

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Στο παρασκήνιο	18
<b>ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ</b>	
Ενδοκρινή Νεοπλασμάτα: Μοριακή Βιολογία – Καρκινογένεση <i>Δ. Παπαδόγας, Π. Μάκρας, Γ. Καλτσάς</i>	19
Η συμπεριφορά των κοινών καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης <i>Σ. Τουλουπίδης, Χ. Ανδρεάδης</i>	30
Νεώτερα δεδομένα στη θεραπεία του καρκίνου του στόμαχου <i>Γ.Φ. Σαμέλης, Β.Π. Κίτσου, Α. Αρεοδηματά</i>	36
<b>ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
The proteasome <i>Samuel Murray</i>	44
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ</b>	
Ξαφνική πρωινή παράσταση <i>Ε. Λάμπρη</i>	49
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ</b>	
Design of small molecules as anticancer agents: the role of the medicinal chemist in the discovery of new cancer therapeutics <i>V. Bavetsias, E. McDonald</i>	51
Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στην ακτινοθεραπεία. Κατευθυντήριες γραμμές στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του ορθού <i>Δ. Καρδαμάκης, Α. Μπαγκατζούνης, Γ. Πισσάκας</i>	58
<b>ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΜΕΛΕΤΗ</b>	
Στένωση στον τραχηλικό οισοφάγο μετά από ακτινοθεραπεία νεοπλασμάτων κεφαλής τραχήλου: Σχέση δόσης-αποτελέσματος <i>Π. Μανροειδής, G. Laurell, Γ. Κομισόπουλος, Κ. Θεοδώρου, J.O. Fernberg, B.K. Lind, I. Φεζουλίδης Γ. Πλατανιώτης, Κ. Κάππας</i>	61
Ογκόμορφες εξεργασίες σιελογόνων αδένων: Υπερηχοτομογραφική απεικόνιση <i>I.A. Χρυσογονίδης, Ε. Συνδουκά, Κ. Βαχτσεβάνος, Χ.Α. Παπαδόπουλος, Γ. Βορκάς, Κ. Αντωνιάδης</i>	71
<b>ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ</b>	
Το αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού: Παρουσίαση δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση διεθνούς βιβλιογραφίας <i>P. Ιωσηφίδου, Α. Κιζιρίδου, Δ. Καισαρίδου, Α. Κονκουρής, Α. Κιουτσιούκη, Α. Μπουσουλέγκας</i>	77
Περίπτωση αδενοκαρκινώματος στομάχου με μορφολογία κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» με πρώτη εκδήλωση εμφάνιση μετάστασης στο μαστό Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας <i>Α. Μπούτης, Χ. Ανδρεάδης, Φ. Πατακιούτα, Δ. Μουρατίδου</i>	82
<b>ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ</b>	89
<b>ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ</b>	93
Οδηγίες για τους συγγραφείς	94

# FORUM OF CLINICAL ONCOLOGY

Official Journal of the Hellenic Society of Medical Oncology

Volume 4(B), Issue 1, January - March 2005

# ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ

Επίσημο περιοδικό της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος

ISSN 1107-5384

Περίοδος Β, Τόμος 4, Τεύχος 1 • Ιανουάριος - Μάρτιος 2005



## BOARD OF THE HELLENIC SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY

**President:** D. Bafaloukos  
**Vice President:** G. Aravantinos  
**Secretary:** P. Papakostas  
**Special Secretary:** E. Samantas  
**Treasurer:** G. Samelis  
**Members:** A. Ardabanis  
E. Briasoulis

## ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΩΝ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΑΣ

**Πρόεδρος:** Δ. Μπαφαλιούκος  
**Αντιπρόεδρος:** Γ. Αραβαντινός  
**Γενικός Γραμματέας:** Π. Παπακώστας  
**Ειδικός Γραμματέας:** Ε. Σαμαντάς  
**Ταμίας:** Γ. Σαμέλης  
**Μέλη:** Α. Αρδαβάνης  
Ε. Μπριασούλης

## EDITORIAL BOARD

**Editor in chief:** E. Briasoulis  
**Associate Editor:** E. Linardou  
**Secretary:** Ch. Andreadis

### Members of the Board

A. Ardavanis	S. Droufakou
I. Varthalitis	M. Xidakis
M. Vaslamatzis	Ch. Panopoulos
N. Karvounis	S. Rigatos
D. Mavroudis	Ch. Christodoulou
A. Bamias	

## ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

**Διευθυντής Σύνταξης:** Ε. Μπριασούλης  
**Αναπληρωτής:** Ε. Λινάρδου  
**Γενικός Γραμματέας:** Χ. Ανδρεάδης

### Μέλη

A. Αρδαβάνης	Σ. Ντρουφάκου
I. Βαρθαλίτης	Μ. Ξυδάκης
Μ. Βασιλαματζής	Χ. Πανόπουλος
N. Καρβούνης	Σ. Ρηγάτος
Δ. Μαυρουδής	Χ. Χριστοδούλης
A. Μπάμιας	

*Quarterly official publication  
of Hellenic Society of Medical Oncology*

**Address for correspondence:**  
HESMO, 105 Alexandras Av., 4th floor  
Tel./Fax: 210 6457971, E-mail: hesmo@otenet.gr

**Publisher:**  
"EPSILON", 4 Papadiamantopoulou Str., Athens 11528  
Tel.: +30 2107254360-2, Fax: +30 2107254363  
e-mail: epsilonb@hol.gr

**Press:**  
TECHNOGRAMMA, Tel.: +30 2106000643 - Fax: +30 2106002295

**Ιδιοκτησία - Σύνταξη:**  
Εταιρεία Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος  
**Διεύθυνση για αλληλογραφία - Γραμματεία:**  
Ε.Ο.Π.Ε. Λεωφόρος Αιεξάνδρας 105, 4ος όροφος  
Τηλ.: 210 6457971 E-Mail: hesmo@otenet.gr

**Εκδότης:**  
"ΕΪΣΙΛΟΝ", Παπαδιαμαντοπούλου 4  
115 28 Αθήνα, Τηλ.: 210 7254360-2 - Fax: 210 7254363  
e-mail: epsilonb@hol.gr

**Εκτύπωση:**  
TECHNOGRAMMA, Τηλ.: 210 6000643 - Fax: 210 6002295

## Περιεχόμενα

Στο παρασκήνιο.....	18
<b>ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΕΙΣ</b>	
Ενδοκρινή Νεοπλάσματα: Μοριακή Βιολογία – Καρκινογένεση .....	19
<i>Δ. Παπαδόγας, Π. Μάκρας, Γ. Καλτσάς</i>	
Η συμπεριφορά των κοινών καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης .....	30
<i>Σ. Τουλουπίδης, Χ. Ανδρεάδης</i>	
Νεώτερα δεδομένα στη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου .....	36
<i>Γ.Φ. Σαμέλης, Β.Π. Κίτσου, Α. Αρεοθηματά</i>	
<b>ΣΕΛΙΔΕΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ</b>	
The proteasome .....	44
<i>Samuel Murray</i>	
<b>ΑΝΤΙΚΑΤΟΠΤΡΙΣΜΟΙ</b>	
Ξαφνική πρωινή παράσταση .....	49
<i>Ε. Λάμπρη</i>	
<b>ΕΙΔΙΚΟ ΑΡΘΡΟ</b>	
Design of small molecules as anticancer agents: the role of the medicinal chemist in the discovery of new cancer therapeutics .....	51
<i>V. Bavetsias, E. McDonald</i>	
Συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση στην ακτινοθεραπεία. Κατευθυντήριες γραμμές στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του ορθού.....	58
<i>Δ. Καρδαμάκης, Α. Μπαγκατζούνης, Γ. Πισσάκας</i>	
<b>ΠΡΩΤΟΤΥΠΗ ΜΕΛΕΤΗ</b>	
Στένωση στον τραχηλικό οισοφάγο μετά από ακτινοθεραπεία νεοπλασμάτων κεφαλής τραχήλου: Σχέση δόσης-αποτελέσματος .....	61
<i>Π. Μαυροειδής, G. Laurell, Γ. Κομισόπουλος, Κ. Θεοδώρου, J.O. Fernberg, B.K. Lind, Ι. Φεζουλίδης, Γ. Πλατανιώτης, Κ. Κάππας</i>	
Ογκόμορφες εξεργασίες σιελογόνων αδένων: Υπερηχοτομογραφική απεικόνιση .....	71
<i>Ι.Α. Χρυσογονίδης, Ε. Συνδουκά, Κ. Βαχτσεβάνος, Χ.Α. Παπαδόπουλος, Γ. Βορκάς, Κ. Αντωνιάδης</i>	
<b>ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ</b>	
Το αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού: Παρουσίαση δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση διεθνούς βιβλιογραφίας .....	77
<i>Ρ. Ιωσηφίδου, Α. Κιζιρίδου, Δ. Καισαρίδου, Α. Κονκουρής, Α. Κιουτσιούκη, Α. Μπουσουλέγκας</i>	
Περίπτωση αδενοκαρκινώματος στομάχου με μορφολογία κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» με πρώτη εκδήλωση εμφάνιση μετάστασης στο μαστό. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας .....	82
<i>Α. Μπούτης, Χ. Ανδρεάδης, Φ. Πατακιούτα, Δ. Μουρατίδου</i>	
<b>ΒΗΜΑΤΙΣΜΟΙ</b> .....	89
<b>ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ</b> .....	93
Οδηγίες για τους συγγραφείς .....	94

## Contents

Off-stage .....	18
<b>REVIEWS</b>	
<b>Molecular Biology of carcinogenesis of Endocrine Neoplasms</b> .....	19
<i>D. Papadogias, P. Makras, G. Kaltsas</i>	
<b>The behaviour of common serum tumour markers in patients with cancer of urinary bladder</b> .....	30
<i>S. Touloupidis, C. Andreadis</i>	
<b>Current aspects in Gastric Cancer Treatment</b> .....	36
<i>G.F. Samelis, V.P. Kitsou, A. Areovimata</i>	
<b>MOLECULAR ONGOLOGY PAGES</b>	
<b>The proteasome</b> .....	44
<i>Samuel Murray</i>	
<b>REFLECTIONS</b>	
<b>Suden morning performance</b> .....	49
<i>E. Lampri</i>	
<b>SPECIAL ARTICLE</b>	
<b>Design of small molecules as anticancer agents: the current role of the medicinal chemist in the discovery of new cancer therapeutics</b> .....	51
<i>V. Bavetsias, E. McDonald</i>	
<b>Guidelines in rectal cancer radiation therapy</b> .....	58
<i>D. Kardamakis, A. Mpagatzounis, G. Pissakas</i>	
<b>ORIGINAL REPORT</b>	
<b>Radiation induced stricture in proximal esophagus after head &amp; neck radiotherapy. Dose-response relation</b> .....	61
<i>P. Mavroidis, G. Laurell, G. Komisopoulos, K. Theodorou, J.O. Fernberg, B.K. Lind, G. Plataniotis, K. Kappas</i>	
<b>Tumors of the salivary glands: Ultrasonographic imaging</b> .....	71
<i>JA. Chrisogonidis, E. Syndouka, K. Vahtsevanos, Ch.A. Papadopoulos, G. Vorkas, K. Antoniadis</i>	
<b>ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟΥ</b>	
<b>Adenoid cystic carcinoma of breast -case report review of bibliography</b> .....	77
<i>R. Iosifidou, A. Kiziridou, D. Kaisaridou, A. Konkouris, A. Kioutsiouki, A. Bousoulegas</i>	
<b>Gastric signet-ring adenocarcinoma presenting with breast metastasis. Review of the literature</b> .....	82
<i>A. Boutis, C. Andreadis, F. Patakiouta, D. Mouratidou</i>	
<b>STEPPING</b> .....	89
<b>CALENDAR</b> .....	93
<b>Guidelines for authors</b> .....	94

## Στο παρασκήνιο

Στη φωτιζόμενη σκηνή της δημοσιότητας η επιστήμη της κλινικής ογκολογίας τελεί σε διαρκή αναμονή να της δοθούν νέοι θεραπευτικοί παράγοντες προκειμένου να τους θέσει σε κλινική δοκιμασία προσδοκώντας μια “βήμα το βήμα” πρόοδο στις δυνατότητες αντιμετώπισης του καρκίνου.

Πίσω από την σκηνή η βασική επιστήμη αντιπαλεύει να αποκρυπτογραφήσει τους κανόνες που διέπουν τους κώδικες χημικής επικοινωνίας ενεργοποίησης-απενεργοποίησης ποικίλων πρωτεϊνικών μορίων που κατευθύνουν κατά περίπτωση τις συμπεριφορές της καρκινικής κυτταρικής μηχανής. Απώτερος στόχος της ερευνητικής προσπάθειας είναι η αναγνώριση και η βελτιστοποίηση χημικών παραγόντων με ικανότητα δραστικής παρέμβασης στη σηματοδοτική ροή της καρκινογενετικής πληροφορίας. Η προϊούσα κατανόηση λεπτομερειών της κυτταρικής, γενετικής, μοριακής και βιοχημικής βάσης του καρκίνου σε συνδυασμό με τη γνώση της στερεοδομής και της κινητικής των μοριακών στόχων εδραιώνουν τις βάσεις μιας επιστημονικά τεκμηριωμένης μοριακής φαρμακολογίας του καρκίνου.

Προηγμένες μέθοδοι της φαρμακολογικής χημείας χρησιμοποιούνται στην προσπάθεια να εξελιχθούν νέοι δραστικοί παράγοντες που να στοχεύουν αποτελεσματικά, μόρια-κλειδιά του παθογενετικού μηχανισμού των καρκινικών κυττάρων. Σε αυτό το τεύχος φιλοξενείται ενδιαφέρον άρθρο Έλληνα επιστήμονα της διασποράς ο οποίος εκπροσωπεί τους ανθρώπους που με εργαλείο την επιστήμη της χημείας εργάζονται σιωπηλά στην έρευνα του καρκίνου σχεδιάζοντας/βελτιστοποιώντας νέα μόρια για να περάσουν σε κλινικές δοκιμές. Το άρθρο προβάλλει τον σημαντικό ρόλο της χημικής επιστήμης στη θεραπευτική του καρκίνου και παραθέτει την ακολουθούμενη μεθοδολογία. Η επιστήμη της φαρμακολογικής χημείας εκτός από τη σύνθεση νέων φαρμακευτικών μορίων, υπεισέρχεται σε πολλαπλές πτυχές της μελέτης των βιολογικών μορίων που σχετίζονται με το φαινόμενο του καρκίνου. Εξάλλου, η εις βάθος κατανόηση της κυτταρικής, μοριακής και γενετικής βάσης του καρκίνου αποτελεί βασικό προαπαιτούμενο για να καταστεί δυνατή η εξέλιξη αποτελεσματικών θεραπειών.

Είναι αναμφισβήτητο ότι η χημεία έχει διαδραματίσει ιστορικά σημαντικό ρόλο στην ανακάλυψη και την ανάπτυξη των περισσότερων αντικαρκινικών φαρμάκων. Ο ρόλος αυτός γίνεται πιο σημαντικός σήμερα με την κυρίαρχη εμπλοκή της βιοχημείας, στην διαλεύκανση των μοριακών μηχανισμών του καρκίνου, στην ανίχνευση μοριακών στόχων αλλά και στη επιλογή των πιο κατάλληλων βιοδραστικών ουσιών που θα περάσουν στις επόμενες φάσεις αξιολόγησης.

Η κλινική ογκολογική έρευνα πλοηγείται πλέον πιο σταθερά, διοπτεύοντας αζιμούθια που προσδιορίζονται από την αλληλεπιδραστική σύζευξη με την βασική επιστήμη. Αυτό το γεγονός γεννά προσδοκίες για μια επιταχυνόμενη εξέλιξη των θεραπευτικών δυνατοτήτων στον καρκίνο, με ελαχιστοποίηση των απωλειών ζωτικού χρόνου και των μη αναλώσιμων ανθρώπινων πόρων.

**Ευάγγελος Μπριασούλης**



## Ενδοκρινή Νεοπλασμάτα: Μοριακή Βιολογία – Καρκινογένεση

Δ. Παπαδόγιας<sup>1</sup>, Π. Μάκρας<sup>1</sup>, Γ. Καλτσάς<sup>2</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

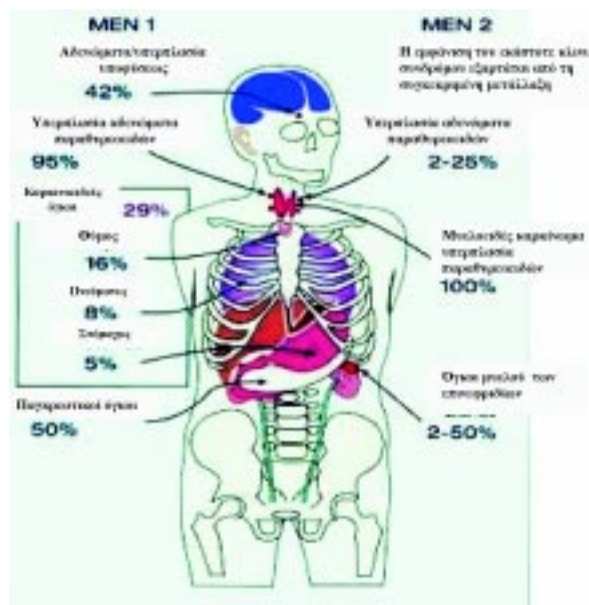
Οι ενδοκρινείς όγκοι (ΕΤ) εξορμούνται από ιστούς που περιέχουν κύτταρα, τα οποία προέρχονται από το νευροεκτόδερμα και το ενδόδερμα. Οι ΕΤ εμφανίζονται είτε στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων, όπως το σύνδρομο πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας 1 (MEN1), είτε σαν σποραδικοί μη οικογενείς όγκοι, οι οποίοι αποτελούν και την συντριπτική πλειοψηφία. Γενετικές μελέτες έχουν δείξει ότι στην παθογένεση των ΕΤ ενέχονται διάφορα γονίδια, κάθε ένα από τα οποία μπορεί να παρουσιάζει διαφορετικές ανωμαλίες, όπως σημειακές μεταλλάξεις, διαγραφές, μεθυλίωση του DNA, χρωμοσωμικές ελλείψεις ή προσθήκες. Δεν έχουν αναγνωρισθεί μεμονωμένες γενετικές ανωμαλίες που θα μπορούσαν να εξηγήσουν την ανάπτυξη συγκεκριμένων ΕΤ, καθώς τόσο η ανάπτυξη όσο και εξέλιξη των ΕΤ θεωρείται ότι σχετίζεται με ποικίλες γενετικές ανωμαλίες, γεγονός που υποδηλώνει την συμμετοχή πολλών διαφορετικών μοριακών μηχανισμών. Στην ανασκόπηση αυτή, γίνεται μια παρουσίαση των πιο πρόσφατων δεδομένων για εκείνα τα γενετικά γεγονότα που οδηγούν ένα φυσιολογικό ενδοκρινές κύτταρο προς τον κακοήγη φαινότυπο. **Λέξεις κλειδιά:** Νευροενδοκρινείς όγκοι, παθογένεση, γονίδια. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):19-29.**

### Γενετική της καρκινογένεσης οικογενών και σποραδικών ενδοκρινών νεοπλασμάτων

Οι ενδοκρινείς όγκοι (ΕΟ) ανευρίσκονται είτε σποραδικά είτε στα πλαίσια κάποιου οικογενούς συνδρόμου όπως τα σύνδρομα Πολλαπλής Ενδοκρινικής Νεοπλασίας (Multiple Endocrine Neoplasia, MEN) (Εικόνα 1)<sup>1,2</sup>. Στην περίπτωση ανάπτυξης ΕΟ στα πλαίσια οικογενούς συνδρόμου οι

μεταλλάξεις που ευθύνονται για την νόσηση κληρονομούνται συνήθως με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και ανευρίσκονται στο γενετικό υλικό όλων των κυττάρων του πάσχοντα (germline mutations, μεταλλάξεις των γενετικών κυττάρων), ενώ στην περίπτωση σποραδικών ΕΟ οι μεταλλάξεις ανευρίσκονται μόνο στα κύτταρα του όγκου (somatic mutations, σωματικές μεταλλάξεις) και δεν μεταβιβάζονται στους απογόνους του πάσχοντα. Οι περισσότερες καταστάσεις που προδιαθέτουν για την ανάπτυξη ΕΟ συνδέονται με την απενεργοποίηση ογκοανασταλτικών γονιδίων, εκτός από την περίπτωση του συνδρόμου MEN II και την οικογενή μορφή του MTC, που συνδέονται με την ενεργοποίηση του RET πρωτο-ογκογονιδίου<sup>3,4</sup>.

<sup>1</sup>Τμήμα Ενδοκρινολογίας και Διαβήτη, Γ. Γεννηματάς Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, <sup>2</sup>Τμήμα Παθοφυσιολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Αθηνών.  
Υπεύθυνος επικοινωνίας: Γρηγόριος Καλτσάς MD MRCP, Επίκουρος Καθηγητής Ενδοκρινολογίας, Τμήμα Παθοφυσιολογίας Παν/μίου Αθηνών, Λαϊκό Νοσοκομείο Αθήνα. gkaltsas@endo.gr



**Εικόνα 1.** Συμμετοχή επιμέρους οργάνων στα σύνδρομα MEN

### Ανάπτυξη ΕΟ στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων

Διάφορα γονίδια έχουν ενοχοποιηθεί για τη δημιουργία ΕΟ στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων και επομένως επιβάλλεται πρώιμος έλεγχος πριν ακόμα τα μέλη αυτών των οικογενειών παρουσιάσουν συμπτώματα<sup>2,3</sup>. Τέσσερα κύρια σύνδρομα έχουν περιγραφεί MEN I, MEN II, von Hippel-Lindau disease (VHL) and Carney Complex (CC), και αποτελούν τις πλέον συνήθεις μορφές κληρονομούμενης προδιάθεσης για ανάπτυξη ΕΟ με ποικίλου βαθμού διεισδυτικότητα σε διάφορους ενδοκρινείς ιστούς<sup>3</sup>. Πιο σπάνια ΕΟ του παγκρέατος, των παραθυρεοειδών και των επινεφριδίων

ανευρίσκονται σε διάφορες φακωμάτωσεις όπως η νόσος Recklinghausen (NF1) and Tuberous sclerosis (TSC)<sup>3</sup>. Οικογενής εμφάνιση επίσης μεμονωμένων ΕΟ όπως πρωτοπαθής υπερπαραθυρεοειδισμός, αδενώματα της υποφύσεως, μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC) ή φαιοχρωμοκύττωμα έχει επίσης ανευρεθεί, η ακριβής γενετική διαταραχή των οποίων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη<sup>5</sup>.

