



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ

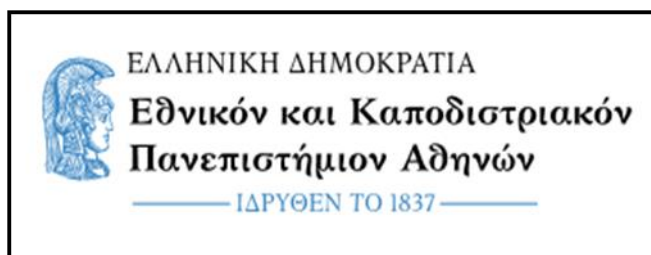
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ
ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ CB-1 & CB-2 ΣΕ
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΝΕΦΡΟΥ»**

ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ M.D., M.Sc. FEBU, FRCS

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ – ΑΝΔΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2024



ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΑΘΗΝΩΝ

ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ

Α΄ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΟΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΔΙΟΝΥΣΙΟΣ ΜΗΤΡΟΠΟΥΛΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΚΦΡΑΣΗΣ ΤΩΝ
ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΩΝ CB-1 & CB-2 ΣΕ
ΚΑΚΟΗΘΗ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΑ ΝΕΦΡΟΥ»**

ΔΕΛΗΓΙΑΝΝΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ M.D., M.Sc. FEBU, FRCS

ΧΕΙΡΟΥΡΓΟΣ ΟΥΡΟΛΟΓΟΣ - ΑΝΔΡΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ, 2024

ΧΡΟΝΟΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Ημερομηνία Αίτησης: 06/06/2014

Ημερομηνία Ορισμού Τριμελούς: 22/09/2014

Ημερομηνία Ορισμού Θέματος: 19/12/14

Αίτηση Παράτασης 18 μηνών: 20/01/2023

Ημερομηνία Καταθέσεως Διατριβής: 04/03/2024

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1) **Αναστασίου Ιωάννης**
Καθηγητής, Α΄ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Αθηνών (Επιβλέπων)
- 2) **Μητρόπουλος Διονύσιος**
Καθηγητής, Α΄ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή
Αθηνών, (Μέλος)
- 3) **Θεοχάρης Σταμάτιος**
Καθηγητής, Εργαστήριο Παθολογο-Ανατομίας, Ιατρική Σχολή, (Μέλος)

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ: Καθηγητής Χειρουργικής Νικόλαος
Αρκαδόπουλος

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναστασίου Ιωάννης, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Μητρόπουλος Διονύσιος, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Αλαμανής Χρήστος, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Χρυσοφός Μιχαήλ, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Θεοχάρης Σταμάτιος, Καθηγητής Παθολογο-Ανατομίας, ΕΚΠΑ
Στραβοδήμος Κωνσταντίνος, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ
Αδαμάκης Ιωάννης, Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, ΕΚΠΑ

Βαθμός Διδακτορικής Διατριβής: ΑΡΙΣΤΑ

ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΗ

Ορκίζομαι στο θεό Απόλλωνα τον ιατρό και στο θεό Ασκληπιό και στην Υγεία και στην Πανάκεια και επικαλούμενος τη μαρτυρία όλων των θεών ότι θα εκτελέσω κατά τη δύναμη και την κρίση μου τον όρκο αυτόν και τη συμφωνία αυτή.

Να θεωρώ τον διδάσκαλό μου της ιατρικής τέχνης ίσο με τους γονείς μου και την κοινωνία του βίου μου. Και όταν χρειάζεται χρήματα να μοιράζομαι μαζί του τα δικά μου. Να θεωρώ την οικογένειά του αδέρφια μου και να τους διδάσκω αυτήν την τέχνη αν θέλουν να την μάθουν χωρίς δίδακτρα ή άλλη συμφωνία.

Να μεταδίδω τους κανόνες ηθικής, την προφορική διδασκαλία και όλες τις άλλες ιατρικές γνώσεις στους γιους μου, στους γιους του δασκάλου μου και στους εγγεγραμμένους μαθητές που πήραν τον ιατρικό όρκο, αλλά σε κανέναν άλλο.

Θα χρησιμοποιώ τη θεραπεία για να βοηθήσω τους ασθενείς κατά τη δύναμη και την κρίση μου, αλλά ποτέ για να βλάψω ή να αδικήσω. Ούτε θα δίνω θανατηφόρο φάρμακο σε κάποιον που θα μου το ζητήσει, ούτε θα του κάνω μια τέτοια υπόδειξη.

Παρομοίως, δεν θα εμπιστευτώ σε έγκυο μέσο που προκαλεί έκτρωση. Θα διατηρώ αγνή και άσπιλη και τη ζωή και την τέχνη μου. Δεν θα χρησιμοποιώ νυστέρι ούτε σε αυτούς που πάσχουν από λιθίαση, αλλά θα παραχωρώ την εργασία αυτή στους ειδικούς της τέχνης.

Σε όσα σπίτια πηγαίνω, θα μπαίνω για να βοηθήσω τους ασθενείς και θα απέχω από οποιαδήποτε εσκεμμένη βλάβη και φθορά, και ιδίως από γενετήσιες πράξεις με άνδρες και γυναίκες, ελεύθερους και δούλους. Και όσα τυχόν βλέπω ή ακούω κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και πέρα από τις επαγγελματικές μου ασχολίες στην καθημερινή μου ζωή, αυτά που δεν πρέπει να μαθευτούν παραέξω δεν θα τα κοινοποιώ, θεωρώντας τα θέματα αυτά μυστικά.

Αν τηρώ τον όρκο αυτό και δεν τον παραβώ, ας χαίρω πάντοτε υπολήψεως ανάμεσα στους ανθρώπους για τη ζωή και για την τέχνη μου. Αν όμως τον παραβώ και επιορκήσω, ας πάθω τα αντίθετα.

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Όνοματεπώνυμο: Δημήτριος Δεληγιάννης του Σπήλιου M.D, M.Sc., FEBU, FRCS

Ημερομηνία Γέννησης: 12/05/1983

Ειδικότητα: Χειρουργός Ουρολόγος – Ανδρολόγος

ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

Επιμελητής της Ουρολογικής Κλινικής του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών

ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ-ΣΠΟΥΔΕΣ

1998-2001: Λύκειο Ζευγολατιού Κορινθίας , Βαθμός απολυτηρίου: 19 και 7/11

2001-2007: ΣΣΑΣ – Ιατρική Σχολή , Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο

Θεσσαλονίκης, Βαθμός πτυχίου: 7.98

11 / 2007: Ορκωμοσία σε Αξιωματικό του Πολεμικού Ναυτικού (Σημαιοφόρος)

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ

26/11/07–14/11/08: Εκπαιδευόμενος Γενικής Ιατρικής - Rotation στις βασικές Κλινικές, Χειρουργεία και Εργαστήρια του Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (NNA)

22/12/08-07/12/10: Διευθυντής Θεραπευτηρίου ΦΓ Κουντουριώτης

08/12/10-25/01/12: Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής , Χειρουργική Κλινική Ναυτικό Νοσοκομείο Κρήτης (NNK)

03/02/12-04/03/13: Ειδικευόμενος Ουρολόγος, Ουρολογική Κλινική, Ναυτικό Νοσοκομείο Αθηνών (NNA)

29/03/13-29/02/16: Ειδικευόμενος Ουρολόγος, Α΄ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ, Λαϊκό Νοσοκομείο

03/2016-05/2017: Επιμελητής Ουρολογικής Κλινικής Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών (N.N.A.)

06/2017 – 06/2019: Μετεκπαίδευση ως Post-CCT Fellow στη Ρομποτική χειρουργική και στην Ογκολογία Πυέλου από το Royal College of Surgeons of England, St James’s University Hospital, Leeds, Ηνωμένο Βασίλειο

07/2019 – Τώρα: Επιμελητής Ουρολογικής Κλινικής του NNA και επιστημονικός συνεργάτης της Α' Ουρολογικής Κλινικής του Metropolitan General στην Ρομποτική Χειρουργική

ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

Φεβρουάριος 2008 Σχολή Υγειονομικού Πολεμικού Ναυτικού – Κέντρο Εκπαίδευσης «ΠΑΛΑΣΚΑΣ»

Μάϊος 2008 Εκπαίδευση και Απόκτηση πιστοποιητικού Ναυτικής Ιατρικής

Ιούνιος 2008 Εκπαίδευση και Απόκτηση πτυχίου Καταδυτικής Υπερβαρικής Ιατρικής στο NNA

12/2010 – 01/2012 Βοηθός Τμηματάρχη Καταδυτικής Ιατρικής – Εκπαίδευση στο Θαλάμο Υπερβαρικής Ιατρικής του NNK

03/2015 – 08/2015 Εκπαίδευση στον Ουροδυναμικό Ελέγχο, Α' Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική, Λαϊκό Νοσοκομείο

ΤΙΤΛΟΙ ΣΠΟΥΔΩΝ

06 / 2007 Πτυχίο Ιατρικής, Στρατιωτική Ιατρική - Ιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Βαθμός πτυχίου: 7.

05 / 2008 Άδεια Ασκήσεως Ιατρικού Επαγγέλματος, Νομαρχία Αθηνών

04 / 2016 Επιτυχής συμμετοχή στις εξετάσεις ειδικότητας Ουρολογίας

06 / 2016 Απόκτηση του τίτλου Fellow of the European Board of Urology – FEBU μετά από γραπτές και προφορικές εξετάσεις με Βαθμό 9

10 / 2018 Τίτλος Μετεκπαίδευσης στη Ρομποτική χειρουργική και στην Ογκολογία Πυέλου από το Royal College of Surgeons of England "RCS Senior Clinical Fellowship Scheme Certificate for the Leeds Pelvic Uro-Oncology Fellowship (FRCS)"

12 / 2018 Απονομή Τίτλου "Fellow of the Royal College of Surgeons of England (FRCS)

6 / 2019: Ολοκλήρωση διετούς μετεκπαίδευσης "Senior Fellowship certificate in Pelvic Uro-Oncology and Robotic Surgery", Leeds, UK.

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΔΙΠΛΩΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

07 / 14: Τίτλος Μεταπτυχιακών Σπουδών (M.Sc.) με ΑΡΙΣΤΑ (9,14) στο ΠΜΣ “Ελάχιστη επεμβατική Χειρουργική, Ρομποτική Χειρουργική και Τηλεχειρουργική”, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΒΡΑΒΕΙΑ

- 1) 06/2016:** 1ος Νικητής Υποτροφίας “Απόστολος Δεληβελιώτης” από την Ελληνική Ουρολογική Εταιρία (ΕΟΕ), μετά από εξετάσεις, βαθμό 79/100.
- 2) 09/2016:** Υποτροφία - Βράβευση του θέματος της υπό εκπόνησης διδακτορικής διατριβής από την Ελληνική Ουρολογική Εταιρία (Ε.Ο.Ε.)
- 3) Μάρτιος 2016:** 1ος Πανελλήνιος Νικητής στις Ευρωπαϊκές εξετάσεις EBU – In service, Επιβράβευση από την Ε.Ο.Ε.
- 4) Μάρτιος 2018:** 1ος Πανευρωπαϊκός Νικητής στο 1st EAU Guidelines Cup, κατά τη διάρκεια του 33 Πανευρωπαϊκού Συνεδρίου (EAU Congress 2018, Κοπεγχάγη, Δανία)
- 5) Φεβρουάριος 2020:** Βραβείο Αριστείας Νέου “Έλληνα Ουρολόγου 2018-2020, ΙΜΟΠ, Βόλος.

- 6) 11/2014 :** 2ο Βραβείο στο συνέδριο της ΕΕΟΟΓΕΚ για τις Κατευθυντήριες οδηγίες ουροποιογεννητικού καρκίνου με την εργασία: “Η ριζική προστατεκτομή στο ΓΝΑ Λαϊκό από την εισαγωγή του ρομποτικού συστήματος da Vinci”. Δ.Δεληγιάννης, Κ. Στραβοδήμος, Ι. Αναστασίου, Ε. Φραγκιάδης, Β. Μυγδάλης, Κ. Κωνσταντινίδης
- 7) 06/2015 :** 1ο Βραβείο στην 6η συνάντηση της ΕΕΟΟΓΕΚ με την εργασία: “Εξατομικευμένος υπολογισμός πιθανότητας διάγνωσης καρκίνου σε ασθενείς που υποβάλλονται σε διορθική βιοψία προστάτη με εφαρμογή καινοτόμου μαθηματικής εξίσωσης”. Ε. Σπυρόπουλος, Κ. Σπυροπούλου, Δ. Κοτσίρης, Α. Παναγόπουλος & Δ. Δεληγιάννης

ΔΙΑΚΡΙΣΕΙΣ

- Μετάλλιο Συμμετοχής στην ειρηνευτική αποστολή των Ηνωμένων Εθνών στον Λίβανο (UNIFIL MAROPS) 11-12/2008
- Μετάλλιο συμμετοχής (Article 5 NATO Medal) στην αποστολή του NATO ACTIVE ENDEAVOUR το 2009
- Ευχαριστήρια Επιστολή – Έπαινος από την Διοίκηση των Συμμαχικών Δυνάμεων (NATO) στην αποστολή SNMG-2, για την παροχή Α' βοηθειών σε μέλος πληρώματος Ιταλικής ΦΓ
- Μετάλλιο Συμμετοχής στην ειρηνευτική αποστολή των Ηνωμένων Εθνών στον Λίβανο (UNIFIL MAROPS) 04-05/2013

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά : Άριστο επίπεδο, πτυχίο: Certificate of Proficiency in English, University of Michigan

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

12/2008-12/2010 : Διδάσκων στο Σχολείο Αντιμετώπισης Επειγόντων Περιστατικών – Παροχής Α' Βοηθειών του Πολεμικού Ναυτικού

11/2019: Διδάσκων στην Εκπαιδευτική Ημερίδα του τμήματος ενδο-ουρολογίας της ΕΟΕ με τίτλο “Λαπαροσκοπική – Ρομποτική Ουρολογική Χειρουργική”, Πειραματικό Κέντρο ΕΛΠΕΝ

02/2020, 02/2021, 02/2024: Διδάσκων στο Μάθημα της Ουρολογίας για τη Ρομποτική Κυστεκτομή, στο ΠΜΣ “Ελάχιστη επεμβατική χειρουργική, ρομποτική χειρουργική και τηλεχειρουργική”, Ιατρική Σχολή Αθηνών, ΕΚΠΑ

2021-σήμερα: Διδάσκων στα σεμινάρια της Εισαγωγή στην Ρομποτική Χειρουργική”.

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

Οκτώβριος 2008: Επιτυχής Παρακολούθηση - Πτυχίο Σεμιναρίου ATLS (Advanced Trauma Life Support) – Mediterraneo Hospital

Νοέμβριος 2008: Επιτυχής Παρακολούθηση – Πτυχίο Σεμιναρίου ILS (Intermediate Life Support) course from European Council

Ιούνιος 2011: Επιτυχής Παρακολούθηση - Πτυχίο Σεμιναρίου PHTLS (Pre-Hospital Trauma Life Support)

Οκτώβριος 2013: Hands on Training Course on Laparoscopic Urological Surgery, E.O.E., Πειραματικό και Ερευνητικό Κέντρο - ELPEN

Ιούλιος 2013: Hands-On Training (HOT) Workshops on Rigid-Flexible Ureterolithotripsy. 1st International CTU Congress 2013 Clinical Topics in Urology: Lithiasis From A to Z

Φεβρουάριος 2014: Εκπαίδευση στον προσομοιωτή TURPSIM για την TUR/P

Μάρτιος 2014: 7ο Ελληνικό Διαδραστικό Σχολείο Ουρολογίας - ΙΜΟΠ

Μάρτιος 2015: Laparoscopy for beginners (EAU)

Μάρτιος 2015: Ultrasound for the urologist - TRUS and TRUS guided biopsies (EAU)

Ιούλιος 2015: Συμμετοχή στο εκπαιδευτικό σεμινάριο Fundamentals of Robotic Surgery (FRS) Validation Trial

02 / 2017: 10th Greek Interactive School of Urology – ISUD (Institute for the Study of Urological Diseases) – 18 Credits

10 / 2017: Train the Trainer, ESU Hands on Training, Leeds, UK

10 / 2017: Si Modules for Surgeons - English Online Training Module, Intuitive Surgical

10 / 2017: dV Si System Modules for Residents and Fellows Online Training Module, Intuitive Surgical

10 / 2017: dV Si System Modules for First Assistants Online Training Module, Intuitive Surgical

01 / 2018: E-BLUS Theoretical Online Course

02 / 2018: EAU Online Course on NMIBC

02 / 2018: EAU Online Course on Prostate Cancer

03 / 2018: Course on Robotic assisted laparoscopic prostatectomy, during the 33rd EAU congress

07 / 2018: Introduction to Good Clinical Practice eLearning (Secondary Care)

05 / 2019: EAU Masterclass in Operative Management of BPO, Heilborn, Germany

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1) Change of practice patterns in urology with the introduction of the Da Vinci surgical system: The Greek NHS experience in debt crisis era. Deligiannis D., Anastasiou I, Mygdalis V, Fragkiadis E, Stravodimos K., Arch Ital Urol Androl. 2015 Mar 31;87(1):56-61. doi: 10.4081/aiua.2015.1.56., PMID:25847898

2) Synchronous Bilateral Testicular Tumors with different Histopathology. Anastasiou I, Deligiannis D., Katafigiotis I, Skarmoutsos I, Karaolanis G, Palla VV, Nonni A, Mitropoulos D, Constantinides CA., Case Rep Urol. 2015;2015:492183. doi: 10.1155/2015/492183. Epub 2015 Apr 28., PMID:26060594

3) Face, content, and construct validity of the TURPSim™ simulator of transurethral prostatectomy. Deligiannis D., Adamakis I., Anastasiou I., Mitropoulos D. Journal of Endourology, Volume 30, Supplement 2, November 2016, DOI: 10.1089/end.201629020, abstracts.

4) Imaging and pathological staging of upper tract TCC. Deligiannis D., Jain S., BJUI Knowledge, e-learning module, March 2019

5) “Flow resistive forces index (QRF): Development and clinical applicability assessment of a novel measure of bladder outlet resistance, aiming to enhance the diagnostic performance of uroflowmetry”, Evangelos Spyropoulos, Ioannis Galanakis, Dimitrios Deligiannis, Aikaterini Spyropoulou, Dimitrios Kotsiris, Aggelos Panagopoulos, Stamatios Mavrikos, 2020 Jan 30 (12):190-197<https://doi.org/10.1111/luts.12301>

6) Development of mathematical formulas for the prediction of outflow obstruction on an individual basis: a post-hoc analysis of the Flow Resistive Forces index (QRF) study. Hellenic Urology, Vol 32-No1-2020-Issue 1, pages 30-39, Evangelos Spyropoulos, Ioannis Galanakis, Aikaterini Spyropoulou, Dimitrios Deligiannis, Dimitrios Kotsiris, Aggelos Panagopoulos, Evangelos Chatziplis, Stamatios Mavrikos

7) "A 36-Year-Old Patient with Acute Urinary Retention Due to an Anterior Midline Prostatic Cyst: A Case Report and Review of the Literature: Deligiannis, Dimitrios; Adamos, Konstantinos; Tselos, Angelos; More Hellenic Urology. 32(4):163-166, Oct-Dec 2020.

8) "Clinical Importance of Cannabinoid Type 1 Receptor (CB1R) and Cannabinoid Type 2 Receptor (CB2R) Expression in Renal Cell Carcinoma". Deligiannis D., Anastasiou I., Mitropoulos D., Mitsos P., Theocharis S., Cureus Journal of Medical Science, 28 Feb 24, DOI: 10.7759/cureus.55121

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ – ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ- ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Πολλές ανακοινώσεις, παρουσιάσεις αλλά και συμμετοχές σε εγχώρια και διεθνή συνέδρια της Ουρολογίας.

ΔΙΑΦΟΡΑ

11 / 2016: Υπεύθυνος Υγειονομικού / Εθελοντισμός στον καταυλισμό προσφύγων, Ν. Λέρος

06/2018 – 06/2019: Συμμετοχή στην STAMPEDE Trial για τον καρκίνο του προστάτη

06/2017- 06/2019: Υπεύθυνος του ογκολογικού συμβουλίου για τον καρκίνο κύστεως και προστάτη (MDT meetings)

2021: Συμμετοχή στον πρόγραμμα εμβολιασμού των Ελλήνων κατά της Covid-19, στο MEGA εμβολιαστικό Κέντρο "Προμηθέας".

ΜΕΛΟΣ

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών

Ελληνική Ουρολογική Εταιρία

Ευρωπαϊκή Ουρολογική Εταιρία

General Medical Council (GMC)- Full Registration

Fellow of the European Board of Urology (FEBU)

Fellow of the Royal College of Surgeons of England (FRCS)

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ.....	16
1.1 Ορισμός νεφροκυτταρικού καρκινώματος	16
1.2 Ταξινόμηση νεφροκυτταρικού καρκινώματος.....	17
1.2.1 Διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.....	18
1.2.2 Θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα	20
1.2.3 Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα από χρωμοφοβικά κύτταρα	21
1.2.4 Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα από τους πόρους του Bellini.....	22
1.2.5 Πολυεστιακό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.....	23
1.2.6 Μυελοειδές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.....	24
1.2.7 Βλεννοσωληνώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.....	24
1.2.8 Αταξιόμητα νεφροκυτταρικά καρκινώματα.....	26
1.3 Σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα & παράγοντες κινδύνου.....	26
1.4 Γενετικοί παράγοντες.....	28
1.5 Κλινική εικόνα και διαγνωστική προσέγγιση	30
1.5.1 Κλινική εικόνα	30
1.5.2 Σταδιοποίηση νεφροκυτταρικού καρκινώματος	31
1.5.3 Διαγνωστική προσέγγιση.....	32
1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	34
1.6.1 Ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες.....	35
1.6.2 Χειρουργική επέμβαση συντήρησης νεφρού.....	35
1.6.3 Ριζική νεφρεκτομή.....	36
1.6.4 Επικουρική θεραπεία	37
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ & ΑΝΤΙ-ΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	38
2.1 Ορισμός κανναβινοειδών	38
2.2 Ταξινόμηση θεραπευτικών κανναβινοειδών	39
2.2.1 Φυτοκανναβινοειδή	39
2.2.2 Ενδοκανναβινοειδή	40
2.2.3 Συνθετικά κανναβινοειδή	41
2.3 Υποδοχείς κανναβινοειδών.....	42
2.4 Η επίδραση των κανναβινοειδών στον οργανισμό.....	43
2.4.1 Οφέλη στην υγεία.....	43

2.4.2	Δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία.....	45
2.5	Αντικαρκινικές ιδιότητες κανναβινοειδών.....	46
2.5.1	Κλινικά τεκμηριωμένες αντικαρκινικές ιδιότητες.....	46
2.5.2	Μηχανισμός δράσης.....	47
2.6	Νεφροί και κανναβινοειδή.....	50
2.6.1	Ενδοκανναβινοειδές σύστημα νεφρών.....	50
2.6.2	Υποδοχείς κανναβινοειδών στους νεφρούς.....	51
2.6.3	Ανταγωνιστές υποδοχέων κανναβινοειδών για θεραπεία νεφρικών παθήσεων.....	53
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....		55
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....		56
3.1	Ερευνητική υπόθεση της μελέτης.....	56
3.2	Σκοπός της μελέτης.....	56
3.3	Υλικό και Μεθοδολογία.....	57
3.3.1	Δείγμα.....	57
3.3.2	Ιστολογική ανάλυση.....	57
3.3.3	Στατιστική ανάλυση.....	58
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....		61
4.1	Ανάλυση αποτελεσμάτων.....	61
4.2	Ανάλυση immunohistochemical score.....	74
4.3	Ανάλυση δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με το immunohistochemical score.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....		78
5.1	Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών στο RCC και κλινική σημασία.....	78
5.2	Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών στο RCC και σύγκριση με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά.....	79
5.3	Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών σε άλλες κακοήθειες.....	79
5.4	Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα- σύγκριση με βιβλιογραφία.....	81
5.5	Περιορισμοί και πλεονεκτήματα μελέτης.....	82
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....		84
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....		85
ABSTRACT.....		87
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....		89

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Από την πρώτη αναφορά των αντικαρκινικών επιδράσεων των κανναβινοειδών από τους Munson et al., το 1975, ακολούθησαν πολυάριθμες ερευνητικές μελέτες in vitro και in vivo σε πειραματόζωα, οι οποίες διερευνούν την πιθανή ευεργετική δράση των φυτοκανναβινοειδών, των ενδογενών, αλλά και των συνθετικών κανναβιδοειδών σε διαφορετικές μορφές κακοήθειας.

Ερευνητικές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας έχουν αναφέρει τις ποικίλες συγγένειες των κανναβινοειδών για τους κλασικούς υποδοχείς CB1 και CB2 με αγωνιστικές και ανταγωνιστικές συμπεριφορές, αλλά και με δυνατότητα αλληλεπίδρασης, ακόμα περισσότερο τώρα με πολλαπλούς ορφανούς υποδοχείς συζευγμένους με G-πρωτεΐνες (GPCR), συμπεριλαμβανομένων των GPR12, GPR18, GPR35, GPR55, GPR119, υποδοχέων οπιοειδών και σεροτονίνης. Με δεδομένο τα παραπάνω, η μελέτη της κλινικής σημασίας της έκφρασης των υποδοχέων CB1 και CB2 σε διάφορες μορφές κακοήθειας, περιλαμβανομένου και του καρκίνου του νεφρού κερδίζει ολοένα και μεγαλύτερο ερευνητικό ενδιαφέρον.

Ο καρκίνος του νεφρού (RCC) αντιπροσωπεύει περίπου το 3% όλων των καρκίνων, τον έκτο πιο συχνό καρκίνο στους άνδρες και τον δέκατο στις γυναίκες, με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης στις δυτικές χώρες. Πρόκειται για έναν καρκίνο που πλέον στην εποχή μας διαγιγνώσκεται σχεδόν πάντοτε τυχαία κατά την διάρκεια κάποιου απεικονιστικού ελέγχου που πραγματοποιείται για άλλο λόγο και για αυτό ονομάζεται συχνά ο όγκος του "ακτινολόγου" ή του "παθολόγου".

Ως εκ τούτου, η παρούσα πρωτότυπη ερευνητική μελέτη επιχειρεί να εξετάσει την πιθανή κλινική σημασία της έκφρασης των υποδοχέων των κανναβινοειδών CB1 και CB2 σε κακοήθη νεοπλασμάτα του νεφρού, την πιθανότητα χρήσης τους ως προγνωστικούς παράγοντες ή/και να συμβάλλει στην βελτιστοποίηση της θεραπευτικής του αντιμετώπισης.

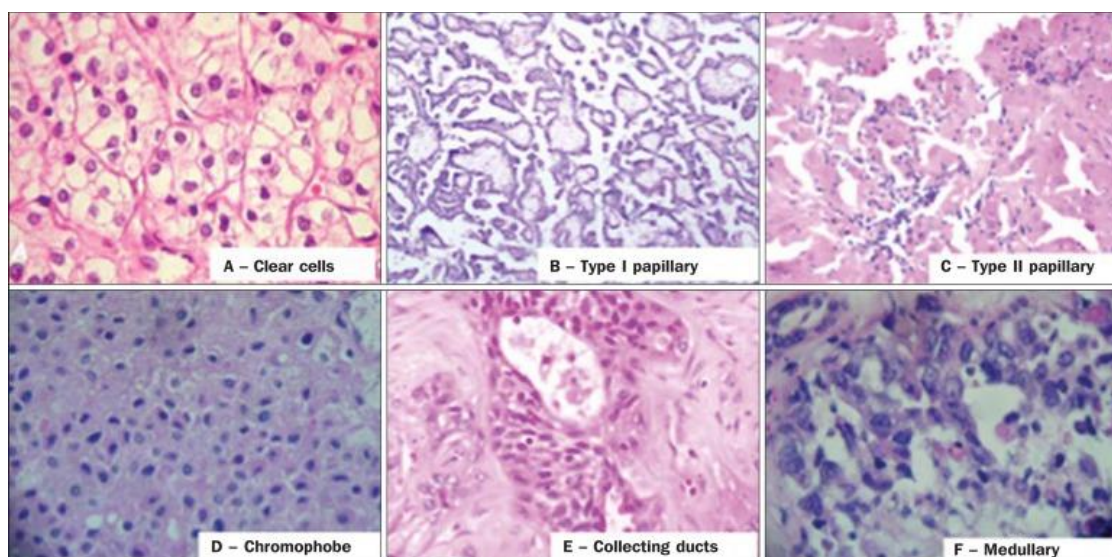
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΝΕΦΡΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

1.1 Ορισμός νεφροκυτταρικού καρκινώματος

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) αντιπροσωπεύει τον έκτο πιο συχνά διαγνωσμένο καρκίνο στους άνδρες και τον 10ο στις γυναίκες, αντιπροσωπεύοντας το 5% και το 3% όλων των ογκολογικών διαγνώσεων, αντίστοιχα, σε παγκόσμια κλίμακα (1).

