y., Srivastava S. Proteomics for cancer biomarkers discovery. *Clin. Chem*. 2002;48:1160–1169. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Abbott K.L., Nairn A.V., Hall E.M., Horton M.B., McDonald J.F., Moremen K.W., Dinulescu D.M., Pierce M. Focused glycomic analysis of the N-linked glycan biosynthetic pathway in ovarian cancer. *Proteomics*. 2008;8:3210–3220. doi: 10.1002/pmic.200800157. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Orntoft T.F., Vestergaard E.M. Clinical aspects of altered glycosylation of glycoproteins in cancer. *Electrophoresis*. 1999;20:362–371. doi: 10.1002/(SICI)1522-2683(19990201)20:2<362::AID-ELPS362>3.0.CO;2-V. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Saldova R., Wormald M.R., Dwek R.A., Rudd P.M. Glycosylation changes on serum glycoproteins in ovarian cancer may contribute to disease pathogenesis. *Dis. Markers*. 2008;25:219–232. doi: 10.1155/2008/601583. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Misonou Y., Shida K., Korekane H., Seki Y., Noura S., Ohue M., Miyamoto Y. Comprehensive clinico-glycomic study of 16 colorectal cancer specimens: elucidation of aberrant glycosylation and its mechanistic causes in colorectal cancer cells. *J. Proteome Res*. 2009;8:2990–3005. doi: 10.1021/pr900092r. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Powlesland A.S., Hitchen P.G., Parry S., Graham S.A., Barrio M.M., Elola M.T., Mordoh J., Dell A., Drickamer K., Taylor M.E. Targeted glycoproteomic identification of cancer cell glycosylation. *Glycobiology*. 2009;19:899–909. doi: 10.1093/glycob/cwp065. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Mechref Y., Hussein A., Bekesova S., Pungpapong V., Zhang M., Dobrolecki L.E., Hickey R.J., Hammoud Z.T., Novotny M.V. Quantitative serum glycomics of esophageal adenocarcinoma and other esophageal disease onsets. *J. Proteome Res*. 2009;8:2656–2666. doi: 10.1021/pr8008385. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Dube D.H., Bertozzi C.R. Glycans in cancer and inflammation--potential for therapeutics and diagnostics. *Nat. Rev. Drug Discov*. 2005;4:477–488. doi: 10.1038/nrd1751. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. An H.J., Miyamoto S., Lancaster K.S., Kirmiz C., Li B., Lam K.S., Leiserowitz G.S., Lebrilla C.B. Profiling of glycans in serum for the discovery of potential biomarkers for



ovarian cancer. *J. Proteome Res.* 2006;5:1626–1635. doi: 10.1021/pr060010k. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

62. Buccheri, G.; Ferrigno, D. Lung tumour markers in oncology practice: a study of TPA and CA125. *Br. J. Cancer* **2002**, *87*, 1112–1118.

63. Slebos, R.J.; Kibbelaar, R.E.; Dalesio, O.; Kooistra, A.; Stam, J.; Meijer, C.J.; Wagenaar, S.S.; Vanderschueren, R.G.; van Zandwijk, N.; Mooi, W.J. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* **1990**, *323*, 561–565.

64. Hirsch, F.R.; Varella-Garcia, M.; Bunn, P.A Jr.; Di Maria, M.V.; Veve, R.; Bremmes, R.M.; Barón, A.E.; Zeng, C.; Franklin, W.A. Epidermal growth factor receptor in non-small-cell lung carcinomas: correlation between gene copy number and protein expression and impact on prognosis. *J. Clin. Oncol.* **2003**, *21*, 3798–3807. *Cancers* **2010**, *2*

65. Christensen, J.G.; Burrows, J.; Salgia, R. c-Met as a target for human cancer and characterization of inhibitors for therapeutic intervention. *Cancer Lett.* **2005**, *225*, 1–26.

66. Steels, E.; Paesmans, M.; Berghmans, T.; Branle, F.; Lemaitre, F.; Mascaux, C.; Meert, A.P.; Vallot, F.; Lafitte, J.J.; Sculier, J.P. Role of p53 as a prognostic factor for survival in lung cancer: a systematic review of the literature with a meta-analysis. *Eur. Respir. J.* **2001**, *18*, 705–719.

67. Salgia, R.; Skarin, A.T. Molecular abnormalities in lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 1207–1217.

68. Belinsky, S.A.; Klinge, D.M.; Dekker, J.D.; Smith, M.W.; Bocklage, T.J.; Gilliland, F.D.; Crowell, R.E.; Karp, D.D.; Stidley, C.A.; Picchi, M.A. Gene promoter methylation in plasma and sputum increases with lung cancer risk. *Clin. Cancer Res.* **2005**, *11*, 6505–6511.

69. zur Hausen, H. Papillomaviruses and cancer: from basic studies to clinical application. *Nat. Rev. Cancer* **2002**, *2*, 342–350.