### ΕΟ που συνδέονται με την ενεργοποίηση ογκογονιδίων

Γενετικές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *RET*, το οποίο κωδικοποιεί έναν διαμεμβρανικό υποδοχέα tyrosine-kinase (TK), προδιαθέτουν για την εμφάνιση του συνδρόμου MEN II και της οικογενούς μορφής του MTC (familial MTC, FMTC)<sup>6</sup>. Η FMTC κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με διεισδυτικότητα σχεδόν 100%<sup>7</sup>.

### Πολλαπλή Ενδοκρινική Νεοπλασία τύπου II (Multiple endocrine neoplasia type II - MEN II)

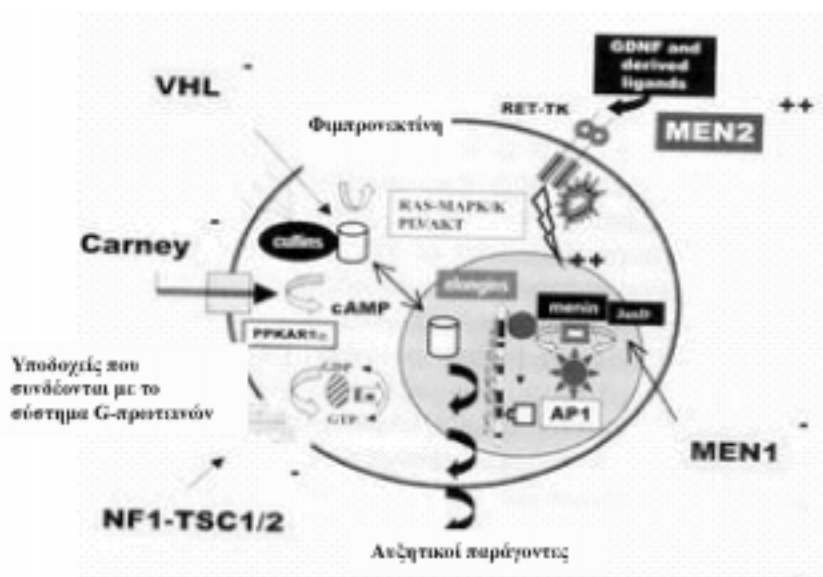
Το σύνδρομο MEN II κληρονομείται με τον επικρατούντα χαρακτήρα και αποτελείται από τρεις ξεχωριστές κλινικές εκδηλώσεις -MEN IIA, MEN IIB and FMTC<sup>6,8</sup>. Στο MEN IIA όλοι οι ασθενείς αναπτύσσουν MTC, περίπου 50% φαιοχρωμοκύττωμα και περίπου 15% πρωτοπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό (ΠΥ) (Πίνακας 1). Ασθενείς με το σύνδρομο MEN IIB μπορεί να εμφανίζουν χαρακτηριστικά συνδρόμου Marfan και υποβλεννογόνια νευρινώματα αλλά όχι ΠΥ. Σε αυτούς τους ασθενείς το MTC εμφανίζεται σε νεαρότερη ηλικία και συμπεριφέρεται πιο επιθετικά σε σχέση με το MEN IIA<sup>2</sup>. Σε περίπου 95% των ασθενών με MEN

**Πίνακας 1.** Μυελοειδές καρκίνωμα θυρεοειδούς (Κλινικά ευρήματα)

Μεταλλαξη RET	FMTC	MEN-2A	MEN-2B	MTC
Εξόνια	10,11,13,14,15	10,11	16 (15)	13,15,16
MTC	100%	100%	100%	100%
Ηλικία κλινικής εμφάνισης (έτη)	<20 - >50	<20	<1	<50
Πολυεστιακή εντόπιση	100%	100%	100%	≈30%
Αμφοτερόπλευρη εντόπιση	100%	100%	100%	≈30%
Υπερπλασία των C κυττάρων	100%	100%	100%	σπάνια
Φαιοχρωμοκύττωμα	0%	10-60%	50%	0%
Υπερπαραθυρεοειδισμός	0%	5-20%	0%	0%
Υποδόριο αμυλοειδές	0%	<5%	0%	0%
Γαγγλιονευρομάτωση	0%	0%	100%	0%
Δυσμορφία	0%	0%	100%	0%

Η ανευρίσκονται γενετικές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου *RET* (~98% MEN IIA, 97% MEN IIB και 95% FMTC<sup>2</sup>. Το ογκογονίδιο *RET*, ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 10q11.2, αποτελείται από 21 εξόνια, και κωδικοποιεί ένα διαμεμβρανικό υποδοχέα με δραστικότητα κινάσης της τυροσίνης (tyrosine kinase, TK), με συνέπεια την επαγωγή μηνυμάτων που αυξάνουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση<sup>2</sup>. Ο υποδοχέας αυτός αποτελείται από μία εξωκυττάρια μοίρα με μία περιοχή πλούσια σε κυστεΐνη μόλις επί τα εκτός της κυτταρικής μεμβράνης, μια διαμεμβρανική μοίρα και μια ενδοκυττάρια μοίρα που αποτελεί την TK (Εικόνα 2). Ο *RET* κωδικοποιεί τον υποδοχέα TK στον οποίο συνδέεται ο υποδοχέας του GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor, GDNF), με συνέπεια όταν συνδέεται ο GDNF το σύμπλεγμα να ομοδιμερίζεται και να οδηγεί σε αυτοφωσφορύλιωση (ενεργοποίηση) της TK και αύξηση της ενδοκυττάριας επαγωγής μηνυμάτων<sup>7</sup>. Μεταλλάξεις που προκαλούν το MEN-IIA προκαλούν αλλαγές στη περιοχή που είναι πλούσια σε κυστεΐνες σε άλλα αμινοξέα με συνέπεια ενεργοποίηση της TK. Αυτές οι μεταλλάξεις εντοπίζονται κυρίως στο εξόνιο 11 (κώδων 634) και στο εξόνιο 10 (κώδωνες 609, 611, 618, 620) και

αποτελούν το 98% των μεταλλάξεων του MEN-IIA. Η πιό κοινή μετάλλαξη που ανευρίσκεται στο 80% των περιπτώσεων MEN II αφορά τον κώδωνα 634 (μια συγκεκριμένη μετάλλαξη όπου μία κυστεΐνη μετατρέπεται σε αργινίνη [TGC σε CGC], και αποτελεί το 50% όλων των μεταλλάξεων στο MEN-IIA). Περίπου το 50% των ασθενών με FMTC εμφανίζουν μεταλλάξεις στο εξόνιο 10 (κυρίως κώδωνες 618 και 620) και λιγότερο στο εξόνιο 11 (κώδωνες 630,631, 634), 13 (κώδωνες 768, 790, 791). Περισσότερο από το 95% των ασθενών με MEN-IIA και FMTC έχουν μεταλλάξεις σε κάποιον από αυτούς τους κώδωνες<sup>2</sup>. Περίπου το 95% των ασθενών με MEN-IIB εμφανίζουν μια συγκεκριμένη μετάλλαξη στον κώδωνα 918 (εξόνιο 16) που μετατρέπει μια μεθειονίνη σε θρεονίνη<sup>7</sup>. *De novo* μεταλλάξεις (γενετικές μεταλλάξεις που δεν ανευρίσκονται στους γονείς) έχουν ανευρεθεί στο 4-10% των ασθενών με MEN-IIA και FMTC και στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με MEN-IIB<sup>7</sup>. Συνήθως υπάρχει στενή συσχέτιση μεταξύ γονοτύπου και φαινοτύπου με 50% πιθανότητα ανάπτυξης φαιοχρωμοκυττώματος σε ασθενείς με μεταλλάξεις στους κώδωνες 634 και 918 και περίπου 8% με μεταλλάξεις στο εξόνιο 10<sup>7</sup>.



**Εικόνα 2.** Γονίδια οι διαταραχές των οποίων ενέχονται στη δημιουργία οικογενών ενδοκρινών νεοπλασμάτων VHL: von Hippel Lindau, MEN 1,2 (Πολλαπλή ενδοκρινική νεοπλασία I, II), GDNF (glial cell line-derived neurotrophic factor), PRKARIA ρυθμιστική υπομονάδα της cAMP-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης A, R1a regulatory subunit of the c-AMP-dependent protein kinase A, NF1 (Neurofibromatosis type 1), TSC1/2 (Tuberous sclerosis), menin (προϊόν γονιδίου MEN 1)

(+) ευοδωτική δράση, (-) ανασταλτική δράση

## ΕΟ που συνδέονται με την αδρανοποίηση ογκοανασταλτικών γονιδίων

### Πολλαπλή Ενδοκρινική Νεοπλασία τύπου I Multiple Endocrine Neoplasia type I (MEN I)

Το σύνδρομο MEN I κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και περιλαμβάνει υπερπλασία ή πολλαπλούς όγκους των παραθυρεοειδών, της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος, του πρόσθιου λοβού της υποφύσεως, της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων καθώς και ΕΟ από ενδοκρινείς ιστούς προερχόμενους από το αρχέγονο κεφαλικό έντερο (foregut)<sup>2</sup> (Εικόνα 1). Άλλες μη ενδοκρινείς βλάβες που μπορεί να εμφανισθούν είναι αγγειοίωμα, λίπωμα, μελάνωμα και όγκοι του περιφερικού ή κεντρικού νευρικού συστήματος (ΠΝΣ ή ΚΝΣ)<sup>2,9</sup>. Το γονίδιο που καθορίζει το σύνδρομο MEN I ανευρίσκεται στο χρωμόσωμα 11q13p, που αποτελείται από 10 εξόνια, και κωδικοποιεί για την πρωτεΐνη μενίνη που ανευρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου<sup>10</sup>. Η μενίνη συνδέεται με τον μεταγραφικό παράγοντα Jun-D στο σύμπλεγμα AP1, και ελέγχει πολλές κυτταρικές λειτουργίες όπως την μίτωση, τον αναδιπλασιασμό του DNA, την μεταγραφή, την απόπτωση και την απάντηση του κυττάρου σε ποικίλα φυσικά και χημικά stress<sup>9</sup>. Σύμφωνα με το μοντέλο που έχει περιγραφεί από τον Knudson, το γονίδιο MEN I αποτελεί ένα ογκοανασταλτικό γονίδιο, όπου τα άτομα που προσβάλλονται κληρονομούν την απώλεια ενός απλοτύπου (γενετική μετάλλαξη), δηλαδή απώλεια της ετεροζυγωτίας (LOH) στη θέση 11q13, και εμφανίζουν μετέπειτα απώλεια του άλλου απλοτύπου (σωματική μετάλλαξη). Περισσότερες από 300 διαφορετικές γενετικές μεταλλάξεις έχουν αναγνωριστεί έως σήμερα σε ασθενείς με σύνδρομο MEN<sup>1</sup>.

Μεταλλάξεις σωματικών κυττάρων έχουν περιγραφεί σε σποραδικές μορφές διάφορων ΕΟ με διάφορη συχνότητα όπως στο 20-30% των όγκων των παραθυρεοειδών<sup>11</sup>, σε παγκρεατικούς ενδοκρινείς όγκους (33% γαστρινώματα, 17% ινσουλινώματα<sup>12</sup>, στο 25% των καρκινοειδών του πνεύμονος, αλλά σε λιγότερο από το 1% των όγκων της υποφύσεως και της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων<sup>13</sup>. Μεταλλάξεις του γονιδίου MEN I ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με καρκινώματα της φλοιώδους μοίρας των επινεφριδίων<sup>1,14</sup>. Ασθενείς που δεν εμφανίζουν μεταλλάξεις του γονιδίου MEN I επιδεικνύουν ένα άτυπο κλινικό σύνδρομο το οποίο υποδηλώνει

είτε γενετική ετερογένεια είτε παρουσία μεταλλάξεων σε άλλες άγνωστες περιοχές του γονιδίου MEN I<sup>(1)</sup>. Στην κλινική πράξη, η γενετική ανάλυση είναι χρήσιμη για τον έλεγχο κλινικά έκδηλων μορφών του συνδρόμου MEN I, αλλά η διάγνωση MEN I δεν μπορεί να αποκλειστεί αν δεν ανευρεθεί κάποια μετάλλαξη του γονιδίου MEN I<sup>1</sup>.

### Von Hippel-Lindau (VHL)

Το σύνδρομο VHL αποτελεί μια μορφή οικογενών νεοπλασιών που κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με ποικίλη έκφραση λόγω μεταλλάξεων στο ογκοανασταλτικό γονίδιο VHL στο χρωμόσωμα 3p35-26<sup>15</sup>. Τα τρία κύρια κλινικά χαρακτηριστικά του συνδρόμου VHL είναι αγγειώματα αμφιβληστροειδούς, αιμαγγειοβλαστώματα του ΚΝΣ (κυρίως της παρεγκεφαλίδος) και καρκινώματα εκ διαυγών κυττάρων των νεφρών. Η πιθανότητα ανάπτυξης αυτών των όγκων είναι μεγαλύτερη από 70% κατά την διάρκεια της ζωής ανθρώπων που φέρουν τη γονιδιακή μετάλλαξη<sup>15,16</sup>. Άλλοι όγκοι που συνδέονται με το σύνδρομο VHL είναι το φαιοχρωμοκύττωμα, παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι, κυσταδενώματα παγκρέατος και επιδυμιέλις, και διαταραχές του απεκκριτικού συστήματος της λέμφου στο μέσο ούς<sup>4,15</sup>. Η πιθανότητα εμφάνισης συγκεκριμένων όγκων επηρεάζεται από την γενετική ετερογένεια και έχουν αναγνωριστεί τέσσερεις διαφορετικοί κλινικοί φαινότυποι του συνδρόμου: τύπος 1 και τύποι 2A, 2B and 2C<sup>15</sup>. Αν και η συνολική πιθανότητα εμφάνισης φαιοχρωμοκυττωμάτων στο σύνδρομο VHL είναι μικρότερη από 10-15%, τα φαιοχρωμοκυττώματα αποτελούν την πιό συχνή εκδήλωση στους τύπους 2A and 2B ενώ απουσιάζουν πλήρως στον τύπο 1 και αποτελούν την μοναδική κλινική εκδήλωση στον τύπο 2C<sup>16</sup>. Μία από τις κύριες δράσεις του προϊόντος του γονιδίου VHL είναι να καταστέλλει την έκφραση του παράγοντα που προκαλεί ανάπτυξη του ενδοθηλίου (vascular endothelial growth factor, VEGF) και άλλων παραγόντων που επάγονται από την υποξία όπως (hypoxia-inducible factors, HIF-1 and HIF-2). Απώλεια της λειτουργίας της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί το γονίδιο VHL σταθεροποιεί τα συμπλέγματα μέσω HIF πρωτεϊνών με αποτέλεσμα την υπερέκφραση του παράγοντα VEGF και κατά συνέπεια την προαγωγή της αγγειογένεσης σε διάφορα νεοπλάσματα<sup>15</sup>.

### *Νευροϊνωμάτωση (Neurofibromatosis- NF) and οζώδης σκλήρυνση (tuberous sclerocrosis- TSC)*

Τόσο το γονίδιο της νευροϊνωμάτωσης NF1 (χρωμόσωμα 17) όσο και τα γονίδια της TSC1 (χρωμόσωμα 9) και TSC2 (χρωμόσωμα 16) υπεισέρχονται στο διαμεμβρανικό σύστημα διαβίβασης ενδοκυττάρων μηνυμάτων μέσω των G-πρωτεϊνών<sup>2</sup>. Η νευροφιμπρομίνη (Neurofibromin), το προϊόν του γονιδίου NF1, λειτουργεί ως κατασταλτικός παράγοντας της δράσης των μέσω του γονιδίου ras σχετιζόμενων G πρωτεϊνών προκαλώντας διαταραχή του συμπλέγματος GTP-ras<sup>2</sup>. Οι TSC1- και TSC2-σχετιζόμενες πρωτεΐνες εξασκούν επίσης κατασταλτική δράση στη ρύθμιση της λειτουργίας των G πρωτεϊνών. Περίπου το 1% των ασθενών που διαγιγνώσκονται με φαιοχρωμοκυττώματα μπορεί να έχουν NF1, μια νόσο που μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα με σχεδόν πλήρη διεισδυτικότητα και ποικίλη όμως έκφραση<sup>2</sup>. Τα διαγνωστικά κριτήρια για την νόσο NF1 περιλαμβάνουν την παρουσία δερματικών ή υποδερματικών νευροϊνωμάτων, κηλίδων *café-au-lait* οι οποίες εμφανίζονται σε πρώιμη φάση της ζωής, γλοιομάτων των οπτικών νεύρων, καλοήθων αμαρτωμάτων της ίριδος (Lisch nodules) και χαρακτηριστικών δυσπλαστικών οστικών βλαβών. Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά των NF1-and TSC αποτελούν οι πολλαπλοί όγκοι του παγκρέατος ή/και του δωδεκαδακτύλου<sup>2</sup>.

### *Σύμπλεγμα Carney (Carney Complex -CC)*

Το σύμπλεγμα Carney μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα τρόπο και χαρακτηρίζεται από: 1) την ανάπτυξη διαφόρων τύπων όγκων όπως μυξώματα του μυοκαρδίου και υποδόρια μυξώματα, 2) υπέρχρωση του δέρματος και 3) διάφορες ενδοκρινείς παθήσεις που οδηγούν σε υπερλειτουργία, όπως οζώδης υπερπλασία των επινεφριδίων που συνδέεται με σύνδρομο Cushing και αδενώματα της υποφύσεως και του θυρεοειδούς αδένου<sup>2</sup>. Έχουν ανευρεθεί δύο διαφορετικές χρωμοσωμικές διαταραχές μία στο χρωμόσωμα 2p16 και μία στο χρωμόσωμα 17. Οι διαταραχές του γονιδίου 17q- συνδέονται με μεταλλάξεις της R1a ρυθμιστικής ομάδας της cAMP-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης A (PKA), του γονιδίου PPKAR1a<sup>17</sup>. Η πρωτεΐνη αυτού του γονιδίου δρά ως ογκο-ανασταλτικό γονίδιο σε πολλούς ιστούς ελαττώνοντας την δραστηριότητα της PKA. Απώλεια της λειτουργίας της PPKAR1a

ρυθμιστικής υποομάδας επάγει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη καλοήθων όγκων σε πολλαπλούς ιστούς<sup>17</sup>. Το άλλο γονίδιο που εμπλέκεται στη παθογένεια του συμπλέγματος Carney και εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2p16 δεν έχει ακόμα αναγνωριστεί<sup>3</sup>.

### *Οικογενές παραγαγγλίωμα (Familial paraganglioma)*

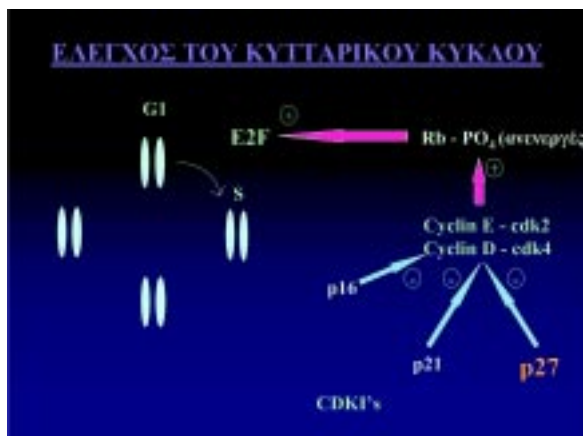
Τα οικογενή παραγαγγλίωμα αποτελούν μια γενετικά ετερογενή οντότητα η οποία μεταβιβάζεται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα, και δημιουργεί την προδιάθεση για ανάπτυξη όγκων των παρασυμπαθητικών γαγγλίων<sup>4</sup>. Το γονίδιο για τα οικογενή παραγαγγλίωμα εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11q23 (locus PGL1), που στη συνέχεια αποδείχτηκε ότι αντιστοιχεί στο γονίδιο της σουκινικής δευδρογενάσης (succinate dehydrogenase-SDHD gene). Γενετικές μεταστάσεις αυτού του γονιδίου έχουν ανευρεθεί σε οικογένειες που παρουσίαζαν 'οικογενή παραγαγγλίωμα' και δεν εμφάνιζαν μεταλλάξεις των γονιδίων VHL and RET<sup>16</sup>. Εκτός της υπομονάδας SDHD, το μιτοχονδριακό σύμπλεγμα II, στο οποίο ανήκει το γονίδιο SDH, αποτελείται από τρεις άλλες υπομονάδες (SDHA, SDHB, and SDHC), που υπεισέρχονται στον αερόβιο μεταβολισμό μέσω της μεταφοράς ηλεκτρονίων στον κύκλο του Krebs<sup>4</sup>. Οι μεταλλαγμένες υπομονάδες του γονιδίου SDH οδηγούν σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό παραγαγγλιονικών κυττάρων ως απάντηση στη χρόνια υποξία που δημιουργείται<sup>4</sup>. Γενετικές μεταλλάξεις των SDHB και SDHD ανευρίσκονται στο 70% των οικογενών παραγαγγλιωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου, και στο 8% των σποραδικών παραγαγγλιωμάτων της κεφαλής και του τραχήλου<sup>16</sup>. Ως αποτέλεσμα, παρατηρείται αύξηση έκφρασης γονιδίων που υπεισέρχονται στην παραγωγή ενέργειας, την αγγειογένεση και την απόπτωση<sup>15</sup>. Υψηλά επίπεδα HIF-1 ενοχοποιούνται για την αυξημένη αγγείωση που ανευρίσκεται σε όγκους που σχετίζονται με το VHL-γονίδιο, παραγαγγλίωμα και φαιοχρωμοκύττωμα<sup>15</sup>.

## **Σποραδικά Ενδοκρινή Νεοπλασμάτα**

### **Όγκοι παραθυρεοειδών**

Σε αντίθεση με άλλα γονίδια που ενέχονται αποκλειστικά στη δημιουργία ενδοκρινών όγκων, διαταραχές στο ογκογονίδιο κυκλίνη D1 (cyclin D1 ή PRAD1) (διακοπή στο χρωμόσωμα 11q13)

έχει ανευρεθεί ότι υπεισέρχονται στη παθογένεια ικανού αριθμού αδενωμάτων των παραθυρεοειδών αδένων<sup>18-21</sup>. Οι κυκλίνες αποτελούν ρυθμιστικές ομάδες ενζύμων, οι καταλυτικές ομάδες των οποίων καταλύουν κινάσες (cyclin dependant kinases, CDKs). Οι D-cdk δρουν φωσφορυλιώνοντας (απενεργοποιώντας) το γονίδιο Rb (retinoblastoma gene) που δρά αναστέλλοντας τον κυτταρικό κύκλο (G0→G1→S→G2→M)<sup>18-21</sup>. Αυξημένα επίπεδα δραστηκότητας της πρωτεΐνης που κωδικοποιεί η κυκλίνη D1 ανευρίσκονται στο 20-40% των αδενωμάτων των παραθυρεοειδών αδένων. Αντίθετα απενεργοποιητικές μεταλλάξεις αναστολέων της κυκλίνης D1 (όπως p16) δεν έχουν ανευρεθεί σε παραθυρεοειδικά αδενώματα<sup>18-21</sup> (Εικόνα 3).