Πριν από περίπου δύο δεκαετίες, τα RCC χωρίστηκαν μεταξύ παραλλαγών διαυγών κυττάρων και κοκκωδών κυττάρων (1, 2). Επί του παρόντος, σύμφωνα με την ταξινόμηση του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) του 2004, αναγνωρίζονται αρκετοί ιστολογικοί υποτύποι RCC (2). Οι πιο συχνοί ιστολογικοί υποτύποι περιλαμβάνουν διαυγοκυτταρικά καρκινώματα νεφρικών κυττάρων (ccRCC), θηλώδη καρκινώματα νεφρικών κυττάρων (pRCC) και καρκινώματα χρωμοφοβικών νεφρικών κυττάρων (crRCC) (Εικόνα 1). Αυτοί οι τρεις υποτύποι μαζί αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 90% όλων των RCC (2, 3).



Εικόνα 1: Ιστολογικοί τύποι νεφροκυτταρικού καρκινώματος (2)

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σταδιακή αύξηση περί το 2% της επίπτωσης του νεφροκυτταρικού καρκινώματος στις δυτικές κοινωνίες (1, 4). Αυτή η σταθερή αύξηση της επίπτωσης της νόσου μπορεί εν μέρει να οφείλεται στην αύξηση της τυχαίας ανίχνευσης νεφρικών μαζών όταν πραγματοποιείται κοιλιακή απεικόνιση για μη ειδικά μυοσκελετικά ή γαστρεντερικά συμπτώματα

και να μην σχετίζεται με τη δράση παραγόντων κινδύνου για ανάπτυξη νεφροκυτταρικού καρκινώματος (5).

Αν και οι περισσότερες αλλοιώσεις που ανιχνεύονται είναι μικροί όγκοι, η τοπικά προχωρημένη νόσος εξακολουθεί να διαγιγνώσκεται σε ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών, με έως και το 17-20% των ασθενών να έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης (1, 6).

Στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική, ο κίνδυνος για την ανάπτυξη RCC κυμαίνεται μεταξύ 1,3% και 1,8% κατά τη διάρκεια της ζωής ενός ενήλικου ατόμου (1). Σύμφωνα με τα πιο ενημερωμένα στοιχεία που παρέχονται από τον ΠΟΥ, υπάρχουν περισσότεροι από 140.000 θάνατοι που σχετίζονται με RCC ετησίως, με το RCC να κατατάσσεται ως η 13η πιο κοινή αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως (1, 4).

1.2 Ταξινόμηση νεφροκυτταρικού καρκινώματος

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το 2013, η Διεθνής Εταιρεία Ουρολογικής Παθολογίας (ISUP) πρότεινε μια νέα ταξινόμηση RCC, συμπεριλαμβανομένης της πρότασης του ΠΟΥ. Οι ειδικοί κατέληξαν στην συμπερίληψη πέντε νέων, καλά χαρακτηρισμένων τύπων νεφρικού νεοπλασματος και τριών επιπλέον τύπων που θεωρούνται νέες και αναδυόμενες οντότητες (1, 2).

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) είναι ένας όρος «ομπρέλα» πολλαπλών νεφρικών νεοπλασμάτων που περιλαμβάνει το 85% όλων των νεφρικών βλαβών και το 3% όλων των καρκίνων των ενηλίκων (7). Η ταξινόμηση των επιμέρους μορφών καρκινώματος επιτυγχάνεται χάρη στις ιστολογικές τους διαφορές, στη βιολογική συμπεριφορά των όγκων, και στα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα και καθορίζει τη θεραπευτική παρέμβαση και την πρόγνωση (1, 2, 7).

WHO classification of renal cell carcinoma (2016)
Clear cell renal cell carcinoma
Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential
Papillary renal cell carcinoma
Hereditary leiomyomatosis and renal carcinoma-associated renal cell carcinoma
Chromophobe renal cell carcinoma
Collecting duct carcinoma
Renal medullary carcinoma
MiT family translocation renal cell carcinomas
Succinate dehydrogenase-deficient renal carcinoma
Mucinous tubular and spindle cell carcinoma
Tubulocystic renal cell carcinoma
Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma
Clear cell papillary renal cell carcinoma
Renal cell carcinoma, unclassified
Papillary adenoma
Oncocytoma

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ιστολογικών μορφών νεφροκυτταρικού καρκινώματος

(https://www.google.com/search?sca_esv=a930a3196aed2650&sxsrf=ACQVn09z_HhWbDHQqM0nuTCH-sTDgPXE1Q:1708620150050&q=RCC+types+classification&tbm=isch&source=lnms&sa=X&ved=2ahUKEwjm4OWIsr-EAxVe2wIHhd_5AS8Q0pQJegQIFxAB&biw=1920&bih=919#imgrc=I5vjoQhCkYRY_M)

1.2.1 Διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

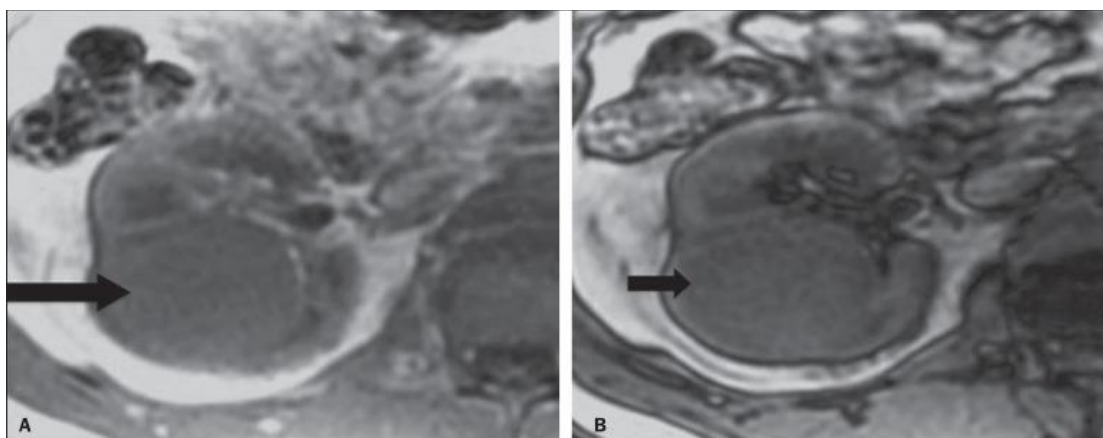
Το διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (ccRCC) συνιστά την συχνότερη μορφή νεφροκυτταρικού καρκινώματος η οποία αντιστοιχεί στο 70% με 75% όλων των RCC (2, 3, 8). Τα περισσότερα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα (95%) είναι σποραδικά και το υπόλοιπο 5% σχετίζεται με κληρονομικά σύνδρομα (νόσος von Hippel-Lindau, οζώδης σκλήρυνση) (8).

Το διαυγοκυτταρικό RCC προέρχεται από το εγγύς σπειροειδές επιθήλιο σωληναρίων (νεφρικός φλοιός) και παρουσιάζει ένα κυρίως εκτεταμένο πρότυπο ανάπτυξης. Μακροσκοπικά, είναι μια συμπαγής, κιτρινωπή βλάβη με ποικίλους βαθμούς εσωτερικής νέκρωσης, αιμορραγίας και κυστικού εκφυλισμού (2, 8). Τα ευρήματα αυτά είναι περισσότερο συχνά σε όγκους οι οποίοι παρουσιάζουν ταχεία ανάπτυξη, ενώ επίσης μπορούν να παρατηρηθούν ασβεστοποιήσεις των όγκων (2).

Ιστολογικά, τέτοιες βλάβες παρουσιάζουν διαυγή κύτταρα λόγω του πλούσιου σε λιπίδια και γλυκογόνο κυτταροπλασματικού περιεχομένου τους (9). Τα απεικονιστικά ευρήματα είναι συμβατά με τέτοια ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά, εντοπίζοντας υπεραγγειωμένες και ετερογενείς αλλοιώσεις

λόγω νέκρωσης, αιμορραγίας, κύστεων και ασβεστώσεων (9, 10). Η νέκρωση αφορά κατά κανόνα μεγαλύτερες βλάβες (γενικά με διαστάσεις > 4 cm), ενώ ο ρυθμός της εμφάνισης της και ο βαθμός της έχουν συσχετιστεί με υψηλής ποιότητας ιστολογία όγκων (10).

Στην αξονική τομογραφία (CT), τέτοιοι όγκοι παρουσιάζονται συνήθως με έντονη πρόσληψη σκιαγραφικού στην κορτικομυελική φάση (120-140 HU) και τυπική έκπλυση του σκιαγραφικού μέσου στη νεφρογραφική φάση (90-100 HU) (8). Ακόμη, το διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα στην αξονική τομογραφία μπορεί να εμφανιστεί με την εικόνα ψευδοκάψουλας της οποίας η ασυνέχεια είναι ενδεικτική όγκου υψηλής κακοήθειας (2). Στη μαγνητική τομογραφία, παρουσιάζουν ένταση σήματος παρόμοια με εκείνη του νεφρικού φλοιού σε ακολουθίες T1 και υψηλής έντασης σήμα σε ακολουθίες T2 (2, 8). Λόγω της παρουσίας ενδοκυτταρικής περιεκτικότητας σε λιπίδια, άλλο εύρημα που παρατηρείται σε ποσοστό έως και 60% του ccRCC είναι η απώλεια σήματος σε εικόνα εκτός φάσης, καθώς χρησιμοποιείται η τεχνική απεικόνισης χημικής μετατόπισης (2).



Εικόνα 2: Μαγνητική τομογραφία με την τεχνική απεικόνισης χημικής μετατόπισης. Στη φάση (A) και εκτός φάσης (B) εικόνες που δείχνουν εκτεταμένη, συμπαγή βλάβη στο δεξιό νεφρό (βέλη) που παρουσιάζουν ανεπαίσθητη απώλεια σήματος στην ακολουθία εκτός φάσης, που είναι δύσκολο να απεικονιστεί, που χαρακτηρίζεται μόνο από την απώλεια έντασης σήματος index που αντιστοιχεί σε 11% (δείκτης απώλειας έντασης σήματος = ένταση σήματος φάσης – ένταση σήματος εκτός φάσης / ένταση σήματος φάσης × 100) (2).

1.2.2 Θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Το θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (pRCC) είναι ο δεύτερος πιο κοινός ιστολογικός υπότυπος RCC, αντιπροσωπεύοντας περίπου το 10% των περιπτώσεων στις διάφορες αναφορές περιπτώσεων της διεθνούς βιβλιογραφίας (1, 3). Αποτελεί μια μορφή κακοήθειας που μπορεί να εμφανιστεί εξίσου σποραδικά και οικογενώς (2).

Το θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα υποδιαιρείται στις 2 τύπους με βάση την ιστολογική εικόνα και την βιολογική συμπεριφορά του όγκου. Οι διαφορετικοί υπότυποι παρουσιάζουν και διαφορετική πρόγνωση και διακρίνονται προεγχειρητικά με τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους (2, 11).

Ο Τύπος 1 είναι το βασεόφιλο pRCC, το οποίο φέρει το χαρακτηριστικό του όνομα καθώς παρουσιάζει ένα μόνο στρώμα βασεόφιλων κυττάρων που περιβάλλει τη βασική μεμβράνη. Αυτά τα μικρά κύτταρα παρουσιάζουν σπάνια διαυγές κυτταρόπλασμα και υπερχρωματικούς πυρήνες (11). Από την άλλη, ο Τύπος 2 χαρακτηρίζεται ως ηωσινοφιλικό pRCC, καθώς ιστολογικά παρουσιάζεται με θηλές που καλύπτονται από κύτταρα με άφθονο κοκκώδες ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, με προέχοντα πυρήνια που σχετίζονται με περιοχές νέκρωσης (11).

Γενικά, τα pRCC έχουν καλύτερη πρόγνωση από τα ccRCC. Το pRCC τύπου 1 ανιχνεύεται συνήθως σε πρώιμα στάδια και χαμηλότερους βαθμούς από το pRCC τύπου 2, και επομένως σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση (11, 12). Συνήθως, κατά τη διάγνωση, ο τύπος 2 pRCC εμφανίζεται ως όγκος υψηλού grade, που συχνά συνδέεται με γαγγλιακή μετάσταση και σε ορισμένες περιπτώσεις με διήθηση των παρακείμενων φλεβών (2, 12).

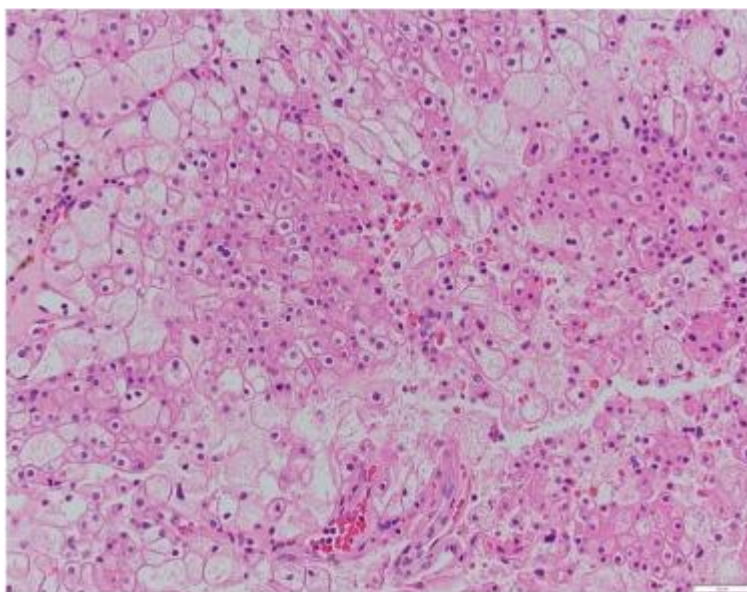
Στην κλινική πράξη, τα θηλώδη RCC τείνουν να εμφανίζονται ως συμπαγείς, σαφώς αφορισμένες, αργά αναπτυσσόμενες βλάβες, που σπάνια έχουν πολυεστιακή ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση στους νεφρούς (13). Η απεικόνισή τους στην αξονική και την μαγνητική τομογραφία, τους αποκαλύπτει ως ομοιογενείς και υποαγγειούμενους όγκους σε σύγκριση με το παρακείμενο νεφρικό παρέγχυμα (2, 13). Αντίστοιχα, στην μαγνητική τομογραφία, δεν παρατηρείται υψηλό σήμα στην τροποποιημένη ακολουθία χημικής

μετατόπισης T2, καθώς οι όγκοι αυτοί, εξαιρετικά σπάνια έχουν στο εσωτερικό τους εστίες μακροσκοπικού λίπους (2, 12, 13).

1.2.3 Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα από χρωμοφοβικά κύτταρα

Το χρωμόφοβο RCC (crRCC) αντιπροσωπεύει περίπου το 5% όλων των κακοήθων νεφρικών επιθηλιακών όγκων και είναι πιο συχνό στην έκτη δεκαετία της ζωής. Ένας τέτοιος υπότυπος είναι λιγότερο επιθετικός από τον ccRCC και έχει την καλύτερη πρόγνωση μεταξύ των RCC (13, 14). Πράγματι, σπάνια παρατηρείται μετάσταση από τη συγκεκριμένη μορφή νεφροκυτταρικού καρκινώματος, η οποία αντιστοιχεί σε ποσοστό της τάξης του 7% (2).

Η διάγνωση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος από χρωμοφοβικά κύτταρα πραγματοποιείται με ευκολία στο εργαστήριο, καθώς ο συγκεκριμένος όγκος παρουσιάζει αλλαγή χρώματος μετά την σταθεροποίηση με μέσο, και δομείται τυπικά μεγάλο ωχρά κύτταρα με δικτυωτό κυτταρόπλασμα και περιπυρηνική άλω (14).



Εικόνα 3: Κλασικού τύπου crRCC με μείγμα μεγάλων πολυγωνικών κυττάρων με άφθονο κροκιδωτικό κυτταρόπλασμα και μικρά κύτταρα με ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα (14).

Απεικονιστικά, τα χρωμόφοβα καρκινώματα τείνουν να απεικονίζονται ως περισσότερο ομοιογενείς όγκοι από τα διαυγοκυτταρικά καρκινώματα (13, 14). Επιπλέον, τείνουν να παρουσιάζουν πιο φτωχή αγγείωση σε σύγκριση με τον νεφρικό φλοιό και μέτρια πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου (80-100 HU στην

κορτικομυελική φάση κατά την αξονική τομογραφία), με συνέπεια να μπορεί ίσως κάποιες φορές να πραγματοποιηθεί η διαφορική τους διάγνωση από τα διαυγοκυτταρικό και τα θηλώδη νεφρο-κυτταρικά καρκινώματα προεγχειρητικά, αν και στην κλινική πράξη είναι μάλλον απίθανο. (2).

Παρ όλα αυτά, στη διεθνή βιβλιογραφία καταγράφονται πολλαπλά περιστατικά ασθενών οι οποίοι παρουσιάζουν crRCC, το οποίο στην αξονική τομογραφία προεγχειρητικά απεικονίστηκε ως ένας ομοιογενής όγκος, αξιοσημείωτα αγγειούμενος, που προσλάμβανε σκιαγραφικό μέσο στην κορτικομυελική φάση (120-140 HU) (14).

Τέλος στη μαγνητική τομογραφία, το crRCC εμφανίζεται με ενδιάμεσης έντασης σήμα στις ακολουθίες T2, και τυπικά στο κέντρο του μπορεί να παρουσιάζεται μια ουλή (2, 14). Στο σημείο αυτό θα πρέπει να υπογραμμιστεί, ότι είναι δύσκολη η διαφορική διάγνωση της συγκεκριμένης μορφής νεφροκυτταρικού καρκινώματος από το ογκοκύτωμα, το οποίο ωστόσο συνιστά έναν καλοήγη όγκο, που προέρχεται από παρεμβαλλόμενα κύτταρα τύπου β των φλοιωδών συλλεκτικών πόρων (11).

1.2.4 Νεφροκυτταρικό καρκίνωμα από τους πόρους του Bellini

Το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα που προέρχεται από τους πόρους του Bellini (cdRCC) είναι μια σπάνια μορφή RCC, η οποία αντιπροσωπεύει λιγότερο από το 1% όλων των κακοήθων όγκων του νεφρού, αλλά είναι σημαντικό να επισημανθεί η υψηλή επιθετικότητα αυτής της βλάβης (15).

Πράγματι, αν και σπάνιος ο συγκεκριμένος κακοήθης νεφρο κυτταρικός όγκος παρουσιάζει εξαιρετικά δυσμενή πρόγνωση, καθώς ήδη κατά την διάγνωση, περισσότερο από το 30% των ασθενών παρουσιάζουν κάποια απομακρυσμένη μετάσταση, και περίπου το 60-70% από αυτούς δεν επιβιώνει πέραν των 2 ετών (2, 15).

Ιστολογικά, το cdRCC χαρακτηρίζεται από μια ακανόνιστη, διηθητική διάταξη κυττάρων στα τοιχώματα του αθροιστικού πόρου, παρουσιάζοντας αξιοσημείωτη δεσμοπλασία (15). Καθώς η συγκεκριμένη μορφή κακοήθειας προέρχεται από τον μυελό του νεφρού, η διαφορική της διάγνωση θα πρέπει να γίνεται από το καρκίνωμα εκ μεταβατικού επιθηλίου (15).

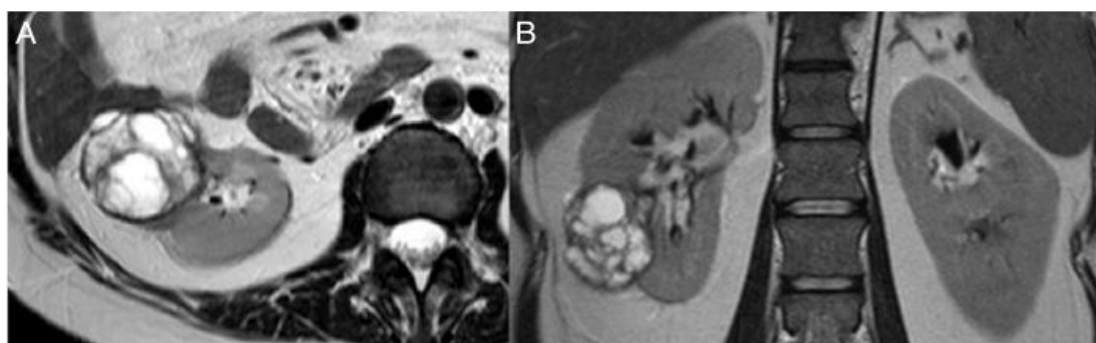
Απεικονιστικά, τα cdRCC εμφανίζονται ως ετερογενείς βλάβες με εξαιρετικά μεταβλητή ένταση σήματος σε T2-σταθμισμένες αλληλουχίες, ανάλογα με την ποσότητα αιμορραγίας, νέκρωσης, κυστικού συστατικού και ασβεστοποίησης (2). Αναφορικά στη συμπεριφορά τους κατά την πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου, τυπικά παρουσιάζουν περιφερική πρόσληψη και απεικονίζονται σαν βλάβες υποαγγειούμενες συγκριτικά με τον φλοιό (15).

1.2.5 Πολυεστιακό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Το πολυεστιακό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (mcRCC) αποτελεί μια εξαιρετικά σπάνια μορφή καρκινώματος των νεφρών, με επίπτωση της τάξης του 1-4% ως προς το σύνολο των RCC (2). Η συγκεκριμένη μορφή κακοήθειας εμφανίζεται ως επί το πλείστον σε άνδρες ασθενείς, με αναλογία ανδρών προς γυναίκες, 3:1 και κατά κανόνα εκδηλώνεται στην ηλικία των 50 ετών (16).

Το mcRCC είναι μια μορφή κακοήθειας η οποία παρουσιάζει εξαιρετικά καλή πρόγνωση και μπορεί να επιτευχθεί πλήρης ίαση υπό την προϋπόθεση ότι δεν έχει πραγματοποιηθεί κάποια μετάσταση κατά τη στιγμή της διάγνωσης (16).

Η ιστοπαθολογική ανάλυση του mcRCC αποκαλύπτει ζελατινώδεις ή αιμορραγικές κύστεις, υπενδεδυμένες με ένα μόνο στρώμα μικρών συλλογών επιθηλιακών κυττάρων με διαυγές κυτταρόπλασμα. Δεν παρατηρείται ανάπτυξη στερεών οζιδίων (2, 16). Αυτό το εύρημα διαφοροποιεί το πολυεστιακό κυστικό RCC από το ccRCC με εκτεταμένο κυστικό εκφυλισμό (2). Τέλος, η ασβεστοποίηση του όγκου σε διαφράγματα ή στην ψευδοκάψουλα συμβαίνει σε έως και 20% των περιπτώσεων. Απεικονιστικά, τόσο στην αξονική, όσο και στην μαγνητική τομογραφία, οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται ως πολύπλοκες κύστεις (16).



Εικόνα 4: Εικόνες μαγνητικής τομογραφίας σε ακολουθία T2 που δείχνουν μερική εξωφυτική βλάβη στο κατώτερο τρίτο του δεξιού νεφρικού παρεγχύματος, καλά οριοθετημένη από ένα υποέντονο χείλος, πολυσηματισμένη και αποτελούμενη από πολλαπλές υπερέντονες κύστεις που χωρίζονται από παχιά και ακανόνιστα υποέντονα διαφράγματα, χωρίς συμπαγή οζίδια. Πρόκειται για mcRCC (16).

1.2.6 Μυελοειδές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Το μυελοειδές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (mdRCC) αποτελεί μια σπάνια μορφή νεφροκυτταρικού καρκινώματος, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1995 από τον Davis (17). Αν και από ορισμένους ερευνητές το μυελοειδές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα θεωρείται ως μία υποκατηγορία του cdRCC, είναι ένας εξαιρετικά σπάνιος αλλά επικίνδυνος και επιθετικός κακοήθης όγκος ο οποίος προέρχεται από τους νεφρώνες, από τα κύτταρα των αθροιστικών σωληναρίων (2, 17).

Ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό αυτού του νεφροκυτταρικού καρκινώματος είναι η σύνδεσή του με την δρεπανοκυτταρική αναιμία (17). Πράγματι, η πλειονότητα των ασθενών που εκδηλώνουν τη συγκεκριμένη μορφή νεφροκυτταρικού καρκίνου όντως είναι ασθενείς με γνωστό ιστορικό δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, οι οποίοι εκδηλώνουν τα συμπτώματα της κακοήθειας κατά την δεύτερη με τρίτη δεκαετία της ζωής τους (2, 17).

Πέρα από τα χαρακτηριστικά παθολογοανατομικά ευρήματα της συγκεκριμένης μορφής καρκινώματος εξαιτίας της προέλευσής του από τους νεφρώνες, η συγκεκριμένη κλινική οντότητα παρουσιάζει και ορισμένα χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα. Συγκεκριμένα, τόσο στην αξονική όσο και στην μαγνητική τομογραφία το μυελοειδές νεφροκυτταρικό καρκίνωμα απεικονίζεται με τη μορφή αλλοιώσεων με διηθητικό χαρακτήρα, που προκαλεί απόφραξη στους νεφρικούς κάλυκες και διαστολή. Τυπικά, εμφανίζεται σαν μια αλλοίωση φτωχής αγγείωσης και με χαμηλή πρόσληψη του σκιαγραφικού μέσου (17).

1.2.7 Βλεννοσωληνώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα

Το βλεννοσωληνώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (mtsRCC) αποτελεί μια πρόσφατα διαγνωσμένη μορφή RCC, η οποία προέρχεται από τα αθροιστικά σωληνάκια και τα από σωληνώδη κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων (18).

Πρόκειται για μια κακοήγη νεοπλασία η οποία εμφανίζεται με σημαντικά αυξημένη συχνότητα στις γυναίκες παρά στους άνδρες ασθενείς, κυρίως κατά την τέταρτη με πέμπτη δεκαετία της ζωής (18). Πρόκειται για μια μορφή καρκίνου του νεφρού με σχετικά χαμηλή επιθετικότητα που αντιμετωπίζεται με επιτυχία με χειρουργική αφαίρεσή του (19).

Ιστολογικά, αυτός ο όγκος αποτελείται από πυκνά συγκεντρωμένα κύτταρα αναμειγμένα με διαυγές βλεννώδες στρώμα και ένα καλά καθορισμένο συστατικό κυττάρων ατράκτου (2, 19). Η πλειοψηφία των ασθενών με mtsCC ανακαλύπτονται τυχαία κατά τη διάρκεια της κοιλιακής απεικόνισης για άλλους άσχετους λόγους και μόνο λίγοι όγκοι ανακαλύφθηκαν κατά τη διάρκεια της εξέτασης για τη διερεύνηση αιματουρίας, πλευρικού πόνου ή μάζας (18).

Ως προς τα απεικονιστικά ευρήματα του συγκεκριμένου όγκου, τυπικά τόσο στην αξονική όσο και στη μαγνητική τομογραφία, ανιχνεύονται μάζες οι οποίες παρουσιάζουν ομοιογένεια και φτωχή αγγείωση (2). Στην ακολουθία T1 κατά τη διενέργεια μαγνητικής τομογραφίας, η μάζα απεικονίζεται ως μια εστία χαμηλού σήματος, ενώ αντίθετα στην ακολουθία T2 εμφανίζεται με υψηλό σήμα, και στο κέντρο της μπορεί να παρατηρείται μια κεντρική ουλή (18).



Εικόνα 5: Βλεννοσωληνώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα σε 57χρονη ασθενή με αιματουρία. A: MRI, T2-σταθμισμένη εικόνα που δείχνει επεκτατική βλάβη με ενδιάμεση ένταση σήματος και (B) νεφρογραφική φάση ενισχυμένη με αντίθεση που δείχνει υποαγγειακή βλάβη – συγκρίνετε με τον φλοιό (βέλος).

Παρατηρήστε το υποσέμα της ουλής (αστερίσκος). Παρά τις μεγάλες διαστάσεις της βλάβης, είναι καλά οριοθετημένη, χωρίς διεισδυτικό χαρακτηριστικό. C: Χειρουργικό δείγμα που παρουσιάζει περιγεγραμμένη, κιτρινωπή βλάβη με κεντρική ουλή (αστερίσκος) (2).

1.2.8 Αταξινόμητα νεφροκυτταρικά καρκινώματα

Οι όγκοι αυτής της κατηγορίας είναι ιστολογικά ετερογενείς και, στις περισσότερες περιπτώσεις, χαρακτηρίζονται ως υψηλού βαθμού αλλοιώσεις (2). Ορισμένα ευρήματα που είναι χρήσιμα για τον εντοπισμό τέτοιων βλαβών, είναι τα εξής: α) παρουσία σαρκωματοειδούς συστατικού χωρίς αναγνωρισμένα επιθηλιακά στοιχεία, β) παραγωγή βλέννας, γ) παρουσία μικτών στρωματικών και επιθηλιακών στοιχείων και δ) μη αναγνωρισμένους τύπους κυττάρων (2, 13, 20).