70. Ishimi, Y.; Okayasu, I.; Kato, C.; Kwon, H.J.; Kimura, H.; Yamada, K.; Song, S.Y. Enhanced expression of Mcm proteins in cancer cells derived from uterine cervix. *Eur. J. Biochem.* **2003**, *270*, 1089–1101.

71. Murphy, N.; Ring, M.; Heffron, C.C.; King, B.; Killalea, A.G.; Hughes, C.; Martin, C.M.; McGuinness, E.; Sheils, O.; O'Leary, J.J. p16INK4A, CDC6, and MCM5: predictive biomarkers in cervical preinvasive neoplasia and cervical cancer. *J. Clin. Pathol.* **2005**, *58*, 525–534.

72. Murphy, N.; Ring, M.; Killalea, A.G.; Uhlmann, V.; O'Donovan, M.; Mulcahy, F.; Turner, M.;

McGuinness, E.; Griffin, M.; Martin, C.; Sheils, O.; O'Leary, J.J. p16INK4A as a marker for cervical dyskaryosis: CIN and cGIN in cervical biopsies and ThinPrep smears. *J. Clin. Pathol.* **2003**, *56*, 56–63.

73. Kumar, D.; Verma, M. Molecular markers of cervical squamous cell carcinoma. *CME J. Gynecol. Oncol.* **2006**, *11*, 41–60.

74. Cheng, Q.; Lau, W.M.; Chew, S.H.; Ho, T.H.; Tay, S.K.; Hui, K.M. Identification of molecular markers for the early detection of human squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br. J. Cancer* **2002**, *86*, 274–281.

75. Nakano, K.; Watney, E.; McDougall, J.K. Telomerase activity and expression of telomerase RNA component and telomerase catalytic subunit gene in cervical cancer. *Am. J. Pathol.* **1998**, *153*, 857–864.

76. Harris, L.; Fritsche, H.; Mennel, R.; Norton, L.; Ravdin, P.; Taube, S.; Somerfield, M.R.; Hayes, D.F.; Bast, R.C. Jr.; American Society of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **2007**, *25*, 5287–5312.

77. Borgoño, C.A.; Grass, L.; Soosaipillai, A.; Yousef, G.M.; Petraki, C.D.; Howarth, D.H.;

Fracchioli, S.; Katsaros, D.; Diamandis, E.P. Human kallikrein 14: a new potential biomarker for ovarian and breast cancer. *Cancer Res.* **2003**, *63*, 9032–9041.

78. Iorio, M.V.; Ferracin, M.; Liu, C.G.; Veronese, A.; Spizzo, R.; Sabbioni, S.; Magri, E.; Pedriali, M.; Fabbri, M.; Campiglio, M.; Ménard, S.; Palazzo, J.P.; Rosenberg, A.; Musiani, P.; Volinia, S.; Nenci, I.; Calin, G.A.; Querzoli, P.; Negrini, M.; Croce, C.M. MicroRNA gene expression deregulation in human breast cancer. *Cancer Res.* **2005**, *65*, 7065–7070. *Cancers* **2010**, *2*, **206**

79. Sotiriou, C.; Pusztai, L. Gene-expression signatures in breast cancer. *N. Engl. J. Med.* **2009**, *360*, 790–800.

80. Jing, F.; Zhang, J.; Tao, J.; Zhou, Y.; Jun, L.; Tang, X.; Wang, Y.; Hai, H. Hypermethylation of tumor suppressor genes BRCA1, p16 and 14-3-3sigma in serum of sporadic breast cancer patients. *Onkologie* **2007**, *30*, 14–19.

## **ABSTRACT**

Health Technology Assessment is a form of research that produces information about the clinical and cost-effectiveness of health technologies. In healthcare, the term "health technology" can include pharmaceutical products including biomarkers.

According to the US National Institutes of Health Working Group, a biomarker is a characteristic that is objectively measured as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacological response to a therapeutic intervention. Biomarkers can be early detection, diagnostic, prognostic, predictive and patient monitoring. More than 50% of the used biomarkers have a practical application in the field of oncology. More than 1/3 of cancer clinical trials involve biomarkers. Also, biomarkers that determine the characteristics of patients, but also the type of cancer they have suffered, promise more effective treatments in line with the principle of good management of resources, which means that decisions must be made based on efficiency criteria.

CA 19-9 (carbohydrate antigen 19-9, also called cancer antigen 19-9) is the most widely used and best validated marker for pancreatic cancer. The purpose of this paper is to systematically review the already existing literature on the prognostic value of the CA 19-9 biomarker in the occurrence of pancreatic cancer in the general population. The CA 19-9 biomarker was chosen as an example to show that even at the level of early diagnosis no available marker is ideal and a strict selection should be made, with scientific criteria, in the prescription of already reimbursed biomarkers, the list of which should to be expanded, as not all biomarker tests are covered by our country's healthcare system, as part of a comprehensive evaluation and approval process.

**KEYWORDS:** *Health Technology Assessment, biomarkers, CA 19-9*