**Εικόνα 3.** Σχηματικός παράσταση των φάσεων του κυτταρικού κύκλου και των γονιδίων που τον ελέγχουν. Rb (Retinoblastoma gene), Cyclins (κυκλίνες που ενεργοποιούν τον κυτταρικό κύκλο), CDKI (αναστολείς των κυκλινών και της ενεργοποίησης του κυτταρικού κύκλου).

### Καρκινοειδείς και παγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι (Εντεροπαγκρεατικοί ενδοκρινείς όγκοι)

*Ενδοκρινείς όγκοι πνεύμονος και ανώτερου εντέρου*

Οι καρκινοειδείς όγκοι του πνεύμονα κατατάσσονται αναλόγως της βιολογικής τους συμπεριφοράς σε τυπικούς καρκινοειδείς όγκους (TC), άτυπους καρκινοειδείς όγκους (AT), ενδοκρινή καρκινώματα από μεγάλα κύτταρα (LCNEC) και μικροκυτταρικά καρκινώματα που είναι και τα πιο κακοήθη<sup>6</sup>. Τα TC και AC εμφανίζουν συχνά απώλειες στο χρωμόσωμα 11q; τα AC εμφανίζουν

περισσότερες απώλειες στο 11q και 11q13 εγγύς του γονιδίου MEN 1 σε σχέση με τα TC<sup>22</sup>. Απώλεια ετεροζυγωτίας στο χρωμόσωμα 3p142-r21.3 ανευρίσκεται στα AC<sup>6</sup>. Τόσο τα LCNEC όσο και τα SCLC χαρακτηρίζονται από άλλου τύπου τροποποιήσεις του DNA<sup>22</sup>.

### *Ενδοκρινείς Παγκρεατικοί Όγκοι (ΕΠΟ) (Pancreatic GEP tumors)*

Η συχνότητα μεταλλάξεων του γονιδίου MEN 1 σε σποραδικούς ΕΠΟ κυμαίνεται μεταξύ 17-50% αναλόγως του όγκου (πιο συχνές σε γαστρινώματα και μη-λειτουργικούς παγκρεατικούς όγκους σε σχέση με τα ινσουλινώματα)<sup>12</sup> ενώ περιγράφεται και συσχέτιση μεταξύ μεταλλάξεων του γονιδίου MEN 1 και της κακοήθους εξαλλαγής των σποραδικών ΕΠΟ<sup>22</sup>. Οι ΕΠΟ εμφανίζουν επίσης ελλείψεις στο χρωμόσωμα 3p25 που πιθανώς να υποδηλώνει την απώλεια λειτουργίας ενός ογκο-ανασταλτικού γονιδίου<sup>22</sup>. Υπερμεθυλίωση (και επομένως αδρανοποίηση) της θέσεως CDKN2 στο χρωμόσωμα 9p21, το οποίο αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό επιδρώντας στα γονίδια pRb και p53<sup>22</sup>, έχει ανευρεθεί στη πλειονότητα των γαστρινωμάτων και μη λειτουργικών ΕΠΟ<sup>22</sup>. Μεταλλάξεις των γονιδίων pRb, p53 και ras ενέχονται συνήθως σε κακοήθη ινσουλινώματα και σπανιότερα μεταλλάξεις DPC4/Smad4 σε μη λειτουργικούς ΕΠΟ<sup>23</sup>.

### *Γαστροεντερικοί καρκινοειδείς όγκοι [καρκινοειδείς όγκοι του μέσου και τελικού εντέρου, (midgut and hindgut)]*

Μεταλλάξεις του γονιδίου MEN 1 έχουν ανευρεθεί σε καρκινοειδείς όγκους του πνεύμονα [καρκινοειδείς όγκοι κεφαλικού εντέρου-(foregut carcinoid tumors)] και λιγότερο συχνά σε καρκινοειδείς όγκους του ΓΕΣ, κυρίως σε τύπου II οικογενείς όγκους που δημιουργούνται από υπερπλασία των εντεροχρωμαφινικών κυτταρών (ECL cell tumors), σε μη οικογενείς όγκους τύπου I και III, καθώς και σε καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης. Οι καρκινοειδείς όγκοι του στομάχου επιδεικνύουν απώλεια ετεροζυγωτίας του χρωμοσώματος 11q13 στο 75% των περιπτώσεων<sup>6,22</sup>. Σε πρόσφατες μελέτες έχει δείχτει ότι οι ΕΟ του πνεύμονος και του ΓΕΣ δημιουργούνται από διαφορετικούς μοριακούς σχηματισμούς. Αδρανοποίηση ενός ή περισσότερων ογκο-ανασταλτικών γονιδίων στο χρωμόσωμα 18 ενέχεται στη δημιουργία όγκων του ΓΕΣ, ενώ αδρανοποίηση γονιδίων

στο χρωμόσωμα 11q ενέχεται στη παθογένεση ΕΟ του πνεύμονα<sup>2</sup>. Σε αντίθεση, οι χαμηλής διαφοροποίησης ΕΠΟ πέραν από ορισμένες μεταλλάξεις του γονιδίου MEN I, εμφανίζουν απώλεια ετεροζυγωτίας στα γονίδια p53 και αδενωμάτωδους πολυποδίασης (adenomatous polyposis coli, APC)<sup>22</sup>. Η συχνή ανεύρεση ανωμαλιών στο γονίδιο p53 σε όγκους χαμηλής διαφοροποίησης υποδηλώνει τη διαφορετική παθογένεση των καλής από τους πτωχής διαφοροποίησης όγκους. Πρόσφατα, ο μετεγραφικός θυρεοειδικός παράγων (thyroid transcription factor 1, TTF-1), ανευρέθει ότι εκφράζεται στην πλειονότητα των πνευμονικών αλλά όχι των ΓΕΣ ΕΟ<sup>22</sup>.

#### **Όγκοι εκ χρωμαφινικών κυττάρων (φαιοχρωμοκυττώματα, παραγαγγλιώματα)**

Περίπου το 84% των πολυεστιακών όγκων (συμπεριλαμβανομένων των αμφοτερόπλευρων όγκων) και το 59% των όγκων που εμφανίζονται σε ηλικία μικρότερη των 18 ετών και ιδιαίτερως των παραγαγγλιωμάτων, μπορεί να συνδέονται με οικογενή νόσο<sup>11</sup>. Σωματικές μεταλλάξεις του ογκογονιδίου RET έχουν περιγραφεί στο 10% των σποραδικών φαιοχρωμοκυττωμάτων ενώ μεταλλάξεις του γονιδίου VHL στο 3%<sup>24</sup>. Αν και έχει πρόσφατα περιγραφεί, ότι μεταλλάξεις των γονιδίων RET, VHL και SDHD έχουν ανευρεθεί στο 15-24% των σποραδικών φαιοχρωμοκυττωμάτων<sup>11</sup>, αυτό δεν είναι ευρέως αποδεκτό. Αυξημένη έκφραση των γονιδίων της τελομεράσης, c-myc και ελάττωση ή απουσία έκφρασης του νευροπεπτιδίου Υ ή/και της β-υπομονάδος της ακτιβίνης/ ανασταλτίνης υποδηλώνουν την παρουσία κακοήθους φαιοχρω-μοκυττώματος<sup>25-27</sup>.

#### **Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (MTC)**

Το MTC ανευρίσκεται είτε στα πλαίσια οικογενών συνδρόμων (όπου και μεταβιβάζεται με τον επικρατούντα αυτοσωματικό χαρακτήρα) είτε ως σποραδικό (Πίνακας 1). Σωματικές μεταλλάξεις στον κώδωνα 918 του ογκογονιδίου RET έχουν ανευρεθεί στο 25-33% των ασθενών με σποραδικό MTC<sup>7</sup>. Μεταλλάξεις στους κώδωνες 618, 634, 768, 804 και 883 έχουν επίσης περιγραφεί σε ορισμένους όγκους<sup>7</sup>.

#### **Όγκοι υποφύσεως**

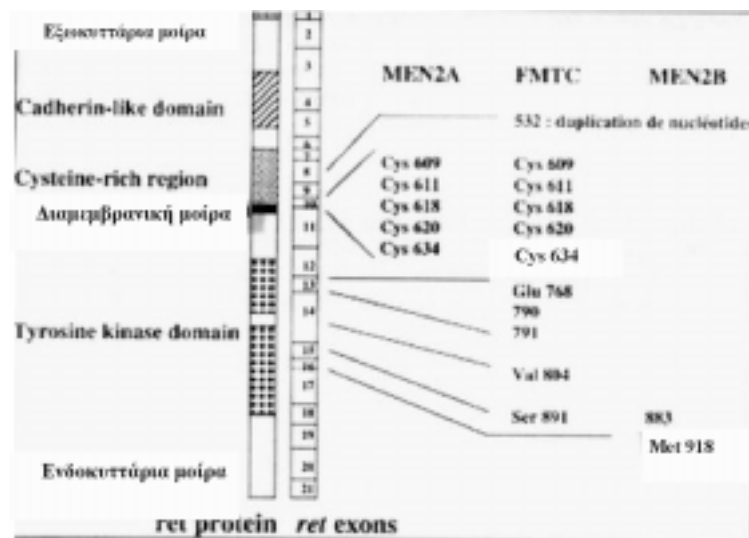
Οι όγκοι της υποφύσεως αποτελούν το 10-15% του συνόλου των ενδοκρανιακών όγκων και

στη συντριπτική τους πλειοψηφία αποτελούνται από αδενώματα<sup>28</sup>. Αυτοί οι όγκοι προέρχονται από τον μονοκλωνικό πολλαπλασιασμό κυττάρων και στο 60-70% των περιπτώσεων εκκρίνουν βιολογικά δραστικές ουσίες (ορμόνες) προκαλώντας χαρακτηριστικά κλινικά σύνδρομα (λειτουργικοί όγκοι) ή δεν παράγουν ορμόνες και προκαλούν συμπτώματα μέσω συμπίεσης παρακείμενων οργάνων ή διαταραχής της λειτουργίας της υπόφυσης (μη λειτουργικοί όγκοι)<sup>28</sup>. Ενίοτε αυτοί οι όγκοι μπορεί να είναι τοπικά επιθετικοί (άτυποι όγκοι)<sup>29</sup>. Μόνο ένα μικρό ποσοστό, περίπου 0.2-0.5%, πρωτοπαθών καρκινωμάτων της υποφύσεως έχει περιγραφεί, αν και αυτό το ποσοστό ενδέχεται να είναι υψηλότερο με την παρατεταμένη παρακολούθηση και τις σύγχρονες απεικονιστικές μεθόδους<sup>29</sup>.

Αν και διάφοροι παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την παθογένεια αυτών των όγκων (Πίνακας 2) στη συντριπτική τους πλειοψηφία προέρχονται από την ανεξέλεγκτη ανάπτυξη μονοκλωνικών κυττάρων, υποδηλώνοντας ότι σωματικές γενετικές τροποποιήσεις οδηγούν στη γένεση αυτών των όγκων<sup>30</sup> (Εικόνα 5). Σε αντίθεση με άλλα νεοπλάσματα οι μοριακοί μηχανισμοί που ενέχονται στη δημιουργία των όγκων της υποφύσεως δεν έχουν διευκρινιστεί. Ενεργοποιητικές *gsp* μεταλλάξεις ανευρίσκονται στο 40% των όγκων που εκκρίνουν GH<sup>31</sup>. Αυτές οι ετερόζυγες σωματικές μεταλλάξεις της α-υπομονάδος των G-πρωτεϊνών (*Gsa*) ενεργοποιούν την *Gsa*-πρωτεΐνη μετατρέποντάς την σε ογκογονίδιο (*gsp* ογκογονίδιο) που οδηγεί σε συνεχή παραγωγή cAMP και ενεργοποίηση της πρωτεϊνικής-κινάσης A, με αποτέλεσμα την συνεχή υπερπλασία των κυττάρων και την υπερπαραγωγή GH<sup>31</sup>. Τέτοιες μεταλλάξεις δεν ανευρίσκονται σε αδενώματα που υπερεκκρίνουν PRL, ή TSH και ανευρίσκονται σπάνια (<10%) σε αδενώματα που εκκρίνουν ACTH- ή σε μη λειτουργικά αδενώματα<sup>31</sup>. Παρόμοιες μεταλλάξεις του *gsp* ογκογονιδίου ανευρίσκονται σε ασθενείς που εμφανίζουν το σύνδρομο McCune-Albright, συμπεριλαμβανομένων και των αδενωμάτων υπόφυσης που εκκρίνουν GH και ανευρίσκονται σε αυτούς τους ασθενείς<sup>32</sup>. Η πλειονότητα των όγκων της υποφύσεως, ειδικότερα οι όγκοι που υπερεκκρίνουν προλακτίνη (PRL), παρουσιάζουν υψηλή έκφραση ενός γονιδίου που προκαλεί την εμφάνιση όγκων της υποφύσεως (pituitary tumor transforming gene, PTTG), προκαλώντας διαταραχή του κυτταρικού κύκλου με αδυναμία διαχωρισμού των χρωματοσωμάτων και επάγοντας την αγγειογένεση<sup>33</sup>. Απώλεια της ετερο-

**Πίνακας 2.** Γονίδια που ενέχονται στο σχηματισμό όγκων υποφύσεως, μηχανισμοί δράσης

Γονίδιο	Πρωτεΐνη	Τύπος όγκου	Μηχανισμός υπερέκφρασης ή απενεργοποίησης γονιδίων	Έκφραση -λειτουργίας
<i>Gsp</i>	GNAS	40% GH αδενωμάτων McCune Albright	Σημειακή μετάλλαξη	Αύξηση ενδοκυττάριου σήματος, ↑ cAMP
<i>PTTG1</i>	PTTG	Σχεδόν όλοι οι όγκοι υποφύσεως	?	Διαταραχή κυτταρικού κύκλου, διαχωρισμός χρωματίδων
<i>Hst</i>	FGF4	Ευμεγέθη προλακτινώματα	?	Αγγειογένεση
<i>CREB</i>		GH αδενωμάτων	Υπερέκφραση <i>gsp</i>	
<i>H-ras</i>	Ras	Καρκινώματα υποφύσεως	Σημειακή μετάλλαξη, υπερλειτουργία	Αύξηση ενδοκυττάριου σήματος
<b>Απενεργοποίηση</b>				
<i>MEN 1</i>	Menin		11q13 LOH	Ογκοανασταλτική δράση στον πυρήνα, σημειακές μεταλλάξεις
<i>13q14</i>	RB?	Επιθετικοί όγκοι	13q14 LOH	Διάφορου βαθμού απώλεια δράσης πρωτεΐνης Rb, διαταραχή κυτταρικού κύκλου
<i>CDKN2A</i>	p16	Σχεδόν όλοι οι όγκοι υποφύσεως	Μεθυλίωση γονιδίου και αδρανοποίηση p16, Rb φωσφορυλίωση και ενεργοποίηση κυτταρικού κύκλου	Διαταραχή κυτταρικού κύκλου
C1P1/KIP1	p27	Διαγονιδιακά ποντίκια	Μεθυλίωση γονιδίου και αδρανοποίηση p27	Απουσία αναστολής cyclins

**Εικόνα 4.** Συνήθεις μεταλλάξεις του γονιδίου RET (tyrosine kinase) στα σύνδρομα πολλαπλής ενδοκρινικής νεοπλασίας τύπου II και στην οικογενή μορφή του μελοειδούς καρκινώματος του θυρεοειδούς

ζυγωτίας για τα χρωμοσώματα 11q13, 13, 9 έχει ανευρεθεί σε περίπου 15% των σποραδικών αδενωμάτων της υποφύσεως και συσχετίζεται με το μέγεθος του όγκου και τον βαθμό διήθησης παρακείμενων ιστών; Δεν έχει ανευρεθεί όμως κάποια διαταραχή συγκεκριμένου ογκο-κατασταλτικού γονιδίου. Παρόμοια, δεν έχουν περιγραφεί μεταλλάξεις ή τροποποιήσεις λειτουργίας εκλυτικών ή ανασταλτικών υποθαλαμικών παραγόντων<sup>28</sup>. Σε αντίθεση με τους όγκους υποφύσεως που παρατηρούνται στο σύνδρομο MEN 1 όπου, όπου όλοι εμφανίζουν μετάλλαξη του γονιδίου που κωδικοποιεί την μενίνη, σποραδικοί όγκοι της υποφύσεως δεν εμφανίζουν τέτοιες μεταλλάξεις<sup>13</sup>. Επίσης μεταλλάξεις του γονιδίου παρόμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στους υποφυσιακούς όγκους που συνοδεύουν το σύνδρομο Carney (της ρυθμιστικής υπομονάδας του cAMP-εξαρτώμενης πρωτεϊνικής κινάσης A, R1a regulatory subunit of the c-AMP-dependent protein kinase A, PRKAR-

1A) δεν έχουν ανευρεθεί σε σποραδικούς όγκους της υποφύσεως<sup>28</sup>. Μεταλλάξεις του γονιδίου Ras, και συγκεκριμένα του H-ras, έχουν πολύ σπάνια ανευρεθεί σε αδενώματα της υπόφυσης ενώ συχνά ανευρίσκονται στις σπάνιες περιπτώσεις καρκινωμάτων της υποφύσεως<sup>29</sup>.

Όπως διαφαίνεται από όλα τα ανωτέρω πολλαπλοί μηχανισμοί υπεισέρχονται στη γένεση αδενωμάτων της υποφύσεως μεταξύ των οποίων προεξάρχουν μηχανισμοί που προκαλούν χρωμοσωμικές μεταλλάξεις με συνέπεια τη δημιουργία κυττάρων που δεν υπόκεινται στους μηχανισμούς ελέγχου του κυτταρικού κύκλου. Αυτά τα 'μεταμορφωμένα κύτταρα' της υποφύσεως υπό την επίδραση υποθαλαμικών ή και άλλων αυξητικών παραγόντων πολλαπλασιάζονται αυτόνομα και προκαλούν την αυτόνομη υπερέκκριση υποφυσιακών ορμονών (Εικόνα 5). Οι ακριβείς όμως μηχανισμοί που οδηγούν στη δημιουργία αυτών των όγκων δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί.



Εικόνα 5. Γονίδια που ενέχονται στην ανάπτυξη υποφυσιακών νεοπλασμάτων

## ABSTRACT

D. PAPAOGIAS, P. MAKRAS, G. KALTSAS: **Molecular Biology of carcinogenesis of Endocrine Neoplasms**

Endocrine tumors originate (ET) in tissues that contain cells derived from the neuroectoderm and endoderm. ET may occur as part of complex familial endocrine cancer syndromes, such as multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1), although the great majority occur as non-familial (sporadic) isolated tumors. Molecular genetics studies have revealed that the development of ET may involve different genes, each of which may be associated with several different abnormalities that include point mutations, gene deletions, DNA methylation, chromosomal losses and/or gains. Although no distinct genetic defects have been identified that could explain the development of particular ET, the development and progression of ET is associated with a number of genetic defects that indicate the likely involvement of different molecular pathways. In this review, we present a basic overview of recent data on genetic events leading a normal endocrine cell towards a fully malignant phenotype. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):19-29, 2005.**

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Calender A, Cadiot G, Mignon M. [Multiple endocrine neoplasia type 1: genetic and clinical aspects]. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25(4 Suppl):B38-B48.
2. Calender A. Molecular genetics of neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:3-18.
3. Calender A, Vercherat C, Gaudray P, Chayvialle JA. Deregulation of genetic pathways in neuroendocrine tumors. *Ann Oncol* 2001; 12 Suppl 2:S3-11.
4. Neumann HP, Hoegerle S, Manz T, Brenner K, Iliopoulos O. How many pathways to pheochromocytoma? *Semin Nephrol* 2002; 22(2):89-99.
5. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz P, Bordi C, Conte-Devolx B, Falchetti A, Gheri RG, Libroia A, Lips CJ, Lombardi G, Mannelli M, Pacini F, Ponder BA, Raue F, Skogseid B, Tamburrano G, Thakker RV, Thompson NW, Tomassetti P, Tonelli F, Wells SA, Jr., Marx SJ. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(12):5658-5671.
6. Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors *Endocr Rev* 2004; 25(3):458-511.
7. Leboulleux S, Baudin E, Travagli JP, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61(3):299-310.
8. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346(19):1459-1466.
9. Agarwal SK, Kester MB, Debelenko LV, Heppner C, Emmert-Buck MR, Skarulis MC, Doppman JL, Kim YS, Lubensky IA, Zhuang Z, Green JS, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Germline mutations of the MEN1 gene in familial multiple endocrine neoplasia type 1 and related states. *Hum Mol Genet* 1997; 6(7):1169-1175.
10. Chandrasekharappa SC, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Collins FS, Emmert-Buck MR, Debelenko LV, Zhuang Z, Lubensky IA, Liotta LA, Crabtree JS, Wang Y, Roe BA, Weisemann J, Boguski MS, Agarwal SK, Kester MB, Kim YS, Heppner C, Dong Q, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Positional cloning of the gene for multiple endocrine neoplasia-type 1. *Science* 1997; 276(5311):404-407.
11. Heppner C, Kester MB, Agarwal SK, Debelenko LV, Emmert-Buck MR, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Skarulis MC, Doppman JL, Alexander RH, Kim YS, Saggar SK, Lubensky IA, Zhuang Z, Liotta LA, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Spiegel AM, Burns AL, Marx SJ. Somatic mutation of the MEN1 gene in parathyroid tumours. *Nat Genet* 1997; 16(4):375-378.
12. Zhuang Z, Vortmeyer AO, Pack S, Huang S, Pham TA, Wang C, Park WS, Agarwal SK, Debelenko LV, Kester M, Guru SC, Manickam P, Olufemi SE, Yu F, Heppner C, Crabtree JS, Skarulis MC, Venzon DJ, Emmert-Buck MR, Spiegel AM, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Burns AL, Marx SJ, Lubensky IA. Somatic mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in sporadic gastrinomas and insulinomas. *Cancer Res* 1997; 57(21):4682-4686.
13. Zhuang Z, Ezzat SZ, Vortmeyer AO, Weil R, Oldfield EH, Park WS, Pack S, Huang S, Agarwal SK, Guru SC, Manickam P, Debelenko LV, Kester MB, Olufemi SE, Heppner C, Crabtree JS, Burns AL, Spiegel AM, Marx SJ, Chandrasekharappa SC, Collins FS, Emmert-Buck MR, Liotta LA, Asa SL, Lubensky IA. Mutations of the MEN1 tumor suppressor gene in pituitary tumors. *Cancer Res* 1997; 57(24):5446-5451.
14. Rindi G, Villanacci V, Ubiali A. Biological and molecular aspects of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Digestion* 2000; 62 Suppl 1:19-26.
15. Iliopoulos O. von Hippel-Lindau disease: genetic and clinical observations. *Front Horm Res* 2001; 28:131-166.
16. Maher ER, Eng C. The pressure rises: update on the genetics of pheochromocytoma. *Hum Mol Genet* 2002; 11(20):2347-2354.
17. Kirschner LS, Sandrini F, Monbo J, Lin JP, Carney JA, Stratakis CA. Genetic heterogeneity and spectrum of mutations of the PRKAR1A gene in patients with the carney complex. *Hum Mol Genet* 2000; 9(20):3037-3046.
18. Arnold A, Kim HG. Clonal loss of one chromosome 11 in a parathyroid adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(3):496-499.
19. Arnold A, Kim HG, Gaz RD, Eddy RL, Fukushima Y, Byers MG, Shows TB, Kronenberg HM. Molecular cloning and chromosomal mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma *J Clin Invest* 1989; 83(6):2034-2040.
20. Motokura T, Bloom T, Kim HG, Juppner H, Rud-