Σε αυτήν την ομάδα ανήκουν και ορισμένες μορφές RCC που έχουν συσχετιστεί με διαταραχές όπως το νευροβλάστωμα, αλλά και η αντιμετάθεση του μικρού βραχίονα του χρωμοσώματος 11 Χρ11.2 (2). Αμφότερες οι μορφές αυτές νεφροκυτταρικού καρκινώματος, εκδηλώνονται κατά κανόνα στην παιδική και στην νεαρή εφηβική ηλικία και η ιστολογική δομή των όγκων προσομοιάζει αυτή του διαυγοκυτταρικού καρκινώματος, με συνέπεια η πρόγνωση της νόσου να ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με το στάδιο στο οποίο βρίσκεται η κακοήθεια κατά την διάγνωση (2). Αυτή η κατηγορία RCC περιλαμβάνει τους ιστολογικούς υποτύπους με την χειρότερη πρόγνωση (20).

1.3 Σύγχρονα επιδημιολογικά δεδομένα & παράγοντες κινδύνου

Σύμφωνα με τις πλέον πρόσφατες αναφορές της διεθνούς βιβλιογραφίας, το RCC είναι μια πολύπλοκη και ετερογενής ομάδα νεφροκυτταρικών κακοήθων όγκων με διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά (1-4). Το 2013, το RCC αναγνωρίστηκε ως η έβδομη αιτία καρκίνου με πάνω από 140.000 θανάτους ετησίως (21). Το RCC αποτελεί το 2% έως 3% όλων των καρκίνων (1). Είναι από τους πιο θανατηφόρους καρκίνους του ουροποιογεννητικού συστήματος με ποσοστό θνησιμότητας 30-40% σε σύγκριση με τους καρκίνους της ουροδόχου κύστης και του προστάτη που έχουν ποσοστό θνησιμότητας περίπου 20% (21).

Η επίπτωσή του RCC, η οποία αυξάνεται συνεχώς, ποικίλλει σε όλο τον κόσμο και είναι υψηλότερη στις ανεπτυγμένες χώρες σε σύγκριση με τις αναπτυσσόμενες χώρες (21). Επιπλέον, η συχνότητα εμφάνισης RCC είναι υψηλότερη στους άνδρες από ότι στις γυναίκες (η αναλογία ανδρών προς γυναίκες είναι 1,5:1) και το ποσοστό θνησιμότητας είναι υψηλότερο στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες επίσης (21).

Επιπλέον, το RCC εμφανίζεται κυρίως στην ηλικιακή ομάδα των 60 έως 70 ετών και μειώνεται η επίπτωση του μετά την ηλικία των 70 ετών (21). Αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στη μικρότερη χρήση επιθετικών διαγνωστικών δοκιμών σε αυτό το ηλικιακό εύρος (1, 21). Η σημαντικότερη αιτία μιας τέτοιας αύξησης της συχνότητας εμφάνισης RCC είναι η βελτίωση των διαγνωστικών διαδικασιών και η ευαισθητοποίηση του κοινού για τη σημασία του προ συμπτωματικού/περιοδικού ελέγχου (5). Ως εκ τούτου, ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται στα αρχικά στάδια αυξάνεται επίσης (1, 5, 21). Πάραυτα, η τοπικά προχωρημένη νόσος εξακολουθεί να διαγιγνώσκεται σε ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών, με έως και το 17-20% των ασθενών να έχουν απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά τη στιγμή της διάγνωσης (1, 6, 21).

Σύμφωνα δε με πολυάριθμες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας, οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση RCC είναι η ηλικία και το φύλο (1, 21). Άλλοι ισχυροί παράγοντες κινδύνου για την εκδήλωση φαίνεται να είναι η τοποθεσία στην οποία διαμένει ένας ασθενής, καθώς η επίπτωση της νόσου είναι σημαντικά μεγαλύτερη στις δυτικές ανεπτυγμένες κοινωνίες, η εθνικότητα, το ιστορικό καπνίσματος και χρόνιας χρήσης προϊόντων καπνού, η αρτηριακή υπέρταση και η παχυσαρκία (21-26).

Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπέρβαροι ασθενείς με RCC έχουν καλύτερη πρόγνωση, η οποία είναι αντίθετη με το ρόλο της παχυσαρκίας ως παράγοντα κινδύνου για RCC, και ως εκ τούτου απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση (21).

Μερικοί δευτερεύοντες παράγοντες κινδύνου που μπορεί να σχετίζονται με RCC περιλαμβάνουν την χρόνια νεφρική νόσο (XNN), την επίκτητη νεφρική κυστική νόσο, την νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD), την χρόνια χρήση αναλγητικών- μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, την έκθεση σε

κάδμιο και τριχλωροαιθυλένιο, την αυξημένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, την ιογενή ηπατίτιδα, τα χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D, τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, τα αυξημένα τριγλυκερίδια στον ορό, την μειωμένη σωματική δραστηριότητα και ορισμένα γενετικά σύνδρομα (21, 27).

1.4 Γενετικοί παράγοντες

Το RCC είναι ένας τύπος καρκίνου που χαρακτηρίζεται από διάφορες γενετικές και επιγενετικές αλλοιώσεις (21, 28). Πράγματι, περίπου το 3% των περιπτώσεων RCC έχουν οικογενειακό υπόβαθρο με αυτοσωματικό κυρίαρχο πρότυπο εξαιτίας μεταλλάξεων και επιγενετικών αλλοιώσεων σε καθοριστικής σημασίας γονίδια, όπως τα γονίδια VHL, MET, FH, BHD και HRPT2 (28).

Η πιο κοινή μετάλλαξη εμφανίζεται στο γονίδιο VHL που προκαλεί το κληρονομικό διαυγοκυτταρικό RCC (29). Για την ακρίβεια, το διαυγοκυτταρικό RCC έχει διάφορες γονιδιωματικές αλλοιώσεις. Η πρώτη και συχνότερη μεταξύ αυτών (αυτή που συναντάται με συχνότητα περίπου 90%) είναι η απώλεια του μικρού βραχίονα του χρωμοσώματος 3, όπου εδράζεται το γονίδιο VHL (28, 29).

Το VHL είναι ένα ογκοκατασταλτικό γονίδιο, που δεν εκφράζεται σε ασθενείς με κληρονομικό σύνδρομο von Hippel-Lindau (30). Ωστόσο, αυτός ο τύπος γενετικής αλλοίωσης έχει την καλύτερη πρόγνωση μεταξύ των ασθενών με διαυγοκυτταρικό RCC (29, 30). Πέρα από την παραπάνω μεταβολή γενετικού τύπου, έχουν εντοπιστεί και άλλες μεταλλάξεις του χρωμοσώματος 3 οι οποίες μπορεί να είναι υπεύθυνες για την έναρξη ή την εξέλιξη και την αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων όπως τα: 3p25-26, 3p12,3p14.2, 3p21.1, 3p21.3, 3p22 και 3p26.2 (21, 28).

Ορισμένες χρωμοσωμικές ανωμαλίες υποδεικνύουν κακή πρόγνωση των διαυγοκυτταρικών RCC όπως μεταλλαγές των 4p, 14q και 9p, ενώ αντίθετα, η απόκτηση 5q31 σχετίζεται με παρατεταμένη επιβίωση σε υψηλής διαφοροποίησης διαυγοκυτταρικό RCC (21).

Επιπλέον, οι διαγραφές του χρωμοσώματος Y συνδέονται συνήθως με διαυγοκυτταρικό RCC και μακρινή μετάσταση (21). Επιπλέον, η τρισωμία του χρωμοσώματος 7 είναι μια συχνή εκτροπή στο διαυγοκυτταρικό RCC (28, 29). Η απόκτηση του χρωμοσώματος 8q, το οποίο κωδικοποιεί το ογκογονίδιο c-

Myc, σχετίζεται με τη μεταστατική νόσο και τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο. Άλλα γονίδια που σχετίζονται με το διαυγοκυτταρικό RCC είναι τα PBRM1 (περίπου 40-50%), SETD2 (12%), BAP1 (10%) και KDM5C (5%). Αυτά τα γονίδια εμπλέκονται στην αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και στη μεθυλίωση ιστόνης (21, 28). Το PBRM1, ένα γονίδιο που εμπλέκεται στην ανάπτυξη και τη μετάσταση του όγκου, είναι ένας πιθανός δείκτης για την πρόβλεψη της πρόγνωσης του διαυγοκυτταρικού RCC (31).

Πέρα από το διαυγοκυτταρικό RCC, το θηλώδες RCC τύπου I σχετίζεται με μια αυτοσωματική επικρατή ασθένεια (21). Η κληρονομική αυτή νόσος χαρακτηρίζεται από την υπερέκφραση του γονιδίου MET με διαφορετικές γενετικές αλλοιώσεις (32). Το γονίδιο MET είναι ένα ογκογονίδιο στο χρωμόσωμα 7q31. Αυτός ο τύπος θηλώδους RCC σχετίζεται με μια νωθρή κλινική πορεία, είναι αμφοτερόπλευρος και είναι πολυεστιακός σε ορισμένους ασθενείς ενώ σε άλλους ασθενείς έχει μονήρεις αλλοιώσεις που εξελίσσονται με επιθετική πορεία (21, 32). Ωστόσο, το θηλώδες RCC τύπου I έχει χαμηλού βαθμού κακοήγη συμπεριφορά και καλύτερη πρόγνωση από το θηλώδες RCC τύπου II (33). Σε σύγκριση με το θηλώδες RCC τύπου I, το θηλώδες RCC τύπου II σχετίζεται λιγότερο με μετάλλαξη του γονιδίου MET (21, 32, 34).

Οι περισσότερες γονιδιακές αλλοιώσεις σε αυτόν τον τύπο καρκίνου περιλαμβάνουν σίγαση των νησιών CDKN2A και CPG, συγχωνεύσεις TFE3, μεταλλάξεις στα γονίδια SETD2, BAP1, PBRM1, TERT, NF2, FH και αυξημένη έκφραση της οδού NRF2-αντιοξειδωτικού στοιχείου απόκρισης (ARE) (34). Το θηλώδες RCC τύπου I συνδέεται συνήθως με τρισωμία των χρωμοσωμάτων 3q, 7, 8, 12, 16, 17, 20 και απώλεια χρωμοσώματος Y στους άνδρες (21, 34). Η απόκτηση ενός χρωμοσώματος 8q και η απώλεια χρωμοσωμάτων 1p και 9p είναι κοινά στον θηλώδη τύπο II RCC (35).

Το χρωμόφοβο RCC είναι ο λιγότερο συχνός τύπος καρκίνου του νεφρού που φαίνεται να σχετίζεται με μετάλλαξη στο γονίδιο PTEN στη βλαστική σειρά των κυττάρων των νεφρικών σωληναρίων (21). Η μετάλλαξη αυτή προκαλεί υψηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης χρωμόφοβων ή ογκοκυτταρικών νεοπλασμάτων που χαρακτηρίζονται ως σύνδρομο Cowden. Επιπλέον, το χρωμόφοβο RCC αντιπροσωπεύει χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως η απώλεια χρωμοσωμάτων

1, 2, 6, 10, 13, 17 και 21 (21). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες στα χρωμοσώματα 1, 2, 6, 10, 13 και 17 είναι πιο συχνές στον κλασικό τύπο χρωμόφοβου RCC από τον ηωσινοφιλικό θηλώδη τύπο, γεγονός που δείχνει ότι αυτός ο τύπος έχει μεγαλύτερη χρωμοσωμική αστάθεια (36).

Εκτός από την απώλεια αυτών των χρωμοσωμάτων, η απόκτηση αντιγράφων των χρωμοσωμάτων 4, 7, 11, 12, 14q και 18q παρατηρείται επίσης στο χρωμόφοβο RCC (37). Αν και οι μεταλλάξεις της βλαστικής σειράς του γονιδίου PTEN είναι η πιο κοινή γονιδιακή αλλοίωση στο χρωμόφοβο RCC, έχει παρατηρηθεί χαμηλή συχνότητα σωματικής μετάλλαξης του TP53 σε αυτόν τον τύπο καρκίνου του νεφρού (21, 37). Άλλα γονίδια που συχνά μεταλλάσσονται σε χρωμόφοβο RCC είναι τα FAAH2, PDHB, PDXD1, ZNF 765, PRKAG2, ARID1A και ABHD3 (38).

1.5 Κλινική εικόνα και διαγνωστική προσέγγιση

1.5.1 Κλινική εικόνα

Περισσότερο από το 50% των RCC διαγιγνώσκονται τυχαία κατά την διενέργεια απεικονιστικών εξετάσεων για ενοχλήματα από το μυοσκελετικό σύστημα ή το πεπτικό σύστημα (3, 21). Μόνο το 30% των ασθενών με RCC διαγιγνώσκονται με βάση τα συμπτώματα που μπορεί να δημιουργήσει η νόσος, καθώς στην πλειονότητα των περιπτώσεων το μέγεθος του όγκου είναι μικρό και η νόσος παραμένει ασυμπτωματική (39).

Πράγματι, πολλοί ασθενείς παραμένουν ασυμπτωματικοί για μεγάλο χρονικό διάστημα, ενώ έως και το 20-30% των ασθενών έχουν μετάσταση κατά τη στιγμή της διάγνωσης (21, 39). Η κλασική τριάδα του πλευρικού πόνου, της αιματουρίας και της κοιλιακής μάζας δεν είναι συχνές εκδηλώσεις του RCC και παρατηρούνται μόλις στο 4-17% των περιπτώσεων (21). Επιπλέον, οι ασθενείς με RCC μπορεί να παρουσιάσουν κοιλιακό άλγος, πυρετό, αιματουρία, απώλεια βάρους, κόπωση που προκαλείται από αναιμία ή δευτερογενή συμπτώματα που προκαλούνται από μεταστατική εξάπλωση, όπως οστικός πόνος και βήχας (21).

Σε όλα τα στάδια, το RCC μπορεί να εκδηλωθεί με συμπτώματα που οφείλονται σε παρανεοπλασματικό σύνδρομο, και ως εκ τούτου ο ασθενής να εμφανίσει

αιφνιδίως υπέρταση, αναιμία, καχεξία, απώλεια βάρους, πυρετό, πολυκυτταραιμία, υπογλυκαιμία, υπερασβεστιαίμια, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας και νευροπάθεια χωρίς καμία συσχέτιση με μετάσταση (21, 40).

Αν και η φυσική εξέταση έχει περιορισμένο ρόλο στη διάγνωση του RCC, ορισμένα σημεία μπορεί να είναι σημαντικά και χρήζουν εργαστηριακού και απεικονιστικού ελέγχου (40). Τέτοια σημεία είναι η ανεύρεση κοιλιακής μάζας, η περιφερική λεμφαδενοπάθεια (LAP), το οίδημα κάτω άκρων και η εμφάνιση κισσοκήλης στη δεξιά πλευρά που προκαλείται από νεφρική θρόμβωση ή διήθηση της κάτω κοίλης φλέβας (IVC) (41).

1.5.2 Σταδιοποίηση νεφροκυτταρικού καρκινώματος

Το σύστημα σταδιοποίησης που χρησιμοποιείται συχνότερα για τον καρκίνο του νεφρού είναι το σύστημα TNM της Αμερικανικής Μεικτής Επιτροπής για τον Καρκίνο (AJCC). Το κλινικό στάδιο για τον καρκίνο του νεφρού καθορίζεται με βάση τα αποτελέσματα της φυσικής εξέτασης, της βιοψίας και των απεικονιστικών εξετάσεων. Εάν γίνει χειρουργική επέμβαση, το παθολογικό στάδιο (που ονομάζεται επίσης χειρουργικό στάδιο) προσδιορίζεται εξετάζοντας τον ιστό που αφαιρείται κατά τη διάρκεια της επέμβασης.

Η σταδιοποίηση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος είναι η εξής (21):

Στάδιο Νόσου	Grouping TNM- Σταδίου	Περιγραφή του σταδίου
I	T1 N0 M0	Ο όγκος έχει μήκος 7 cm ή μικρότερο και βρίσκεται μόνο στο νεφρό (T1). Δεν υπάρχει εξάπλωση σε λεμφαδένες (N0) ή απομακρυσμένα όργανα (M0).
II	T2 N0 M0	Ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 7 cm κατά μήκος, αλλά εξακολουθεί να είναι μόνο στο νεφρό (T2). Δεν υπάρχει εξάπλωση σε λεμφαδένες (N0) ή απομακρυσμένα όργανα (M0).

III	T3	Ο όγκος αναπτύσσεται σε μια μείζονα φλέβα (όπως η νεφρική φλέβα ή η κοίλη φλέβα) ή σε ιστό γύρω από το νεφρό, αλλά δεν αναπτύσσεται στα επινεφρίδια ή πέρα από την περιτονία του Gerota (T3). Δεν υπάρχει εξάπλωση σε λεμφαδένες (N0) ή απομακρυσμένα όργανα (M0).
	N0	
M0		
Ή		
	T1 to T3	Ο κύριος όγκος μπορεί να είναι οποιοδήποτε μεγέθους και μπορεί να είναι έξω από το νεφρό, αλλά δεν έχει εξαπλωθεί πέρα από την περιτονία του Gerota. Ο καρκίνος έχει εξαπλωθεί στους κοντινούς λεμφαδένες (N1), αλλά δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή άλλα όργανα (M0).
IV	T4	Ο κύριος όγκος αναπτύσσεται πέρα από την περιτονία του Gerota και μπορεί να αναπτύσσεται στα επινεφρίδια στην κορυφή του νεφρού (T4). Μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (οποιοδήποτε N). Δεν έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή άλλα όργανα (M0).
	Any N	
M0		
Ή		
	Any T	Ο κύριος όγκος μπορεί να είναι οποιοδήποτε μεγέθους και μπορεί να έχει αναπτυχθεί έξω από το νεφρό (οποιοδήποτε T). Μπορεί ή όχι να έχει εξαπλωθεί σε κοντινούς λεμφαδένες (οποιοδήποτε N). Έχει εξαπλωθεί σε απομακρυσμένους λεμφαδένες ή/και άλλα όργανα (M1).
	Any N	
	M1	

1.5.3 Διαγνωστική προσέγγιση

Η διαγνωστική προσέγγιση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος βασίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό σε απεικονιστικές μεθόδους, όπως είναι το υπερηχογράφημα νεφρών, η αξονική, αλλά και η μαγνητική τομογραφία με τη χορήγηση σκιαγραφικού (2, 11, 21). Στην πράξη, οι μέθοδοι απεικόνισης, όπως το απλό υπερηχογράφημα, μπορούν να ανιχνεύσουν νεφρικές μάζες, περιλαμβανομένου του RCC με αποδεκτή ακρίβεια (42).

Τα τελευταία χρόνια, το υπερηχογράφημα που είναι ενισχυμένο με σκιαγραφικό (CEUS) έχει χρησιμοποιηθεί ως ακριβής και φθηνή μέθοδος απεικόνισης για την αξιολόγηση απροσδιόριστων νεφρικών βλαβών. Σαν διαγνωστική μέθοδος απεικόνισης του ουροποιητικού συστήματος, στερείται νεφροτοξικότητας και ιονίζουσας ακτινοβολίας, και έχει την ικανότητα να αξιολογεί γρήγορα το πρότυπο ενίσχυσης των νεφρικών βλαβών (21,42). Ωστόσο, μελέτες έχουν αναφέρει ότι το CEUS δεν μπορεί να διακρίνει αποτελεσματικά μεταξύ καλοήθων και κακοήθων συμπαγών νεφρικών μαζών. Συνεπώς, σε ύποπτα για κακοήθεια υπερηχογραφικά ευρήματα, θα πρέπει να πραγματοποιείται αξονική τομογραφία (CT) ή απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI) (43).

Η αξονική και η μαγνητική τομογραφία θα πρέπει ιδανικά να πραγματοποιούνται με σκιαγραφικό, δεδομένου ότι η απορρόφηση της αντίθεσης είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την ανίχνευση κακοήθων βλαβών (43, 44). Τα απεικονιστικά ευρήματα τα οποία υποψιάζουν τον θεράποντα για την παρουσία νεφροκυτταρικού καρκινώματος, περιλαμβάνουν το μεγάλο μέγεθος του όγκου, τον ρυθμό της ανάπτυξης του, το αν παρουσιάζει ήδη επιθετική συμπεριφορά προς τους παρακείμενους ιστούς, την περιεκτικότητά του σε λίπος, το πρότυπο απορρόφησης του σκιαγραφικού μέσου, και την εξασθένηση ή όχι του σήματος του όγκου στη αξονική τομογραφία (2, 13, 21, 42-44).

Κατά την διαγνωστική προσέγγιση του RCC, προτιμάται η μαγνητική τομογραφία έναντι της αξονικής, όταν ο ασθενής παρουσιάζει: έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (όπως φαίνεται από εργαστηριακές εξετάσεις και τον eGFR), σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, επί αλλεργίας στο ιωδιούχο σκιαγραφικό, σε εγκύους και σε ασθενείς με γνωστή θυρεοτοξίκωση (44). Επιπλέον, η μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να πραγματοποιείται για μικρές βλάβες με διάμετρο 1 έως 2 cm στις οποίες η μέτρηση εξασθένησης κατά HU στην αξονική τομογραφία μπορεί να μην είναι ακριβής, σε μεγάλους όγκους με αμφίβολη συμμετοχή της νεφρικής φλέβας και σε αμφίβολες περιπτώσεις (43, 44).

Επί του παρόντος, σύμφωνα με τη ταξινόμηση κατά Bosniak, η μαγνητική τομογραφία είναι πιο χρήσιμη από την αξονική τομογραφία λόγω της υψηλότερης ενίσχυσης των κύστεων (45). Ο κύριος σκοπός της απεικόνισης

είναι να εξετάσει τα χαρακτηριστικά της μάζας, να εντοπίσει πιθανές κοιλιακές μεταστάσεις, την επέκταση της μάζας σε παρακείμενους ιστούς, την πιθανή φλεβική συμμετοχή, και τέλος για προεγχειρητική σταδιοποίηση (21, 45).

Ύστερα από την διάγνωση νεφροκυτταρικού καρκινώματος, κρίνεται απαραίτητη η διενέργεια πρόσθετων απεικονιστικών εξετάσεων όπως είναι η αξονική τομογραφία κοιλίας και θώρακος, που συμβάλλουν στην οριστική προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου και στον αποκλεισμό της παρουσίας απομακρυσμένων μεταστάσεων του RCC ή όχι (45). Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET), αν και μπορεί να είναι χρήσιμη στη διάγνωση και την παρακολούθηση του RCC, εξακολουθεί να μην αποτελεί μέρος της τυπικής στρατηγικής (21). Άλλες νέες τεχνολογίες απεικόνισης (όπως οι προηγμένες τεχνικές μαγνητικής τομογραφίας ή η συνδυαστική χρήση ιωδίου PET και CT για την απομόνωση αντισωμάτων που προσκολλώνται στην καρβονική ανυδράση IX) μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αξιολόγηση και την ανίχνευση νεφρικών μαζών (45). Τέλος, η προεγχειρητική βιοψία που διενεργούνταν παλαιότερα για την ιστολογική εξέταση του όγκου πριν από τη διενέργεια νεφρεκτομής, πλέον δεν παρουσιάζει θέση στην διαγνωστική προσέγγιση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος καθώς συσχετίζεται με σημαντικό κίνδυνο εξάπλωσης των καρκινικών κυττάρων, δημιουργίας απομακρυσμένων μεταστάσεων αλλά και μεγάλο ποσοστό ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων, που φτάνει το 29 % (46, 47).

1.6 Θεραπευτική αντιμετώπιση

Παρά τις προόδους της ιατρικής βιοτεχνολογίας, η χειρουργική αντιμετώπιση παραμένει η βασική θεραπευτική προσέγγιση σε περιπτώσεις ασθενών με RCC (1, 3, 4, 21). Παλαιότερα, η βασική θεραπεία στην αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος ήταν η ριζική νεφρεκτομή, που ωστόσο οδηγούσε σε ορισμένες περιπτώσεις σε δυσμενείς επιπτώσεις της υγείας των ασθενών (48). Στις μέρες μας, σε περιπτώσεις μικρού σταδίου νόσου (<T2) και σε περιπτώσεις που το μέγεθος του όγκου είναι μικρό (<4-7 cm) προτιμώνται οι ελάχιστα επεμβατικές χειρουργικές τεχνικές που συμβάλλουν στην διάσωση μεγάλου μέρους του νεφρού, και στην διατήρηση της νεφρικής λειτουργίας του ασθενούς (48, 49).

1.6.1 Ελάχιστα επεμβατικές θεραπείες

Σύμφωνα με τα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, η χρήση ελάχιστα επεμβατικών τεχνικών για τη θεραπεία μικρών, τυχαία ανευρεθέντων όγκων έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια αναφορικά στην αντιμετώπιση του RCC (48). Η κρυοθεραπεία (CRYO) και οι εκτομές ραδιοσυχνότητας (RFA) συνιστώνται αρχικά μόνο για ασθενείς με ένα νεφρό ή για εκείνους που δεν μπορούσαν να υποβληθούν σε μείζονες επεμβάσεις (50). Οι τεχνικές αυτές επιστρατεύονται σε ασθενείς με όγκους T1 όπου δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί χειρουργική επέμβαση. Τα αποτελέσματα επιβίωσης είναι παρόμοια με τη χειρουργική επέμβαση, αλλά η τοπική υποτροπή είναι σημαντικά μεγαλύτερη (48, 50). Οι επιπλοκές μετά από RFA και CRYO περιλαμβάνουν νεφρική αιμορραγία ή σχηματισμό αποστήματος ή επιπλέον επιδράσεις στο έντερο, τον υπεζωκότα, τον σπλήνα, το πάγκρεας και τα επιγάστρια αγγεία (50).

1.6.2 Χειρουργική επέμβαση συντήρησης νεφρού

Στην συγκεκριμένη χειρουργική μέθοδο αντιμετώπισης του RCC, ο όγκος αφαιρείται με την τεχνική της μερικής νεφρεκτομής ή της ογκεκτομής, με τα όρια της χειρουργικής επέμβασης να είναι επαρκή, αλλά ταυτόχρονα διατηρείται το φυσιολογικό νεφρικό παρέγχυμα (48). Επί του παρόντος, η χειρουργική επέμβαση συντήρησης του νεφρού είναι η θεραπεία εκλογής για όγκους T1 (λιγότερο από 4 cm) εκτός από εκείνους που δεν είναι τεχνικά δυνατό να αφαιρεθούν λόγω της θέσης τους (21, 48, 51). Το στάδιο T2 (<7 cm) μπορεί επίσης να επιλεγεί για μερική νεφρεκτομή, ανάλογα με τη θέση του (51).

Οι τυπικές ενδείξεις για νεφροσυντηρητική χειρουργική επέμβαση σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές της Ευρωπαϊκής Ουρολογικής Εταιρείας (EAU) περιλαμβάνουν 1) Απόλυτη ένδειξη: Εφαρμόζεται σε ασθενείς με μονήρη νεφρό ανατομικά ή λειτουργικά, 2) Σχετική ένδειξη: Εφαρμόζεται σε ασθενείς με έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, αμφοτερόπλευρους όγκους κυρίως στην κληρονομική μορφή RCC και 3) Εφαρμόζεται σε ασθενείς με ένα εντοπισμένο RCC με υγιή νεφρό T1 ή T2 (48,52).

Η συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου, πέρα από το προφανές πλεονέκτημα της διατήρησης νεφρικού παρεγχύματος του ασθενή, συνοδεύεται από λιγότερες μετεγχειρητικές επιπλοκές έναντι της κλασσικής ριζικής νεφρεκτομής, και μπορεί να εφαρμοστεί με πολλές διαφορετικές χειρουργικές προσεγγίσεις, περιλαμβανομένου του ανοικτού χειρουργείου, της λαπαροσκοπικής επέμβασης και της ρομποτικής χειρουργικής επέμβασης (21).

Η επιλογή μίας εκ των παραπάνω χειρουργικών προσεγγίσεων για την αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκίνου τους καθορίζεται κατά βάση από την εμπειρία του θεράποντος χειρουργού, η οποία είναι καθοριστική για την έκβαση του ασθενούς και για την αποφυγή διεγχειρητικών και μετεγχειρητικών επιπλοκών (48, 51, 52).

1.6.3 Ριζική νεφρεκτομή

Η ριζική νεφρεκτομή, είναι η επέμβαση που θεωρείται η βέλτιστη θεραπευτική προσέγγιση για T2 και μεγαλύτερο RCC (13, 21, 48). Η ριζική νεφρεκτομή εφαρμόζεται υπό την μορφή ανοικτού χειρουργείου ή λαπαροσκοπικής/ρομποτικής επέμβασης (21).

Στις μέρες μας, θα πρέπει να προτιμάται η λαπαροσκοπική/ρομποτική νεφρεκτομή στους όγκους T2, καθώς σε σύγκριση με την ανοικτή ριζική νεφρεκτομή έχει μικρότερη νοσηλεία, λιγότερη απώλεια αίματος κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, λιγότερη ανάγκη για παυσίπονα και μικρότερη ανάρρωση, με παρόμοια θεραπευτικά αποτελέσματα (21). Ωστόσο, σε όγκους T3 και T4 η ανοικτή ριζική νεφρεκτομή ίσως παρουσιάζει σαφή θεραπευτική υπεροχή (48).

Η ριζική νεφρεκτομή δεν πρέπει να συνδυάζεται ρουτίνα με την επινεφριδεκτομή, εκτός από τους μεγάλους όγκους άνω πόλου ή σε σαφή διήθηση του (51). Ανεξάρτητα από το στάδιο T, οι ασθενείς με RCC με θετικούς λεμφαδένες (PN1) έχουν φτωχά αποτελέσματα επιβίωσης (20-30% εντός τριών ετών μετά τις επεμβάσεις). Η αξία του λεμφαδενικού καθαρισμού στο RCC είναι αμφιλεγόμενη και δεν προσφέρει στην επιβίωση του ασθενούς, παρά μόνο στη δαδιοποίηση. Μεγάλοι μακροσκοπικά ορατά-διηθημένοι λεμφαδένες πρέπει να αφαιρεθούν κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης (53). Τέλος, η

τεχνική φρουρού λεμφαδένα (Sentinel LND) δεν αποτελεί επί του παρόντος αναγκαία θεραπευτική προσέγγιση στην χειρουργική αντιμετώπιση του RCC (48).

1.6.4 Επικουρική θεραπεία

Παρότι η χειρουργική αντιμετώπιση συνιστά τον θεμέλιο λίθο στη θεραπευτική προσέγγιση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος, η επικουρική θεραπεία, φαίνεται να κατέχει εξαιρετικά σημαντικό ρόλο στη θεραπεία αυτών των ασθενών, καθώς κατά τη διάγνωση περίπου το 20-30% των αρρώστων παρουσιάζει ήδη μεταστατική νόσο, ενώ το 2-5% των ασθενών παρουσιάζουν τοπική υποτροπή (21, 48, 54). Οι θεραπευτικές προσεγγίσεις της επικουρικής θεραπείας του RCC περιλαμβάνουν την: χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, και την χρήση στοχευμένων θεραπειών (21, 54). Η επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία που εφαρμόζονται στο RCC, έχουν ως στόχο την αντιμετώπιση μεταστάσεων και τον έλεγχο τοπικής υποτροπής αντίστοιχα, με σχετικά φτωχό θεραπευτικό αποτέλεσμα (21, 48, 54). Ως εκ τούτου, η επικουρική θεραπεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος βασίζεται κατά κανόνα στη χορήγηση ανοσοθεραπείας και στοχευμένων θεραπειών οι οποίες δρουν σε μοριακά μονοπάτια που σχετίζονται με την ανάπτυξη και την επέκταση της κακοήθειας (54). Αρχικά, η INFα (μαζί με το Bevacizumab) ήταν τα μόνα ασφαλή ανοσοτροποποιητικά φάρμακα που είχαν εγκριθεί στην θεραπεία του μεταστατικού RCC (21). Το INFα χρησιμοποιείται σε δόσεις, χρονοδιαγράμματα και διάφορους τύπους με ποσοστό ανταπόκρισης 10-15%. Ο μέσος χρόνος απόκρισης είναι τέσσερις μήνες (21, 51, 54).

Ακόμη, τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται παράγοντες οι οποίοι στοχεύουν στα μοριακά μονοπάτια του VEGF/PDGFR/MTOR ως επιλογές θεραπείας πρώτης όσο και δεύτερης γραμμής. Καθώς επίσης και εναντίον των υποδοχέων PD-1 και PDL-1 (54). Ο λόγος γίνεται για τα TKIs: καβοζαντινίβη, sunitinib, αξιτινίμπη, παζοπανίμπη, σοραφενίμπη, το μονοκλωνικό αντίσωμα bevacizumab έναντι του VEGF, αλλά και τους MTOR: temsirolimus, και το everolimus, καθώς και nivolumab, pembrolizumab (21, 48, 54).

Παρά τις προόδους στη βιοτεχνολογία ωστόσο η επικουρική θεραπεία η οποία αξιοποιείται στην αντιμετώπιση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος δεν μπορεί

να επιτύχει αποτελεσματικά την πλήρη ίαση και ως εκ τούτου είναι σαφές ότι υπάρχει ανάγκη για την εύρεση νέων θεραπευτικών λύσεων.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΑΝΝΑΒΙΝΟΕΙΔΗ & ΑΝΤΙ-ΚΑΡΚΙΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

2.1 Ορισμός κανναβινοειδών

Τα κανναβινοειδή συνιστούν βιολογικά ενεργές ενώσεις (από την ομάδα τερπενοφαινολικών) οι οποίες προσδένονται στους υποδοχείς κανναβινοειδών (CB receptors-CBRs) και ανάλογες G-πρωτεΐνες στόχους (GPCR) και ασκούν θεραπευτική δράση (55). Οι συγκεκριμένες ουσίες προέρχονται κυρίως από φυτά του γένους κάνναβης, όπως είναι τα: *Cannabis genus*, *Cannabis sativa*, *Cannabis indica* και *Cannabis ruderalis* (55, 56) αλλά πλέον περιλαμβάνουν και συνθετικά κανναβινοειδή, αλλά και κανναβινοειδή που παράγονται από τον ανθρώπινο οργανισμό (57).

Από ιστορικής άποψης, είναι γνωστό ότι η πρώτη τεκμηριωμένη χρήση κάνναβης για ιατρικούς λόγους χρονολογείται τουλάχιστον πριν από 5000 χρόνια στην Ρουμανία, ενώ η καταγραφή της θεραπευτικής της δράσης χρονολογείται γύρω στο 400 μ.Χ. (55). Παρ' όλα αυτά, η εξαγωγή, η απομόνωση και η διάκριση των κανναβινοειδών από τα φυτά από τα οποία προέρχονται για την θεραπευτική τους χρήση επιτεύχθηκε σχετικά πρόσφατα, κατά τα τέλη του 19^{ου} αιώνα (56).

Τα δύο κύρια κανναβινοειδή στην κάνναβη είναι η Δ 9 -τετραϋδροκανναβινόλη (Δ 9 -THC) και η κανναβιδιόλη (CBD) (57). Καθένα από αυτά τα κανναβινοειδή επιδεικνύει πολύ διαφορετικές φαρμακολογικές δράσεις (55, 57). Οι ανησυχίες σχετικά με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που προκαλούνται από το κύριο ψυχότροπο συστατικό, Δ 9 -THC, έχουν οδηγήσει σε δισταγμό για τη συνταγογράφηση κάνναβης για συστηματική ιατρική χρήση (55). Πράγματι, η ταχυκαρδία, το άγχος, η αλλοιωμένη γνωστική αντίληψη, καθώς και άλλα προβλήματα συμπεριφοράς, είναι συνήθως αναφερόμενα συμπτώματα που προέρχονται από τη χρήση του Δ 9 -THC περιλαμβανομένης και της εξάρτησης από τα συγκεκριμένα σκευάσματα (57).

Πάραυτα, η CBD έχει αντιψυχωτικές, αντισπασμωδικές, αγχολυτικές, ηρεμιστικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες, και παρουσιάζει ικανοποιητική απορρόφηση από τον οργανισμό χωρίς ουσιώδεις παρενέργειες ακόμα και σε υψηλές δόσεις όταν χορηγείται σε ασθενείς από 15 έως 90 mg (57). Ως εκ τούτου, και χάρη στις πολυάριθμες προόδους του τομέα της ιατρικής βιοτεχνολογίας, έχει γίνει εφικτή η περαιτέρω απομόνωση των κανναβινοειδών, η σύνθεση τεχνητών ομολόγων ουσιών (συνθετικά κανναβινοειδή) αλλά και η ανακάλυψη των ενδοκανναβινοειδών, τα οποία τελευταία επιστρατεύονται και θεραπευτικά (55-58).

Πιο αναλυτικά, ως επί το πλείστον τα κανναβινοειδή χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με διαταραχές όρεξης και απώλεια βάρους (πχ: σε ασθενείς υπό χημειοθεραπεία ή με AIDS), σε ασθενείς με χρόνιο πόνο, ασθενείς με καρκίνο τελικού σταδίου, αλλά και στα πλαίσια αντιμεπιληπτικής αγωγής (55, 57). Τέλος, τον τελευταίο καιρό στην διεθνή βιβλιογραφία γίνεται λόγος για την αντικαρκινική δράση των κανναβινοειδών στα πλαίσια της αλληλεπίδρασης τους με CBRs και GPCRs, γεγονός με πιθανά τεράστια οφέλη στην θεραπευτική αντιμετώπιση πολλαπλών μορφών κακοήθειας (55-60).

2.2 Ταξινόμηση θεραπευτικών κανναβινοειδών

Τα κανναβινοειδή τα οποία αξιοποιούνται στη θεραπευτική διαφόρων παθήσεων στις μέρες μας περιλαμβάνουν τρεις επιμέρους κατηγορίες: τα φυτοκανναβινοειδή (pCBs) τα οποία εξάγονται απευθείας με φυσικό τρόπο από τα φυτά της κάνναβης, τα συνθετικά κανναβινοειδή (sCBs), τα οποία παράγονται *in vitro*, και τέλος τα ενδοκανναβινοειδή (eCBs) τα οποία παράγονται ενδογενώς από τον οργανισμό (57, 58).

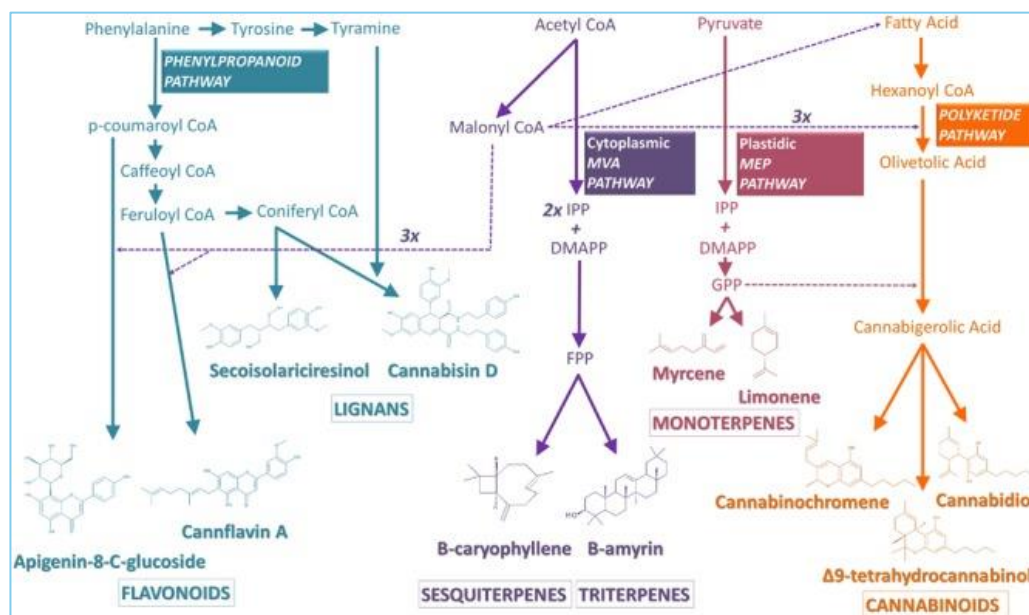
2.2.1 Φυτοκανναβινοειδή

Τα φυτοκανναβινοειδή (pCBs) συνιστούν μια ομάδα από τουλάχιστον 100 χημικές ενώσεις που προέρχονται από τα φυτά του γένους της κάνναβης, με τις δύο κύριες χημικές ουσίες που προέρχονται από τον κοινό πρόδρομο, την κανναβιγερόλη (CBG) (55).

Η βιοσύνθεση των κανναβινοειδών από το φυτό της κάνναβης έχει μόλις πρόσφατα αποσαφηνιστεί (58). Οι πρόδρομες ουσίες των κανναβινοειδών στην πραγματικότητα προέρχονται από δύο διακριτές βιοσυνθετικές οδούς: την

πολυκετιδική οδό, που προκαλεί το ελαιολικό οξύ (OLA) και την οδό πλαστιδικής 4-φωσφορικής 2-C-μεθυλ- d -ερυθρίτης (MEP), που οδηγεί στη σύνθεση γερανυλίου διφωσφορικό (GPP) (55, 58). Το OLA σχηματίζεται από εξανοΐλ-CoA, που προέρχεται από το εξανοϊκό λιπαρό οξύ βραχείας αλυσίδας με συμπύκνωση αλδόλης με τρία μόρια μηλονυλ-CoA (58).

Αυτή η αντίδραση καταλύεται από ένα ένζυμο πολυκετιδικής συνθάσης (PKS) που ανακαλύφθηκε πρόσφατα και μια κυκλάση ελαιοβετολικού οξέος (OAC). Η γερανυλοπυροφωσφορική: ελαιολική γερανυλτρανσφεράση καταλύει την αλκυλίωση του OLA με GPP που οδηγεί στον σχηματισμό του CBGA, του κεντρικού προδρόμου διαφόρων κανναβινοειδών (58).

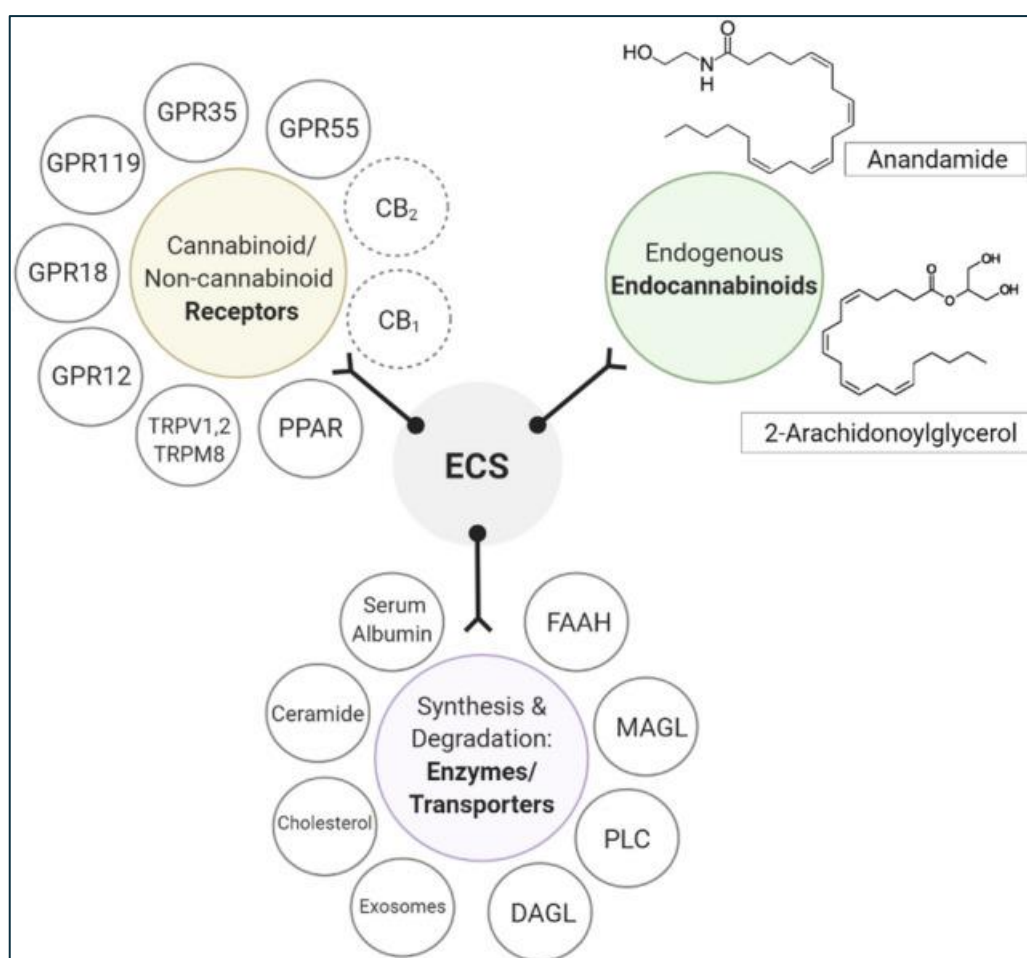


Εικόνα 6: Σχηματική άποψη των βιοσυνθετικών οδών που οδηγούν στους δευτερογενείς μεταβολίτες της κάνναβης (58).

2.2.2 Ενδοκανναβινοειδή

Σύμφωνα με πρόσφατες ερευνητικές εργασίες που δημοσιεύονται στην διεθνή βιβλιογραφία τα 2 κύρια ανθρώπινα ενδοκανναβινοειδή (eCB) είναι: η ανανδαμίδη (AEA) και η 2-αραχιδονοϋλγλυκερόλη (2-AG) (59). Τόσο το AEA όσο και το 2-AG προέρχονται από τον μη οξειδωτικό μεταβολισμό των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης, με το AEA να αποικοδομείται από την υδρολάση αμιδίου λιπαρού οξέος (FAAH), ενώ το ένζυμο μονοακυλογλυκερολική λιπάση (MAGL) είναι κυρίως υπεύθυνο για την τερματική αποικοδόμηση του 2-AG (55, 59).

Τα ενδοκανναβινοειδή διαδραματίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαμεσολάβηση φυσιολογικών λειτουργιών και την ομοιοστάση του ανθρώπινου οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης της μεταβολικής, της καρδιαγγειακής ρύθμισης, της αναπαραγωγής, της φλεγμονώδους απόκρισης, της δραστηριοποίησης του ανοσοποιητικού συστήματος και της αναλγησίας (57). Όσον αφορά τους τρόπους αλληλεπίδρασης των υποδοχέων, το AEA βρέθηκε ότι είναι ένας μερικός αγωνιστής στον υποδοχέα CB₁ με συγγένεια συγκρίσιμη με την THC και ένας ασθενής αγωνιστής στον υποδοχέα CB₂, ενώ το 2-AG επιδεικνύει πλήρεις αγωνιστικές ιδιότητες στον υποδοχέα CB₂ (61).



Εικόνα 7: Ταξινόμηση των ενδοκανναβινοειδών (56).

2.2.3 Συνθετικά κανναβινοειδή

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία τα συνθετικά κανναβινοειδή (sCBs), όπως τα: WIN-55, 212-2, HU120, JWH-015 και JWH-133, ταξινομούνται σε υποομάδες βάσει των δομικών τους χαρακτηριστικών και της συγγένειάς τους με τους CBRs (55-58). Η παρασκευή της συγκεκριμένης κατηγορίας

κανναβινοειδών λαμβάνει χώρα εντός εργαστηρίων και ενώ αρχικά στόχευε στην ανάπτυξη ερευνητικών εργαλείων για την κατανόηση του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος, είχε τελικά σαν αποτέλεσμα την δημιουργία ορισμένων εξαιρετικά βιοδραστικών ενώσεων που παρουσιάζουν ισχυρή πρόσδεση σε CBRs (56).

Τα συνθετικά κανναβινοειδή αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς κανναβινοειδών CB1 και CB2 και προκαλούν κανναβομιμητικά αποτελέσματα παρόμοια με τη Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη (THC), το κύριο ψυχοδραστικό συστατικό της κάνναβης (61). Οι υποδοχείς CB1 εκφράζονται στο κεντρικό και περιφερικό νευρικό σύστημα, στα οστά, στην καρδιά, στο ήπαρ, στον πνεύμονα, στο αγγειακό ενδοθήλιο και στο αναπαραγωγικό σύστημα (56). Οι υποδοχείς CB2 βρίσκονται κυρίως στο ανοσοποιητικό σύστημα, αλλά και στο κεντρικό νευρικό σύστημα σε χαμηλότερα επίπεδα από το CB1 (56, 61).

Τα συνθετικά κανναβινοειδή ενεργοποιούν τους CB1R και GPCRs που βρίσκονται κυρίως σε προσυναπτικά κύτταρα, κι έτσι μειώνουν τα επίπεδα κυτταρικής κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) και προκαλούν κανναβομιμητικές αποκρίσεις (61). Πιο αναλυτικά, το κανναβινοειδές WIN55, 212–2 είναι ισχυρός αγωνιστής του υποδοχέα CB1 (CB1R), ενώ αντίθετα οι ενώσεις SR141716 ή Rimonabant ισχυροί ανταγωνιστές του CB1R (56).

Τέτοιες χημικές ενώσεις αξιοποιούνται θεραπευτικά στην αντιμετώπιση του χρόνιου πόνου, πρωτίστως σε ασθενείς με κακοήθεια τελικού σταδίου, στη διαχείριση της επιληψίας, σε ασθενείς με απώλεια βάρους και διαταραχές όρεξης, σε ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση, καθώς και σε ασθενείς με σύνδρομο Tourette (55).

2.3 Υποδοχείς κανναβινοειδών

Το κανναβινοειδές Δ 9 -THC, καθώς και τα sCBs προκαλούν κεντρικές και περιφερειακές επιδράσεις μέσω διέγερσης των υποδοχέων υποδοχέων CB1R και CB2R (57). Αντίθετα από τα κανναβινοειδή αυτά, η CBD δείχνει αμελητέα συγγένεια για το CB1R (57).

Τα CB1R και CB2R εκφράζονται τόσο σε εξωκυτταρικές όσο και σε ενδοκυτταρικές μεμβράνες οργανιδίων, όπως ο πυρήνας, τα μιτοχόνδρια και η συσκευή Golgi (62). Το CB1R βρίσκεται κυρίως στον εγκέφαλο και στο

περιφερικό (ΠΝΣ) και κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), ενώ το CB2R εκφράζεται κυρίως στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος και λιγότερο σε νευρογλοιακά κύτταρα (56). Έτσι, η εμπλοκή του CB1R είναι πιο πιθανό να οδηγήσει σε ψυχοτρόπο δραστηριότητα, ενώ αντίθετα η ενεργοποίηση του CB2R ρυθμίζει τις ανοσολογικές αποκρίσεις του οργανισμού (63). Τέλος, παρά τις διαφορές στην εντόπιση και την δραστηριότητα που ακολουθεί της ενεργοποίησης των επιμέρους υποδοχέων κανναβινοειδών, αμφότεροι φαίνεται να σχετίζονται με αντι-καρκινικές ιδιότητες (56, 58-61).

Πέρα από τους CB1R και CB2R, τα κανναβινοειδή προσδένονται και αλληλοεπιδρούν και με «ορφανούς» υποδοχείς, οι οποίοι εδράζονται σε πρωτεΐνες G (GPCRs) (56). Στην διεθνή βιβλιογραφία, γίνεται λόγος για την σύνδεση των κανναβινοειδών σε τέτοιους υποδοχείς, όπως: ο GPR12, ο GPR18, ο GPR35, ο GPR55, ο GPR119, αλλά και σε υποδοχείς οπιοειδών και σεροτονίνης και για πιθανή αντικαρκινική δράση (56-60).

Επιπλέον, μια ακόμη σημαντική κατηγορία υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τα κανναβινοειδή είναι η ομάδα των υποδοχέων που ενεργοποιούνται από τον πολλαπλασιαστή υπεροξυσώματος (PPAR) (58, 61). Οι υποδοχείς αυτοί εμπλέκονται στη φλεγμονή του δέρματος, τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση των κερατινοκυττάρων, τον μεταβολισμό και την απόκριση του οξειδωτικού στρες, αλλά και δερματικές κακοήθειες (61, 64).

2.4 Η επίδραση των κανναβινοειδών στον οργανισμό

2.4.1 Οφέλη στην υγεία

Οι περισσότερες από τις βιολογικές ιδιότητες που σχετίζονται με τα κανναβινοειδή βασίζονται στις αλληλεπιδράσεις τους με το ενδοκανναβινοειδές σύστημα του ανθρώπου (55). Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα περιλαμβάνει δύο υποδοχείς κανναβινοειδών συζευγμένους με πρωτεΐνη G, CB1R και CB2R, καθώς και δύο ενδογενείς συνδέτες, την ανανδαμίδη και την 2-αραχιδονυλογλυκερόλη (57). Τα εξωγενώς χορηγούμενα κανναβινοειδή προσδένονται στους σχετικούς υποδοχείς και με αυτόν τον μηχανισμό ενεργοποιούν μοριακά μονοπάτια που οδηγούν στις κλινικές τους δράσεις (57).

Πιο αναλυτικά, η ψυχοδραστική αποκαρβοξυλιωμένη μορφή του THCA, το κανναβινοειδές THC, είναι μερικός αγωνιστής και των υποδοχέων CB1 και CB2,

αλλά έχει υψηλότερη συγγένεια με τον υποδοχέα CB1, ο οποίος φαίνεται να μεσολαβεί στις ψυχοδραστικές του ιδιότητες (56). Εκτός από το ότι υπάρχουν στο κεντρικό νευρικό σύστημα και σε ολόκληρο τον εγκέφαλο, οι υποδοχείς CB1 βρίσκονται επίσης στα κύτταρα του ανοσοποιητικού και στους ιστούς του γαστρεντερικού, του αναπαραγωγικού, των επινεφριδίων, της καρδιάς, των πνευμόνων και της ουροδόχου κύστης, όπου τα κανναβινοειδή μπορούν επομένως να ασκήσουν τις δραστηριότητές τους (57).

Οι υποδοχείς CB2 πιστεύεται ότι έχουν ανοσοτροποποιητικές επιδράσεις και ρυθμίζουν τη δραστηριότητα της κυτοκίνης (58). Αλλά η THC έχει στην πραγματικότητα περισσότερους μοριακούς στόχους από τους υποδοχείς CB1 και CB2 και εμφανίζει ισχυρές αντιφλεγμονώδεις, αντικαρκινικές, αναλγητικές, μυοχαλαρωτικές, νευρο-αντιοξειδωτικές (56-58) και αντισπασμωδικές δραστηριότητες (57).

Από την άλλη, η CBD (η οποία προκύπτει από την αποκαρβοξυλίωση του CBDA) παρουσιάζει μια εξίσου μεγάλη σειρά φαρμακολογικών ιδιοτήτων, όπως αναθεωρήθηκε πρόσφατα στο Burstein (57). Πιο αναλυτικά, σε *in vitro* μελέτες έχει φανεί ότι η CBD παρουσιάζει θεραπευτικές ιδιότητες, χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες της THC (58). Ακόμη, από μελέτες σε πειραματόζωα φάνηκε η σαφής υπεροχή της έναντι της THC αναφορικά στις αντι-εμετικές, αναλγητικές, αντιψυχωσικές, αντιφλεγμονώδεις και ανοσοτροποποιητικές της ιδιότητες (56-58).

Πράγματι, η CBD είναι ένα πολλά υποσχόμενο κανναβινοειδές καθώς έχει σημαντική θεραπευτική δράση σε προκλινικά μοντέλα ασθενειών του ΚΝΣ, όπως η επιληψία, οι νευροεκφυλιστικές ασθένειες, η σχιζοφρένεια, η σκλήρυνση κατά πλάκας, οι συναισθηματικές διαταραχές και η κεντρική ρύθμιση της συμπεριφοράς σίτισης (58).

Ακόμη, είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον το γεγονός ότι η CBD παρουσιάζει επίσης ισχυρές αντιμυκητιασικές και αντιβακτηριακές ιδιότητες, όπως φαίνεται από πρόσφατες ερευνητικές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας (57, 58). Μάλιστα, γίνεται λόγος για την θεραπευτική δράση της κατά του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *Staphylococcus aureus* (MRSA), σε συνδυασμό πάντοτε με την κατάλληλη αντιβιοτική αγωγή (58).

Μετά την THC και την CBD, το CBC είναι το τρίτο πιο διαδεδομένο φυτοκανναβινοειδές με θεραπευτικά οφέλη στον ανθρώπινο οργανισμό (55, 58, 59). Συγκεκριμένα, το CBC παρουσιάζει τεκμηριωμένα ισχυρές αντιφλεγμονώδεις και αναλγητικές ιδιότητες, καθώς και αγχολυτικές ιδιότητες, και ήπια αντιβακτηριακή δράση (58). Η δράση του επιτυγχάνεται καθώς το CBC είναι ισχυρός αναστολέας της πρόσληψης ανανδαμίδης, ενός ενδογενούς συνδέτη των υποδοχέων CB1, για τους οποίους το CBC έχει διπλάσια συγγένεια έναντι των eCBs (55, 58).

Τέλος, από τα sBCs θεραπευτικά χορηγούνται: η ναβιλόνη, η δροναβιλόνη και η κανναβιδιόλη, μετά από έγκριση του FDA σε ασθενείς με νευροεκφυλιστικά νοσήματα, χρόνιο πόνο, επιληψία αλλά και σε ασθενείς με σημαντική απώλεια βάρους και διαταραχές όρεξης (55, 62, 63). Η δροναβιλόνη χορηγείται από του στόματος σε δόσεις των 2.5mg, 5mg, και 10mg, προγευματικά. Από την άλλη, η ναβιλόνη χορηγείται δύο με τρεις φορές την ημέρα από του στόματος, σε κάψουλα του 1mg, και τέλος η κανναβιδιόλη ως πόσιμο διάλυμα των 100 mg/mL δύο φορές την ημέρα, ανάλογα με το βάρος σώματος του ασθενή (55).

Οι τρέχουσες θεραπευτικές ενδείξεις των κανναβινοειδών περιορίζονται στην σπαστικότητα που σχετίζεται με σκλήρυνση κατά πλάκας σε ενήλικες ασθενείς, στην ναυτία και τον έμετο που σχετίζεται με θεραπείες καρκίνου και την ανάγκη ενίσχυσης της όρεξης σε οροθετικούς ασθενείς ή καρκινοπαθείς ασθενείς σε απίσχναση (55-62).