- erman JV, Kronenberg HM, Arnold A. A novel cyclin encoded by a bcl1-linked candidate oncogene. *Nature* 1991; 350(6318):512-515.
21. Arnold A. The cyclin D1/PRAD1 oncogene in human neoplasia. *J Investig Med* 1995; 43(6):543-549.
  22. Oberg K. Carcinoid tumors: molecular genetics, tumor biology, and update of diagnosis and treatment. *Curr Opin Oncol* 2002; 14(1):38-45.
  23. Bartsch DK, Schilling T, Ramaswamy A, Gerdes B, Celik I, Wagner HJ, Simon B, Rothmund M. Management of nonfunctioning islet cell carcinomas. *World J Surg* 2000; 24(11):1418-1424.
  24. Newbould EC, Ross GA, Dacie JE, Bouloux PM, Besser GM, Grossman A. The use of venous catheterization in the diagnosis and localization of bilateral pheochromocytomas. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1991; 35(1):55-59.
  25. Salmenkivi K, Haglund C, Ristimäki A, Arola J, Heikkilä P. Increased expression of cyclooxygenase-2 in malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(11):5615-5619.
  26. Salmenkivi K, Haglund C, Arola J, Heikkilä P. Increased expression of tenascin in pheochromocytomas correlates with malignancy. *Am J Surg Pathol* 2001; 25(11):1419-1423.
  27. Salmenkivi K, Arola J, Voutilainen R, Ilvesmäki V, Haglund C, Kahri AI, Heikkilä P, Liu J. Inhibin/activin betaB-subunit expression in pheochromocytomas favors benign diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5):2231-2235.
  28. Asa SL, Ezzat S. The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(11):836-849.
  29. Kaltsas GA, Grossman AB. Malignant pituitary tumours. *Pituitary* 1998; 1(1):69-81.
  30. Herman V, Fagin J, Gonsky R, Kovacs K, Melmed S. Clonal origin of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(6):1427-1433.
  31. Faglia G, Arosio M, Spada A. GS protein mutations and pituitary tumors: functional correlates and possible therapeutic implications. *Metabolism* 1996; 45(8 Suppl 1):117-119.
  32. Dotsch J, Kiess W, Hanze J, Repp R, Ludecke D, Blum WF, Rascher W. Gs alpha mutation at codon 201 in pituitary adenoma causing gigantism in a 6-year-old boy with McCune-Albright syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11):3839-3842.
  33. Pei L, Melmed S. Isolation and characterization of a pituitary tumor-transforming gene (PTTG). *Mol Endocrinol* 1997; 11(4):433-441.

# Η συμπεριφορά των κοινών καρκινικών δεικτών στον ορό ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης

Σ. Τουλουπίδης<sup>1</sup>, Χ. Ανδρεάδης<sup>2</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Καρκινικοί δείκτες είναι βιολογικές παράμετροι, οι οποίες χρησιμοποιούνται στην κλινική Ογκολογία για τη συμπληρωματική λήψη πληροφοριών σχετικά με την ύπαρξη, την φύση, το μέγεθος ανάπτυξης κακοήθων νεοπλασιών καθώς και για τη πρόωπη διάγνωση τυχόν υποτροπών ή μεταστάσεων. Στην παρούσα ανασκόπηση γίνεται συζήτηση της αξίας κοινών καρκινικών δεικτών (CEA, AFP, β-HCG, Ca 125, Ca 19-9, Ca 15-3) που κυκλοφορούν στο αίμα ασθενών με καρκίνο ουροδόχου κύστης. Οι κλινικές μελέτες που έχουν γίνει για τη συμπεριφορά των δεικτών αυτών είναι σχετικά λίγες και τα αποτελέσματα που έχουν αποκομιστεί φαίνεται ότι είναι αλληλοσυγκρουόμενα. Ο δείκτης με την καλύτερη αξιοπιστία φαίνεται ότι είναι η β-χοριακή γοναδοτροπίνη (βHCG). Από δικές μας μελέτες αποδείχτηκε ότι οι κοινοί δείκτες είχαν αύξηση των επιπέδων τους σε ασθενείς με μεταστατική νόσο σε σύγκριση με ασθενείς που είχαν μόνο τοπική νόσο. Ο Ca 125 και η βHCG έδειξαν πλέον υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με σπλαγγχικές έναντι ασθενών με λεμφικές μεταστάσεις. Ειδικώς για την βHCG, φυσιολογικές τιμές συνοδεύτηκαν με καλύτερη επιβίωση σε ασθενείς με μεταστατική νόσο. Στην παρακολούθηση των ασθενών με μεταστατική κατά την διάρκεια της χημειοθεραπείας πιο ευαίσθητος δείκτης φάνηκε η βHCG. Χρειάζονται μεγάλες μελέτες και μακρά παρακολούθηση ασθενών για την τεκμηρίωση πλέον αποκρυσταλλωμένων απόψεων για την αξία των καρκινικών δεικτών σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):30-35.**

## Εισαγωγή

Καρκινικοί δείκτες θεωρούνται βιολογικές παράμετροι –είτε παραγόμενες από τον όγκο, είτε από τον οργανισμό σαν απάντηση στον όγκο- που η παρουσία τους δίνει σαφείς πληροφορίες

<sup>1</sup>Αναπληρωτής Καθηγητής Ουρολογίας, Ιατρική Σχολή, Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης, <sup>2</sup>Παθολόγος-Ογκολόγος, Επιμελητής Α', «Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Χαράλαμπος Ανδρεάδης, 3<sup>ο</sup> Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, «Θεαγένειο» Αντικαρκινικό Νοσοκομείο, Αλεξ. Συμεωνίδη 2, 54007, Θεσσαλονίκη, τηλ: 2310898720, fax: 2310888500, e-mail: [elkageba@otenet.gr](mailto:elkageba@otenet.gr)

για την ύπαρξη, την φύση, το μέγεθος ανάπτυξης μιας κακοήθους νεοπλασίας, δεικνύουν την υποτροπή ή μετάσταση και είναι δυνατόν να μετρηθούν ποσοτικώς ή να εκτιμηθούν ποιοτικώς<sup>1</sup>. Πλήθος καρκινικών δεικτών έχουν μελετηθεί ή προταθεί, αλλά τελικώς λίγοι χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη. Όμως, τελική έκφραση της αξίας ενός δείκτη είναι η αξιοπιστία του θετικού ή του αρνητικού στην κλινική πράξη. Η αξιοπιστία δε τελικώς, είναι συνάρτηση των εργαστηριακών δεδομένων, της ευαισθησίας και της εξειδίκευσης, δύο παραμέτρων των οποίων ο συσχετισμός σπανίως φτάνει σε ιδεώδη ποσοστά.

## Η φυσιολογία των κοινών καρκινικών δεικτών

Τα πιο γνωστά μόρια-δείκτες που χρησιμοποιούνται στο πεδίο της Ογκολογίας είναι:

- i. *ένζυμα* (πχ. γαλακτική δεϋδρογενάση-LDH, όξινος φωσφατάση, αλκαλική φωσφατάση, σιαλυλοτρανσφεράση)
- ii. *γλυκοπρωτεΐνες* (πχ. PSA)
- iii. *εμβρυϊκές-πλακουντιακές πρωτεΐνες* (πχ. CEA, AFP, HCG)
- iv. *κυτοκερατίνες* (πχ. TPA, TPS, CYFRA 21-1)
- v. *ορμόνες* (πχ. καλτσιτονίνη, VMA, HVA, 5-HIAA)
- vi. *μουκίνες* (πχ. CA 15-3, CA 19-9, CA 72-4, MCA, BR 27.29)<sup>1</sup>

### Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA)

Το CEA είναι ογκοεμβρυϊκό αντιγόνο, το οποίο χρησιμοποιείται σε ασθενείς με διαφόρου τύπου κακοήθεια, κυρίως όμως με επιθηλιακούς όγκους. Είναι πρωτεΐνη με MB 180000 daltons με μια πολυπεπτιδική άλυσσο που συντίθεται από το κυλινδρικό επιθήλιο και αποβάλλεται κυρίως από το ήπαρ. Αποτελεί τον πιο γνωστό καρκινικό δείκτη, δεδομένου ότι παράγεται από τους πιο συχνούς επιθηλιακούς όγκους. Ωστόσο, εμφανίζεται σε παθολογικά επίπεδα και σε μη νεοπλασματικές παθήσεις<sup>2</sup>, καθώς και σε φυσιολογικές καταστάσεις<sup>3</sup>. Τα επίπεδά του βρίσκονται υψηλότερα σε καπνιστές σε σχέση με τους μη-καπνιστές<sup>2</sup>.

Η εξειδίκευσή του δεν είναι μεγάλη, γι' αυτό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε εξετάσεις ευρέως πληθυσμού (screening test)<sup>4</sup>. Χρησιμεύει, όμως, στην διάγνωση, παρακολούθηση, πρόγνωση και ταξινόμηση πολλών κακοήθων νόσων. Έχει χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση ασθενών με νεοπλάσματα του γαστρεντερικού, παγκρέατος, πνεύμονος, μαστού, ωθηκών, ενδομητρίου, προστάτου, όρχεων, ουροδόχου κύστης, θυρεοειδούς, κ.ά. Η ευαισθησία του είναι περίπου 80% (διακύμανση 17-89%) και η εξειδίκευσή του 70% (διακύμανση 34-91%)<sup>1</sup>.

### Άλφα-Φετοπρωτεΐνη ή άλφα εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP)

Είναι σιαλογλυκοπρωτεΐνη MB 69000 daltons, με μία πολυπεπτιδική άλυσσο, η οποία παράγεται φυσιολογικά κατά την διάρκεια της φυσιολογικής ανάπτυξης από το ήπαρ, το λεκιθικό ασκό και το γαστρεντερικό επιθήλιο και ευρίσκεται στον εμβρυϊκό και νεογνικό ορό. Είναι ιδιαίτερα αυ-

ξημένη στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα<sup>5</sup>, σε όγκους από γενετικά κύτταρα<sup>6</sup>, και περιστασιακώς σε ύπαρξη όγκων που προέρχονται από το ενδόδερμα<sup>7</sup>. Ο χρόνος υποδιπλασιασμού της είναι περίπου 5 μέρες.

Η άλφα εμβρυϊκή σφαιρίνη βρίσκεται αυξημένη και σε μη-νεοπλασματικά νοσήματα, όπως ηπατίτιδα και ηπατική κίρρωση<sup>8</sup>, καθώς και σε σπανιότατα κληρονομικά νοσήματα (αταξία-τηλεγγεικτασία, τυροσιναμία, κλπ).

### Ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροπίνη (HCG)

Είναι γλυκοπρωτεΐνη, MB 45000 daltons, η οποία αποτελείται από δύο πολυπεπτιδικές αλυσσους, την α-άλυσσο, κοινή σε πολλές πολυπεπτιδικές ορμόνες (FSH, LH, TSH) και την β-άλυσσο (β-HCG) που είναι η αντιγονική ταυτότητα της HCG. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη παράγεται από την φυσιολογική και τη νεοπλασματική συγκυτιοτροφοβλάστη, έχει χρόνο ημισείας ζωής 24-36 ώρες και αποβάλλεται από τα ούρα. Είναι ο πρώτος νεοπλασματικός δείκτης που έχει περιγραφεί και θεωρείται ο πιο ειδικός<sup>9</sup>.

Η βήτα χοριακή γοναδοτροπίνη είναι αυξημένη στον ορό όλων των ασθενών με τροφοβλαστικούς όγκους και τα επίπεδά της συμβαδίζουν με το νεοπλασματικό φορτίο<sup>10</sup>. Η ευαισθησία του ανέρχεται στο 100%, αλλά η εξειδίκευσή του δεν είναι το ίδιο ιδανική, δεδομένου ότι ανέρχεται στην εγκυμοσύνη και σε άλλα νεοπλάσματα<sup>11</sup>.

### CA 19-9

Ανευρίσκεται υπό δύο μορφές, σαν γαγγλιοσίδη στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης και σαν βλεννώδους τύπου γλυκοπρωτεΐνη στον ορό. Ανιχνεύεται με το μονοκλωνικό αντίσωμα NS 1116 19-9. Η κύρια ένδειξη χρήσης του είναι σε ασθενείς με καρκίνο του πεπτικού συστήματος<sup>12</sup> και με καρκίνο παγκρέατος<sup>13</sup>. Είναι δυνατόν να βρεθεί σε αυξημένα επίπεδα σε άλλες νεοπλασίες<sup>14</sup> και σε καλοήθεις παθήσεις<sup>15</sup>. Στον καρκίνο του παγκρέατος η ευαισθησία του συγκεκριμένου δείκτη φτάνει το 87% και η εξειδίκευσή του στο 94%<sup>16</sup>, ενώ στον καρκίνο των χοληφόρων οι τιμές αντιστοίχως είναι 65% και 87%<sup>17</sup>.

### CA 125

Είναι αντιγόνο συνδεδεμένο με γλυκοπρωτεΐνη MB>200000. Ανιχνεύεται με το μονοκλωνικό αντίσωμα OC 125. Ιδιαίτερα αυξημένο βρίσκεται

στον ορό ασθενών με επιθηλιακό καρκίνο των ωοθηκών –κυρίως του ορώδους τύπου- σε ποσοστό μέχρι 80%. Στο βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα των ωοθηκών το ποσοστό είναι χαμηλότερο, γι' αυτό και πρέπει να συνδυάζεται με το CEA. Παθολογικές τιμές μπορούν να εμφανιστούν επίσης σε προχωρημένα στάδια καρκίνου της μήτρας, σε διάφορους άλλους κακοήθεις όγκους<sup>18</sup> και σε καλοήθεις παθήσεις<sup>19</sup>. Δεν συστήνεται για επιδημιολογικές διαγνωστικές μελέτες (screening test).

### Η συμπεριφορά των κοινών καρκινικών δεικτών στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης

#### *Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) και καρκίνος ουροδόχου κύστης*

Το γεγονός ότι το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA) εκφράζεται σε νεοπλάσματα από μεταβατικό επιθήλιο, έδωσε την ευκαιρία σε ερευνητές να μελετήσουν την διαγνωστική αξία του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) και να συσχετίσουν τα επίπεδα του ορού με την πορεία της νόσου και την απάντηση στην θεραπεία. Μελέτες για το CEA σε ασθενείς με ουροθηλιακό καρκίνο είναι ελάχιστες. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα δεν έδειξαν ιδιαίτερη αξιοπιστία στον ανωτέρω δείκτη. Σε Ελληνική μελέτη με 76 ασθενείς απεδείχθη η περιορισμένη αξία του CEA. Σε ασθενείς με μεταστατική νόσο το CEA ήταν αυξημένο στο 41,6% των ασθενών, ενώ έδειξε αύξηση στον ορό των ασθενών που δεν απάντησαν στην χημειοθεραπεία<sup>20</sup>. Παρόμοια αποτελέσματα είχε Ισπανική μελέτη στην οποία τα επίπεδα του CEA βρέθηκαν στατιστικώς πιο υψηλά σε ασθενείς με μεταστατική νόσο, από ότι σε φυσιολογικούς μάρτυρες ( $p < 0.05$ )<sup>21</sup>. Σε Βρετανική μελέτη τα επίπεδα του CEA ανάμεσα σε ασθενείς με νόσο στην πύελο ή μεταστατική εκτός ελάσσονος πυέλου δεν είχαν στατιστική διαφορά. Η απάντηση στην θεραπεία και η ολική επιβίωση των ασθενών δεν είχε καμιά διαφορά ανάμεσα σε ασθενείς με θετικούς και αρνητικούς δείκτες<sup>22</sup>. Επίσης, καμιά αξία δεν είχε το CEA από τα αποτελέσματα μίας άλλης μελέτης επί 67 ασθενών με όγκους της ουροδόχου κύστης και της νεφρικής πυέλου από μεταβατικό επιθήλιο<sup>23</sup>.

#### *Άλφα-Φετοπρωτεΐνη ή άλφα εμβρυϊκή σφαιρίνη (AFP) και καρκίνος ουροδόχου κύστης*

Ελάχιστες μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα έχουν γίνει για τη διευκρίνιση της αξίας

της Άλφα-Φετοπρωτεΐνης (AFP) σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης<sup>24</sup>. Έτσι, σε μια μελέτη τα επίπεδα της AFP σε ασθενείς με τοπική νόσο ήταν 0% και με μεταστατική 2,1%<sup>20</sup>. Τα αποτελέσματα αυτά είναι εκ διαμέτρου αντίθετα με αυτά άλλης μελέτης στην οποία η AFP εξετάστηκε μαζί με την βHCG και βρέθηκε να είναι αυξημένη στο 38% των ασθενών με προχωρημένη νόσο, σε 9 από 10 ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα της ουροδόχου κύστης και ότι υπάρχει συσχέτιση με την απάντηση στην θεραπεία<sup>25</sup>. Σε μια Ελληνική μελέτη οι μετρήσεις της πρωτεΐνης αυτής δεν απέδειξαν καμιά αξία στην υπό μελέτη νόσο<sup>20</sup>, ενώ αυξημένα επίπεδα είναι δυνατόν να εμφανιστούν περιστασιακώς<sup>26</sup>.

Σε δική μας μελέτη βρέθηκαν υψηλότερα επίπεδα της AFP σε ασθενείς με μεταστατική ( $T_{an-y}N_{1-3}M_{0-1}$ ) νόσο απ' ότι με τοπική ( $T_{1-4}N_0M_0$ ) νόσο (50,7% έναντι 19,6%,  $p=0.001$ ). Καμιά συσχέτιση δεν βρέθηκε ανάμεσα στα επίπεδα της AFP και της διαφοροποίησης του όγκου, του νεοπλασματικού φορτίου της μεταστατικής νόσου και της απάντησης ή όχι στην χημειοθεραπεία<sup>27</sup>.

#### *Ανθρώπινη Χοριακή Γοναδοτροπίνη (HCG) και καρκίνος ουροδόχου κύστης*

Η Χοριακή Γοναδοτροπίνη (HCG) εκφράζεται τόσο στο φυσιολογικό, όσο και στο νεοπλασματικό μεταβατικό επιθήλιο της ουροδόχου κύστης. Τα επίπεδα της HCG του ορού σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης βρέθηκαν υψηλά στο 20% των ασθενών με ιστολογική έκφραση της HCG<sup>28</sup>. Αρκετές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση της HCG μπορεί να βοηθήσει στην διάγνωση και παρακολούθηση των ασθενών με ουρολογικό καρκίνο<sup>25,29,30</sup>. Σε παλαιότερη μελέτη η συγκέντρωση της βHCG σε ούρα νεοπλασματικών ασθενών έδειξε σημαντική συσχέτιση με το στάδιο και την πρόγνωση στην θεραπεία<sup>31</sup>. Σε μετρήσεις της βHCG στον ορό φάνηκε ότι παθολογικά επίπεδα ανευρίσκονται στο 10,7% των ασθενών με ενδοκυστική νόσο και στο 12,5% με μεταστατική νόσο<sup>20</sup>. Τα επίπεδα στον ορό φαίνεται ότι αυξάνουν με την μείωση του βαθμού διαφοροποίησης και με την αύξηση του σταδίου της νόσου<sup>29,32</sup>. Σε μεγάλη μελέτη με 175 ασθενείς, τα επίπεδα της βHCG αυξήθηκαν στο 76% των ασθενών που ανέπτυξαν μακρινές μεταστάσεις και μόνο στο 3% των ασθενών με παραμονή της νόσου στην πύελο, δείχνοντας ότι είναι ένας καλός προγνωστικός δείκτης για την παρουσία μακρινής μετάστασης<sup>25</sup>. Παρομοίως, η βHCG έδειξε ικανοποιητική αξιοπιστία

στην παρακολούθηση της απάντησης των ασθενών στην θεραπεία και σε άλλη, επίσης μεγάλη μελέτη<sup>33</sup>. Σε δική μας μελέτη τα αποτελέσματα είναι παρόμοια της ανωτέρω βιβλιογραφίας. Η βHCG έδειξε μεγάλη αύξηση σε ασθενείς με μεταστατική ( $T_{any}N_{1-3}M_{0-1}$ ) έναντι ασθενών με τοπική ( $T_{1-4}N_0M_0$ ) νόσο (25,6% έναντι 7,1%,  $p=0.011$ ). Η διαφοροποίηση του όγκου δεν φάνηκε να επηρεάζει την συμπεριφορά του δείκτη. Στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις στην ομάδα των ασθενών μας με μεταστατική νόσο φάνηκε ότι οι ασθενείς με αυξημένα επίπεδα βHCG είχαν μικρότερη επιβίωση έναντι αυτών με φυσιολογικές τιμές ( $p=0.0247$ ). Τέλος, πολύ σημαντική ( $p=0.0001$ ) ήταν η αύξηση των επιπέδων της βHCG σε ασθενείς με μεταστατική που δεν ανταποκρίθηκαν στην χημειοθεραπεία, δείχνοντας ότι είναι χρήσιμος προγνωστικός δείκτης στην θεραπεία των ασθενών<sup>27</sup>.

#### CA 15-3 και καρκίνος ουροδόχου κύστης

Είναι δεδομένο ότι οι μουκίνες εκφράζονται στο φυσιολογικό και νεοπλασματικό μεταβατικό επιθήλιο. Παρ' όλα αυτά η αξιολόγηση των επιπέδων ορού του καρκινικού δείκτη CA 15-3 στον καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι παντελώς άπουσα στην βιβλιογραφία.

#### CA 19-9 και καρκίνος ουροδόχου κύστης

Η χρησιμότητα του CA 19-9 στην παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνο της ουροδόχου κύστης έχει εκτιμηθεί σε ολιγάριθμες μελέτες<sup>20,22,34,35</sup>. Το ποσοστό των ασθενών με καρκίνο της κύστης με παθολογικά αυξημένα επίπεδα CA 19-9 στον ορό φαίνεται να κυμαίνεται σε 40-50%. Σε μια μελέτη, παρατηρήθηκε ότι οι διακυμάνσεις του στον ορό επηρεάστηκαν από την ανταπόκριση στην θεραπεία, δίνοντας πιθανώς ένα σχετικώς χρήσιμο εργαλείο στην παρακολούθηση της θεραπείας των ασθενών<sup>22</sup>. Σε άλλη μικρή μελέτη με 12 ασθενείς ο δείκτης CA 19-9 βρέθηκε παθολογικώς αυξημένος στους 6<sup>35</sup>. Σε άλλη μεγαλύτερη δημοσίευση με 76 ασθενείς αυξημένα επίπεδα του CA 19-9 είχε το 35,7% και το 39,5% των ασθενών με τοπική και μεταστατική νόσο αντιστοίχως. Ο δείκτης αυτός έδειξε περιορισμένη ωφέλεια στην παρακολούθηση της απάντησης στην θεραπεία<sup>20</sup>. Σε δική μας

μελέτη τα ποσοστά των ασθενών με παθολογικές τιμές του CA 19-9 ήταν 0% για ασθενείς με τοπική ( $T_{1-4}N_0M_0$ ) νόσο και 29,1% με μεταστατική ( $T_{any}N_{1-3}M_{0-1}$ ) νόσο, ( $p<0.0001$ ), χωρίς να υπάρχει καμιά διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών με λεμφαδενικές και σπλαγγνικές μεταστάσεις. Τέλος, κατά την φάση της θεραπείας των ασθενών με μεταστατική νόσο ο δείκτης δεν έδειξε ουσιαστική αξία<sup>27</sup>.

#### CA 125 και καρκίνος ουροδόχου κύστης

Μελέτες με την συμπεριφορά του CA125 στους ασθενείς με καρκίνο της ουροδόχου κύστης είναι ελάχιστες. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση από την Μασαχουσέτη των ΗΠΑ, σε υλικό 68 ασθενών με μεταστατική νόσο αυξημένα επίπεδα του CA125 ανιχνεύτηκαν στο 71% των ασθενών, όμως οι διακυμάνσεις των επιπέδων του συγκεκριμένου δείκτη ήταν δραματικές. Κατά την πορεία των διαφόρων θεραπειών ο δείκτης έδειξε αξιολογική ευαισθησία, έτσι, ώστε οι συγγραφείς να θεωρούν αναγκαία την διενέργεια πλέον εκτεταμένης μελέτης<sup>36</sup>. Σε δική μας μελέτη το ποσοστό των ασθενών με μεταστατική ( $T_{any}N_{1-3}M_{0-1}$ ) νόσο που είχαν αυξημένο επίπεδο CA 125 έφτανε το 23,3%, έναντι 7,1% των ασθενών με τοπική ( $T_{1-4}N_0M_0$ ) νόσο, ( $p:0.012$ ). Σε απόλυτες τιμές βρήκαμε στατιστικώς μεγάλη αύξηση επιπέδων του CA 125 στους ασθενείς με σπλαγγνικές μεταστάσεις έναντι αυτών με λεμφαδενικές ( $p:0.003$ ). Όμως, η εξέλιξη του δείκτη κατά την παρακολούθηση της απάντησης στην χημειοθεραπεία ήταν παράδοξη, έτσι ώστε –κατά τη γνώμη μας– να μη θεωρείται αξιόπιστος δείκτης<sup>27</sup>.

#### Δ. Ανακεφαλαίωση

Οι κοινοί καρκινικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την παρακολούθηση ασθενών με διάφορες νεοπλασίες έχουν μελετηθεί πολύ λίγο σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης. Όλοι σχεδόν –όσο μελετήθηκαν– βρέθηκαν ότι δεν είναι αξιόπιστοι, πλην ίσως της βHCG, για την οποία όμως χρειάζονται πιο επιμελείς και μεγάλες μελέτες για την ακριβή εκτίμηση της ευαισθησίας της. Νέες έρευνες χρειάζονται προς τον σκοπό της ανεύρεσης νέων κυκλοφορούντων νεοπλασματικών δεικτών σε ασθενείς με καρκίνο ουροδόχου κύστης

---

**ABSTRACT**


---

**S. TOULOUPIDIS, C. ANDREADIS. The behaviour of common serum tumour markers in patients with cancer of urinary bladder**

Tumor markers are biological parameters that are used for taking information about existence, nature and size of malignant neoplasias, as well as for the early diagnosis of relapses or metastases. In this review, the value of common serum tumour markers (CEA, AFP,  $\beta$ HCG, Ca 125, Ca 19-9, Ca 15-3) in patients with cancer of urinary bladder is discussed. Studies reporting the behaviour of these markers are few and the results are controversial. B-HCG seems to have the better validity. Our own studies on this item showed that serum levels of common tumour markers increase in patients with metastatic disease compared to those with local disease. Significant higher serum levels of Ca 125 and  $\beta$ HCG were found in patients with visceral compared with patients with lymphatic metastases. Especially, in the group of patients with metastatic disease normal values of  $\beta$ HCG has been associated with better overall survival. Likewise,  $\beta$ HCG has been established as a more sensitive marker in patients with metastatic disease receiving chemotherapy. Large studies are needed on the documentation of the value of tumour markers in patients with cancer of urinary bladder. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):30-35, 2005.**

---

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Παπαδοπούλου-Μπούτη Α. Καρκινικοί δείκτες: Εφαρμογές-Υπερβολές-Αδυναμίες. Τόμος Πρακτικών 2<sup>ου</sup> Ετησίου Σεμιναρίου Κλινικής Ογκολογίας. Θεσσαλονίκη 2002: 106-114
2. Herbeth B, Bagrel A. A study of factors influencing plasma CEA level in an unselected population. *Oncol Dev Biol Med* 1980; 1:191-198
3. Tabor E, Gerety RJ, Needy CF, et al. CEA levels in asymptomatic adolescents. *Eur J Cancer* 1981;17:257-258
4. Goldenberg DM. CEA: Its role as a marker in the management of cancer: A National Institute of Health Consensus Development Conference. *Ann Intern Med* 1982; 94:407-409
5. Fujiyama S, Tanaka M, Maeda S, et al. Tumor markers in early diagnosis, follow-up and management of patients with hepatocellular carcinoma. *Oncology* 2002;62 Suppl 1:57-63
6. de Wit R, Collette L, Sylvester R, de Mulder PH, et al. Serum alpha-fetoprotein surge after the initiation of chemotherapy for non-seminomatous testicular cancer has an adverse prognostic significance. *Br J Cancer* 1998; 78(10):1350-1355
7. Fujii Y, Taketa K, Aoi T, Taga H, Hirai H. Increased serum levels of monosialo-alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma and other malignancies. *Tumour Biol* 1993;14(5):319-324
8. Arguedas MR, Chen VK, Eloubeidi MA, Fallon MB. Screening for hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis C cirrhosis: a cost-utility analysis. *Am J Gastroenterol* 2003 Mar; 98(3):679-690
9. Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer. European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer* 2003;39(6):718-27
10. Acevedo HF. Human chorionic gonadotropin (hCG), the hormone of life and death: a review. *J Exp Ther Oncol* 2002; 2(3):133-145
11. Louhimo J, Carpelan-Holmstrom M, Alfthan H, et al. Serum HCG beta, CA 72-4 and CEA are independent prognostic factors in colorectal cancer. *Int J Cancer* 2002; 101(6):545-548
12. Perlin E, Engeler JE Jr, Edson M, et al. The value of serial measurement of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germinal cell tumors. 1976. *J Urol* 2002;167(2 Pt 2):934-937
13. Saad ED, Machado MC, Wajsbrot D, et al. Pre-treatment CA 19-9 level as a prognostic factor in patients with advanced pancreatic cancer treated with gemcitabine. *Int J Gastrointest Cancer* 2002;32(1):35-41
14. Dagleish AG. Tumour markers in malignancies. CA19.9 is useful in several cancers. *BMJ* 2000; 321(7257):380
15. Akdogan M, Sasmaz N, Kayhan B, et al. Extraordinarily elevated CA19-9 in benign conditions: a case report and review of the literature. *Tumori* 2001; 87(5):337-339
16. Dianxu F, Shengdao Z, Tianquan H, et al. A prospective study of detection of pancreatic carcinoma by combined plasma K-ras mutations and serum CA19-9 analysis. *Pancreas* 2002; 25(4):336-341
17. Jalanko H, Kuusela P, Roberts P, et al. Compar-

- ison of a new tumour marker, CA 19-9, with alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in patients with upper gastrointestinal diseases. *J Clin Pathol* 1984;37(2):218-222
18. Buccheri G, Ferrigno D. Lung tumour markers in oncology practice: a study of TPA and CA125. *Br J Cancer* 2002; 87(10):1112-1118
  19. Miralles C, Orea M, Espana P, et al. Cancer antigen 125 associated with multiple benign and malignant pathologies. *Ann Surg Oncol* 2003; 10(2):150-154
  20. Pectasides D, Bafaloucos D, Antoniou F, et al. TPA, TATI, CEA, AFP, beta-HCG, PSA, SCC, and CA 19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(3):271-277
  21. Sierra MJ, Ortega MD, Blanco Jimenez E, et al. Usefulness of carcinoembryonic antigen in transitional cell carcinoma of the bladder. *Arch Esp Urol* 1994; 47(1):39-42 (abstract in English)
  22. Cook AM, Huddart RA, Jay G, et al. The utility of tumour markers in assessing the response to chemotherapy in advanced bladder cancer. *Br J Cancer* 2000; 82(12):1952-1957
  23. Stefanovic V, Mitic-Zlatkovic M, Ignjatovic I, et al. Tissue polypeptide antigen and carcinoembryonic antigen lack diagnostic accuracy in urothelial carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1999; 31(4):443-449
  24. Javadpour N. Tumor markers in urologic cancer. *Urology*. 1980; 16(2):127-136
  25. Dexeus F, Logothetis C, Hossan E, Samuels ML. Carcinoembryonic antigen and beta-human chorionic gonadotropin as serum markers for advanced urothelial malignancies. *J Urol* 1986; 136(2):403-407
  26. Yamada K, Fujioka Y, Ebihara Y, et al. Alpha-fetoprotein producing undifferentiated carcinoma of the bladder. *J Urol* 1994; 152(3):958-960
  27. Ανδρεάδης Χ. Προγνωστικοί μοριακοί βιολογικοί δείκτες του καρκινώματος της ουροδόχου κύστης. Διδακτορική Διατριβή. Αλεξανδρούπολη 2003
  28. Baltaci S, Kupeli S, Sak SD, et al. Human chorionic gonadotropin in serum and neoplastic tissue from patients with bladder carcinoma. *Int Urol Nephrol* 1995;27(3):289-95
  29. McLoughlin J, Pepera T, Bridger J, Williams G. Serum and urinary levels of beta human chorionic gonadotrophin in patients with transitional cell carcinoma. *Br J Cancer* 1991; 63(5):822-824
  30. Iles RK, Jenkins BJ, Oliver RT, et al. Beta human chorionic gonadotrophin in serum and urine. A marker for metastatic urothelial cancer. *Br J Urol* 1989; 64(3):241-244
  31. Iles RK, Oersad R, Trivedi M, et al. Urinary concentration of human chorionic gonadotrophin and its fragments as a prognostic marker in bladder cancer. *Br J Urol* 1996;77:61-69
  32. Dobrowolski ZF, Byrska B, Dolezal M. Prognostic value of beta human chorionic gonadotrophin in blood serum of patients with urinary bladder tumours. *Int Urol Nephrol* 1994;26(3):301-306
  33. Simms MS, Perkins AC, Price MR, et al. 99mTechnetium-C595 radioimmunoscintigraphy: a potential staging tool for bladder cancer. *BJU Int* 2001; 88(7):686-691
  34. Kuroda N, Hayashi Y, Nishida Y, Itoh H. Combined small and transitional cell carcinoma of the urinary bladder with CA19-9 production. *Pathol Int* 1999; 49(5):462-467
  35. Abel PD, Cornell C, Buamah PK, Williams G. Assessment of serum CA 19.9 as a tumour marker in patients with carcinoma of the bladder and prostate. *Br J Urol* 1987; 59(5):427-429
  36. Izes JK, Dyer MW, Callum MG, et al. Ca 125 as a marker of tumor activity in advanced urothelial malignancy. *J Urol* 2001; 165(6 Pt 1):1908-1913

# Νεώτερα δεδομένα στη θεραπεία του καρκίνου του στόμαχου

Γ.Φ. Σαμέλης, Β.Π. Κίτσου, Α. Αρεοθηματά

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί σε παγκόσμιο επίπεδο την δεύτερη αιτία θανάτου από καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Διαιτητικοί παράγοντες, λοίμωξη με *Helicobacter Pylori*, ατροφική γαστρίτιδα, κακοήθης αναιμία, ομάδα αίματος A και χαμηλή οικονομική τάξη είναι μερικοί από τους παράγοντες που ενοχοποιούνται για την παθογένεια του εν λόγω καρκίνου. Η μονοχημειοθεραπεία έδειξε πτωχές μόνο ανταποκρίσεις ενώ πολυχημειοθεραπεία με τους συνδυασμούς EAP, FAMTX, ELF, ECF, και PELF έδειξαν ανταποκρίσεις έως 50% χωρίς διαφορά στη επιβίωση. Η πακλιταξέλη ως μονοθεραπεία παρουσιάζει κλινικές ανταποκρίσεις της τάξης του 30% ενώ σε συνδυασμό με την 5-φθοριουρακίλη το ποσοστό των αντικειμενικών ανταποκρίσεων φθάνει στο 65%. Παρόμοια είναι τα δεδομένα και της δοσιταξέλης ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με πλατίνα. Παρόμοια ποσοστά ανταποκρίσεων καταγράφει και η καμτοθεκίνη χορηγούμενη σε δόσεις 350mg/m<sup>2</sup> σε κύκλο 3 εβδομάδων καθώς και νεώτερα φάρμακα όπως το S-1, ένα από τουστόματος χορηγούμενο ανάλογο της φθοριοποιημένης πυριμιδίνης). Νεώτερα φάρμακα δοκιμάζονται επίσης με ενθαρρυντικά ποσοτά κλινικής ανταπόκρισης όπως ένα νεώτερο παράγωγο της 5-φθοριουρακίλης η ατοφλοτίγη (ATFu) ο COX-2 αναστολέας νιμεσουλιδη και τελευταία η αντιμεταβολίτης πεμετρεξέντη. Τα νεώτερα φάρμακα χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης σε μελέτες φάσης III έναντι των κλασσικών συνδυασμών. **Λέξεις κλειδιά:** καρκίνος στομάχου, νεότερα φάρμακα. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):36-43.**

## Εισαγωγή

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί τον συχνότερο καρκίνο μετά τον καρκίνο του πνεύμονα σε παγκόσμιο επίπεδο. Σύμφωνα με τα στατιστικά δεδομένα των ΗΠΑ η επίπτωση του καρκίνου του στομάχου μειώθηκε αισθητά σε όλες τις

Ογκολογική Μονάδα Ιπποκρατείου Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γεώργιος Φ. Σαμέλης, Επιμελητής Α΄. Βασιλική Π. Κίτσου, Επιστημονική Συνεργάτης. Άννα Αρεοθηματά, Επιστημονική Συνεργάτης, Τηλ. /Φαξ: 210-7789536, E-mail: gsamelis@hellasnet.gr

ηλικιακές ομάδες από 2-7% κατ'έτος. Επίσης, οι θάνατοι από καρκίνο στομάχου μειώθηκαν στο 20% συγκριτικά με αυτούς του 1930. Παρ'όλα αυτά όμως παραμένει η δεύτερη κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως. Η θνησιμότητα από αυτόν τον καρκίνο είναι υψηλή στην Κόστα Ρίκα (61 θάνατοι/100.000 κάτοικοι), στην Ανατολική Ασία (Χόνγκ Κόνγκ, Ιαπωνία και Σιγκαπούρη) και χαμηλότερη στις ΗΠΑ (5 θάνατοι/100.000 κάτοικοι). Ενδιαφέρον είναι ότι τα Βόρεια και Δυτικά Ευρωπαϊκά κράτη παρουσιάζουν μια επίπτωση διπλάσια ή τριπλάσια από αυτήν των ΗΠΑ<sup>1</sup>.

## Αιτιολογία

Δίαιτα: Η υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, καπνιστών, αλατισμένων τροφίμων, και η χαμηλή διατροφή σε λίπη, πρωτεΐνες, βιταμινών Α, C και Ε ενοχοποιούνται για το συγκεκριμένο καρκίνο. Η πρόσφατη ελάττωση της ετήσιας επίπτωσης του εν λόγω καρκίνου οφείλεται στη βελτίωση των διατροφικών αναγκών (ελάττωση της κατανάλωσης άλατος, μεγαλύτερη κατανάλωση κατεψυγμένων τροφών, φρούτων και λαχανικών<sup>1</sup>.

Λοίμωξη με *H-Pylori*: Συνοδεύεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος στομάχου. Θετικότητα για ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού ανευρίσκεται στο 89% ασθενών με εντερικού τύπου καρκίνο<sup>2</sup>.

Κληρονομικότητα – Φύλο: Αφρικανοί, Ασιάτες και Αμερικάνοι Ισπανικής καταγωγής έχουν υψηλότερο κίνδυνο σε σχέση με Καυκάσιους.

Αχλωρυδρία, ατροφική γαστρίτιδα, κακοήθης αναιμία: Η κακοήθης αναιμία παρουσιάζει ένα αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας καρκίνου του στομάχου 3-18 φορές από ότι στο γενικό πληθυσμό, σύμφωνα με αναδρομικές μελέτες. Δυσπλασία του γαστρικού βλεννογόνου, γαστρικοί πολύποδες και χρόνια ατροφική γαστρίτιδα και υπερτροφική γαστρίτιδα (νόσος Menetrier) αποτελούν παθολογικές οντότητες που συσχετίζονται με καρκίνο στομάχου.

Άλλοι αιτιολογικοί παράγοντες αποτελούν ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών σε άτομα ομάδας αίματος Α καθώς επίσης και χαμηλής οικονομικής τάξης<sup>2</sup>.

## Θεραπευτική Αντιμετώπιση

### Μονοχημειοθεραπεία

Ο ρόλος της συστηματικής θεραπείας στον προχωρημένο καρκίνο του στομάχου εξακολουθεί να είναι ανακουφιστικός. Πολλά φάρμακα δοκιμάστηκαν αλλά μόνο περιορισμένος αριθμός από αυτά παρουσίασαν ανταπόκριση δραστηριότητας σε ποσοστά μεγαλύτερα του 20% όπως 5 φθοριουρακίλη, δοξορουμπικίνη. Επιπλέον, τεκμηριωμένες αντινεοπλασματικές ανταποκρίσεις είναι μερικές και βραχείες και σπάνια διαρκούν πάνω από τέσσερις μήνες<sup>3</sup>.

### Συνδυασμένη Χημειοθεραπεία

Η μικρή θεραπευτική αποτελεσματικότητα της χορήγησης ενός κυτταροτοξικού φαρμάκου οδήγησε στη συνδυασμένη χρήση πολλών φαρμά-

κων. Ευρύτερα γνωστός συνδυασμός φαρμάκων είναι: γνωστός FAM (5Fu, δοξορουμπικίνη και μιτομυκίνη)<sup>4</sup> ο οποίος όμως προσφέρει ένα αμφίβολο όφελος επιβίωσης. Στη φάση III της μελέτης από Cullinan και συνεργάτες<sup>5</sup>, 153 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν 5Fu μόνο, ή 5Fu και δοξορουμπικίνη, ή FAM. Η χορήγηση και των δυο συνδυασμών δεν έδειξε περισσότερο όφελος όσον αφορά το διάστημα ελεύθερο νόσου, και την ολική επιβίωση σε σχέση με τη χορήγηση μόνο του 5Fu<sup>5</sup>.

Τα τελευταία χρόνια πολλοί χημειοθεραπευτικοί συνδυασμοί έχουν δοκιμαστεί όπως EAP (Etoposide-Adriamycin-Platinol), FAMTX (5 Fluorouracil-Methotrexate-Adriamycin), ELF (Etoposide-Leucovorin-5-Fluorouracil), ECF (Etoposide-Cyclophosphamide-5-Fluorouracil) και PELF (Platinol-Etoposide-Leucovorin-5 Fluorouracil). Οι συνδυασμοί δεύτερης γενιάς είχαν παρόμοιες αντικειμενικές ανταποκρίσεις – συνολικές περίπου 50% και πλήρεις ανταποκρίσεις 10-12%.

Η σχετικά καλή όμως ανταπόκριση, δε βελτίωσε την επιβίωση των ασθενών. Η μέση ολική επιβίωση ήταν 7 με 11 μήνες και η διετής επιβίωση παρέμεινε κάτω από 10%. Επίσης η τοξικότητα είναι μεγαλύτερη<sup>6-14</sup>.

### Συνδυασμένη Χημειοθεραπεία ή Καλή Υποστηρικτική Θεραπεία;

Ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν είτε υποστηρικτική θεραπεία μόνο ή χημειοθεραπεία με M-FAMTX. Χρησιμοποιήθηκε και ομάδα ελέγχου. Στη μέση της μελέτης η τυχαιοποίηση διεκόπη λόγω της τεκμηρίωσης όφελους που προέκυψε στην επιβίωση στην ομάδα των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε χημειοθεραπεία. Κατά το τέλος της μελέτης, 30 ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία και 10 έλαβαν υποστηρικτική θεραπεία. Οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις ήταν 50% (10% CR & 40% PR). Η μέση επιβίωση είναι 10 μήνες στην ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε θεραπεία και μόνο 3 μήνες στην ομάδα (10%) ελέγχου (  $p=0.001$ ). Σημειώθηκε ένας τοξικός θάνατος οφειλόμενος σε ουδετεροπενία και σήψη<sup>8</sup>.