2.4.2 Δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των κανναβινοειδών κυμαίνονται σε ένα ευρύ φάσμα, το οποίο περιλαμβάνει ήπιες έως και θανατηφόρες επιπλοκές (55). Οι πιο συχνά εμφανιζόμενες παρενέργειες των κανναβινοειδών είναι γενικά αυτές που οφείλονται σε χρήση παραγώγων κάνναβης για ψυχαγωγικό σκοπό (57). Βραχυπρόθεσμα, οι ήπιες επιδράσεις περιλαμβάνουν ευφορία, ή στον αντίποδα άγχος, ταχυκαρδία, οπτικοχρονική παραμόρφωση, αισθητηριακή ενίσχυση, ταχυκαρδία, ορθοστατική υπόταση, επιπεφυκίτιδα, πείνα και ξηρότητα του λαιμού, του στόματος και των ματιών (55).

Τα πιο σοβαρά βραχυπρόθεσμα συμπτώματα περιλαμβάνουν κρίσεις πανικού, μυόκλωνο, ψύχωση, υπερέμεση, εγκαύματα από την εισπνοή, σύνδρομο

οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και βρογχόσπασμο που μπορεί να οδηγήσει δυνητικά σε θάνατο (65). Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εξωγενώς χορηγούμενων κανναβινοειδών δεν περιορίζονται σε άμεσες επιπλοκές (55).

Πιο συγκεκριμένα, μακροπρόθεσμα, η βαριά κατάχρηση κανναβινοειδών έχει συσχετιστεί με πολλές δυσμενείς καταστάσεις υγείας, όπως: ο εθισμός, η αλλοιωμένη ανάπτυξη του εγκεφάλου και γνωστική εξασθένηση στους εφήβους, η οποία είναι μη αναστρέψιμη (66). Επιπλέον αυτών, η μακροχρόνια κατανάλωση σχετίζεται με αναπνευστικά νοσήματα, όπως η χρόνια βρογχίτιδα, το οξύ αναπνευστικό σύνδρομο (ARDS), αλλά και ο καρκίνος του πνεύμονα (67).

Ακόμη, η χρόνια χρήση κανναβινοειδών έχει συσχετιστεί με σημαντικό κίνδυνο για οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, αλλά και άλλες σοβαρές αγγειακές επιπλοκές, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και τα θρομβοεμβολικά επεισόδια περιφερικών αγγείων (68). Επιπλέον, η χρόνια χρήση κανναβινοειδών μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές του ψυχισμού, αλλά και σε εκδήλωση ψυχωσικών διαταραχών, με κύριο εκπρόσωπο την αποδιοργανωτική σχιζοφρένεια (68, 69). Τέλος, αν και τα κανναβινοειδή χορηγούνται σε νευρολογικά νοσήματα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η παρατεταμένη χρήση τους φαίνεται να έχει βλαπτική επίδραση στο νευρικό σύστημα και να επιδεινώνει την κλινική εικόνα ασθενών με Alzheimer και νόσο Parkinson (70).

Κλείνοντας, εκτός από τα παραπάνω, άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες των κανναβινοειδών περιλαμβάνουν αντιδράσεις υπερευαισθησία σε συγκεκριμένα σκευάσματα ή συστατικά (π.χ. κάψουλες ή ανενεργά πρόσθετα) αλλά και η αντίδραση δισουλφιράμης (ναυτία, έμετος, κοιλιακές κράμπες και κεφαλαλγία) όταν γίνεται κατά λάθος ταυτόχρονη χρήση δισουλφιρονιδάλης (55).

2.5 Αντικαρκινικές ιδιότητες κανναβινοειδών

2.5.1 Κλινικά τεκμηριωμένες αντικαρκινικές ιδιότητες

Σύμφωνα με την τρέχουσα διεθνή βιβλιογραφία, τόσο *in vitro* όσο και *in vivo* ζωικά μοντέλα έχουν δείξει ότι τα κανναβινοειδή έχουν εκλεκτική αντικαρκινική δράση σε ένα ευρύ φάσμα καρκινικών κυτταρικών γραμμών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου: του μαστού (57, 71), του προστάτη (72),

του τραχήλου της μήτρας (73), του εγκεφάλου (74), του παχέος εντέρου (75) και στη λευχαιμία/λέμφωμα (76).

Τα κλινικά ευρήματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά και αποτελούν σαφή πηγή ώθησης των κλινικών ιατρών αλλά και των ερευνητών να διερευνήσουν σε βάθος την θεραπευτική δράση των κανναβινοειδών σε ποικίλες μορφές κακοήθειας (57). Μάλιστα, σε μια αναδρομική μελέτη 119 ασθενών με καρκίνο του μαστού που έλαβαν συνθετική, φαρμακευτικής ποιότητας CBD μόνη ή σε συνδυασμό με άλλες θεραπείες, παρατηρήθηκε μέσο ποσοστό συνολικής επιβίωσης 36% για ασθενείς σε αυτό το σχήμα, με το 24% αυτών των ασθενών να έλαβαν μόνο CBD (78).

Αντίστοιχα, τα κανναβινοειδή σε συνδυασμό με παράγοντες χημειοθεραπείας έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε μελέτες κυτταρικών γραμμών καρκίνου του παγκρέατος. Μια μελέτη ανέφερε την αύξηση της δραστηριότητας της γεμισιταμπίνης μέσω συνεργίας με συνδέτες υποδοχέα CB-1 και CB-2 μέσω ενός εξαρτώμενου από NF-κβ μηχανισμού (79).

Τέλος, πρόσφατα τεκμηριώθηκαν οι ευεργετικές επιδράσεις των κανναβινοειδών σε κύτταρα πολύμορφου γλοιοβλαστώματος (GBM) (57). Πράγματι, πρόσφατη ερευνητική μελέτη αποκάλυψε ότι η Δ9 -THC μείωσε τον αριθμό των ανοσοαντιδραστικών πυρήνων Ki67, μέσω πρόσδεσης και ενεργοποίησης του GPR55 υποδοχέα G πρωτεΐνης (80).

Παρά τα σαφή θεραπευτικά οφέλη, οι ερευνητές δεν έχουν κατανοήσει σε βάθος τον μηχανισμό μέσω του οποίου τα κανναβινοειδή έχουν ευεργετική δράση σε ορισμένες μορφές καρκίνου (57). Οι μηχανισμοί αντικαρκινικής δράσης τόσο για τα κανναβινοειδή Δ 9 -THC όσο και για τα μη THC παραμένουν αινιγματικοί, αλλά πρόσφατα ερευνητικά ευρήματα υποστηρίζουν ότι η Δ 9 -THC προκαλεί απόπτωση και κυτταροτοξικότητα μέσω οδών που εξαρτώνται από τους CBRs (56-58, 77). Από την άλλη, φαίνεται ότι τα μη- THC κανναβινοειδή, όπως η CBD, ρυθμίζουν τη δραστηριότητα άλλων «ορφανών» υποδοχέων, συζευγμένων με πρωτεΐνη G (GPCRs) και μη-GPCRs (56, 57, 61).

2.5.2 Μηχανισμός δράσης

Ο καρκίνος είναι μια ετερογενής ασθένεια και κι αυτό έχει σαν συνέπεια διαφορετικές μορφές κακοήθειας να παρουσιάζουν διαφορετικά επίπεδα

υποδοχέων κανναβινοειδών καθώς και διαφορετικά επίπεδα συστατικών ενδο κανναβινοειδών (57). Τα στοιχεία αυτά καθιστούν εξαιρετικά δύσκολη την μελέτη του ακριβούς μηχανισμού με τον οποίο ορισμένα κανναβινοειδή παρουσιάζουν ευεργετική επίδραση σε συγκεκριμένες μορφές κακοήθειας που μπορούν να προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό (56, 57, 58, 61).

Πράγματι, ο ρόλος των ενδοκανναβινοειδών και υποδοχέων CB σε κάθε μορφή κακοήθειας είναι συγκεκριμένος για τον υποκείμενο καρκίνο, επομένως μπορούν να παρουσιαστούν αντικρουόμενα δεδομένα για διαφορετικές μορφές κακοήθειας (57). Έχει επίσης αναφερθεί ότι ορισμένα κανναβινοειδή έχουν δείξει ογκολογικά αποτελέσματα ανεξάρτητα από γνωστούς υποδοχείς CB, υπονοώντας ότι μπορεί να υπάρχουν μη ανακαλυφθέντες υποδοχείς κανναβινοειδών που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία του καρκίνου (58).

Ο χαρακτηρισμός του μηχανισμού δράσης των κανναβινοειδών έχει διακριθεί από *in vitro* και *in vivo* μελέτες. Στην πράξη, έχει τεκμηριωθεί η δράση της THC στην πρόκληση απόπτωσης των καρκινικών κυττάρων μέσω πρόσδεσης και ενεργοποίησης σε υποδοχείς κανναβινοειδών, αλλά και η δράση της CBD μέσω πρόσδεσης σε ορφανούς υποδοχείς (56-58, 72, 77).

Ακόμη, υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι τα κανναβινοειδή αναστέλλουν την ανάπτυξη, τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων και τη μετάσταση του όγκου, ενώ ταυτόχρονα επάγουν ειδική για τον όγκο απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα μετά την ενεργοποίηση του CB1R ή του CB2R (57, 61, 81).

Επιπρόσθετα, πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει την θετική ρύθμιση προς τα πάνω του μεταβολισμού των σφιγγολιπιδίων κεραμιδίου, που οδηγεί σε επακόλουθη διακοπή του κυτταρικού κύκλου και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων μέσω της ενεργοποίησης μονοπατιών εξαρτώμενων από την πρόσδεση των κανναβινοειδών επί της εξωκυτταρικής ρυθμιζόμενης κινάσης (ERK) (56).

Πρόσθετες μελέτες έχουν επίσης καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η Δ^9 -THC αυξάνει την αναλογία διυδροκεραμιδίου: κεραμιδίου στο ενδοπλασματικό δίκτυο των καρκινικών κυττάρων γλοιώματος, προκαλώντας αποπτωτικές αλλαγές στο κύτταρο, με συνέπεια θεραπευτική δράση (82).

Ακόμη, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων CB προκαλεί την επαγωγή της απόκρισης που σχετίζεται με το στρες και προάγει την ανοδική ρύθμιση του μεταγραφικού παράγοντα p8 (Nurp1) (56). Το παρόν οδηγεί με μια σειρά μοριακών μονοπατιών στην ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα 4 (ATF-4), του C/EBP- ομολόγου πρωτεΐνης (CHOP) και της ψευδοκινάσης tribbles-homologue 3 (TRIB3) (56, 57). Τελικά, η ανασταλτική αλληλεπίδραση του TRIB3 και μιας κινάσης προ-επιβίωσης Akt οδηγεί στην αναστολή του mTORC1, ευνοώντας την κυτταρική αυτοφαγία του καρκινικού κυττάρου (56).

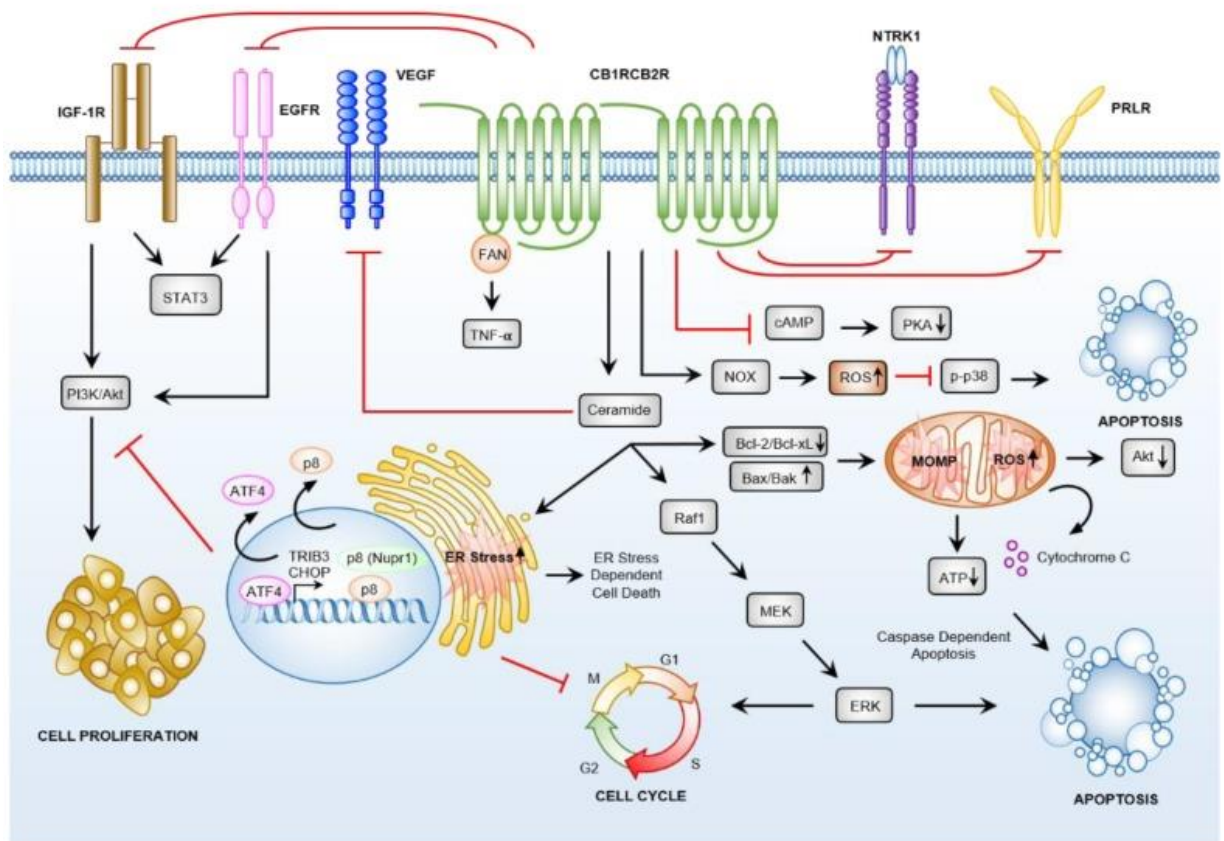
Επιπλέον αυτών, η CBD έχει φανεί ότι αναστέλλει την FAAH και την FABP (πρωτεΐνη που δεσμεύει τα λιπαρά οξέα), με συνέπεια την ενεργοποίηση των υποδοχέων CB1 και CB2 (μέσω αυξημένης εξωκυτταρικής συγκέντρωσης ανανδαμίδης) και με αυτόν τον τρόπο ασκεί αντι-καρκινική δράση (56).

Η CBD είναι επίσης ανταγωνιστής των καναλιών GPR55, υποοικογένειας κατιόντων καναλιών παροδικού υποδοχέα δυνητικού υποδοχέα M 8 (TRPM8) και καναλιών Ca²⁺ τύπου T, με συνέπεια την μείωση του πολλαπλασιασμού καρκινικών κυττάρων *in vitro* σε μελέτες επί του αδενοκαρκινώματος του παγκρέατος (83).

Πέρα από τον μηχανισμό αντικαρκινικής δράσης των κανναβινοειδών λόγω πρόσδεσης σε CBRs και ορφανούς υποδοχείς των GPCRs, όπως η GPR55, τελευταία γίνεται λόγος και για την στόχευση του μεταβατικού υποδοχέα του υποτύπου Vanilloid-TRPV1/2 (57). Πράγματι, όπως έχει φανεί, η CBD δεν προσδένεται σε ένα μόνο στόχο, καθώς ερευνητικές μελέτες έχουν δείξει ότι ενεργοποιεί και τον υποδοχέα σεροτονίνης 5-HT 1A, τον PPAR γ και τα κανάλια της υποοικογένειας κατιόντων δυναμικού παροδικού υποδοχέα: TRPV1, TRPV2 και TRPA1 (56-58).

Με δεδομένα τα παραπάνω, καθίσταται σαφές ότι διαφορετικά κανναβινοειδή σε διαφορετικές μορφές κακοήθειας παρουσιάζουν διαφορετική συμπεριφορά και μπορεί να ασκούν ή και όχι θεραπευτική δράση έναντι του καρκίνου, προάγοντας διεργασίες απόπτωσης ή και αναστολή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού των καρκινικών κυττάρων (56-61) (Εικόνα 8).

Η διερεύνηση σε βάθος της επίδρασης διαφορετικών κανναβινοειδών, σε διαφορετικές μορφές υποδοχέων, σε διαφορετικές μορφές κακοήθειας αποτελεί τον θεμέλιο λίθο της ολοκληρωμένης θεραπευτικής προσέγγισης διαφόρων μορφών καρκίνου και της βελτιστοποίησης της ποιότητας ζωής των ασθενών με καρκίνο, περιλαμβανομένων των ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.



Εικόνα 8: Διαφορετικά μονοπάτια αντικαρκινικής δράσης κανναβινοειδών (57).

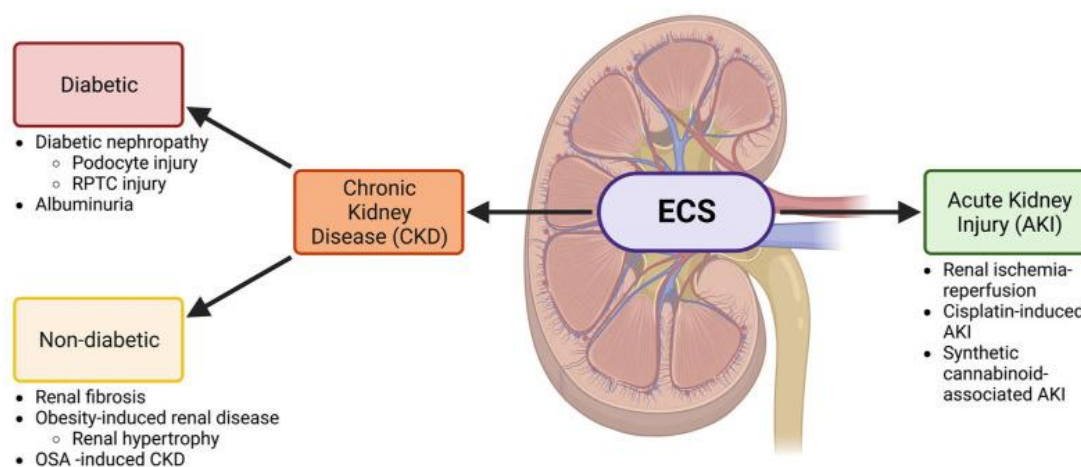
2.6 Νεφροί και κανναβινοειδή

2.6.1 Ενδοκανναβινοειδές σύστημα νεφρών

Το ενδοκανναβινοειδές σύστημα (ECS) είναι μια σημαντική οδός σηματοδότησης που περιλαμβάνει τη δέσμευση λιπιδικών προσδεμάτων, γνωστών ως κανναβινοειδών, σε υποδοχείς κανναβινοειδών και περιλαμβάνει επίσης τα μεταβολικά ένζυμα των ενδοκανναβινοειδών (56-58, 60). Η οδός σηματοδότησης αποτελείται από δύο κύριους υποδοχείς, τον CB1R, και τον CB2R (60). Το ECS βρίσκεται σε πολλά συστήματα του σώματος και βοηθά σε

έναν αυξανόμενο κατάλογο κυτταρικών λειτουργιών και διεργασιών, περιλαμβανομένης και της νεφρικής λειτουργίας (60).

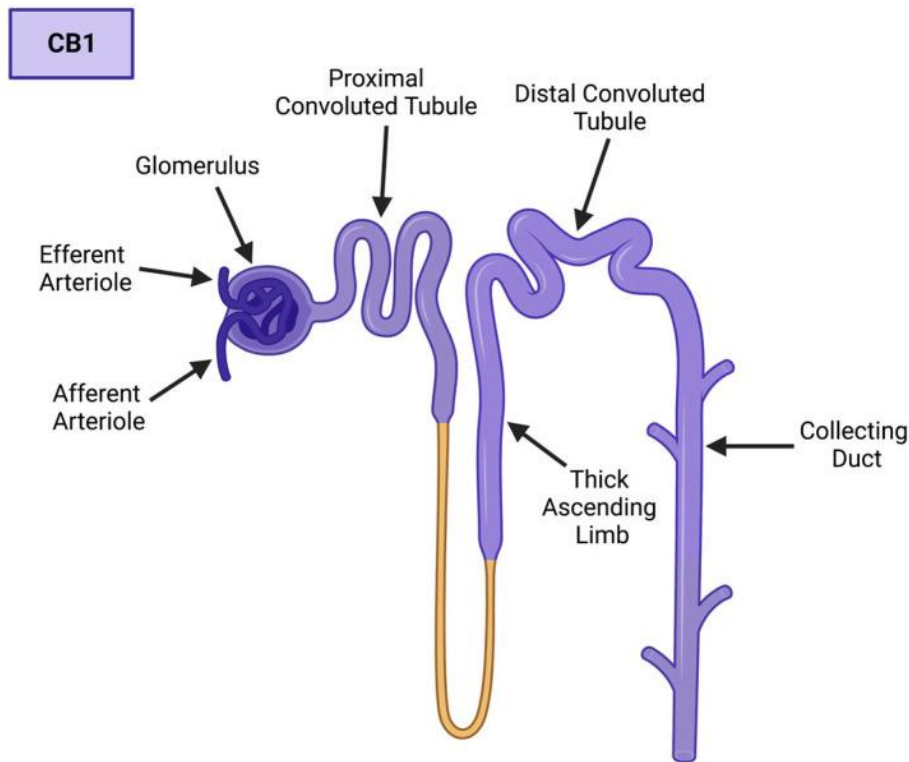
Ορισμένες νεφρικές παθήσεις, όπως είναι η χρόνια νεφρική νόσος, η νεφρική ίνωση αλλά και η διαβητική νεφροπάθεια έχουν ήδη συνδεθεί με διαταραχές των μονοπατιών σηματοδότησης από τα ενδοκανναβινοειδή, και ειδικότερα με την λειτουργία του CB1R (84). Ο CB2R, αν και εντοπίζεται επίσης στους νεφρούς παρουσιάζει μια πολύπλοκη δραστηριότητα η οποία δεν έχει ταυτοποιηθεί με νεφρικές παθήσεις (60, 84, 85).



Εικόνα 9: Το ECS εμπλέκεται τόσο σε ΧΝΝ όσο και σε Οξεία νεφρική βλάβη (60).

2.6.2 Υποδοχείς κανναβινοειδών στους νεφρούς

Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας, είναι πλέον γνωστή η παρουσία CB1R στα αγγειώδη σπειράματα των νεφρών του νεφρού, στα προσαγωγά αλλά και στα απαγωγά αρτηρίδια, στο εγγύς εσπειραμένο σωληνάριο, στο ανιόν άκρο της αγκύλης του Henle, στο άπω εσπειραμένο σωληνάριο και στο αθροιστικό σωληνάριο (60, 86) (Εικόνα 10).



Εικόνα 10: Θέσεις εντόπισης CB1R στους νεφρούς (60).

Όσον αφορά συγκεκριμένους πληθυσμούς νεφρικών κυττάρων, η έκφραση του υποδοχέα CB1 βρίσκεται στα ποδοκύτταρα, τα μεσαγγειακά κύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα σωληναριακά κύτταρα, αλλά και τα παρεμβαλλόμενα κύτταρα εντός των αντίστοιχων περιοχών τους του νεφρώνα (86, 87).

Από την άλλη, ο υποδοχέας CB2 έχει πρόσφατα μελετηθεί στους νεφρούς, ειδικά στο πλαίσιο της νεφρικής ίνωσης (60). Ωστόσο, ο ρόλος του στη νεφρική φυσιολογία δεν είναι τόσο καλά χαρακτηρισμένος, ή τόσο εξέχων, όσο ο αντίστοιχος του CB1R (88). Ωστόσο, η CB2R έχει χαρακτηριστεί ως βασικός παράγοντας στο ανοσοποιητικό σύστημα, καθώς βρίσκεται στον θύμο αδένα, τη γαστρεντερική οδό, τη σπλήνα, τον μυελό των οστών και τα αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα (89).

Η μελέτη και η διερεύνηση της δραστηριότητας των υποδοχέων κανναβινοειδών στους νεφρούς έχει σημαντική κλινική σημασία, αν και οι υπάρχουσες γνώσεις μας είναι εξαιρετικά περιορισμένες (60). Στην πράξη είναι γνωστό ότι στους νεφρούς, η πρόσδεση κανναβινοειδών επί του υποδοχέα CB1 ενεργοποιεί τη

σηματοδότηση MAPK και προάγει τη νεφροπάθεια που προκαλείται από σισπλατίνη σε ογκολογικούς ασθενείς (60), αλλά και με την ενεργοποίηση της οδού PI3K/AKT η οποία σχετίζεται με τον τραυματισμό των ποδοκυττάρων, και την πρόκληση ορισμένων σπειραματοπαθειών (90).

Ακόμη, η λειτουργία των ενδοκανναβινοειδών και των υποδοχέων τους έχει συνδεθεί με τη διαβητική νεφροπάθεια, την κύρια αιτία νεφρικής νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες και αιτία νεφρικής ανεπάρκειας (91). Τέλος, μελέτη σε νεκροτομικό παρασκεύασμα ασθενών με νεφρική ίνωση κατέδειξε την παρουσία πολλαπλών μυοινοβλαστών οι οποίες εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό τον υποδοχέα κανναβινοειδών CB1, υποδεικνύοντας την πιθανή αιτιολογική σχέση μεταξύ των υποδοχέων και της ανάπτυξης νεφρικής νόσου (60, 92).

2.6.3 Ανταγωνιστές υποδοχέων κανναβινοειδών για θεραπεία νεφρικών παθήσεων

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, το ECS εμπλέκεται σε πολλαπλές νεφρικές παθολογίες. Ως αποτέλεσμα, αναδεικνύεται ως πιθανός θεραπευτικός στόχος. Ασθένειες, όπως η νεφρική ίνωση και η διαβητική νεφρική νόσος, επιδεινώνονται με την ενεργοποίηση του CB1R, κι ως εκ τούτου, οι ανταγωνιστές CB1 διερευνώνται ως θεραπείες για αυτές τις παθολογίες (60).

Το Rimonabant, ένας πολύ γνωστός ανταγωνιστής CB1R, που έχει φανεί ότι αναστέλλει την εξέλιξη νεφρικών παθήσεων όπως νεφρική ίνωση, αλλά και η διαβητική νεφροπάθεια (60, 91, 92). Αυτός ο ανταγωνιστής πωλούνταν στην αγορά στο παρελθόν, καθώς χρησιμοποιήθηκε για την επίτευξη απώλειας βάρους και δοκιμαζόταν ως καρδιαγγειακό φάρμακο (60). Ωστόσο, λόγω των ανασταλτικών επιδράσεων του φαρμάκου στο ΚΝΣ, το rimonabant άρχισε να εμφανίζει ψυχιατρικές παρενέργειες, που εκδηλώνονταν υπό την μορφή άγχους και κατάθλιψης, και η θεραπευτική του χρήση στις νεφροπάθειες περιορίστηκε άμεσα (60).

Δεδομένης της κατάστασης, πραγματοποιήθηκαν συστηματικές προσπάθειες για την ανάπτυξη δεύτερης γενιάς ανταγωνιστών των υποδοχέων CB1, που να έχουν την ικανότητα να αναστέλλουν τη δραστηριότητά τους και άρα την βλάβη που επάγουν στα νεφρά χωρίς όμως να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να προκαλούν τις παρενέργειες που παρουσιάζει στο κεντρικό νευρικό σύστημα η κατάχρηση κανναβινοειδών (60). Οι ανταγωνιστές δεύτερης γενιάς έχουν αναπτυχθεί την τελευταία δεκαετία και η διάθεσή τους είναι περιορισμένη (93). Οι νέοι αυτοί ανταγωνιστές επηρεάζουν τους περιφερειακούς υποδοχείς CB1 και όχι το ΚΝΣ. Πολλαπλοί ανταγωνιστές CB1 δεύτερης γενιάς έχουν ήδη αναπτυχθεί, αλλά αυτοί που επιστρατεύονται στο τομέα των νεφροπαθειών είναι οι: AM6545 και JD5037 (60).

Το AM6545 έχει προηγουμένως φανεί ότι έχει τα ίδια θεραπευτικά οφέλη με το rimonabant, χωρίς όμως ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με το ΚΝΣ (94). Στη νεφρική νόσο, το JD5037 έχει φανεί ότι βελτιώνει τη διαβητική νεφροπάθεια, βελτιώνοντας τη λειτουργία των ποδοκυττάρων και οδήγησε στην παραγωγή ενός υβριδικού/ανταγωνιστή CB1 τρίτης γενιάς, του MRI-1867, ο οποίος έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει την επαγόμενη από παχυσαρκία ΧΝΝ (95).

Παρά την τεκμηριωμένη δράση των ανταγωνιστών των υποδοχέων CB1 για την πρόληψη και την αντιμετώπιση διαφόρων νεφροπαθειών, δεν είναι σαφές αν οι ανταγωνιστές έναντι των υποδοχέων CB2 έχουν κάποια θεραπευτική δράση σε περιπτώσεις νεφροπάθειας (91-93). Πάραυτα θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι ορισμένες ερευνητικές μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB2 έχει προστατευτική δράση έναντι διαφορετικών νεφρικών παθήσεων (96, 97).