Σε μια προσπάθεια βελτίωσης των αποτελεσμάτων του M-FAMTX, προστέθηκε στον συνδυασμό η ετοποσίδη λόγω της διαπιστωθείσας προκλινικής δραστηριότητας στον καρκίνο του στομάχου. Η ετοποσίδηχορηγήθηκε ενδοφλέβια την Ημέρα 1 και Ημέρα 15 του κύκλου σε δόση 150

mg/m<sup>2</sup>. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια με εκείνα της χορήγησης του M-FAMTX: αντικειμενικές ανταποκρίσεις 59%, ολικές ανταποκρίσεις 12.5%, μέση επιβίωση 10 μήνες.

Το συμπέρασμα είναι πως η προσθήκη φαρμάκων στο γνωστό συνδυασμό δεν οδηγεί σε βελτίωση της επιβίωσης<sup>9</sup>.

Στη μια μελέτη φάσης III οι Pyrhonen και συνεργάτες συνέκριναν το FEMTX (με επιρουμπικίνη έναντι δοξορουμπικίνης) με μόνη υποστηρικτική θεραπεία. Η μελέτη συμπεριέλαβε 17 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε FEMTX και 15 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε υποστηρικτική θεραπεία. Η μέση επιβίωση είναι 12 μήνες στην ομάδα με FEMTX και 3 μήνες στην ομάδα με την υποστηρικτική θεραπεία (p<0.001)<sup>10</sup>.

#### Χημειοθεραπευτικοί Συνδυασμοί: Συγκριτικές Μελέτες

Η μελέτη που εκπονήθηκε από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Έρευνας και Θεραπείας του Καρκίνου (EORTC) προτείνει ότι η χορήγηση FAMTX είναι καλύτερη από ότι το FAM σε παραμέτρους ανταπόκρισης και επιβίωσης. Χαρακτηριστικά μετά από ένα χρόνο, 41% των ασθενών του σκέλους FAMTX επιβίωσαν έναντι 22% των ασθενών με FAM. Μετά από δυο χρόνια: 9% των ασθενών με FAMTX επιβίωσαν, ενώ κανείς από τους ασθενείς με FAM. Σοβαρή αιματολογική τοξικότητα παρουσιάστηκε στους ασθενείς με FAM<sup>11</sup>.

Ο Kelsen και συνεργάτες<sup>12</sup> αναφέρουν τα αποτελέσματα τυχαίοποιημένης μελέτης στην οποία γίνεται σύγκριση της χορήγησης EAP και FAMTX σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου. Τα δυο σχήματα βρέθηκαν ισοδραστικά πλήν όμως το FAMTX είναι λιγότερο τοξικό από το EAP<sup>12</sup>. Οι Webb και συνεργάτες αναφέρουν επίσης ότι το ECF παρουσιάζει καλύτερη ανταπόκριση, μέση επιβίωση και ποιότητα ζωής από το FAMTX. Τα αποτελέσματα, όμως, αυτής της με-

λέτης ήταν καλύτερα από αυτά που περιγράφονται στη φάση II μελετών άλλων Ινστιτούτων<sup>13</sup>.

Μια πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη της EORTC συνέκρινε τρεις συνδυασμούς: FAMTX έναντι ELF έναντι cisplatin και 5Fu. Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες της τάξης του 25% ενώ κανένας συνδυασμός δεν είχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην επιβίωση<sup>14</sup> (Πίνακας 1).

### Ταξάνες στον καρκίνο στομάχου

#### Πακλιταξέλη

Η πακλιταξέλη ένας αντι-μικροσωληνιακός παράγων, αποτελεί, από τα πιο σημαντικά κυτταροτοξικά φάρμακα στην κλινική πράξη,<sup>15</sup>. Η πακλιταξέλη παρουσιάζει καλή ανταπόκριση ιδιαίτερα στα αδενοκαρκινώματα όπως του μαστού και των ωθηκών<sup>16,17</sup>. Στο θέμα του καρκίνου στομάχου μελετήθηκε από πολλές συνεργαζόμενες ερευνητικές ομάδες. Σε αρχική μελέτη φάσης II της ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) χορηγήθηκε σε δόση 250 mg/m<sup>2</sup> σε κύκλους 21 ημερών, και απέδωσε αποτελέσματα μικρής δραστηριότητας αλλά και τοξικότητας<sup>18</sup>. Σε άλλη μελέτη φάσης II από το MD Anderson Cancer Centre<sup>19</sup> η πακλιταξέλη σε δόση 250-280 mg/m<sup>2</sup> παρουσίασε ανταποκρίσεις της τάξης του 32% σε ασθενείς με καρκίνωμα οισοφάγου. Τελευταίες μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της πακλιταξέλης στη θεραπεία του καρκίνου στομάχου<sup>20,21</sup>.

#### Δοσιταξέλη

Η δοσιταξέλη, παράγων ανάλογος της πακλιταξέλης, έχει δείξει παρόμοια αποτελέσματα στη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου. Στη φάση II μελέτη του EORTC χορηγήθηκε μια φορά κάθε 3 εβδομάδες σε δόση 100mg/m<sup>2</sup> σε 37 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου. Οκτώ

**Πίνακας 1.** Συγκριτικές μελέτες χημειοθεραπευτικών συνδυασμών

Κέντρο/ Ερευνητής	Φάρμακα-Δόσεις	Ανταποκρίσεις (%)	Διάμεση Επιβίωση
Kelsen και συνεργάτες	FAMTX EAP	3 CRs (10%) 1 CR (EAP)	7 μήνες 6 μήνες
Webb και συνεργάτες	FAMTX ECF	ECF καλύτερες ανταποκρίσεις, μέση επιβίωση και ποιότητα ζωής από ότι το FAMTX	
EORTC	FAMTX ELF CDPP+5Fu	Παρόμοιες ανταποκρίσεις (25%) χωρίς διαφορά στην επιβίωση.	

ασθενείς παρουσίασαν μερική ύφεση (partial remission) κατά μέσο όρο για 7.5 μήνες ενώ σε 11 ασθενείς επιτεύχθηκε σταθερότητα νόσου<sup>22</sup>. Σε πιο πρόσφατη μελέτη από τους Furue και Taguchi χορηγήθηκαν 60 mg/m<sup>2</sup> δοσιταξέλης σε διαστήματα 3-4 εβδομάδων σε 59 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του στομάχου. Ένας ασθενής παρουσίασε ολική ανταπόκριση, 13 ασθενείς παρουσίασαν μερική ανταπόκριση<sup>23</sup>.

Έχει επίσης διερευνηθεί και ο συνδυασμός της δοσιταξέλης με άλλους παράγοντες. Σε μελέτη φάση III από τους Roth και συνεργάτες διερευνήθηκε η δράση και η δραστηριότητα της δοσιταξέλης 85 mg/m<sup>2</sup> σε συνδυασμό με cisplatin 75 mg/m<sup>2</sup>. Αναφέρονται δυο ασθενείς με ολική ανταπόκριση, 22 ασθενείς με μερική ανταπόκριση. Μέσο ελεύθερο νόσου διάστημα ήταν 7 μήνες, μέση συνολική επιβίωση 8.6 μήνες. Τρεις ασθενείς πέθαναν σε σύνολο 47 ασθενών<sup>24</sup> (Πίνακας 2).

### Άλλοι νέοι παράγοντες

Η CTP-11 (ιρινοτεκάνη) αναστέλλει την τοποϊσομεράση-I και έχει παρουσιάσει δραστηριότητα στον προχωρημένο καρκίνο στομάχου. Οι Kfhe και συνεργάτες<sup>25</sup> χορήγησαν 350 mg/m<sup>2</sup> CTP-11 σε 18 ασθενείς κάθε τρεις εβδομάδες και αναφέρουν πλήρη ανταπόκριση σε τρεις ασθενείς και μερική ανταπόκριση σε έναν ασθενή<sup>25</sup>.

### Πακλιταξέλη και φθοριοπυριμιδίνες

Η θεραπεία του καρκίνου του στομάχου με

5Fu ως μονοχημειοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες παρουσιάζει μικρή ανταπόκριση και επιβίωση.

Μια μελέτη εκπονήθηκε κατά την οποία ο συνδυασμός 5Fu και πακλιταξέλης χορηγήθηκε σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου. Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη ήταν ηλικίας από 18 έως 70 ετών με ιστολογικά διεγνωσμένο καρκίνο στομάχου, Performance Status 60-100% και προσδόκιμο επιβίωσης τουλάχιστον τρεις μήνες.

#### Συνδυασμός και δραστηριότητα

Η πακλιταξέλη χορηγήθηκε σε δόση 175mg/m<sup>2</sup> IV ημέρα 1 και η 5 φθοριουρακίλη χορηγήθηκε σε δόση 1500mg/m<sup>2</sup> IV ημέρα 2 μαζί με προενυδάτωση και μετενυδάτωση σε κύκλο 3 εβδομάδων<sup>26</sup>. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν για την κλινική εκτίμηση του συνδυασμού ήταν: KPS (Karnofsky Performance Status), απόκτηση βάρους, πόνος. Το κλινικό όφελος<sup>28</sup> ορίστηκε ως συνεχής βελτίωση (πάνω από τέσσερις εβδομάδες) μιας ή περισσότερων παραμέτρων. Δεκαεννιά ασθενείς παρουσίασαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις (65.5%). Από αυτούς: 7 (24.1%) CR, 2 (6.8%) SD, 7 (24.1%) PD.

#### Κλινικό όφελος και επιβίωση

Σε 15 ασθενείς (51.7%) παρουσιάστηκε βελτίωση σε τουλάχιστον μια παράμετρο. Σε 9 ασθενείς βελτιώθηκαν και οι τρεις παράμετροι. Σε 3 βελτιώθηκαν οι δύο παράμετροι, ενώ σε 3 βελτιώθηκε μόνο μια παράμετρος. Η μέση επιβίωση ήταν 12 μήνες. 20% επιβίωσαν για 30 μήνες. Αυτή η μελέτη προτείνει ότι ο συνδυασμός πακλιταξέλης και 5Fu είναι δραστηρικός και ασφαλής

**Πίνακας 2.** Ταξάνες στον καρκίνο του στομάχου

Κέντρο/ Ερευνητής	Φάρμακα-Δόσεις	Ανταποκρίσεις (%)	Ελεύθερο Νόσου Διάστημα	Επιβίωση
MD Anderson Cancer Centre σε ασθενείς με Ca οισοφάγου EORTC φάσης II, 37 ασθενείς με προχωρημένο Ca στομάχου	Paclitaxel: 250-280 mg/m <sup>2</sup>	16 (32%)		
Furue και συν. σε 59 ασθενείς με προχωρημένο Ca στομάχου	Docetaxel: 100mg/m <sup>2</sup> σε κύκλο 3 εβδομάδων.	8 PR, 11 SD	7 μήνες	
Roth και συν, Φάση III 47 ασθενείς με προχωρημένο Ca στομάχου	Docetaxel: 60 mg/m <sup>2</sup> ανά 3-4 εβδομάδες.	1 ασθενής CR, 13 ασθενείς PR.		
	Docetaxel: 85mg/m <sup>2</sup> + CDDP: 75mg/m <sup>2</sup> .	2 CRs, 22 PRs	7 μήνες	8.6 μήνες

για τη θεραπεία του καρκίνου του στομάχου<sup>27</sup> (Πίνακας 3).

Σε μελέτη φάσης II από τον EORTC (ομάδα των πρωιμων κλινικών μελετών) δοκιμάσαμε ένα νέο φάρμακο το S-1: το οποίο είναι ένα από του στόματος ανάλογο φθοριοποιημένης πυριμιδίνης στο οποίο συνυπάρχουν το προφάρμακο της 5-φθοριουρακίλης Τεγκαφούρ και δυο τροποποιητές της φθοριουρακίλης: η 5-χλωρο-2.4 διυδροξυπυριμιδίνη (gimeracil) και οξινοποιημένο Κάλιο (oteracil) σε αναλογία 1:0 και 4:1. Το φάρμακο χορηγήθηκε από το στόμα σε δόσεις 35mg/m<sup>2</sup> για 28 μέρες σε κύκλο 5 εβδομάδων. Οι ανταποκρίσεις ήταν 31.6% σε 19 αξιολογηθέντες ασθενείς με ιστολογικά ή κυτταρολογικά επιβεβαιωμένο προχωρημένο αδενοκαρκίνωμα στομάχου και η μέση διάρκεια ανταπόκρισης 223 μέρες<sup>29</sup>.

Σε άλλη μελέτη από την Ιαπωνία, 45 ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου που έλαβαν θεραπεία με TS-1 είχαν αντικειμενικές ανταποκρίσεις 32% (44% σε αυτούς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη χημειοθεραπεία και 16% σε αυτούς που το έπαιρναν ως δεύτερης γραμμής χημειοθεραπεία). Η μέση επιβίωση ήταν 13 μήνες με ετήσια και διετή επιβίωση στο 53% και 14% αντί-

στοιχα. Υπήρχε στο 13% των ασθενών ουδετεροπενία grade 3-4 και 5% των ασθενών αναφέρουν ανορεξία, ναυτία, εμετούς και διάρροια<sup>30</sup>.

Στην Κίνα δοκίμασαν το Atofloding (ATFu) ένα νεότερο παράγωγο της 5-φθοριουρακίλης έναντι του Ftorafur (FT-207) σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο στομάχου. Αναφέρουν ανταποκρίσεις στο 17.1% των ασθενών έναντι 7.5% στην ομάδα των (FT-207) σε αυτούς που έλαβαν (ATFu)<sup>31</sup>.

Σε εργαστηριακό επίπεδο δοκίμασαν την επίδραση του Nimesulide σε καρκινικές σειρές με αδενοκαρκίνωμα στομάχου (SGC7901). Βρέθηκε ότι το Nimesulide αναστέλλει την κυκλοοξυγόναση -2 (Cox-2) και επιδρά στην αναστολή του πολλαπλασιασμού της καρκινικής σειράς SGC7901 από αδενοκαρκίνωμα στομάχου, ελαττώνοντας το PGE2 και επιτείνοντας την απόπτωση. Ίσως η συγκριτική αναστολή του Cox-2 να είναι ένας νέος δρόμος πρόληψης και χημειοθεραπείας στο γαστρικό καρκίνο<sup>32</sup>.

Τέλος, οι De Gramont και συνεργάτες από το νοσοκομείο Saint-Antoine χορήγησαν remetrexed (μια καινούργια γενεά antifolate -αντιμεταβολιτών) σε ασθενείς με καρκίνο στομάχου και αναφέρουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>33</sup> (Πίνακας 4).

**Πίνακας 3.** Ταξάνες-ιρινοτεκάνη στον καρκίνο του στομάχου

Κέντρο/ Ερευνητής	Φάρμακα-Δόσεις	Ανταποκρίσεις (%)	Διάμεση Επιβίωση
Murad και συνεργάτες	Paclitaxel: 175mg/m <sup>2</sup> d1 + 5-Fu: 1500mg/m <sup>2</sup> d2.	7 CRs (24%) 2 SD (6.8%)	12 μήνες 30 μήνες (20%) ασθενείς
Kohne και συν.	Ιρινοτεκάνη 350 mg/m <sup>2</sup> ανά 3 εβδ	3 CRs 1 PR	
Murad και συν	Πακλιταξέλη: 175mg/m <sup>2</sup> d1 + 5 Fu 1500mg/m <sup>2</sup> d2	19 RR (65%) 7 CRs (24%)	12 μήνες 30 μήνες (20% ασθενών)

**Πίνακας 4.** Νεώτερα φάρμακα στον καρκίνο του στομάχου

Κέντρο/ Ερευνητής	Φάρμακα-Δόσεις	Ανταποκρίσεις (%)	Ελεύθερο Νόσου Διάστημα	Συνολική Επιβίωση
EORTC, Φάση II, 19 ασθενείς με προχωρημένο Ca στομάχου	S-1	31.6%	223 ημέρες	
Ιαπωνία, 45 ασθενείς με προχωρημένο Ca στομάχου – Morigaki και συνεργάτες	S-1	32% (44% - 1 <sup>ης</sup> γραμμής) (16% - 2 <sup>ης</sup> γραμμής XM)	Ουδετεροπενία (grade 3-4: 13% ασθενών)	13 μήνες Ετήσια: 53% Διετής: 14%
Κίνα, προχωρημένο Ca στομάχου	Atofloding (ATFu) Ftorafur (FT – 207)	17.1% 7.5%		
Saint-Antoine, De Gramont και συνεργάτες	Pemetrexed			10

## Συμπεράσματα

Οι παραλλαγές του συνδυασμού FAMTX βελτιώνουν ελάχιστα την επιβίωση όπως προκύπτει από τις μελέτες φάσης III. Οι συνδυασμοί cisplatin ECF και PELF είναι δραστικοί αλλά παρουσιάζουν σημαντική τοξικότητα. Πρόσφατα οι ταξάνες και άλλοι νέοι παράγοντες (CTP-11, S-1) παρουσιάζουν σημαντική δραστηριότητα στον καρκίνο του στομάχου. Ο συνδυασμός 5Fu-πακλιταξέλης ο οποίος οδήγησε σε 30 μήνες επιβίωση στο 20% των ασθενών, χρήζει περαιτέρω εκτίμησης.

## Μελλοντικές Προοπτικές

Τα νεώτερα φάρμακα (S-1, αναστολείς των Cox-2 και remetrexed) χρήζουν περαιτέρω διερεύνησης σε μελέτες φάσεις III μόνα τους ή σε συνδυασμούς μεταξύ τους ή με τους κλασσικούς συνδυασμούς (FAMTX, ECF, PELF, ταξάνες κλπ) προκειμένου να διαπιστωθεί εάν προσφέρουν όφελος στην επιβίωση ή/και στην ποιότητα ζωής των ασθενών με προχωρημένο καρκίνο στομάχου.

## ABSTRACT

### G.F. SAMELIS, V.P. KITSOU, A. AREOVIMATA: **Current aspects in Gastric Cancer Treatment**

Worldwide, gastric cancer is the second leading cause of cancer-related deaths after lung cancer. Dietary factors (red meat consumption, low vitamin and fat intake), Helicobacter Pylori infection, atrophic gastritis, pernicious anemia, blood group A, low economic status are some of the etiologic factors. Monochemotherapy (5-Fu, doxorubicin) presented poor and short response rates. Combination chemotherapy (EAP, FAMTX, ELF, ECF and PELF) demonstrated similar response rates up to 50% without any survival difference. FAMTX presents better response rates and overall survival than FAM. The FAMTX combination is less toxic than EAP. ECF presents better response rate and median survival than FAMTX. Paclitaxel as monotherapy presents responses up to 32%. The combination with 5-Fu demonstrates responses up to 65% and improves patient's quality of life. Docetaxel either as monotherapy or in combination with cis-platinum is effective and demonstrated a median survival of 8.6 months. Camptothecin (a topoisomerase-I inhibitor) demonstrates encouraging results at the doses of 350mg/m<sup>2</sup> in a 3-week cycle. New drugs such as S-1 (a fluorised pyridine analogue) were administered per os in a dose of 35mg/m<sup>2</sup> for 28 days and for a 5-week cycle presented response rates up to 32%. A similar trial in Japan reports objective response rates up to 44% as first-line therapy and 16% as second-line therapy. Median survival was 13months, one year or two year survival was 53% and 14% respectively. Atofluding (ATFu) (a new 5-Fu derivative) was administered in patients with advanced gastric cancer with response rates up to 17%. Nimesulide inhibits cyclooxygenase-2 (Cox-2) and the proliferation of SGC7901 cancer cell-line (gastric adenocarcinoma). It reduces PGE<sub>2</sub> and enhances apoptosis of SGC7901 cells. Pemetrexed (a new generation antifolate antimetabolite) demonstrates encouraging results. We need further phase III studies with the new compounds (S-1 Atofluding, Nimesulide, pemetrexed) alone or in combination versus the classic combination (FAMTX, ECF, PELF, Taxanes etc) in order to establish the real benefit that these new products may offer in patients with advanced gastric cancer. **Key words:** gastric cancer, new drugs. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):36-43, 2005.**

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Cady B, et al. Gastric adenocarcinoma: a disease in transition. *Arch Surg* 1989; 124: 303.
2. Parsonnet J, et al. *Helicobacter pylori* infection in intestinal and diffuse type carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 640.
3. Kelsen D. Chemotherapy of gastric cancer: a review. *Isr J Med Sci*. 1988; 24: 557-561.
4. Macdonald JS, Schein PS, Woolley PV, et al. 5-Fluorouracil, doxorubicin and mitomycin (FAM) combination chemotherapy for advanced gastric cancer. *Ann Intern Med*. 1980; 93: 533-536.
5. Cullinan SA, Moertel CG, Fleming TR, et al. A

- comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma: flurouracil vs flurouracil and doxorubicin vs flurouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA*. 1985; 253: 2061-2067.
6. Katz A. C8ncer gastrico. In: Murad AM, Katz A, eds. *Oncologia. Bases Clinicas do Tratamento*. Rio de Janeiro, Brazil: Guanabara Koogan; 1996: 163-167.
  7. Cascinu S, Labianca R, Alessandrini P, et al. Intensive weekly chemotherapy for advanced gastric cancer using flurouracil, cisplatin, epi-doxorubicin, 6S-leucovorin, glutathione, and filgrastim: a report from the Italian Group for the Study of Digestive Tract Cancer. *J Clin Oncol*. 1997; 15: 3313-3319.
  8. Murad AM, Santiago FF, Petroianu A, et al. Modified therapy with 5-flurouracil, doxorubicin and methotrexate in advanced gastric cancer. *Cancer*. 1993; 72: 37-41.
  9. Murad AM. Uso do esquema EFAMTX: etoposide, 5-flurouracil, adriamicina, metotrexate e leucovorin no tratamento do cancer gastrico avançado. *Rev Med Minas Gerais*. 1993; 3 (suppl 2): 32.
  10. Pyrhonen S, Kuitunen T, Kouri M. A randomized, phase III trial comparing flurouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) with best supportive care in non-resectable gastric cancer. *Ann Oncol*. 1992; 3 (suppl 5): 12, Abstract.
  11. Wils JA, Klein HO, Wagener DJ, et al. Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin: a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer. A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol*. 1991; 9: 827-831.
  12. Kelsen D, Atiq O, Saltz L, et al. FAMTX (fluorouracil, methotrexate, adriamycin) is as effective and less toxic than EAP (etoposide, adriamycin, cisplatin): a random assignment trial in gastric cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1991; 10: 137. Abstract.
  13. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, et al. A randomized trial comparing ECF with FAMTX in advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol*. 1996; 7 (suppl): 50.
  14. Wilke H, Wils J, Rougier P, et al. Preliminary analysis of a randomized phase III trial of FAMTX versus ELF versus cisplatin/FU in advanced gastric cancer (gastric cancer): a trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group and the AIO (Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1995; 14: 206. Abstract.
  15. Kingston DG, Samaranayake G, Ivey CA. The chemistry of Taxol, a clinically useful anticancer agent. *J Nat Prod*. 1990; 53: 1-12.
  16. McGuire WP, Rowinsky EK, Rosenshein NB, et al. Taxol: a unique antineoplastic agent with significant activity in advanced ovarian epithelial neoplasms. *Ann Intern Med*. 1989; 111: 273-279.
  17. Thigpen J, Blessing J, Ball H. Phase II trial of Taxol as a second-line therapy for ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1990; 9: A604. Abstract.
  18. Einzig A, Wiernik PH, Lipsitz S, et al. Phase II trial of taxol in patients with adenocarcinoma of upper gastrointestinal tract (UGIT): the Eastern Cooperative Oncology Group ECOG results. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1993; 12: A566. Abstract.
  19. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, et al. Activity of Taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Insts*. 1994; 86: 1086-1091.
  20. Ajani JA, Fairweather J, Dumas P, et al. A phase II study of Taxol in patients with advanced untreated gastric carcinoma. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1997; 16: A933. Abstract.
  21. Tamura F, Ohtsu A, Boku N, et al. Three-hour infusion of paclitaxel for advanced gastric cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1997; 16: A1091. Abstract.
  22. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, et al. Docetaxel (Taxotere) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*. 1994; 70: 380-383.
  23. Furue H, Taguchi T. A late phase II study of RP56976 (docetaxel) in advanced or recurrent gastric cancer. *Ann Oncol*. 1998 (suppl 4); 9: 49. Abstract.
  24. Roth AD, Maibach R, Martinelli N, et al. Taxotere-cisplatin in advanced gastric carcinoma (Agastric cancer): an active drug combination. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1998; 17: 283. Abstract.
  25. Kohne CH, Thusspatience P, Catane R, et al. A phase II trial of CPT-11 in patients (pts) with advanced gastric carcinoma (Agastric cancer). *Ann Oncol*. 1998; 9 (suppl 4): 46.
  26. Murad AM, Tinoco LA, Guimares RC, et al. Paclitaxel (T) plus fluorouracil (5-FU): a novel and very active regimen for advanced gastric cancer (Agastric cancer). A phase II trial. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1997; 16: A1063. Abstract.
  27. Murad AM. Phase II trial of combination of pacli-

- taxel and 5-flourouracil in the treatment of advanced gastric cancer. *South Am J Cancer*. 1998; 2: 35-43.
28. Andersen JS, Burris HA, Casper E, et al. Development of a new system for assessing clinical benefit for patients with advanced pancreatic cancer. *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol*. 1994; 13: A1600. Abstract.
29. Chollet P, Schoffski P, Weigang-Kohler K, et al. Phase II trial with S-1 in chemotherapy-naove patients with gastric cancer. A trial performed by the EORTC Early Clinical Studies Group (ECSG). *Eur J Cancer*. 2003 Jun; 39 (9): 1264-70.
30. Moriwaki T, Hyodo I, Nishima T, et al. Clinical study of TS-1 therapy for inoperable and recurrent gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2003 Apr; 30 (4): 483-94.
31. Li Q, Feng FY, Han J, et al. Phase III clinical study of a new anticancer drug atofluting. *Ai Zheng*. 2002 Dec; 21 (12): 1350-3.
32. Li JY, Yu JP, Luo HS, et al. Influence of selective cyclooxygenase-2-inhibitor on proliferation of human gastric cancer cells. *Ai Zheng*. 2002 Jun; 21 (6): 625-9.
33. de Gramont A, Kindler HL. Pemetrexed in patients with gastrointestinal carcinoma. *Semin Oncol*. 2002 Apr; 29 (2 Suppl 5): 42-9.

# The proteasome

*Samuel Murray*

The proteasome is an adenosine 5'-triphosphate-dependent multicatalytic proteinase complex and member of the ubiquitin-proteasome pathway (UPP) that identifies and degrades eukaryotic proteins labeled for destruction by the ubiquitin system<sup>1</sup>.

A timely and orderly degradation of cellular proteins by the UPP is essential for cellular control of signal transduction, stress responses, cell cycling, transcriptional regulation and micro-environmental responses being intimately involved in regulation of antigen presentation<sup>2</sup>. The pathway also controls key functions, such as regulation of NF-κB (nuclear factor-kappa B) activation via degradation of ubiquitinated I-κB (the inhibitor of NF-κB), and the timely degradation of cyclins, cyclin-dependent kinases and cyclin-dependent kinase inhibitors during mitosis, important events in the regulation of cellular growth, proliferation and differentiation.

## Function

The precise control of protein turnover is essential for all cellular functions. Most protein degradation occurs through the UPP that consists of the ubiquitin-conjugating system and the proteasome. The first of many steps in the UPP is the addition of polyubiquitinated tails to proteins destined for destruction. Different F-box proteins that can act as substrate recognition factors direct substrate specificity. Substrates are recognized and bound by the F-box protein subunits only when they are phosphorylated at specific sites. In the

case of p27, human Skp1 and the F-box protein Skp2 join with Cullin-1 to form a protein ubiquitin-ligase complex that targets p27 for ubiquitin mediated proteolysis in a phosphorylation dependent manner<sup>3</sup>.

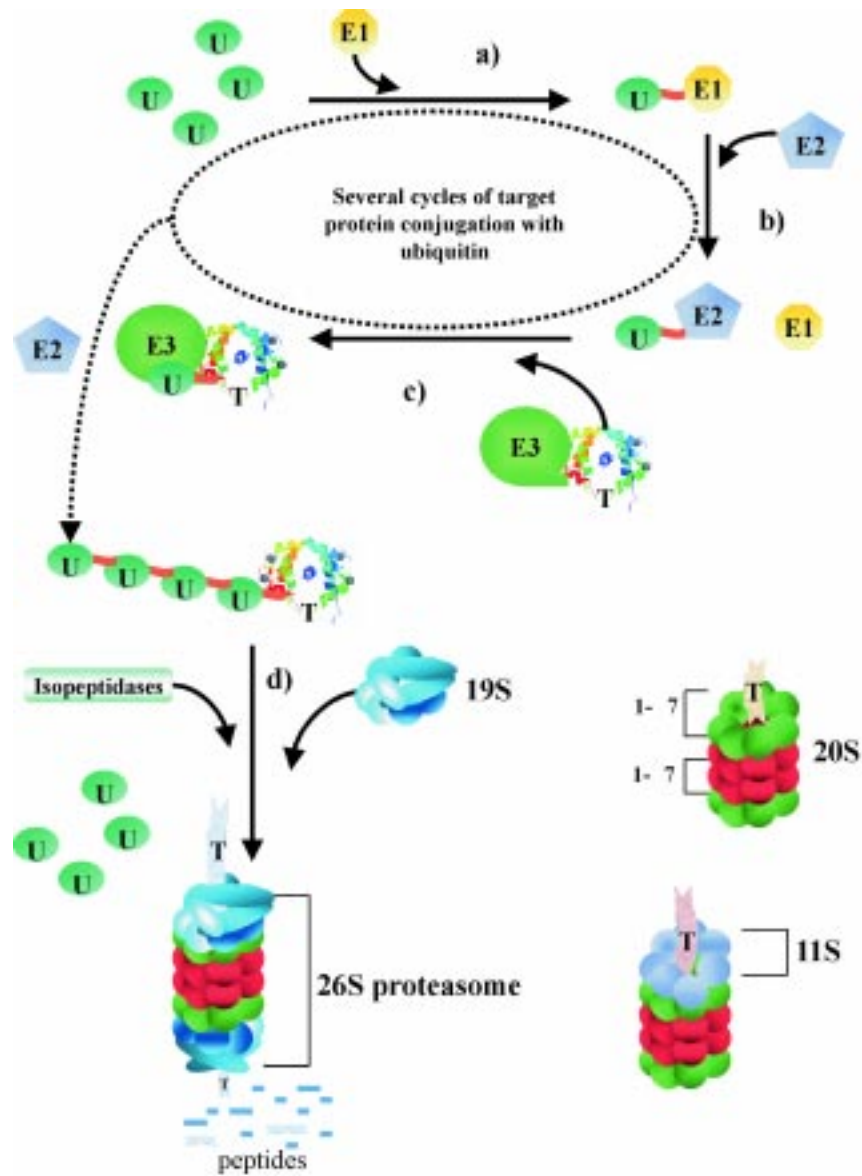
Ubiquitin is a highly conserved 76-amino acid protein that can be covalently conjugated to lysine residues on a wide number of proteins. In the UPP, ubiquitin can form multi-ubiquitin chains, in which the first ubiquitin is attached via a covalent isopentane linkage to a lysine of the target protein and the subsequent ubiquitin molecules are conjugated to lysine 48 of the preceding ubiquitin molecule. Such lysine-48-linked multi-ubiquitin molecule chains of 4 or more ubiquitin molecules can target proteins for degradation. Proteins may also be mono-ubiquitinated, have di-ubiquitinated or multi-ubiquitinated chains that are linked through lysine-63 of the ubiquitin molecule. However, rather than targeting proteins for degradation, such modifications serve to regulate protein trafficking and function<sup>4</sup>. Similarly endocytosis and lysosomal protein targeting for degradation are regulated by mono- or lysine-63-linked ubiquitination<sup>5</sup>.

Three enzyme classes are involved in ubiquitination, the ubiquitin-activating enzymes (E1), ubiquitin-conjugating enzymes (E2) and ubiquitin ligases (E3)<sup>2</sup>. E2 and E3 are responsible for transferring activated ubiquitin proteins from E1 to the targeted protein. E3 confers specificity to the ubiquitination by directing the conjugation of ubiquitin to one or more lysine groups on the target (Figure 1).

Identification of ubiquitinated proteins by the proteasome complex constitutes the penultimate step in protein degradation. Here the proteasome complex attaches to select proteins and degrades

---

Director Department of Molecular Biology and Genetics, Metropolitan Hospital, Faliron.  
[smurray@metropolitan-hospital.gr](mailto:smurray@metropolitan-hospital.gr)



**Figure 1.** The ubiquitin-proteasome pathway. The majority of proteins destined for degradation through the UPP are ubiquitinated. This occurs in several stages: a) In an ATP dependent reaction E1 Ubiquitin-activating enzyme forms an activated complex with Ubiquitin and b) transfers it to the Ubiquitin-conjugating protein E2. c) The E2 ubiquitin-conjugating protein then transfers ubiquitin to the E3 ubiquitin-ligase protein (effectively a chaperone) that is already in complex with the target protein. E3 is not necessary for all proteins. Following several cycles of ubiquitination, d) polyubiquitinated proteins are recognized by the 19S proteasomal cap protein complexes via their ubiquitins, these are then are cleaved off by isopeptidases and recycled. e) In an ATP dependent the protein is then unwound and fed into the 20S catalytic core where it is exposed to a series of proteolytic enzymes. There are different forms of the proteasome (20S, 26S, and the 11S-20S complex), at the core of each is the 20S catalytic domain composed of 4 stacked rings. Each of the two outer rings contains seven non-identical  $\alpha$ -subunits that are considered to be structural and two inner rings of seven non-identical  $\beta$ -subunits that carry out the 5 catalytic activities of the core. f) The 20S core as an individual unit can degrade short-lived regulatory proteins, unfolded proteins and damaged proteins. When combined with either the 11S or 19S regulatory complexes the proteolytic role of the proteasome is modified. In the 26S format it plays a critical role in ubiquitin mediated and ubiquitin independent proteolysis. Note that some proteins undergo proteasomal degradation without prior ubiquitination.

the targeted protein within a central catalytic core. More recent studies have also identified a number of proteins that are subject to such degradation without prior ubiquitination.

De-ubiquitination, the process counteracting ubiquitination acts as a counterbalance to direct protein degradation, as protein ubiquitination is not only used for identifying proteins destined for destruction. At least 4 different families of such enzymes have been identified including ubiquitin-processing proteases (UBP), ubiquitin carboxyl-terminal hydrolases (UCH), the JAMM group of hydrolases and the ovarian tumor domain (UTO) family of cysteine proteases<sup>6</sup>. In addition to their role in the removal of ubiquitin from proteins they have been implicated in processes including cell growth, differentiation, oncogenesis, development and chromosomal structural integrity [86picrendere] It is now evident that a number of proteins regulating homeostasis are controlled not only by phosphorylation/ dephosphorylation but also by ubiquitination and de-ubiquitination.

### Structure

The proteasome is an extremely large protein complex of between 1500-2000kd consisting of a core 20S multi-subunit catalytic complex that constitutes approximately 700kd and two 19S regulatory complexes positioning at opposite ends<sup>7</sup>.

The core (20S) complex forms a relatively tight cylindrical structure consisting of 2 outer and 2 inner rings stacked one on top of the other. The outer rings consist of 7 alpha-subunits (?1-?7) and the inner rings contain 7 beta-subunits (?1-?7). Although the cylinder is tightly packed it remains relatively flexible. The inner core located within the 20S proteasome segment generates a catalytic core consisting of chymotryptic, tryptic and peptidylglutamyl-like proteolytic activities. This central unit is involved in the turnover of some proteins itself but also forms the active proteolytic core of up to three other complexes (Figure 1). When the 19S regulatory complex caps each end of the 20S subunit, the 20S complex forms the core of the 26S proteasome. This is the major extra-lysosomal mediator of protein degradation accounting for approximately 80% of all intracellular protein degradation<sup>7,8</sup>.

The 19S regulatory segments recognize ubiquitin-tagged proteins, remove the ubiquitin tags and allow for protein unfolding in an ATP dependent chaperone-like manner. In doing so they feed

the protein into the inner 20S catalytic core<sup>9</sup>. Proteins enter the core through a very narrow, 1.3nm, aperture and are hydrolyzed by a total of 6 active proteolytic sites located on the ?-subunits (two each on ?1, ?2 and ?5) into small polypeptides ranging in size from 3-22 amino acids in length<sup>10</sup>; these are later converted to single amino acids by prolific oligopeptidases.

### Clinical applications

Considering the ubiquitous nature of ubiquitination, virtually all proteins including tumor suppressors, transcription factors and cell cycle regulatory proteins are degraded by the UPP it is not surprising that dysregulation of this pathway in cancer may contribute to tumor progression, drug resistance and altered immune surveillance. Proteasome inhibition results in cellular apoptosis directly and indirectly by many mechanisms including inhibition of the NF- $\kappa$ B pathway, increased activity of proteins such as p53 and the cyclin dependent kinase inhibitors p21 and p27 triggering cell cycle arrest at G<sub>1</sub>-S and G<sub>2</sub>-M phases<sup>11</sup>. In vivo and in vitro studies have indicated that malignant, transformed and proliferating cells are more susceptible to such inhibition than normal cells<sup>12</sup>.

A string of molecules targeting the proteasome have been generated over the past 15 years or so, with Bortezomib (N-pyrazine carbonyl-L-phenylalanine-L-leucine boronic acid) being the first FDA-approved proteasome pathway inhibitor to enter clinical utilization with favorable reports from initial clinical studies in the treatment of multiple myeloma. It has been found especially effective in relapsed and/or refractory multiple myeloma<sup>13</sup> and relapsed/ refractory indolent mantle-cell lymphoma<sup>14</sup>.

Bortezomib inhibits the 20S proteasome complex by blocking enzymatic activity in a reversible manner. It does not appear to enter the brain, spinal cord, testes or eye<sup>5</sup>. The most common side effects include gastrointestinal, cytopenia (primarily leukopenia and thrombocytopenia), fever, fatigue and peripheral neuropathy<sup>13</sup>. There are however, many other molecules in clinical practice (routine and/ or experimental) that also function by interference with the functioning of the UPP and specifically the proteasome (Table 1)<sup>15</sup>.

One pathway of recent interest in oncology is that of the EGFR pathway and other Heregulin member pathways. On this note it is of interest

**Table 1.** Chemotherapeutics that influence ubiquitin-proteasome activity.

<i>Drug</i>	<i>Mechanism of Action</i>
Aclarubicin	Inhibits the chymotrypsin-like proteolytic activity
All-trans retinoic acid	Possibly increases PML fusion protein degradation
Arsenic trioxide	Inhibits ubiquitination and degradation of I $\kappa$ B via I $\kappa$ B kinase
Camptothecin	Accelerates Topoisomerase I degradation
Geldanamycin	Inhibits HSP90 ATPase, enhances degradation of various proteins
Vinblastine, Vincristine	Inhibit the hydrolyzing activity of the proteasome

that one specific E3 protein, Cbl not only acts as an E3 but also as an adapter protein, and has been shown to be involved in ubiquitination of EGFR<sup>16</sup>. Degradation of EGFR requires intrinsic tyrosine kinase activity by the EGFR molecule itself, interaction of Cbl proteins with phosphorylated tyrosines in the carboxy-terminal of EGFR and the E3 properties of Cbl<sup>17</sup>. Interestingly, point mutations in the Cbl-binding site have been found in children with secondary myelodysplasia and acute myeloid leukemia<sup>18</sup>, demonstrating that Cbl may act as an oncogene.

Of all the receptors in the heregulin family only EGFR undergoes ligand-induced down regulation, furthermore HER-2 can only be activated via dimerisation with one of the other members, as it has no known ligand. With respect to EGFR and HER-2, heterodimerization of EGFR with HER-2 prevents binding of Cbl via masking of the Cbl binding sites thus inhibiting the down regulation of EGFR, and this accounts for the increased signaling observed with EGFR/HER-2 dimers<sup>20</sup>. Interestingly in breast cancer the amplification of HER-2 would be predicted to increase the fraction of EGFR in heterodimers upon activation, lead to decreased degradation of activated EGFR and increase the potency of the signal upon ligand binding. Therefore, in HER-2 over expressing breast and ovarian cells exposed to Trastuzumab, a marked down regulator of HER-2 would result in decreasing the signal related to AKT. It has recently been shown that such down regulation does in fact involve recruitment of Cbl and ubiquitination of HER-2. Therefore, targeting of the proteasome complex simultaneously with tyrosine kinase blockade could be considered as a valid approach for the treatment of breast cancer.

With the plethora of data linking the existence of mutations within the kinase domain of the EGFR and response to tyrosine kinase inhibition<sup>21,22</sup>, it may be interesting to note that there is evidence to indicate that a ligand-independent mechanism of receptor degradation may be induced by TK

inhibition. Studies showing that geldanamycin enhances ubiquitination of kinase-knock-out EGFR have been followed by reports that irreversible TK inhibitors lead to enhanced endocytosis, ubiquitination and proteasomal degradation of HER-2<sup>23</sup>. It appears that EGFR is down regulated more than HER-2, ErbB-3 or -4 in response to ligand activation and that HER-2 is more sensitive than EGFR to down regulation induced by TK inhibition<sup>24</sup>. This data strengthens a multi-targeted approach that includes proteasome inhibition in tumors that are tyrosine kinase dependent.

It is obvious that a more thorough understanding of the UPP system with respect to many of the known targets in oncology will assist in the further development of additional agents that will target other members of this complex pathway and provide further modes of therapy.

## REFERENCES

1. Ciechanover A. The ubiquitin-proteasome proteolytic pathway. *Cell* 1994; 79: 13-21.
2. Hershko A, Ciechanover A. The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 425-479.
3. Carrano AC, Eytan E, Hershko A, Pagano M. SKP2 is required for ubiquitin-mediated degradation of the CDK inhibitor p27. *Nat Cell Biol* 1999; 1: 193-199.
4. Weissman AM. Themes and variations on ubiquitylation. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 169-178.
5. Waterman H, Yarden Y. Molecular mechanisms underlying endocytosis and sorting of ErbB receptor tyrosine kinases. *FEBS Lett* 2001; 490: 142-152.
6. Shackelford J, Pagano JS. Tumor viruses and cell signaling pathways: deubiquitination versus ubiquitination. *Mol Cell Biol* 2004; 24: 5089-5093.
7. Coux O, Tanaka K, Goldberg AL. Structure and functions of the 20S and 26S proteasomes. *Annu Rev Biochem* 1996; 65: 801-847.
8. DeMartino GN, Slaughter CA. The proteasome, a novel protease regulated by multiple mecha-

- nisms. *J Biol Chem* 1999; 274: 22123-22126.
9. Braun BC, Glickman M, Kraft R, et al. The base of the proteasome regulatory particle exhibits chaperone-like activity. *Nature Cell Biol* 1999; 1: 221-226.
  10. Kloetzel PM. Antigen processing by the proteasome. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 179-187.
  11. Almond JB, Cohen GM. The proteasome: A novel target for cancer chemotherapy. *Leukemia* 2002; 16: 433-443.
  12. An B, Goldfarb RH, Siman R, et al. Novel dipeptidyl proteasome inhibitors overcome Bcl-2 protective function and selectively accumulate the cyclin-dependent kinase inhibitor p27 and induce apoptosis in transformed, but not normal, human fibroblasts. *Cell Death Diff* 1998; 5: 1062-1075.
  13. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, et al. A phase 2 study of bortezomib in relapsed, refractory myeloma. *N Eng J Med* 2003; 348: 2609-2617.
  14. O'Connor OA, Wright J, Moskowitz C, et al. Phase II clinical experience with the proteasome inhibitor bortezomib (formerly PS-341) in patients with indolent lymphomas. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 386A
  15. Orlowowski RZ, Dees EC. The role of the ubiquitination-proteasome pathway in breast cancer. Applying drugs that affect the ubiquitin-proteasome pathway to the therapy of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 1-7.
  16. Thein CB, Langdon WY. Cbl: many adaptations to regulate protein tyrosine kinases. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 294-307.
  17. Levkowitz G, Waterman H, Ettenberg SA, et al. Ubiquitin ligase activity and tyrosine phosphorylation underlie suppression of growth factor signaling by c-Cbl/Sli-1. *Mol Cell* 1999; 4: 1029-1040.
  18. Baker A, Cachia P, Ridge S, et al. FMS mutations in patients following cytotoxic therapy for lymphoma. *Leuk Res* 1995; 19: 309-318.
  19. Baulida J, Kraus MH, Alimandi M, Di Fiore PP, Carpenter G. All ErbB receptors other than the epidermal growth factor receptor are endocytosis impaired. *J Biol Chem* 1996; 271: 5251-5257.
  20. Lipkowitz S. The role of the ubiquitination-proteasome pathway in breast cancer. Ubiquitin mediated degradation of growth factor receptors in the pathogenesis and treatment of cancer. *Breast Cancer Res* 2003; 5: 8-15.
  21. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. *N Eng J Med* 2004; 350: 2129-2139.
  22. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib response. *Science* 2004; 304: 1497-1500.
  23. Citri A, Alroy I, Lavi S, et al. Drug-induced ubiquitination and degradation of ErbB receptor tyrosine kinases: implications for cancer therapy. *EMBO J* 2002; 21: 2407-2417.
  24. Xu W, Mimnaugh E, Rosser MF, et al. Sensitivity of mature Erbb2 to geldanamycin is conferred by its kinase domain and is mediated by the chaperone protein Hsp90. *J Biol Chem* 2001; 276: 3702-3708.