Συμπερασματικά, καθώς το ενδοκανναβινοειδές σύστημα έχει κερδίσει πρόσφατα την προσοχή στο πλαίσιο της νεφρικής νόσου, έχει τη δυνατότητα να ξεκλειδώσει νέες θεραπείες και λεωφόρους μελέτης, περιλαμβανομένου της έρευνας στον τομέα του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (60).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.1 Ερευνητική υπόθεση της μελέτης

Από την πρώτη αναφορά των αντικαρκινικών επιδράσεων των κανναβινοειδών από τους Munson et al., το 1975, ακολούθησαν πολυάριθμες ερευνητικές μελέτες *in vitro* και *in vivo* σε πειραματόζωα, οι οποίες διερευνούν την πιθανή ευεργετική δράση των φυτοκανναβινοειδών, των ενδογενών, αλλά και των συνθετικών κανναβιδοειδών σε διαφορετικές μορφές κακοήθειας (56-60).

Σήμερα είναι πλέον γνωστό, ότι οι θεραπείες που στοχεύουν στους υποδοχείς κανναβινοειδών CB1R και CB2R, αλλά και σε ορφανούς υποδοχείς οι οποίοι προσδένονται σε GRCRs έχουν θεραπευτική δράση σε ορισμένες μορφές κακοήθειας, περιλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του προστάτη αδένου, του καρκίνου του παχέος εντέρου, ορισμένων μορφών κακοήθειας του κεντρικού νευρικού συστήματος αλλά και ορισμένων αιματολογικών κακοηθειών (58, 71-76).

Επιπρόσθετα, είναι πλέον τεκμηριωμένη η τεράστια κλινική σημασία που παρουσιάζει το ενδοκανναβινοειδές σύστημα στους νεφρούς (60, 88-92). Πράγματι, σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, η αναστολή της ενεργοποίησης του υποδοχέα CB1R και η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB2R παρουσιάζει νεφροπροστατευτική δράση σε ασθενείς με νεφροπάθειες, όπως είναι η νεφρική ίνωση, η διαβητική νεφροπάθεια και η χρόνια νεφρική νόσος, (60, 88-95).

Με βάση λοιπόν τα προαναφερθέντα ευρήματα της πρόσφατης διεθνούς βιβλιογραφίας, τέθηκε η ερευνητική υπόθεση, σύμφωνα με την οποία είναι πιθανόν η κλινική πορεία του νεφροκυτταρικού καρκινώματος να επηρεάζεται από την έκφραση των υποδοχέων CB1R και CB2R.

3.2 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσης διδακτορικής διατριβής είναι να εξεταστεί η κλινική σημασία της έκφρασης των υποδοχέων των κανναβινοειδών CB1 και CB2 σε κακοήθη νεοπλασμάτα του νεφρού. Πιο αναλυτικά, σκοπός της μελέτης ήταν η αξιολόγηση της έκφρασης των CB1R και CB2R σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, καθώς και η αξιολόγηση του ποσοστού έκφρασης, της έντασης της έκφρασης, της εντόπισης της έκφρασης ως προς το καρκινικό κύτταρο και στην

συνέχεια η συσχέτιση των ευρημάτων με κλινικά και ιστολογικά κριτήρια καθώς και με τους δημογραφικούς παράγοντες των ασθενών.

Απώτερος σκοπός της παρούσας πρωτότυπης διδακτορικής μελέτης, είναι η διερεύνηση του κατά πόσο θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί βιοδείκτες, ή ως βιοδείκτες ενδεικτικής της κλινικής πορείας του νεφροκυτταρικού καρκινώματος οι CB1R και CB2R, και συνεπακόλουθα αν θα μπορούσαν να λειτουργήσουν στο μέλλον ως θεραπευτικοί στόχοι για το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

3.3 Υλικό και Μεθοδολογία

3.3.1 Δείγμα

Συγκεντρώθηκαν για τη μελέτη αναδρομικά συνολικά 87 περιστατικά, τα οποία υπεβλήθησαν είτε σε ριζική είτε σε μερική νεφρεκτομή λόγω μορφώματος στον νεφρό, στην Α΄ Πανεπιστημιακή Ουρολογική Κλινική του Λαϊκού Νοσοκομείου, από τον Ιανουάριο του 2009 ως τον Σεπτέμβριο του 2010 και στα οποία αναδείχθηκε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

Η διενέργεια της έρευνας ολοκληρώθηκε ύστερα από την λήψη έγκρισης από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του λαϊκού νοσοκομείου, με δεδομένο ότι τηρείται απαραίτητα την ηθική στην έρευνα και σέβεται απόλυτα τα προσωπικά δεδομένα των συμμετεχόντων ασθενών.

3.3.2 Ιστολογική ανάλυση

Οι ιστολογικές τομές παραφίνης από τα ανωτέρω νεοπλάσματα των νεφρών, εξετάστηκαν με την χρήση των κάτωθι αντιδραστηρίων και ειδικών αντισωμάτων:

A) Vectastain Elite ABC Kit (Universal), PK-6200

B) Normal horse serum, S-2000

Γ) ImmunoCruz TM goat ABC Staining System (sc-2023)

Δ) Anti CB2 (H-60, sc-25494)

E) Anti CB1 (N-15, sc-10066)

3.3.3 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση κατά SPSS ακολούθησε την συλλογή και την καταγραφή των δεδομένων της έρευνας. Οι παράμετροι που προέκυψαν από την ανωτέρω εξέταση των τομών παραφίνη και με βάση τους οποίους έγινε η στατιστική ανάλυση για την εξαγωγή των συμπερασμάτων, ήταν οι παρακάτω:

- 1) Αν εκφραζόταν ή όχι ο υποδοχέας των κανναβινοειδών στους ασθενείς με τα κακοήθη νεοπλάσματα του νεφρού (positivity). Θα πρέπει να αναφέρουμε ότι δεν προβλέφθηκε συγκριτική μελέτη ταυτόχρονα με ομάδα ελέγχου, δηλαδή φυσιολογικούς ασθενείς χωρίς καρκίνο νεφρού, για να διαπιστώσουμε αν εκφράζονται και σε αυτούς, ερώτημα που θα είχε νόημα να απαντηθεί σε μελλοντική μελέτη.
- 2) Σε τι ποσοστό εκφραζόταν ο υποδοχέας στο κάθε νεόπλασμα (%),.
- 3) Η ένταση της χρώσης με την οποία εκφραζόταν (intensity).
- 4) Αν εκφραζόταν στο κυτταρόπλασμα (cytoplasmic) ή στην μεμβράνη (membranous) των νεφρικών κυττάρων.
- 5) Τέλος δημιουργήσαμε και μια επιπλέον παράμετρο, το Immunohistochemical score, που αποτελεί πρακτικά τον συνδυασμό του ποσοστού έκφρασης του υποδοχέα με την ένταση του.

Όλες οι ανωτέρω παράμετροι αναλύθηκαν μονοπαραγοντικά αλλά και πολυπαραγοντικά, με σκοπό να διαπιστώσουμε ποια είναι η κλινική τους σημασία στα κακοήθη νεοπλάσματα του νεφρού, δηλαδή αν συσχετίζονται με κλινικό – εργαστηριακούς παραμέτρους των ασθενών (φύλο, ηλικία) και ποια η σημαντικότητα της έκφρασής του σε σχέση με τα χαρακτηριστικά του νεοπλασματος (ιστολογικός τύπος, T stage, Grade).

Σε αυτό το σημείο πρέπει να αναφέρουμε ότι παραδόξως, δεν εκφράστηκε σε καμία από τις ιστολογικές τομές ο υποδοχέας κανναβινοειδών CB1, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί είτε σε δυσλειτουργία του αντιδραστηρίου είτε

ότι απλά στο γεγονός ότι δεν εκφράζεται ο υποδοχέας αυτός στα νεοπλάσματα του νεφρού. Ως εκ τούτου, η ανάλυση που ακολούθησε αφορούσε αποκλειστικά τον υποδοχέα CB2.

Οι τιμές των συνεχών μεταβλητών θα παρουσιαστούν χρησιμοποιώντας την μέση τιμή, τυπική απόκλιση, διάμεσο και ενδοτεταρτημοριακό εύρος (σε περίπτωση που τα δεδομένα δεν ακολουθούν κανονική κατανομή). Για τις κατηγορικές μεταβλητές θα χρησιμοποιήσουμε τις συχνότητες (ν) και τα αντίστοιχα ποσοστά (%).

Ο έλεγχος της κανονικότητας της κατανομής των μετρήσεων θα γίνει χρησιμοποιώντας το Kolmogorov-Smirnov test .Η μονοπαραγοντική ανάλυση θα γίνει χρησιμοποιώντας το Student t-test και Chi-square test ή το Fisher exact test για να μελετήσουμε την σχέση ανάμεσα στις εξαρτημένες ποιοτικές μεταβλητές CB2R positivity (όχι vs. ναι), CBR intensity (1 vs. 2 vs. 3), CB2R distribution cytoplasmic (όχι vs. ναι), CB2R membranous (όχι vs. ναι), CB2R immunohistochemical score (0-1 vs. 2-3) και τις ποσοτικές και κατηγορικές δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές αντίστοιχα.

Η μονοπαραγοντική ανάλυση θα γίνει χρησιμοποιώντας το μη παραμετρικό τεστ Kruskal-Wallis, επειδή τα δεδομένα που δεν ακολουθούν κανονική κατανομή και τους συντελεστές συσχέτισης του Spearman για να μελετήσουμε την σχέση ανάμεσα στην εξαρτημένη ποσοτική μεταβλητή CB2R (%) και τις κατηγορικές και ποσοτικές δημογραφικές και κλινικές μεταβλητές αντίστοιχα.

Χρησιμοποιώντας τα μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής και λογαριθμικής παλινδρόμησης -με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple linear and logistic regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε τους ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στις εξαρτημένες ποσοτικές και ποιοτικές μεταβλητές .

Όλες οι προϋποθέσεις για την πραγματοποίηση των παλινδρομήσεων (ομοιογένεια , γραμμικότητα , κανονική κατανομή και ανεξαρτησία των υπολοίπων του μοντέλου όπως επίσης και η συγγραμικότητα των ανεξαρτήτων μεταβλητών) μελετήθηκαν.

Όλες οι στατιστικές αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με το στατιστικό πακέτο SPSS vr 21.00 (IBM Corporation, Somers, NY, USA). Όλα τα τεστ είναι διπλής κατεύθυνσης (two-sided) .Η τιμή p-value <0.05 καθορίσθηκε ως επίπεδο στατιστικά σημαντικής διαφορά, ενώ επίσης καταγράφηκαν και οι οριακές στατιστικά σημαντικές διαφορές ($0.05 < P < 0.1$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Δεν εκφράστηκε σε καμία από τις ιστολογικές τομές ο υποδοχέας κανναβινοειδών CB1, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί είτε σε δυσλειτουργία του αντιδραστηρίου είτε ότι απλά στο γεγονός ότι δεν εκφράζεται ο υποδοχέας αυτός στα νεοπλάσματα του νεφρού. Ως εκ τούτου η στατιστική ανάλυση αφορά αποκλειστικά τον υποδοχέα CB2.

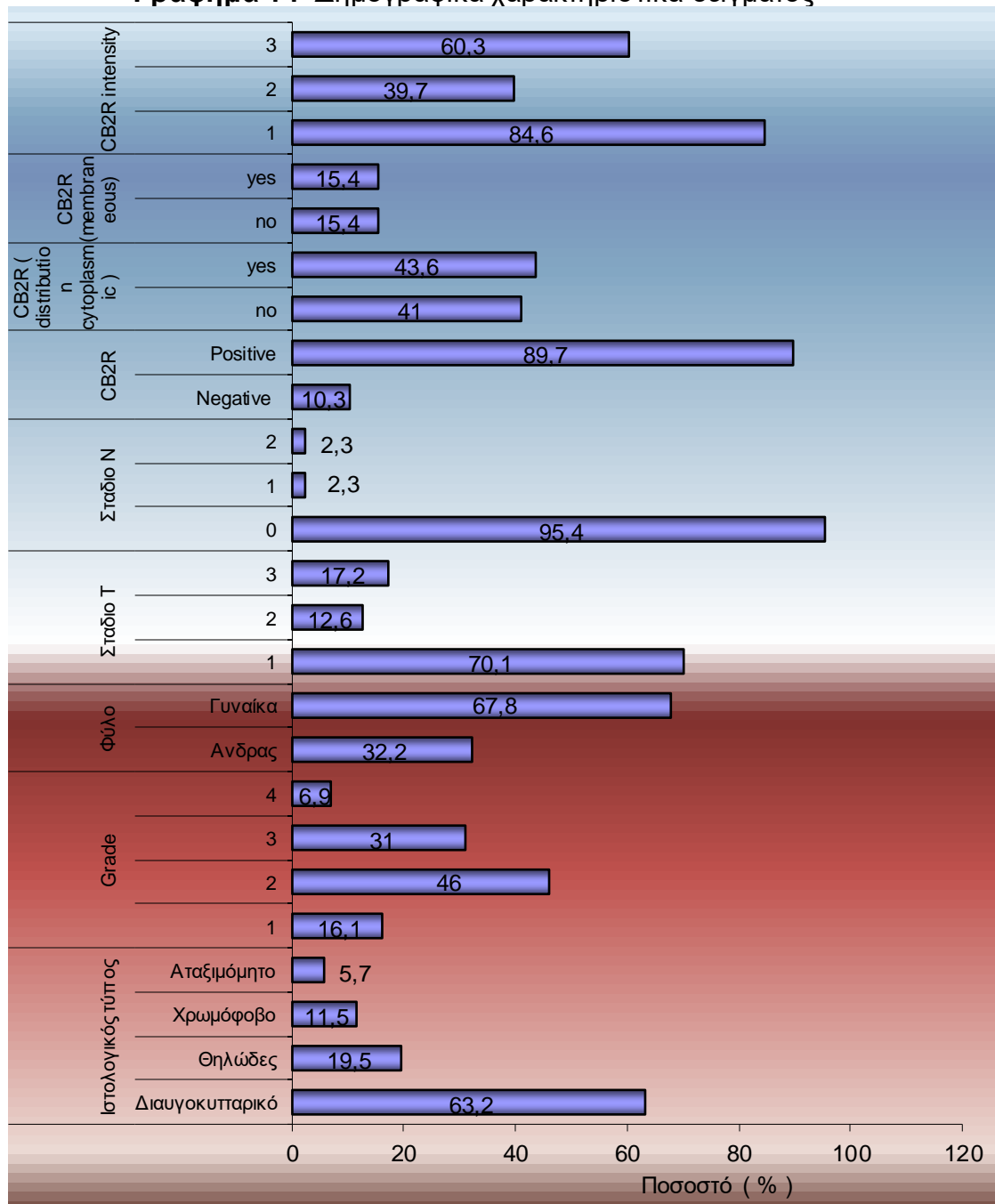
4.1 Ανάλυση αποτελεσμάτων

Πίνακας 1 : Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

		N	%
Ιστολογικός τύπος	Διαυγοκυτταρικό	55	63.2
	Θηλώδες	17	19.5
	Χρωμόφοβο	10	11.5
	Αταξινόμητο	5	5.7
Grade	1	14	16.1
	2	40	46.0
	3	27	31.0
	4	6	6.9
Φύλο	Γυναίκα	28	32.2
	Άνδρας	59	67.8
Στάδιο T	1	61	70.1
	2	11	12.6
	3	15	17.2
Στάδιο N	0	83	95.4
	1	2	2.3
	2	2	2.3
CB2R	Αρνητικό	9	10.3
	Θετικό	78	89.7
CB2R intensity	1	32	41,0
	2	34	43,6
	3	12	15,4

CB2R (distribution cytoplasmic)	όχι	12	15,4
	ναι	66	84,6
CB2R (membraneous)	όχι	31	39,7
	ναι	47	60,3
Ηλικία	Μέση τιμή±ΤΑ(ελ-μεγ) 60,7±12,8 [25-85]		
CB2R (%)	Διάμεσος(ΕΤΕ) [ελ-μεγ] : 35,0(51,0) [7-95]		

Γράφημα 1 : Δημογραφικά χαρακτηριστικά δείγματος



Στον Πίνακα 1 και το Γράφημα 1, παρουσιάζονται τα ποιοτικά και τα ποσοτικά δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης

Το 32.2% ήταν γυναίκες και το 67,8% άνδρες με μέση ηλικία τα 61 έτη.

Το 63.2% είχε Διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο, το 19,5% θηλώδες, το 11,5% χρωμόφοβο, ενώ το 5,7% ήταν αταξινόμητα.

Το 16,1% ήταν Grade 1 , το 46% Grade 2 , το 31% Grade 3 , το 7% Grade 4.

Το 70,1% ήταν στάδιο T1, το 12,6% στάδιο T2, το 17,2% στάδιο T3.

Το 95,4% ήταν στάδιο N0, το 2,3% στάδιο N1, το 2,3% στάδιο N2.

Το 89.7% είχε θετική έκφραση του CB2R, που σημαίνει ότι στη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με καρκίνο νεφρού, εκφράζεται ο υποδοχέας.

Το 41% είχε intensity 1, το 43,6% είχε intensity 2, το 15,4% είχε intensity 3 του δείκτη CB2R (ένταση χρώσης).

Το 84,6% είχε θετική έκφραση του υποδοχέα CB2R στο κυτταρόπλασμα.

Το 60,3% είχε θετική έκφραση του υποδοχέα CB2R στη μεμβράνη.

Τέλος η διάμεσος της ποσοστιαίας έκφρασης του CB2R ήταν 35%.

Πίνακας 2 : Μονοδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R positivity

Μεταβλητές	CB2R positivity		p-value
	Αρνητικό (n=9)	θετικό (n=78)	
Ηλικία ; μέση τιμή±TA	54.11±10.34	61.41±12.86	0,105
Ιστολογικός τύπος ;	Διαυγοκυτταρικό	7(12,7)	48(87,3)
	Θηλώδες	2(11,8)	15(88,2)
	Χρωμόφοβο	0(0,0)	10(100,0)
Grade	1	2(14.3)	12(85.7)
			0,580

	2	5(12.5)	35(87.5)	
	3	2(6.1)	31(93.9)	
Φύλο	Ανδρας	7(11.9)	52(88.1)	0,712
	Γυναίκα	2(7,1)	26(92.9)	
Στάδιο T	1	5(8.2)	56(91.8)	0.555
	2	2(18.2)	9(81.8)	
	3	2(13.3)	13(86.7)	

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν συχνότητες(ποσοστά)

Παρατηρούμε ότι **δεν υπάρχει** στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία ($p=0,105$) ,

ανάμεσα στα άτομα με Διαυγοκυτταρικό , Θηλώδες και χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο ($p=0,493$) ,

ανάμεσα στα άτομα με Grade 1 , 2 ή 3 ($p=0,580$) , ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες ($p=0,712$)

και ανάμεσα στα άτομα με στάδιο T 1 , 2 ή 3 ($p=0,555$) σε σχέση **με την θετική έκφραση του δείκτη CB2R.**

Πίνακας 3 : Μονοδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R intensity

Μεταβλητές	CB2R intensity ($n=78$)			p-value	
	1($n=32$)	2 ($n=34$)	3 ($n=12$)		
Ηλικία ; μέση τιμή±TA	60.81±13.91	62.18±12.00	60.83±13.32	0,901	
Ιστολογικός τύπος ;	Διαυγοκυτταρικό	23(47,9)	18(37,5)	7(14,6)	0,524
	Θηλώδες	5(33,3)	7(46,7)	3(20,0)	
	Χρωμόφοβο	2(20,0)	6 (60,0)	2(20,0)	

Grade	1	3(25.0)	6(50.0)	3(25.0)	0,462
	2	18(51.4)	13(37.1)	4(11.4)	
	3	11(35.5)	15 (48.4)	5(16.1)	
Φύλο	Ανδρας	15(57.7)	9(34.6)	2(7.7)	0,088
	Γυναίκα	17(32.7)	25(48.1)	10(19.2)	
Στάδιο T	1	23(41.1)	27(48.2)	6(10.7)	0.083
	2	4(44.4)	1(11.1)	4(44.4)	
	3	5(38.5)	6 (46.2)	2(15.4)	

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν συχνότητες(ποσοστά)

Παρατηρούμε ότι **δεν υπάρχει** στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία ($p=0,105$) ,

ανάμεσα στα άτομα με *Διαυγοκυτταρικό* , *Θηλώδες* και *χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο* ($p=0,524$) ,

ανάμεσα στα άτομα με Grade 1 , 2 ή 3 ($p=0,462$) , ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες ($p=0,088$)

και ανάμεσα στα άτομα με στάδιο T 1 , 2 ή 3 ($p=0,083$) σε σχέση **με την ένταση της έκφρασης του δείκτη CB2R.**

Πίνακας 4 : Μονοδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R(%)

Μεταβλητές	CB2R(%)	p-value
<i>Ηλικία ; Spearman correlation coefficient</i>	-0.024	0,832
Ιστολογικός τύπος ;	<i>Διαυγοκυτταρικό</i>	32,5(49,0)
	<i>Θηλώδες</i>	30,0(60,0)
	<i>Χρωμόφοβο</i>	67,5(51,0)
Grade	1	32,5(55,0) 0,547

	2	30,0(50,0)	
	3	54,0(50,0)	
Φύλο	Ανδρας	45,0(55,0)	0,100
	Γυναίκα	20,0(42,0)	
Στάδιο T	1	32,5 (44,0)	0.338
	2	80,0(66,0)	
	3	60,0(55,0)	

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν διάμεσο (ΕΤΕ)

Παρατηρούμε ότι **δεν υπάρχει** στατιστικά σημαντική συσχέτιση της ηλικίας (p=0,105) ,

διαφορά ανάμεσα στα άτομα με *Διαυγοκυτταρικό* , *Θηλώδες και χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο* (p=0,095) ,

διαφορά ανάμεσα στα άτομα με Grade 1 , 2 ή 3 (p=0,547) , διαφορά ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες (p=0,100) και διαφορά ανάμεσα στα άτομα με στάδιο T 1 , 2 ή 3 (p=0,338) σε σχέση **με το ποσοστό της έκφρασης του δείκτη CB2R.**

Πίνακας 5 : Μονοδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R distribution cytoplasmic

Μεταβλητές	CB2R distribution cytoplasmic		p-value
	Όχι (n=12)	ναί (n=66)	
Ηλικία ; μέση τιμή±ΤΑ	64,67±9.91	60.82±13.31	0,344
Ιστολογικός τύπος ;	<i>Διαυγοκυτταρικό</i>	11(22,9)	37(77,1)
	<i>Θηλώδες</i>	1(6,7)	14(93,3)
	<i>Χρωμόφοβο</i>	0(0,0)	10(100,0)
Grade	1	2(16.7)	10(83.3)
			0,181

	2	8(22.9)	27(77.1)	
	3	2(6.5)	29(93.5)	
Φύλο	Ανδρας	6(11.5)	46(88.5)	0,200
	Γυναίκα	6(23.1)	20(76.9)	
Σταδιο T	1	10(17,9)	46(82,1)	0.387
	2	0(0,0)	9(100,0)	
	3	2(15.4)	11(84.6)	

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν συχνότητες(ποσοστά)

Παρατηρούμε ότι **δεν υπάρχει** στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία (p=0,344) ,

ανάμεσα στα άτομα με *Διαυγοκυτταρικό* , *Θηλώδες* και *χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο* (p=0,107) ,

ανάμεσα στα άτομα με Grade 1 , 2 ή 3 (p=0,181) , ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες (p=0,200)

και ανάμεσα στα άτομα με στάδιο T 1 , 2 ή 3 (p=0,387) σε σχέση **με την θετική έκφραση της κυτταροπλασματικής κατανομής (distribution cytoplasmic) του δείκτη CB2R.**

Πίνακας 6 : Μονοδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R membranous

Μεταβλητές	CB2R membranous		p-value
	Όχι (n=31)	Ναί (n=47)	
Ηλικία ; μέση τιμή±ΤΑ	61.74±14.16	61.19±12.09	0,855
Ιστολογικός τυπος ;	<i>Διαυγοκυτταρικό</i>	11(22,9)	37(77,1)
	<i>Θηλώδες</i>	13(86,7)	2(13,3)
	<i>Χρωμόφοβο</i>	4(40,0)	6(60,0)

Grade	1	4(33.3)	8(66.7)	0,710
	2	13(37.1)	22(62.9)	
	3	14(45.2)	17(54.8)	
Φύλο	Ανδρας	21(40,4)	31(59,6)	1.000
	Γυναίκα	10(38.5)	16(61.5)	
Σταδιο T	1	21(37.5)	35(62.5)	0.809
	2	4(44.4)	5(55.6)	
	3	6(46.2)	7(53.8)	

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν συχνότητες(ποσοστά

Παρατηρούμε ότι **δεν υπάρχει** στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία ($p=0,855$) ,

ανάμεσα στα άτομα με Grade 1 , 2 ή 3 ($p=0,710$) , ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες ($p=1,000$)

και ανάμεσα στα άτομα με στάδιο T 1 , 2 ή 3 ($p=0,809$), ενώ υπάρχει ανάμεσα στα άτομα με Διαυγοκυτταρικό , Θηλώδες και χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο ($p<0,005$) [το θηλώδες παρουσιάζει χαμηλότερο ποσοστό σε σχέση με τις άλλες 2 κατηγορίες] σε σχέση **με την θετική έκφραση της μεμβρανώδη εμφάνισης (membranous) του δείκτη CB2R**

Πίνακας 7 : Πολυδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R positivity (αρνητικό vs θετικό)

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία	----	1,06	1,00	1,13	0,079
Φύλο (ανδρας)	Γυναίκα	0,64	0,11	3,73	0,617
Grade					0,362
2	1	1,04	0,16	6,92	0,970

3		0,63	0,35	50,21	0,261
Στάδιο T					0,145
2	1	0,19	0,03	1,22	0,080
3		0,18	0,02	1,69	0,134
Ιστολογικός τύπος					0,890
Θηλώδεις	<i>Διαυγοκυτταρικό</i>	1,08	0,17	6,75	0,932
Χρωμόφοβο		1,84	0,15	22,25	0,630

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης - με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε τους ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στον δείκτη CB2R positivity.

Ο έλεγχος του τελικού μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό $\chi^2(8)=8.98$ $p=0.344$ και ερμηνεύει το **19,8 %** (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας θετικής εμφάνισης του δείκτη PC2R και το 87% από τους ασθενείς ορθά χαρακτηρίστηκαν ότι είχαν θετική ή αρνητική έκφραση του δείκτη PC2R

Παρατηρούμε ότι κανένας από τους παράγοντες δεν επιδρά στατιστικά σημαντικά στην πιθανότητα θετικής εμφάνισης του δείκτη PC2R.

Πίνακας 8 : Πολυδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R membranous (όχι vs ναι)

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία	----	1,01	0.96	1,05	0,821
Φύλο (ανδρας)	Γυναίκα	1.89	0,54	6.55	0,317
Grade					0,621

2	1	0.65	0,08	4.99	0,678
3		0,40	0,05	3.33	0,397
Στάδιο T					0,539
2	1	0,55	0,10	3.00	0,487
3		0,45	0,10	2.14	0,313
Ιστολογικός τύπος					<0.0005
Θηλώδεις	<i>Διαυγοκυτταρικό</i>	0.03	0,0	0.16	<0.0005
Χρωμόφοβο		0.65	0,14	3.08	0,588

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης - με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε τους ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στον δείκτη CB2R membranous.

Ο έλεγχος του τελικού μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο ήταν στατιστικά σημαντικό $\chi^2(8)=24.65$ $p=0.002$ και ερμηνεύει το 38.9 % (Nagelkerke R²) της διακύμανσης της πιθανότητας θετικής έκφρασης της μεμβρανώδους εμφάνισης του δείκτη CB2R και το 77% από τους ασθενείς ορθά χαρακτηρίστηκαν ότι είχαν θετική έκφραση της μεμβρανώδους εμφάνισης του δείκτη CB2R.

Παρατηρούμε ότι μόνο ο παράγοντας **ιστολογικός τύπος** ($p<0.0005$) επιδρά στατιστικά σημαντικά στην πιθανότητα θετικής ή αρνητικής έκφρασης της μεμβρανώδους εμφάνισης του δείκτη CB2R.

Η ερμηνεία του δείκτη είναι η εξής :

- Οι ασθενείς με θηλώδη ιστολογικό τύπο έχουν 97% μικρότερη πιθανότητα θετικής έκφρασης της μεμβρανώδους εμφάνισης του δείκτη CB2R σε σχέση με αυτούς με Διαυγοκυτταρικό ιστολογικό τύπο.

Πίνακας 9 : Πολυδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R distribution cytoplasmic (όχι vs ναι)

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία	----	0,97	0,92	103	0,367
Φύλο (άνδρας)	Γυναίκα	3,59	0,86	15,00	0,080
Grade					0,093
2	1	0,66	0,10	4,40	0,669
3		5,01	0,46	54,94	0,187
Στάδιο T					0,946
2	1	1,38	0,11	16,84	0,802
3		0,83	0,11	6,18	0,855
Ιστολογικός τύπος					0,374
Θηλώδες	Διαυγοκυτταρικό	3,83	0,39	37,48	0,249
Χρωμόφοβο		3,03	0,27	33,74	0,368

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης - με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε τους ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στον δείκτη CB2R distribution cytoplasmic

Ο έλεγχος του τελικού μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό $\chi^2(8)=12,17$ $p=0.144$ και ερμηνεύει το **25,3 %** (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας θετικής εμφάνισης της κυτοπλασματικής κατανομής του δείκτη CB2R και το 82,2% από τους ασθενείς ορθά χαρακτηρίστηκαν ότι είχαν θετική ή αρνητική έκφραση της κυτταροπλασματικής κατανομής του δείκτη CB2R

Παρατηρούμε ότι κανένας από τους παράγοντες δεν επιδρά στατιστικά σημαντικά στην πιθανότητα θετική έκφραση της κυτταροπλασματικής κατανομής του δείκτη CB2R

Πίνακας 10 : Πολυδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R(%)

	Κατηγορία αναφοράς	Βήτα	SE	p-value
Σταθερά	----	-34,47	27,15	0,209
Ηλικία	----	0,24	0,26	0.372
Φύλο (Ανδρας)	<i>Γυναίκα</i>	13.70	7.04	0,056
Grade (3)	1-2	1.00	6.93	0.887
Στάδιο T (2-3)	1	9.48	7.61	0.217
Ιστολογικός τύπος (χρωμόφοβο)	<i>Διαυγοκυτταρικό ή Θηλώδες</i>	23,45	9,86	0,020

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης -με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής όλων των μεταβλητών της μονοπαραγοντικής ανάλυσης (multiple linear regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε την ανεξάρτητη επίδραση των μεταβλητών της μονοπαραγοντικής ανάλυσης πάνω στη μεταβλητή **CB2R %** (ποσοστό έκφρασης).

Δεν υπάρχει παραβίαση στις προϋποθέσεις της σωστής χρήσης ενός γραμμικού μοντέλου παλινδρόμησης , δηλαδή, στην κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων από τις γραφικές απεικονίσεις και στην συγγραμικότητα των ανεξάρτητων μεταβλητών

Τα αποτελέσματα της ανάλυσης αναδεικνύουν ότι οι παραπάνω παράγοντες του μοντέλου μας ερμηνεύουν το **14%** της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής και από αυτούς οι παράγοντες **Φύλο** ($p=0.056$ οριακά) και

Ιστολογικός τύπος ($p=0.020$) επιδρούν στατιστικά σημαντικά στην εξαρτημένη μεταβλητή.

Η ερμηνεία των δεικτών είναι η εξής :

- Οι άνδρες έχουν 13,7% υψηλότερο ποσοστό CBR(%) σε σχέση με τις γυναίκες.
- Οι ασθενείς με χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο έχουν 23,5% υψηλότερο ποσοστό CBR(%) σε σχέση με αυτούς με Διαυγοκυτταρικό ή Θηλώδες τύπο.

Πίνακας 11 : Πολυδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R intensity (1-2 vs 3)

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία	----	1,02	0,96	1,08	0,587
Φύλο (άνδρας)	Γυναίκα	3.45	0,51	23.36	0,205
Grade					0,378
2	1	0.25	0,03	1.76	0,163
3		0,39	0,05	2.93	0,357
Στάδιο T					0,035
2	1	13.55	1.87	97.96	0,010
3		2.25	.27	18.86	0,454
Ιστολογικός τύπος					0.873
Θηλώδες	Διαυγοκυτταρικό	1.41	.26	7.62	0.687
Χρωμόφοβο		1.52	.19	12.42	0,695

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης - με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε τους

ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στον δείκτη CB2R intensity (1-2 vs 3).

Ο έλεγχος του τελικού μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό $\chi^2(8)=10,39$ $p=0.239$ και ερμηνεύει το 22,4 % (Nagelkerke R²) της διακύμανσης της πιθανότητας υψηλής έκφρασης (intensity 3) του δείκτη CB2R και το 86,3% από τους ασθενείς ορθά χαρακτηρίστηκαν ότι είχαν χαμηλή ή υψηλή έκφραση του δείκτη CB2R .

Παρατηρούμε ότι μόνο ο παράγοντας Στάδιο T ($p=0.035$) επιδρά στατιστικά σημαντικά στην πιθανότητα υψηλής έκφρασης του δείκτη CB2R.

Η ερμηνεία του δείκτη είναι η εξής :

- Οι ασθενείς με στάδιο T2 έχουν 13,6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα υψηλής έκφρασης του δείκτη CB2R σε σχέση με αυτούς με στάδιο T1.

4.2 Ανάλυση immunohistochemical score

		N	%
Immunohistochemical score	0-1 (no expression)	34	39.1
	2-3 (weak experssion	13	14.9
	4-8 (moderate	29	33.3
	9-12 (strong	11	12.6

Η βαθμονόμηση γίνεται μέσω μιας κλίμακας με σκορ από μηδέν έως 4. Αναλυτικότερα: 0 = <10% positive cells, 1 = 10–25% positive cells, 2 = 25–50% positive cells, 3 = 50–75% positive cells, 4 = >75% positive cells.

Η έκφραση του βιοδείκτη βαθμολογείται ως προς την έντασή της από μηδέν έως 3. Πιο αναλυτικά, 0 for no staining, 1 for weak staining, 2 for moderate staining and 3 for strong staining.

Τα παραπάνω σκορ συνδυάζονται προκειμένου να προκύψει το ανοσοαντιδραστικό σκορ-immunoreactive score (IRS). Η βαθμονόμηση πραγματοποιείται σε μια κλίμακα με βαθμολογία από μηδέν έως 12. Για την ακρίβεια ισχύει ότι: 0–1 = no expression, 2–3 = weak expression, 4–8 = moderate expression, 9–12 = strong expression.

Παρατηρούμε λοιπόν ότι το 39,1% δεν είχε έκφραση, το 14,9% είχε ασθενή έκφραση, το 33,3% είχε μέτρια έκφραση και το 12,6% υψηλή έκφραση.

4.3 Ανάλυση δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με το immunohistochemical score

Πίνακας 1 : Μονοδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R Immunohistochemical score

Μεταβλητές	CB2R Immunohistochemical score		p-value	
	No-weak (n=45)	Moderate-strong (n=37)		
Ηλικία ; μέση τιμή±ΤΑ	59.53±13.07	61.98±12.50	0,378	
Ιστολογικός τύπος ;	Διαυγοκυτταρικό	33(60.0)	22(40.0)	0,211
	Θηλώδεις	9(52.9)	8(47.1)	
	Χρωμόφοβο	3(30,0)	7(70,0)	
Grade	1	7(50.0)	7(50.0)	0,329
	2	25(62.5)	18(37.5)	
	3	15(45.5)	18(54.5)	
Φύλο	Γυναίκα	19(67.9)	9(32.1)	0,107
	Ανδρας	28(47,5)	31(52.2)	
Στάδιο T	1	33(54.1)	28(45.9)	0.998

2	6(54.5)	5(45.5)
3	8(53.3)	7(46.7)

Όλες οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται σαν συχνότητες (ποσοστά)

Παρατηρούμε ότι **δεν υπάρχει** στατιστικά σημαντική διαφορά στην ηλικία (p=0,378) ,

ανάμεσα στα άτομα με *Διαυγοκυτταρικό* , *Θηλώδες* και *χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο* (p=0,211) ,

ανάμεσα στα άτομα με Grade 1 , 2 ή 3 (p=0,329) , ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες (p=0,107) και ανάμεσα στα άτομα με στάδιο T 1 , 2 ή 3 (p=0,998) σε σχέση **με τον δείκτη CB2R Immunohistochemical score**.

Πίνακας 2 : Πολυδιάστατη ανάλυση των δημογραφικών και κλινικών μεταβλητών σε σχέση με τον δείκτη CB2R Immunohistochemical score (no-weak vs moderate-strong)

	Κατηγορία αναφοράς	OR	95%ΔΕ		p-value
Ηλικία	----	1,03	0,99	1,07	0,190
Φύλο (άνδρας)	Γυναίκα	2,56	0,83	7,89	0,103
Grade					0,639
2	1	0.61	0.16	2.26	0,456
3		0.94	0.22	3.98	0,928
Στάδιο T					0,947
2	1	1.02	.24	4.33	0,974
3		0.80	.19	3.29	0,752
Ιστολογικός τύπος					0,053
Θηλώδες	<i>Διαυγοκυτταρικό</i>	1.12	.35	3.57	0,854
Χρωμόφοβο		5.90	1.15	30.23	0,033

Χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης - με την μέθοδο της ταυτόχρονης εισαγωγής των μεταβλητών στο μοντέλο (multiple logistic regression-enter method) προσπαθούμε να ανιχνεύσουμε τους ανεξάρτητους παράγοντες που έχουν στατιστικά σημαντική επίδραση στον δείκτη CB2R Immunohistochemical score

Ο έλεγχος του τελικού μοντέλου ως προς την κανονική κατανομή και την σταθερή διακύμανση των υπολοίπων την ύπαρξη ακραίων και επηρεαζουσών τιμών όπως επίσης και της συγγραμικότητας δεν ανέδειξε προβλήματα.

Το μοντέλο δεν ήταν στατιστικά σημαντικό $\chi^2(8)=8,89$ $p=0.351$ και ερμηνεύει το **13,8 %** (Nagelkerke R^2) της διακύμανσης της πιθανότητας μέτριας ή υψηλής έκφρασης Immunohistochemical score του δείκτη CB2R και το 64,6% από τους ασθενείς ορθά χαρακτηρίστηκαν ως προς την έκφραση του CB2R Immunohistochemical score (μη ή ασθενή έκφραση είτε μέτρια ή υψηλή έκφραση

Παρατηρούμε ότι μόνο ο παράγοντας **ιστολογικός τύπος** ($p=0.053$) επιδρά στατιστικά σημαντικά στον δείκτη CB2R Immunohistochemical score.

Η ερμηνεία του δείκτη είναι η εξής :

- Οι ασθενείς με χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο έχουν 6 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα για μέτριο ή υψηλό CB2R Immunohistochemical score σε σχέση με αυτούς με Διαυγοκυτταρικό τύπο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΖΗΤΗΣΗ

5.1 Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών στο RCC και κλινική σημασία

Η παρούσα ερευνητική μελέτη σε συνολικό δείγμα 87 ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, έδειξε ότι ο υποδοχέας κανναβινοειδών CB1R δεν εκφράζεται καθόλου στα νεοπλασματικά κύτταρα, σε αντίθεση με τον υποδοχέα CB2R, ο οποίος εκφράστηκε στη συντριπτική πλειονότητα των ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

Η μη έκφραση του υποδοχέα CB1R μπορεί να αποδίδεται σε τεχνικό σφάλμα και συγκεκριμένα δυσλειτουργία του αντιδραστηρίου, είτε απλά να υποδεικνύει ότι δεν εκφράζεται ο υποδοχέας αυτός στα νεοπλάσματα του νεφρού. Από την άλλη, μόνο 9 ασθενείς δεν εξέφρασαν τον υποδοχέα CB2R στα νεοπλασματικά κύτταρα του νεφροκυτταρικού καρκινώματος όπως φάνηκε από την ιστολογική ανάλυση των δειγμάτων.

Η έκφραση του CB2R στην πλειονότητα του δείγματος ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα θα μπορούσε να υποδεικνύει ότι ο τελευταίος μπορεί να αξιοποιηθεί στο μέλλον σαν προγνωστικός βιοδείκτης του νεφροκυτταρικού καρκινώματος, ή ακόμα καλύτερα σαν ένας πιθανός θεραπευτικός στόχος, ικανός να βελτιστοποιήσει την επικουρική θεραπεία σε ασθενείς με κακοήθεια του νεφρού.

Ωστόσο, η μη έκφραση του CB1R δεν μπορεί να αποτελέσει ασφαλές συμπέρασμα για το ότι ο τελευταίος δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός βιοδείκτης ή ως πιθανός θεραπευτικός στόχος σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα. Δεδομένης της πιθανότητας τεχνικού σφάλματος του αντιδραστηρίου, είναι απαραίτητη η διενέργεια περισσότερων ερευνών σχετικά με την έκφραση του συγκεκριμένου υποδοχέα κανναβινοειδών σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα προκειμένου να επιβεβαιωθεί το αν εκφράζεται ή όχι από τα νεοπλασματικά κύτταρα του συγκεκριμένου όγκου, και άρα αν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ή όχι ως βιοδείκτης ή ως θεραπευτικός στόχος στα πλαίσια επικουρικής θεραπείας.

5.2 Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών στο RCC και σύγκριση με δημογραφικά και κλινικά χαρακτηριστικά

Η παρούσα ερευνητική μελέτη ανέδειξε μια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της αυξημένης ποσοστιαίας έκφρασης του υποδοχέα CB2R και του αντρικού φύλου σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα ανεξαρτήτως ιστολογικού τύπου, σταδίου νόσου και βαρύτητας της νόσου, σε σύγκριση με τις γυναίκες ασθενείς.

Επιπλέον, η ερευνητική αυτή μελέτη έδειξε ότι ανεξάρτητα από το φύλο και την ηλικία των ασθενών, ο ιστολογικός τύπος του νεφροκυτταρικού καρκινώματος που προέρχεται από χρωμοφοβικά κύτταρα σχετίζεται με αυξημένο ποσοστό ποσοστιαίας έκφρασης του υποδοχέα CB2R, σε αντίθεση με τους άλλους ιστολογικούς τύπους του κυτταρικού καρκινώματος, όπως το διαυγοκυτταρικό και το θηλώδες καρκίνωμα.

Ακόμη, η στατιστική ανάλυση του δείγματος αποκάλυψε ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν στάδιο νόσου T2 χαρακτηρίζονται από πιο έντονη έκφραση του υποδοχέα CB2R. Παρόμοια, οι ασθενείς με θηλώδες νεφροκυτταρικό καρκίνωμα χαρακτηρίζονται ακόμη από αυξημένη τιμή στην βαθμολόγηση IRS, ένα εύρημα το οποίο μπορεί να παρουσιάζει σημαντικό προγνωστικό χαρακτήρα σε ασθενείς με RCC.

Πάραυτα, η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της έκφρασης του υποδοχέα CB2R και των κλινικών ή παθολογοανατομικών χαρακτηριστικών των επιμέρους περιπτώσεων νεφροκυτταρικού καρκινώματος που μελετήθηκαν. Τα ευρήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, είναι σημαντικό να συνδυαστούν με περαιτέρω έρευνα επί της έκφρασης υποδοχέων κανναβινοειδών σε ασθενείς με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, ούτως ώστε να αποσαφηνιστεί με ακρίβεια ο προγνωστικός χαρακτήρας της έκφρασης του υποδοχέα CB2R, πρωτίστως σε άρρενες ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου και χρωμόφοβο RCC.

5.3 Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών σε άλλες κακοήθειες

Η έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών μπορεί να παρουσιάζει τόσο προγνωστικό χαρακτήρα όσο και θεραπευτικό ρόλο σε ορισμένες μορφές

κακοήθειας, όπως έχει φανεί σε πρόσφατες προκλινικές ερευνητικές μελέτες *in vitro* αλλά και *in vivo* οι οποίες δημοσιεύονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Πράγματι, τα κανναβινοειδή αποτελούν κεντρικό κομμάτι της έρευνας κατά του καρκίνου, καθώς έχει τεκμηριωθεί η αλληλεπίδραση τους με υποδοχείς CB1R, CB2R και GPCRs (58-60, 72-76).

Πιο αναλυτικά, τα κανναβινοειδή έχουν ρόλο στην θεραπευτική κακοηθειών του πεπτικού σωλήνα, όπως το αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, και ο καρκίνος του παχέος εντέρου (56, 57, 75, 82). Μια μελέτη που αναλύει τις *in vitro* επιδράσεις των συνθετικών αγωνιστών υποδοχέων των CB 1 και CB 2, WIN55, 212-2, ACEA και JWH-015 διαπίστωσε ότι το καθένα προκάλεσε υψηλό επίπεδο απόπτωσης των κυττάρων MIA PaCa-2 σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος (98). Πράγματι, Τα κανναβινοειδή σε συνδυασμό με παράγοντες χημειοθεραπείας έχουν δείξει πολλά υποσχόμενα αποτελέσματα σε μελέτες κυτταρικών γραμμών καρκίνου του παγκρέατος μέσω του Nf-κB (57). Ανάλογα ήταν τα ευρήματα και σε πειραματικό μοντέλο τρωκτικών με καρκίνου του παχέος εντέρου, όπου παρατηρήθηκε αύξηση της απόπτωσης των νεοπλασματικών κυττάρων μετά από την πρόσδεση στους υποδοχείς CB 1 (75).

Επιπλέον, προκλινικές μελέτες έχουν δείξει τη σαφή σχέση των υποδοχέων κανναβινοειδών με την πρόγνωση και την κλινική πορεία γυναικολογικών κακοηθειών, όπως είναι ο καρκίνος του μαστού αλλά και ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας (57, 71, 73). Συγκεκριμένα για τον καρκίνο του μαστού, *in vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι ο JWH-015, ένας αγωνιστής του υποδοχέα CB 2, σε ανθρώπινα κύτταρα καρκινώματος του μαστού MCF-7, στα οποία ο υποδοχέας εκφράζεται άφθονα, μείωσε τη βιωσιμότητα, προκαλώντας απόπτωση ανεξάρτητη από τη σηματοδότηση G ή με φαρμακολογικό αποκλεισμό των υποδοχέων CB1, GPR55, TRPV1 ή TRPA1 και αντί αυτού αυτές οι επιδράσεις ήταν ασβέστιο -εξαρτώμενη και προκάλεσε αλλαγές στη σηματοδότηση MAPK/ERK (99).

Επιπρόσθετα, έχει τεκμηριωθεί ότι ο εκλεκτικός CB1R ανταγωνιστής Rimonabant, μέσω της αλληλεπίδρασης του με τον υποδοχέα σε νεοπλασματικά κύτταρα καρκίνου μαστού, μειώνει σημαντικά τον όγκο του

όγκου *in vivo* στο διεισδυτικό ανθρώπινο μοντέλο ποντικού MDA-MD-231 και ως εκ τούτου φαίνεται να έχει θέση στην επικουρική θεραπεία του καρκίνου του μαστού και των μεταστάσεων του (58, 100).

Αντίστοιχα, έχει φανεί σε *in vitro* και *in vivo* προκλινικές μελέτες νεοπλασματικών κυττάρων από καρκίνο προστάτη ότι η θεραπεία με CBD μείωσε σημαντικά τη βιωσιμότητα των κυττάρων και ενίσχυσε τις επιδράσεις της μπικαλουταμίδης και της ντοσεταξέλης (τυπικά φάρμακα για τη θεραπεία του καρκινώματος του προστάτη) έναντι των όγκων ξενομοσχεύματος LNCaP και DU-145 (57). Στα κύτταρα LNCaP, το προ-αποπτωτικό αποτέλεσμα της CBD οφειλόταν μόνο εν μέρει στον ανταγωνισμό του TRPM8 και συνοδεύτηκε από μείωση της ρύθμισης του AR, ενεργοποίησης p53 και αύξηση του ROS. Τα κύτταρα LNCaP που διαφοροποιήθηκαν σε νευροενδοκρινικά κύτταρα που δεν είναι ευαίσθητα στα ανδρογόνα ήταν πιο ευαίσθητα στην απόπτωση που προκαλείται από CBD (101).

Τέλος, σημαντική φαίνεται να είναι η έκφραση και η στόχευση των υποδοχέων κανναβινοειδών σε κακοήθειες που αφορούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με κύριο εκπρόσωπο το γλοιοβλάστωμα (56-58). Πράγματι, η πρώτη κλινική μελέτη χρήσης κανναβινοειδών σε ασθενείς με καρκίνο, ήταν μια πιλοτική μελέτη που διερεύνησε την δράση της Δ 9 -THC σε εννέα ασθενείς με υποτροπιάζον γλοιοβλάστωμα, όπου η τυπική θεραπεία παρέμενε μη-θεραπευτική (57). Αυτοί οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ενδοκρανιακή χορήγηση Δ 9 -THC, καθώς αυτή η οδός κρίθηκε η ασφαλέστερη και οι ασθενείς δεν εμφάνισαν καμία από τις σχετικές ψυχοδραστικές επιδράσεις. Η σε βάθος ανάλυση όγκων δύο ασθενών αποκάλυψε μοριακές επιδράσεις που σχετίζονται με την αντινεοπλασματική δράση κανναβινοειδών, η οποία περιλάμβανε μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό, διέγερση απόπτωσης και αυτοφαγία (102).

5.4 Έκφραση υποδοχέων κανναβινοειδών σε νεφροκυτταρικό καρκίνωμα-σύγκριση με βιβλιογραφία

Η μελέτη της έκφρασης υποδοχέων κανναβινοειδών στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, και η διερεύνηση της πιθανής κλινικής και προγνωστικής τους

σημασίας είναι εξαιρετικά περιορισμένη στην διεθνή βιβλιογραφία (56-60). Αν και είναι γνωστή η παρουσία των σχετικό υποδοχέων στους νεφρούς, στα πλαίσια της απαραίτητης δραστηριότητας του ενδοκανναβινοειδούς συστήματος για την ομαλή λειτουργία, δεν έχει αποσαφηνιστεί ο ρόλος των υποδοχέων CB1R και CB2R σε διάφορες παθήσεις των νεφρών, περιλαμβανομένου και του νεφροκυτταρικού καρκινώματος.

Σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία, παλαιότερα είχε πραγματοποιηθεί *in vitro* μελέτη σε νεοπλασματικά κύτταρα που καλλιιεργήθηκαν μετά από τη χειρουργική εκτομή νεφροκυτταρικού καρκινώματος, και έδειξαν ότι η ενεργοποίηση του υποδοχέα CB2R μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των νεοπλασματικών κυττάρου, υποδεικνύοντας μια πιθανή θεραπευτική σχέση (103).

Επίσης, μια εργαστηριακή ερευνητική μελέτη έδειξε ότι σε διαυγοκυτταρικό νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, παρατηρείται μια μείωση της έκφρασης του υποδοχέα CB1R (104). Το παρόν ενδεχομένως να αιτιολογεί με κάποιον μηχανισμό, που ακόμα δεν είναι σαφής, τα ευρήματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής, στα οποία παρουσιάστηκε μηδενική έκφραση του υποδοχέα CB1R στο 100% και να υποκρύπτει κάποια κλινική προγνωστική αξία για την νόσο.

Επιπλέον αυτού, πιθανά η μειωμένη έκφραση του CB1R να διαθέτει και διαγνωστικό ρόλο στην περίπτωση του νεφροκυτταρικού καρκινώματος (105). Ο λόγος είναι ότι η έκφραση του συγκεκριμένου υποδοχέα είναι αυξημένη σε άλλα νεφρικά νοσήματα, όπως η νεφρική ίνωση αλλά και το ογκοκύττωμα και το χρωμόφοβο καρκίνωμα, με αποτέλεσμα να μπορεί να πραγματοποιηθεί η διαφορική του διάγνωση από άλλες μορφές νεφροκυτταρικού καρκινώματος, όπως για παράδειγμα το διαυγοκυτταρικό και το θηλώδες.

5.5 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα μελέτης

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει ορισμένους περιορισμούς οι οποίοι περιλαμβάνουν τα εξής: α) το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης, στο οποίο

κανένας ασθενής δεν εξέφρασε στα νεοπλασματικά κύτταρα τον CB1R, ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα, β) υπάρχει ενδεχόμενο μεθοδολογικού σφάλματος, σε περίπτωση που η μη-έκφραση του CB1R οφείλεται σε δυσλειτουργία του αντιδραστηρίου και όχι σε αληθές εύρημα. Ένας ακόμη σημαντικός περιορισμός της μελέτης, γ) είναι το γεγονός ότι έχει σχεδιαστεί ως αναδρομική μονοκεντρική μελέτη, ενώ επίσης δεν χρησιμοποιούνται μάρτυρες, στους οποίους θα ήταν χρήσιμο να έχει πραγματοποιηθεί μελέτη του κατά πόσον εκφράζονται οι υποδοχείς κανναβινοειδών στα νεφρικά τους κύτταρα. Τέλος, δ) για την πολυπαραγοντική ανάλυση, υπήρχαν πολλές επιμέρους κατηγορίες και με μικρό δείγμα ασθενούν, που μπορεί να οδηγήσει σε μη ασφαλή συμπεράσματα.

Παρά όμως τους σημαντικούς περιορισμούς της μελέτης, η παρούσα διδακτορική διατριβή, δείχνει για πρώτη φορά την συσχέτιση του αντρικού φύλου, του χρωμόφοβου νεφροκυτταρικού καρκίνου και της T2 νόσου με την αυξημένη έκφραση του υποδοχέα CB2R (είτε ένταση, είτε IRS) , ανοίγοντας το δρόμο για περισσότερη έρευνα σχετικά με την κατανόηση του πιθανού προγνωστικού και θεραπευτικού ρόλου του CB2R στο νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το CB1R δεν εκφράστηκε καθόλου στη μελέτη μας είτε λόγω δυσλειτουργίας του αντισώματος είτε επειδή δεν εκφράζεται στα RCC, σε αντίθεση με το CB2R που βρέθηκε ιδιαίτερα θετικό στο 89,7% των καρκίνων. Αρχικά, η μονοπαραγοντική ανάλυση δεν αποκάλυψε σημαντική συσχέτιση μεταξύ των δημογραφικών δεδομένων των ασθενών, των κλινικο-παθολογικών χαρακτηριστικών και της έκφρασης του CB2R.

Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, οι άνδρες και οι ασθενείς με χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο, οι οποίοι έχουν ευνοϊκή πρόγνωση, συσχετίστηκαν με υψηλότερο ποσοστό (13,7% και 23,5% υψηλότερο αντίστοιχα) έκφρασης του CB2R.

Επιπλέον, οι ασθενείς με νόσο T2 βρέθηκαν να έχουν 13,6 φορές υψηλότερο βαθμό έντασης έκφρασης CB2R σε σύγκριση με τους ασθενείς με T1 και τα θηλώδη RCC συσχετίστηκαν με 6 φορές υψηλότερη πιθανότητα μέτριας-ισχυρής έκφρασης του Immunohistochemical score του CB2R σε σύγκριση με το διαυγοκυτταρικό καρκίνωμα. Τα ευρήματά μας υποδηλώνουν ότι ο υποδοχέας CB2 θα μπορούσε ενδεχομένως να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης ιστού για RCC και ακόμη ίσως να αντιπροσωπεύει μια πιθανή θεραπευτική στρατηγική.

Με δεδομένο ωστόσο σου ότι οι συγκεκριμένοι υποδοχείς κανναβινοειδών τείνουν να εκφράζονται συστηματικά στα κύτταρα του νεφρώνα, και ότι η έκφραση τους σχετίζεται άμεσα με διάφορες νεφρικές παθήσεις, κρίνεται απαραίτητο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες που να εστιάζουν στην κλινική τους σημασία, και σε περιπτώσεις κακοήθειας του νεφρού.

Συμπερασματικά, απαιτούνται περισσότερες μελέτες τόσο *in vivo* όσο και *in vitro*, με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την κλινική σημασία των υποδοχέων κανναβινοειδών CB2R και CB1R στο RCC. Η συνέχιση τέτοιων μελετών αποτελεί τον θεμέλιο λίθο στην ολιστική θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα, και στη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα τελευταία χρόνια γίνεται ολοένα και μεγαλύτερη συζήτηση για την επίδραση των κανναβινοειδών σε διάφορες μορφές κακοήθειας. Αν και αποδεδειγμένα μέσω εργαστηριακών μελετών τα κανναβινοειδή παίζουν ρόλο σε κακοήθειες όπως είναι ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του προστάτη και αδενοκαρκίνωμα του παγκρέατος, δεν υπάρχουν επαρκή ερευνητικά δεδομένα σχετικά με το νεφροκυτταρικό καρκίνωμα.

Σκοπός: Ήταν η αξιολόγηση της έκφρασης των υποδοχέων κανναβινοειδών CB1 (CB1R) και CB2 (CB2R) (θετικότητα, ένταση, % έκφρασης, θέση κατανομής, ανοσοϊστοχημική βαθμολογία) σε καρκινώματα νεφρού και η συσχέτισή τους με διάφορα κλινικο-παθολογικά χαρακτηριστικά.

Υλικά-Μέθοδοι: Συγκεντρώθηκαν αναδρομικά δεδομένα και δείγματα από 87 ασθενείς που διαγνώστηκαν με νεφροκυτταρικό καρκίνωμα (RCC) μετά από μερική ή ριζική νεφρεκτομή και η έκφραση CB1R και CB2R αξιολογήθηκε ανοσοϊστοχημικά σε ιστούς ενσωματωμένους σε παραφίνη. Τα αποτελέσματα αναλύθηκαν στατιστικά μονο- και πολυπαραγοντικά με κλινικο-παθολογικές παραμέτρους.

Αποτελέσματα: Ο CB1R δεν εκφράστηκε καθόλου, ενώ ο CB2R εκφράστηκε σε n=78 (89,7%) ασθενείς με RCC. Στη μονοπαραγοντική ανάλυση, δεν βρέθηκε στατιστική σημαντικότητα σε καμία από τις παραμέτρους που αναλύθηκαν. Ωστόσο, στην πολυπαραγοντική ανάλυση, διαπιστώσαμε ότι οι ασθενείς με θηλώδη ιστολογικό τύπο ($p < 0,0005$) συσχετίστηκαν με χαμηλότερη πιθανότητα έκφρασης του CB2R στο μεμβράνη σε σύγκριση με εκείνους με διαυγοκυτταρικό τύπο και συσχετίστηκαν επίσης με υψηλότερη πιθανότητα μέτριας ή ισχυρής έκφρασης της ανοσοϊστοχημικής βαθμολογίας (Immunohistochemical score) του CB2R σε σύγκριση με εκείνους με διαυγοκυτταρικό ($p=0,03$). Οι ασθενείς με Στάδιο T2 ($p=0,010$) είχαν πιο ενισχυμένη έκφραση (ένταση CB2R Βαθμού 3) σε σύγκριση με εκείνους με Στάδιο T1. Άνδρες (συντελεστής βήτα \pm SE: $13,70 \pm 7,04$, $p=0,056$) και ασθενείς με χρωμόφοβο ιστολογικό τύπο (συντελεστής βήτα \pm SE: $23,45 \pm 9,86$; $p=0,020$) συσχετίστηκαν με υψηλότερο ποσοστό CB2R.

Συμπεράσματα: Τα δεδομένα μας δείχνουν ότι μετά από καλά σχεδιασμένες μελέτες, ειδικά το CB2R θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως προγνωστικός δείκτης ή ακόμα και ως πιθανός θεραπευτικός στόχος στο RCC.

Λέξεις κλειδιά: renal cancer prognosis, cannabinoid receptors, carcinomas renal cell, cb2 receptor, cb1 receptor

ABSTRACT

Introduction: In recent years there has been increasing discussion about the effect of cannabinoids on various forms of malignancy. Although it is proven, through laboratory studies, that cannabinoids play a role in malignancies such as breast cancer, prostate cancer and adenocarcinoma of the pancreas, there is insufficient research data on renal cell carcinoma.

Aim: Evaluation of the expression of the cannabinoid CB1 (CB1R) and CB2 (CB2R) receptors (positivity, intensity, %, site of distribution, Immunohistochemical score) in renal cell carcinomas and their correlation with various clinicopathological aspects.

Materials-Methods: We retrospectively obtained data and specimens from 87 patients diagnosed with renal cell carcinoma (RCC) after partial or radical nephrectomy and the CB1R and CB2R expression was assessed immunohistochemically on paraffin-embedded tissues. The results were statistically analyzed uni- and multi-factorial along with clinicopathological parameters.

Results: CB1R was not expressed at all and the CB2R was highly expressed in n=78 (89.7%) patients with RCC. In Unifactorial analysis, no statistical significance was found in none of the analyzed parameters. However, in the multifactorial analysis, we found that patients with papillary histologic type ($p < 0.0005$) were associated with lower likelihood of expression of the CB2R in the membranous compared with those with clear-cell and were also associated with higher likelihood of moderate or strong expression of CB2R Immunohistochemical score compared with those with clear-cell ($p = 0.03$). Patients with Stage T2 ($p = 0.010$) had more enhanced expression (grade 3 CB2R intensity) compared with those with Stage T1. Males (Beta coefficient \pm SE: 13.70 ± 7.04 ; $p = 0.056$) and patients with chromophobe histological type (Beta coefficient \pm SE: 23.45 ± 9.86 ; $p = 0.020$) were associated with higher percentage of CB2R.

Conclusions: Our data suggest that CB2R, after well-designed studies, especially the CB2R could be used as a prognostic marker or even as a potential therapeutic target in RCC.

Keywords: renal cancer prognosis, cannabinoid receptors, carcinomas renal cell, cb2 receptor, cb1 receptor

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2019 Jan;75(1):74-84.
2. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras*. 2015 May-Jun;48(3):166-74.
3. Lopez-Beltran A, Carrasco JC, Cheng L, et al. 2009 update on the classification of renal epithelial tumors in adults. *Int J Urol*. 2009;16:432–443.
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, et al.: The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int*. 2008, 101:949
5. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al.: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer*. 2018, 103:356-387.
6. Capitanio U, Montorsi F. Renal cancer. *Lancet* 2016;387:894–906.
7. Paschall AK, Mirmomen SM, Symons R, Pourmorteza A, Gautam R, Sahai A, Dwyer AJ, Merino MJ, Metwalli AR, Linehan WM, Malayeri AA. Differentiating papillary type I RCC from clear cell RCC and oncocytoma: application of whole-lesion volumetric ADC measurement. *Abdom Radiol (NY)*. 2018 Sep;43(9):2424-2430.
8. Zhang Y, Narayanan SP, Mannan R, Raskind G, Wang X, Vats P, Su F, Hosseini N, Cao X, Kumar-Sinha C, Ellison SJ, Giordano TJ, Morgan TM, Pitchiaya S, Alva A, Mehra R, Cieslik M, Dhanasekaran SM, Chinnaiyan AM. Single-cell analyses of renal cell cancers reveal insights into tumor microenvironment, cell of origin, and therapy response. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2021 Jun 15;118(24).
9. Díaz-Montero CM, Rini BI, Finke JH. The immunology of renal cell carcinoma. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Dec;16(12):721-735.
10. Doppalapudi SK, Leopold ZR, Thaper A, Kaldany A, Chua K, Patel HV, Srivastava A, Singer EA. Clearing up Clear Cell: Clarifying the Immunology Treatment Landscape for Metastatic Clear Cell RCC. *Cancers (Basel)*. 2021 Aug 17;13(16):4140.

11. Angori S, Lobo J, Moch H. Papillary renal cell carcinoma: current and controversial issues. *Curr Opin Urol*. 2022 Jul 1;32(4):344-351.
12. Young JR, Coy H, Douek M, Lo P, Sayre J, Pantuck AJ, Raman SS. Type 1 papillary renal cell carcinoma: differentiation from Type 2 papillary RCC on multiphasic MDCT. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jul;42(7):1911-1918.
13. Lobo J, Ohashi R, Amin MB, Berney DM, Comp rat EM, Cree IA, Gill AJ, Hartmann A, Menon S, Netto GJ, Raspollini MR, Rubin MA, Tan PH, Tickoo SK, Tsuzuki T, Turajlic S, Zhou M, Srigley JR, Moch H. WHO 2022 landscape of papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Histopathology*. 2022 Oct;81(4):426-438.
14. Garje R, Elhag D, Yasin HA, Acharya L, Vaena D, Dahmouh L. Comprehensive review of chromophobe renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021 Apr;160:103287.
15. Cabanillas G, Montoya-Cerrillo D, Kryvenko ON, Pal SK, Arias-Stella JA 3rd. "Collecting duct carcinoma of the kidney: diagnosis and implications for management". *Urol Oncol*. 2022 Dec;40(12):525-536.
16. Palmeiro MM, Niza JL, Loureiro AL, Concei o e Silva JP. Unusual renal tumour: multilocular cystic renal cell carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2016 Mar 8;2016:bcr2016214386.
17. Elliott A, Bruner E. Renal Medullary Carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2019 Dec;143(12):1556-1561.
18. Ling C, Tan R, Li J, Feng J. Mucinous tubular and spindle cell carcinoma of the kidney: a report of seven cases. *BMC Cancer*. 2023 Aug 30;23(1):815.
19. Zhao M, He XL, Teng XD. Mucinous tubular and spindle cell renal cell carcinoma: a review of clinicopathologic aspects. *Diagn Pathol*. 2015;10:168. doi: 10.1186/s13000-015-0402-1.
20. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2003;27:612-624.
21. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022 Jun 20;39(3):2022-vol3.

22. Gansler T, Fedewa S, Amin MB, Lin CC, Jemal A. Trends in reporting histological subtyping of renal cell carcinoma: association with cancer center type. *Hum Pathol*. 2018; 74:99-108.
23. Theis RP, Grieb SMD, Burr D, Siddiqui T, Asal NR. Smoking, environmental tobacco smoke, and risk of renal cell cancer: a population-based case-control study. *BMC cancer*. 2008; 8(1):1-11.
24. Scelo G, Larose TL. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(36):3574.
25. Kim CS, Han K-D, Choi HS, Bae EH, Ma SK, Kim SW. Association of hypertension and blood pressure with kidney cancer risk: a nation wide population-based cohort study. *Hypertension*. 2020; 75(6):1439-46.
26. Johansson M, Carreras-Torres R, Scelo G, et al. The influence of obesity-related factors in the etiology of renal cell carcinoma—A mendelian randomization study. *PLoS medicine*. 2019;16(1):e1002724.
27. Choueiri TK, Je Y, Cho E. Analgesic use and the risk of kidney cancer: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Int J Cancer*. 2014 Jan 15;134(2):384-96.
28. Gansler T, Fedewa S, Amin MB, Lin CC, Jemal A. Trends in reporting histological subtyping of renal cell carcinoma: association with cancer center type. *Hum Pathol*. 2018; 74:99-108.
29. Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol*. 2018; 36(12):1891-8.
30. Kroeger N, Klatte T, Chamie K, et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2013; 119(8):1547-54.
31. Wolf MM, Rathmell WK, Beckermann KE. Modeling clear cell renal cell carcinoma and therapeutic implications. *Oncogene*. 2020; 39(17):3413-26.
32. The Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of papillary renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2016; 374(2):135-45.
33. Klatte T, Rao PN, De Martino M, et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5):746-53.

34. Tovar EA, Graveel CR. MET in human cancer: germline and somatic mutations. *Ann Transl Med.* 2017; 5(10).
35. Furge KA, Chen J, Koeman J, et al. Detection of DNA copy number changes and oncogenic signaling abnormalities from gene expression data reveals MYC activation in high-grade papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 2007; 67(7):3171-6.
36. Ohashi R, Schraml P, Angori S, et al. Classic chromophobe renal cell carcinoma incur a larger number of chromosomal losses than seen in the eosinophilic subtype. *cancers.* 2019; 11(10):1492.
37. Tan M-H, Wong CF, Tan HL, et al. Genomic expression and single-nucleotide polymorphism profiling discriminates chromophobe renal cell carcinoma and oncocytoma. *BMC cancer.* 2010; 10(1):1-12.
38. Durinck S, Stawiski EW, Pavía-Jiménez A, et al. Spectrum of diverse genomic alterations define non-clear cell renal carcinoma subtypes. *Nat Genet.* 2015; 47(1):13-21.
39. Mota MMdS, Bezerra ROF, Garcia MRT. Practical approach to primary retroperitoneal masses in adults. *Radiol Bras.* 2018; 51:391-400. *Radiol Bras.* 2018 Nov/Dez; 51(6):391–400.
40. Ikuerowo S, Ojewuyi O, Omisanjo O, Abolarinwa A, Bioku M, Doherty A. Paraneoplastic syndromes and oncological outcomes in renal cancer. *Niger J Clin Pract.* 2019; 22(9):1271.
41. Mota MMdS, Bezerra ROF, Garcia MRT. Practical approach to primary retroperitoneal masses in adults. *Radiol Bras.* 2018; 51:391-400. *Radiol Bras.* 2018 Nov/Dez; 51(6):391–400.
42. Hélénon O, Crosnier A, Verkarre V, Merran S, Méjean A, Correas J-M. Simple and complex renal cysts in adults: Classification system for renal cystic masses. *Diagn Interv Imaging.* 2018; 99(4):189-218.
43. Agnello F, Albano D, Micci G, et al. CT and MR imaging of cystic renal lesions. *Insights into imaging.* 2020; 11(1):1-11.
44. Kim JH, Sun HY, Hwang J, et al. Diagnostic accuracy of contrast-enhanced computed tomography and contrast-enhanced magnetic resonance imaging of small renal masses in real practice: sensitivity and specificity according to subjective radiologic interpretation. *World J Surg Oncol.* 2016; 14(1):1-8.

45. Farolfi A, Koschel S, Murphy DG, Fanti S. PET imaging in urology: a rapidly growing successful collaboration. *Curr Opin Urol.* 2020; 30(5):623-7.
46. Sebastià C, Corominas D, Musquera M, Paño B, Ajami T, Nicolau C. Active surveillance of small renal masses. *Insights into imaging.* 2020; 11(1):1-18.
47. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2017; 1.
48. Campbell S, Uzzo RG, Allaf ME, et al. Renal mass and localized renal cancer: AUA guideline. *J Urol.* 2017; 198(3):520-9.
49. Hora M, Eret V, Trávníček I, et al. Surgical treatment of kidney tumors—contemporary trends in clinical practice. *Cent European J Urol.* 2016; 69(4):341.
50. Cho S, Kang SH. Current status of cryotherapy for prostate and kidney cancer. *Korean J Urol.* 2014; 55(12):780-8.
51. Lee H, Lee M, Lee SE, et al. Outcomes of pathologic stage T3a renal cell carcinoma up-staged from small renal tumor: emphasis on partial nephrectomy. *BMC cancer.* 2018; 18(1):1-7.
52. Shinder BM, Rhee K, Farrell D, et al. Surgical management of advanced and metastatic renal cell carcinoma: a multidisciplinary approach. *Front Oncol.* 2017; 7:107.
53. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ, Thompson RH. The role of adrenalectomy in renal cancer. *Eur Urol Focus.* 2016; 1(3):251-7
54. Turajlic S, Swanton C, Boshoff C. Kidney cancer: The next decade. *J Exp Med.* 2018 Oct 1;215(10):2477-2479.
55. Sheikh N, Anterpreet D. Cannabinoids. *Stat Pearls,* 2023; February 27. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556062/>
56. Mangal N, Erridge S, Habib N, Sadanandam A, Reebye V, Sodergren MH. Cannabinoids in the landscape of cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021 Sep;147(9):2507-2534.
57. Afrin F, Chi M, Eamens AL, Duchatel RJ, Douglas AM, Schneider J, Gedye C, Woldu AS, Dun MD. Can Hemp Help? Low-THC Cannabis and Non-THC Cannabinoids for the Treatment of Cancer. *Cancers (Basel).* 2020 Apr 23;12(4):1033.

58. Andre CM, Hausman JF, Guerriero G. Cannabis sativa: The Plant of the Thousand and One Molecules. *Front Plant Sci.* 2016 Feb 4;7:19.
59. Turajlic S, Swanton C, Boshoff C. Kidney cancer: The next decade. *J Exp Med.* 2018 Oct 1;215(10):2477-2479.
60. Arceri L, Nguyen TK, Gibson S, Baker S, Wingert RA. Cannabinoid Signaling in Kidney Disease. *Cells.* 2023 May 18;12(10):1419.
61. Ramer R, Hinz B. Cannabinoid Compounds as a Pharmacotherapeutic Option for the Treatment of Non-Cancer Skin Diseases. *Cells.* 2022 Dec 16;11(24):4102.
62. Bénard G., Massa F., Puente N., Lourenço J., Bellocchio L., Soria-Gómez E., Matias I., Delamarre A., Metna-Laurent M., Cannich A., et al. Mitochondrial CB1 receptors regulate neuronal energy metabolism; *Nat. Neurosci.* 2012 15:558.
63. Laprairie R.B., Bagher A.M., Kelly M.E., Denovan-Wright E.M. Cannabidiol is a negative allosteric modulator of the cannabinoid CB1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 2015;172:4790–4805.
64. Haruna T, Soga M, Morioka Y, Imura K, Furue Y, Yamamoto M, Hayakawa J, Deguchi M, Arimura A, Yasui K. The Inhibitory Effect of S-777469, a Cannabinoid Type 2 Receptor Agonist, on Skin Inflammation in Mice. *Pharmacology.* 2017;99(5-6):259-267.
65. Mouhamed Y, Vishnyakov A, Qorri B, Sambhi M, Frank SS, Nowierski C, Lamba A, Bhatti U, Szewczuk MR. Therapeutic potential of medicinal marijuana: an educational primer for health care professionals. *Drug Healthc Patient Saf.* 2018;10:45-66.
66. Curran HV, Freeman TP, Mokrysz C, Lewis DA, Morgan CJ, Parsons LH. Keep off the grass? Cannabis, cognition and addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2016 May;17(5):293-306.
67. Joshi M, Joshi A, Bartter T. Marijuana and lung diseases. *Curr Opin Pulm Med.* 2014 Mar;20(2):173-9.
68. de Graaf R, Radovanovic M, van Laar M, Fairman B, Degenhardt L, Aguilar-Gaxiola S, Bruffaerts R, de Girolamo G, Fayyad J, Gureje O, Haro JM, Huang Y, Kostychenko S, Lépine JP, Matschinger H, Mora ME, Neumark Y, Ormel J, Posada-Villa J, Stein DJ, Tachimori H, Wells JE, Anthony JC. Early cannabis use and estimated risk of later onset of

- depression spells: Epidemiologic evidence from the population-based World Health Organization World Mental Health Survey Initiative. *Am J Epidemiol.* 2010 Jul 15;172(2):149-59.
69. Blanco C, Hasin DS, Wall MM, Flórez-Salamanca L, Hoertel N, Wang S, Kerridge BT, Olfson M. Cannabis Use and Risk of Psychiatric Disorders: Prospective Evidence From a US National Longitudinal Study. *JAMA Psychiatry.* 2016 Apr;73(4):388-95.
70. Drugs and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. National Institute of Child Health and Human Development; Bethesda (MD): Nov 30, 2022. Dronabinol.
71. Ligresti A., Moriello A.S., Starowicz K., Matias I., Pisanti S., De Petrocellis L., Laezza C., Portella G., Bifulco M., Di Marzo V. Antitumor activity of plant cannabinoids with emphasis on the effect of cannabidiol on human breast carcinoma. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2006;318:1375–1387.
72. Sledzinski P., Zeyland J., Slomski R., Nowak A. The current state and future perspectives of cannabinoids in cancer biology. *Cancer Med.* 2018;7:765–775.
73. Lukhele S.T., Motadi L.R. Cannabidiol rather than Cannabis sativa extracts inhibit cell growth and induce apoptosis in cervical cancer cells. *BMC Complement. Altern. Med.* 2016;16:335.
74. Marcu J.P., Christian R.T., Lau D., Zielinski A.J., Horowitz M.P., Lee J., Pakdel A., Allison J., Limbad C., Moore D.H., et al. Cannabidiol enhances the inhibitory effects of Δ 9-tetrahydrocannabinol on human glioblastoma cell proliferation and survival. *Mol. Cancer Ther.* 2010;9:180–189.
75. Cianchi F., Papucci L., Schiavone N., Lulli M., Magnelli L., Vinci M.C., Messerini L., Manera C., Ronconi E., Romagnani P., et al. Cannabinoid receptor activation induces apoptosis through tumor necrosis factor α -mediated ceramide de novo synthesis in colon cancer cells. *Clin. Cancer Res.* 2008;14:7691–7700.
76. McKallip R.J., Jia W., Schlomer J., Warren J.W., Nagarkatti P.S., Nagarkatti M. Cannabidiol-induced apoptosis in human leukemia cells:

- A novel role of cannabidiol in the regulation of p22phox and Nox4 expression. *Mol. Pharmacol.* 2006;70:897–908.
77. Ramer R., Heinemann K., Merkord J., Rohde H., Salamon A., Linnebacher M., Hinz B. COX-2 and PPAR-gamma confer cannabidiol-induced apoptosis of human lung cancer cells. *Mol. Cancer Ther.* 2013;12:69–82.
78. Kenyon J., Liu W., Dalglish A. Report of Objective Clinical Responses of Cancer Patients to Pharmaceutical-grade Synthetic Cannabidiol. *Anticancer Res.* 2018;38:5831–5835.
79. Donadelli M, Dando I, Zaniboni T, Costanzo C, Dalla Pozza E, Scupoli MT, Scarpa A, Zappavigna S, Marra M, Abbruzzese A, Bifulco M, Caraglia M, Palmieri M. Gemcitabine/cannabinoid combination triggers autophagy in pancreatic cancer cells through a ROS-mediated mechanism. *Cell Death Dis.* 2011 Apr 28;2(4):e152.
80. Kolbe MR, Hohmann T, Hohmann U, Ghadban C, Mackie K, Zöller C, Prell J, Illert J, Strauss C, Dehghani F. THC Reduces Ki67-Immunoreactive Cells Derived from Human Primary Glioblastoma in a GPR55-Dependent Manner. *Cancers (Basel).* 2021 Mar 3;13(5):1064.
81. R Mokoena D., P George B., Abrahamse H. Enhancing Breast Cancer Treatment Using a Combination of Cannabidiol and Gold Nanoparticles for Photodynamic Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:4771.
82. Hernández-Tiedra S, Fabriàs G, Dávila D, Salanueva ÍJ, Casas J, Montes LR, Antón Z, García-Taboada E, Salazar-Roa M, Lorente M, Nylandsted J, Armstrong J, López-Valero I, McKee CS, Serrano-Puebla A, García-López R, González-Martínez J, Abad JL, Hanada K, Boya P, Goñi F, Guzmán M, Lovat P, Jäättelä M, Alonso A, Velasco G. Dihydroceramide accumulation mediates cytotoxic autophagy of cancer cells via autolysosome destabilization. *Autophagy.* 2016 Nov;12(11):2213-2229.
83. Ferro R, Adamska A, Lattanzio R, Mavrommati I, Edling CE, Arifin SA, Fyffe CA, Sala G, Sacchetto L, Chiorino G, De Laurenzi V, Piantelli M, Sansom OJ, Maffucci T, Falasca M. GPR55 signalling promotes proliferation of pancreatic cancer cells and tumour growth in mice, and

- its inhibition increases effects of gemcitabine. *Oncogene*. 2018 Dec;37(49):6368-6382.
84. Zhou L., Zhou S., Yang P., Tian Y., Feng Z., Xie X., Liu Y. Targeted inhibition of the type 2 cannabinoid receptor is a novel approach to reduce renal fibrosis. *Kidney Int*. 2018;94:756–772.
 85. hambers B.E., Weaver N.E., Wingert R.A. The “3Ds” of growing kidney organoids: Advances in nephron development, disease modeling, and drug screening. *Cells*. 2023;12:549.
 86. Barutta F., Bellini S., Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy. *Clin. Sci*. 2022;136:493–520.
 87. Drori A., Permyakova A., Hadar R., Udi S., Nemirovski A., Tam J. Cannabinoid-1 receptor regulates mitochondrial dynamics and function in renal proximal tubular cells. *Diabetes Obes. Metab*. 2019;21:146–159.
 88. Lecru L., Desterke C., Grassin-Delyle S., Chatziantoniou C., Vandermeersch S., Devocelle A., Vernochet A., Ivanovski N., Ledent C., Ferlicot S., et al. Cannabinoid receptor 1 is a major mediator of renal fibrosis. *Kidney Int*. 2015;88:72–84.
 89. Esain V., Kwan W., Carroll K.J., Cortes M., Liu S.Y., Frechette G.M., Sheward L.M.V., Nissim S., Goessling W., North T.E. Cannabinoid receptor-2 regulates embryonic hematopoietic stem cell development via prostaglandin E2 and P-selectin activity. *Stem Cells*. 2015;33:2596–2612.
 90. Barutta F., Corbelli A., Mastrocola R., Gambino R., Di Marzo V., Pinach S., Rastaldi M.P., Perin P.C., Gruden G. Cannabinoid receptor 1 blockade ameliorates albuminuria in experimental diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2010;59:1046–1054.
 91. de Boer I.H., Khunti K., Sadusky T., Tuttle K.R., Neumiller J.J., Rhee C.M., Rosas S.E., Rossing P., Bakris G. Diabetes management in chronic kidney disease: A consensus report by the american diabetes association (ADA) and kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) *Diabetes Care*. 2022;45:3075–3090.
 92. Silva G.B., Atchison D.K., Juncos L.I., García N.H. Anandamide inhibits transport-related oxygen consumption in the loop of henle by activating CB1 receptors. *Am. J. Physiol. Renal Physiol*. 2013;304:F376–F381.

93. Cinar R., Iyer M.R., Kunos G. The therapeutic potential of second and third generation CB1R antagonists. *Pharmacol. Ther.* 2020;208:107477.
94. Eid B.G., Neamatallah T., Hanafy A., El-Bassossy H.M., Binmahfouz L., Aldawsari H.M., Hasan A., El-Aziz G.A., Vemuri K., Makriyannis A. Interference with TGF β 1-mediated inflammation and fibrosis underlies reno-protective effects of the CB1 receptor neutral antagonists AM6545 and AM4113 in a rat model of metabolic syndrome. *Molecules.* 2021;26:866.
95. Udi S., Hinden L., Ahmad M., Drori A., Iyer M.R., Cinar R., Herman-Edelstein M., Tam J. Dual inhibition of cannabinoid CB1 receptor and inducible NOS attenuates obesity-induced chronic kidney disease. *Br. J. Pharmacol.* 2020;177:110–127.
96. Swanson M.L., Regner K.R., Moore B.M., 2nd, Park F. Cannabinoid type 2 receptor activation reduces the progression of kidney fibrosis using a mouse model of unilateral ureteral obstruction. *Cannabis Cannabinoid Res.* 2022;7:790–803.
97. Pressly J.D., Soni H., Jiang S., Wei J., Liu R., Moore B.M., Adebisi A., Park F. Activation of the cannabinoid receptor 2 increases renal perfusion. *Physiol. Genom.* 2019;51:90–96.
98. Console-Bram L, Brailoiu E, Brailoiu GC, Sharir H, Abood ME. Activation of GPR18 by cannabinoid compounds: a tale of biased agonism. *Br J Pharmacol.* 2014 Aug;171(16):3908-17.
99. Hanlon KE, Lozano-Ondoua AN, Umaretiya PJ, Symons-Liguori AM, Chandramouli A, Moy JK, Kwass WK, Mantyh PW, Nelson MA, Vanderah TW. Modulation of breast cancer cell viability by a cannabinoid receptor 2 agonist, JWH-015, is calcium dependent. *Breast Cancer (Dove Med Press).* 2016 Apr 15;8:59-71.
100. Sarnataro D, Pisanti S, Santoro A, Gazzero P, Malfitano AM, Laezza C, Bifulco M. The cannabinoid CB1 receptor antagonist rimonabant (SR141716) inhibits human breast cancer cell proliferation through a lipid raft-mediated mechanism. *Mol Pharmacol.* 2006 Oct;70(4):1298-306.
101. De Petrocellis L, Ligresti A, Schiano Moriello A, Iappelli M, Verde R, Stott CG, Cristino L, Orlando P, Di Marzo V. Non-THC cannabinoids

- inhibit prostate carcinoma growth in vitro and in vivo: pro-apoptotic effects and underlying mechanisms. *Br J Pharmacol.* 2013 Jan;168(1):79-102.
102. Guzmán M, Duarte MJ, Blázquez C, Ravina J, Rosa MC, Galve-Roperh I, Sánchez C, Velasco G, González-Feria L. A pilot clinical study of Delta9-tetrahydrocannabinol in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Br J Cancer.* 2006 Jul 17;95(2):197-203.
103. Khan, M.I., Sobocińska, A.A., Brodaczewska, K.K. et al. Involvement of the CB2 cannabinoid receptor in cell growth inhibition and G0/G1 cell cycle arrest via the cannabinoid agonist WIN 55,212–2 in renal cell carcinoma. *BMC Cancer*, 2018; 18, 583.
104. Larrinaga G, Begoña S, Itxaro P, et al. Cannabinoid CB1 Receptor Is Downregulated in Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry.* 2010;58(12):1129-1134.
105. Cannabinoid CB1 receptor is expressed in chromophobe renal cell carcinoma and renal oncocytoma, *Clinical Biochemistry*, Volume 46, Issues 7–8,201:638-641.



Hi Dimitrios,

On behalf of the Cureus Journal of Medical Science, I hereby confirm the acceptance and publication of your article entitled Clinical Importance of Cannabinoid Type 1 Receptor (CB1R) and Cannabinoid Type 2 Receptor (CB2R) Expression in Renal Cell Carcinoma. This article has been peer-reviewed and will be indexed in PubMed Central after publication.

Title: Clinical Importance of Cannabinoid Type 1 Receptor (CB1R) and Cannabinoid Type 2 Receptor (CB2R) Expression in Renal Cell Carcinoma

Authors: Dimitrios Deligiannis, Ioannis Anastasiou, Dionysios Mitropoulos, Panagiotis Mitsos, Stamatios Theocharis

Publication date: February 28, 2024

DOI: 10.7759/cureus.55121

Best regards,

Graham Parker-Finger

Graham Parker-Finger
Director of Editorial Operations

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολόθερμα και ολόψυχα, θέλω να ευχαριστήσω την σύζυγο μου Βασιλική και τα δύο λατρεμένα μου παιδιά, τον Σπήλιο και την Αντιγόνη, που υπάρχουν στη ζωή μου.

Ισάξια, τους γονείς μου και τα αδέρφια μου εδώ και εκεί πάνω.

“Πάντ’ εστίν εξευρείν, αν μη τον πόνον φεύγη τις”

(“ Όλα γίνονται, αν δεν αποφεύγει κανείς να κοπιάσει”)

Δημοσθένης

Αθηναίος ρήτορας (384-322 π.Χ.)