## Ξαφνική πρωινή παράσταση



Καθημερινές στιγμές, στιγμές αδιάφορες ή φορτισμένες με θετικό ή αρνητικό συναίσθημα, συνθέτουν τις πράξεις στο θέατρο της προσωπικής μας παράστασης όπου φαινομενικά είμαστε, ή τουλάχιστον

είμαστε, έτσι νιώθουμε, πρωταγωνιστές. Έχουμε συνηθίσει να δίνουμε αυτή την παράσταση αδιάλειπτα, σε καθημερινή βάση. Υπάρχουν μονόπρακτα αλλά και σκηνές με συμπρωταγωνιστές.

Έρχεται όμως κάποτε μια είδηση να ανατρέψει τα πάντα στο καθημερινό σκηνικό. Στο “άκουσμα” της λέξης καρκίνος η ροή της παράστασης παγώνει και η αίσθηση της ύπαρξής μας ως το κέντρο ενός κόσμου καταρρέει σε χρόνο μηδέν. Η αυλαία ανοίγει όμως αυτόματα και πάλι για μια μοναδική «πρωινή» παράσταση αυτή τη φορά, όπου θα συμμετέχουμε σε ρόλο ηθοποιού και θεατή μαζί. Η λέξη “καρκίνος” μπορεί να αφορά εμάς τους ίδιους ή κάποιο πολύ κοντινό μας πρόσωπο. Στην πρώτη περίπτωση τα συναισθήματα κι ο πόνος αγγίζουν το απόλυτο. Η ζωή, ως έννοια, παίρνει μια τραγικά ειρωνική διάσταση. Το αύριο γίνεται αβέβαιο και το σήμερα αποκτά γιγαντιαίες διαστάσεις γιατί ξαφνικά θα πρέπει να χωρέσει τα πάντα. Η υποκριτική ενδύεται την αμηχανία σε κάθε μας κίνηση.

Σε αυτή την θέση βρίσκονται ξαφνικά γονείς που πρέπει να εξασφαλίσουν το μέλλον των παιδιών τους, παππούδες που ελπίζουν να προλάβουν τις χαρές των εγγονών τους αλλά και νέοι ή παιδιά που δεν πρόλαβαν να ζήσουν και δεν θέλουν να δουν την αυλαία να πέφτει τόσο γρήγορα. Πώς να πεις σε ένα νέο ότι πάσχει από καρκίνο, όταν αυτή η λέξη έχει δυστυχώς επικρατήσει να θεωρείται για τους πολλούς συνώνυμη με καταδίκη σε θάνατο; Πώς να τον πείσεις να

παλέψει “στα μαρμαρένια αλώνια” τη στιγμή που βρίσκεται σε οργασμό ονείρων, που κάνει σχέδια για να τελειώσει το πανεπιστήμιο, να ερωτευτεί, να δημιουργήσει; Πώς να τον βάλεις στη διαδικασία να φιλτράρει τα όνειρα του; Πόσο σκληρός μπορείς να γίνεις με την αθώα ψυχή ενός νέου, ενός παιδιού; Ο βιασμός της ψυχής του από την ανακοίνωση και μόνο της διαγνωστικής λέξης καρκίνος θα διαδεχθεί από το σωματικό βιασμό μιας σκληρής θεραπείας με την ελπίδα ότι μπορεί να είναι σωτήρια. Και μόνο αυτή η ελπίδα την κάνει υποφερτή.

Το σκηνικό αλλάζει. Μπαίνει ο χώρος του νοσοκομείου, όπου οι παραστάσεις θα είναι καθοριστικές για τη συνέχεια του έργου. Η θεραπεία ξεκινά. Η πρώτη είναι υποφερτή και κάνει να φαίνονται ανόητα τα όσα είχε ακούσει. Αν είναι μόνο τόσο επώδυνο θα το αντέξει. Έρχεται η επόμενη θεραπεία και μετά η επόμενη. Τα μαλλιά πέφτουν. Αν είναι αγόρι, θα το δει ως νέο στυλ και μπορεί να αστείευεται με αυτό. Αν είναι κορίτσι τα πράγματα είναι πιο δύσκολα. Παράλληλα ξεκινάνε οι ναυτίες, οι ζαλάδες, οι εμετοί. Σαν να βρίσκεται σε ένα καράβι σε θαλασσοταραχή τον έχει πιάσει απίστευτη ναυτία. Θα φτάσει επιτέλους ποτέ στο λιμάνι; Ευτυχώς βοηθητικά φάρμακα έρχονται να στηρίξουν την κλονισμένη αξιοπρέπεια. Στο σπίτι παρόμοια αίσθηση. Το συρτάρι ενός εργένη που πριν μπορεί να έβρισκες μόνο προφυλακτικά ή καλλυντικά κι ένα ημερολόγιο με κλειδαριά στο δωμάτιο μιας νεαρής φοιτήτριας γίνεται αποθηκευτικός χώρος φαρμάκων. Όμως κι αυτό όσο πιστεύει ότι είναι μόνο μια αιφνίδια προσωρινή παράσταση, το αντέχει.

Οι θεραπείες κάποτε τελειώνουν. Κι ακολουθούν οι τακτικές επισκέψεις στον γιατρό. Δέκα λεπτά συνομιλία με το γιατρό παίρνουν απίστευτες διαστάσεις αναφορικά με το χρονικό διάστημα που θα ακολουθήσει μέχρι την επόμενη επίσκεψη. Κάθε λέξη, κάθε μορφασμός του γιατρού

μεταφράζεται με χιλιάδες διαφορετικούς τρόπους με το που θα γυρίσει στο σπίτι. Έτσι κι αλλιώς του είναι πολύ δύσκολο να καταλάβει τι του συμβαίνει, τι κάνουν στο σώμα του. Και ο γιατρός, στον οποίο επιτρέπει να παρέμβει σε αυτό, έχει πια τον πιο ουσιαστικό ρόλο στη ζωή του. Θέλει να πιστεύει ότι είναι ο καλύτερος, ότι κανένας άλλος δεν μπορεί να τον βοηθήσει περισσότερο. Η επίσκεψη σε αυτόν παίρνει διαστάσεις ιερής τελετουργίας. Περιμένει να μεταλάβει ζωή από τον θεραπευτή γιατρό, θέλει να τον βλέπει σα θαυματοποιό, ειδικά όταν διαισθάνεται ότι το τέλος είναι κοντά. Κι εκείνος πρέπει να αντέχει να στηρίζει την λιγοστή ελπίδα...

Σε αυτή την ιδιάζουσα πρωινή τελευταία παράσταση το λιγότερο που δικαιούνται οι πρωταγωνιστές είναι ο σεβασμός στο χρόνο τους. Όμως πολλοί οι ασθενείς και λίγοι οι γιατροί και οι νοσηλευτές στο θέμα του καρκίνου. Όλα όσα γίνονται στηρίζονται κυρίως σε ατομικές υπεράνθρωπες προσπάθειες ευσυνείδητων φροντιστών της υγείας των ογκολογικών ασθενών που μένουν και αυτοί σε μεγάλο βαθμό αστήρικτοι από τις δομές της συντεταγμένης κοινωνίας των υγιών πολιτών.

Στην διάρκεια της παράστασης το κοινό δεν επιτρέπεται να διαχέει συγκίνηση και συναίσθημα. Παρ' όλα αυτά το κοινό ποτέ δεν ελέγχεται. Εκδηλώνει τον οίκτο του. Το πιο απάνθρωπο από τα ανθρώπινα συναισθήματα!

Ο πρωταγωνιστής, αν καταφέρει να νικήσει, γίνεται ήρωας. Παρά όλα αυτά το άγχος για το αύριο μεγαλώνει όλο και περισσότερο. Δεν ξέρει πόσο μακριά έχει το δικαίωμα να ονειρεύεται.

Μαθαίνει να ζει πιο ουσιαστικά το σήμερα, όμως το αύριο είναι δύσκολο να το προγραμματίσει. Μια ζωή χωρίς όνειρα, φαγητό χωρίς αλάτι. Κι όμως είναι ήρωας. Κι ο κάθε φόβος δεν υποβαθμίζει σε τίποτα τη νίκη απέναντι σε αυτό που πολλοί θεωρούν ανίατο.

Άλλοτε πάλι ο αγώνας μπορεί να μην έχει το επιθυμητό αποτέλεσμα. Το τέλος ακόμα κι αν κριθεί «στα πέναλτυ» είναι πάντα επώδυνο. Η ανθρώπινη αξιοπρέπεια μπορεί να καταρρακωθεί στην σωματική της διάσταση. Η ψυχή όμως δεν χάνει τίποτα από το μεγαλείο και την περηφάνια της. Η τελευταία πράξη της παράστασης, αν το σενάριο την προβλέπει, παίζεται πάντοτε σε ένα κρεβάτι που αν είχε φωνή θα έλεγε ότι δεν αντέχει άλλους αναστεναγμούς δεν αντέχει άλλο πόνο. Και το κοινό παρακολουθεί βουβό. Δεν θρηνεί, γιατί βλέπει τον αγώνα που κάνει ο πρωταγωνιστής και θέλει να του συμπαρασταθεί. Κι όταν έρχεται το τέλος και πάλι δεν κλαίει, γιατί το βλέπει ως μόνη λύτρωση.

Η αυλαία έχει πέσει, το κοινό απεχώρησε. Η ίδια παράσταση δεν πρόκειται να ξαναπαιχθεί. Τα φώτα έχουν σβήσει. Η σιωπή. Κι όμως, πνιχτές κραυγές των θεατών δεν θα αφήνουν την αίθουσα να ησυχάσει. Θα συνεχίσουν να κραυγάζουν χωρίς να ακούγονται. Ο χρόνος θα περάσει κι οι μνήμες αυτής της αναπάντεχης πρωινής παράστασης θα ξεθωριάσουν. Η ζωή όμως θα συνεχίζεται πάνω και κάτω από τη σκηνή.

**Ευαγγελή Λάμπρη**  
Ιατρός

# Design of small molecules as anticancer agents: the role of the medicinal chemist in the discovery of new cancer therapeutics

V. Bavetsias\*, E. McDonald

## ABSTRACT

In the last two decades, and in particular in the 1990s the clearer understanding of the genetic processes related to cancer development led to the identification of new anticancer targets for therapeutic intervention. Subsequently, the development of cancer therapeutics has made a transition to a more mechanistic approach starting with the understanding of cancer biology, identification of a target protein, and hit and lead optimisation. The transformation of a hit to a clinical candidate is a multi-property optimisation process, and the medicinal chemist plays a crucial role in achieving this goal. **Key words:** cancer drug discovery, target identification, hit optimisation, lead optimisation, potency, ADMET properties. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):51-57, 2005.**

## Introduction

Modern cancer chemotherapy started in 1946 with the use of methyl-di-(2-chloroethyl)amine (HN<sub>2</sub>) for the treatment of Hodgkin's disease.<sup>1</sup> Two years later aminopterin, a folic acid antagonist, was reported to be active against acute leukaemia in children.<sup>2,3</sup> During the next four decades the search for new cancer therapeutics intensified, and the most important areas of investigation were:<sup>4</sup>

- Antimetabolites *e.g.* folic acid analogues, fluoropyrimidines (5-FU).
- Agents that react with DNA such as nitrogen

mustards, and platinum complexes.

- DNA topoisomerase I and II inhibitors (*e.g.* anthracyclines), and DNA minor-groove binding compounds such as mitomycin and anthramycin.
- Antimitotic agents, *e.g.* vinblastine, combretastatin, taxol.
- Drugs blocking steroid hormone action *e.g.* tamoxifen.
- Antitumour antibiotics *e.g.* bleomycins.

In this period the development of cancer therapeutics was mainly based on empirical approaches and the exploitation of a limited number of targets, predominantly related to DNA, mitosis, and the development of anti-hormonal drugs for the treatment of breast and prostate cancer. In many cases the locus of action was identified in parallel or afterwards. For the medicinal chemist, the chemical starting points in the search for new cancer agents were mainly endogenous molecules (*e.g.*

V. Bavetsias: Senior staff scientist, and E. McDonald: director of chemistry, Cancer Research UK Centre for Cancer Therapeutics at The Institute of Cancer Research, Chemistry Department, Cancer Research UK Laboratory, 15 Cotswold Road, Sutton, Surrey, SM2 5NG, UK. \*Correspondence to V. Bavetsias: Tel. +44-(0)20-86438901 ext 4601, e-mail: [vassilios.bavetsias@icr.ac.uk](mailto:vassilios.bavetsias@icr.ac.uk)

folic acid, nucleotide bases, hormones), natural products that showed anticancer activity (e.g. taxol, bleomycins), and compounds which were found to kill cells (e.g. platinum complexes). The research effort of this period resulted in the synthesis of a large number of cytotoxic (cell-killing) compounds. A number of these found clinical utility (Figure 1), and many are still used for the treatment of a variety of solid and haematological cancers.<sup>5</sup>

### The changing face of cancer drug discovery

With the exception of the anti-hormonal drugs, most of these agents were administered iv, and they kill both tumour and healthy tissues resulting in significant side effects such as nausea, vomiting, diarrhoea, hair loss, and the risk of developing serious infections. This raised the question of how to develop new anticancer agents that selectively target the cancer cells in preference to healthy tissues. In the last two decades cancer biologists have gained a much clearer understanding of the genetic processes related to cancer progression, and this has led to the identification of novel protein targets for therapeutic intervention.<sup>6</sup> One of the first areas to be successfully investigated were the growth factor signalling pathways e.g. epidermal growth factor receptor tyrosine kinase.<sup>6</sup> It was realised that inhibition of these new targets could result in controlling tumour growth with small molecule inhibitors which may cause fewer side ef-

fects than traditional cytotoxic agents. It was also envisaged that orally bioavailable small molecule anticancer agents could be developed. For medicinal chemists working in the cancer field, these developments offered one of the most exciting challenges in modern cancer chemotherapy. The prospect of developing orally bioavailable small molecules that could find clinical utility for the treatment of cancer became real. In many respects cancer drug development was harmonised with other chemotherapeutic areas where a more mechanistic approach is followed starting with understanding of the disease biology, identification of a target, hit and lead optimisation (see Figure 2: drug development process).

Currently, the clearer understanding of cancer biology is offering a variety of potential druggable targets for therapeutic inhibition (i.e. subject to therapeutic intervention by small molecules leading to the desired therapeutic effect).<sup>7</sup> A wide range of modern technologies are being utilised to accelerate the rate of drug discovery.<sup>8</sup> From a medicinal chemistry point of view, the initial challenge is to identify small molecules that could inhibit the target at a reasonable concentration (i.e. hit identification).

### Hit Identification and hit to lead optimisation

Undoubtedly, the rapid advances in molecular biology and cell biology over the last two de-

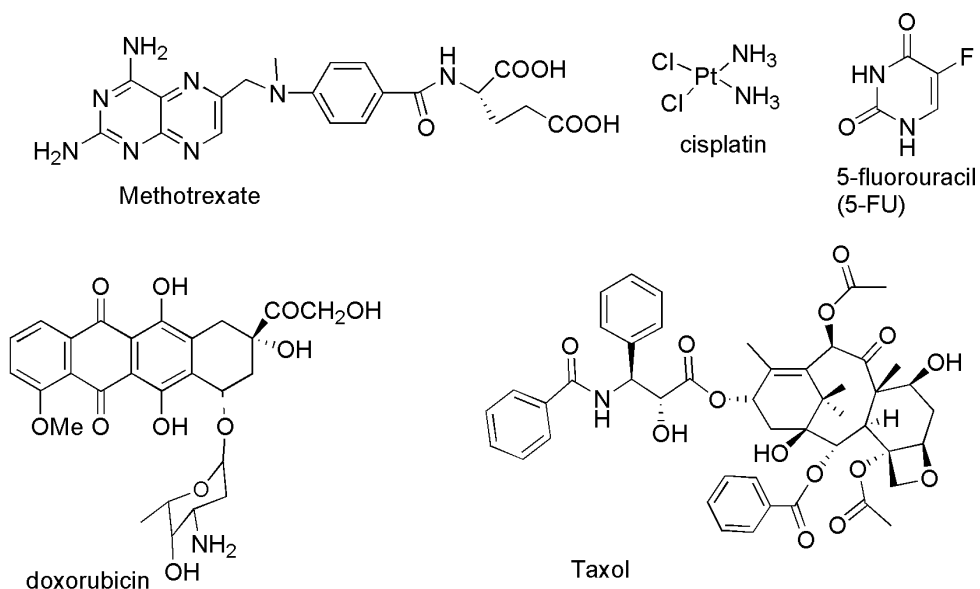
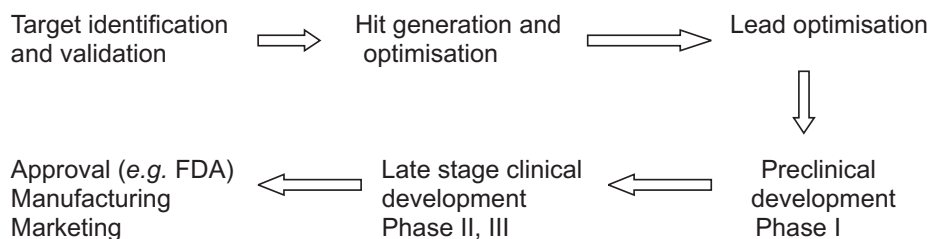


Figure 1. Examples of anticancer agents in clinical use



**Figure 2.** Drug development process

ades have offered an expanding range of targets. Firstly, many oncogenes (cancer-causing genes) and tumour suppressor genes have been identified, and the properties of cancer cells have been attributed to mutations to these genes or variations in the expression levels of the protein products. Secondly, the complex signalling pathways within cells have been partly defined, and it has been clearly demonstrated that defects in signalling can alter the expression level of the protein products of oncogenes and tumour suppressor genes. Thirdly, all of these interesting proteins can be produced in multi-milligram quantities, and modified to allow high-throughput assays to run to detect modulation of biological activity.<sup>9</sup> Cloning of genes and expression of target protein constructs also affords proteins for crystallisation, and X-ray crystallography allowing 3D structures of wild type and mutant proteins to be determined and used for structure based design of synthetic drug molecules. In step with these advances in molecular biology and protein science, medicinal chemists have improved their synthetic, analytical and purification methods to increase the supply of compounds for biological evaluation. Examples include solid phase synthesis, solution parallel synthesis, the introduction of solid supported reagents and scavengers in synthesis, and automation in synthesis and analysis. Combinatorial chemistry, in particular, allows chemists to generate libraries of compounds to match the throughput of high-throughput screening (HTS) whereby 100,000 compounds can be screened in a short time by performing robotically an *in vitro* assay. Today, the HTS of chemical libraries is the most widely applied technology for providing chemical starting points in drug discovery.<sup>10,9</sup> Additional approaches of identifying hits exist which can be used individually or in combination and include:

- Virtual screening of compounds.<sup>10,11</sup>

- Fragment based high throughput X-ray crystallography.<sup>12,13</sup>
- Use of a literature compound as a starting point.

The medicinal chemist undertakes the evaluation of hits identified via the HTS of a chemical library. It must be noted that not all hits are necessarily valid (or genuine hits) and biological activity should be confirmed by using a newly re-synthesised sample. It is well established that some molecules interfere with colorimetric or fluorimetric methods giving rise to misleading results.<sup>14</sup> In addition, some molecules form aggregates interfering with enzymes.<sup>14</sup> Irreversible inhibition of enzymes, a result of covalent binding, is not desirable. A hit should therefore be devoid of reactive chemical functionalities (*e.g.* alkylating agents, acylating agents, sulfonyl chlorides, epoxides, Michael acceptors, imines, and aldehydes) which could react with biological nucleophiles.<sup>15,16</sup> In addition, hits should be devoid of functionalities that could result in toxicity *e.g.* anilines, nitrobenzenes. Since we are mainly interested in developing orally bioavailable drugs, hits should obey the Lipinski rule of five *i.e.* molecular weight < 500, LogP (the calculated logarithm of the octanol-water partition coefficient) < 5, number of hydrogen bond donors (sum of OHs and NHs) < 5, and number of hydrogen bond acceptors (the sum of nitrogen and oxygens) < 10.<sup>17</sup> The rule is based on the analysis of a subset of compounds from the World Drug Index (WDI). It was observed that >80% of these compounds meet these criteria (the majority of exceptions are antibiotics, antifungals, vitamins and cardiac glycosides that act as substrates of natural occurring transporters).

Indeed, it is desirable for a hit not to occupy the upper limit of the Lipinski's rule of five. In general, during a hit or lead optimisation process, the initial chemical structure tends to be elaborat-

ed into a more complex molecule of a higher molecular weight and LogP, as it has been recently suggested by Teague *et al.*,<sup>18</sup> and Carr *et al.*<sup>19</sup> In their study Teague *et al.* observed that during the optimisation of a low potency lead into drug, there is often an increase of molecular weight of 1-200 and in logP of 0.5-4.<sup>18</sup> It is therefore desirable that during an optimisation process the chemical starting points of low potency displaying lead-like properties (*i.e.* MW < 350, LogP < 3) rather than druglike properties (MW > 350, LogP > 3). Otherwise, the optimisation of a molecule of low potency will be difficult.<sup>18</sup> Recently, Congreve *et al.* reported that in fragment based lead discovery, hits should obey a 'rule of three', *i.e.* molecular weight < 300, LogP ≤ 3, hydrogen bond donors is ≤ 3, hydrogen bond acceptors ≤ 3.<sup>20</sup> A hit should also be synthetically accessible, and it is the responsibility of the medicinal chemist to synthesise analogues for biological evaluation.

During the evaluation of hits from an assay it is likely that several structures will be eliminated from further consideration. The exploration of the remaining confirmed hits will then require chemistry effort to prepare structurally related compounds to investigate the scope to improve the overall drug profile.

The objective of the hit to lead exploration process is to provide a lead series in a short period of time. It is therefore essential that the medicinal chemist is focused on the lead profile to achieve this goal. A lead is a compound with a certain potency and selectivity, that is chemically stable and synthetically accessible. The lead profile should also address a series of additional properties including: physicochemical properties, solubility, ADMET properties (**A**bsorption from the gut, **D**istribution between tissues, **M**etabolism, **E**xcretion, **T**oxicology), and patentability. It should therefore be stressed that the hit to lead optimisation is a multi-property process.

### Lead optimisation

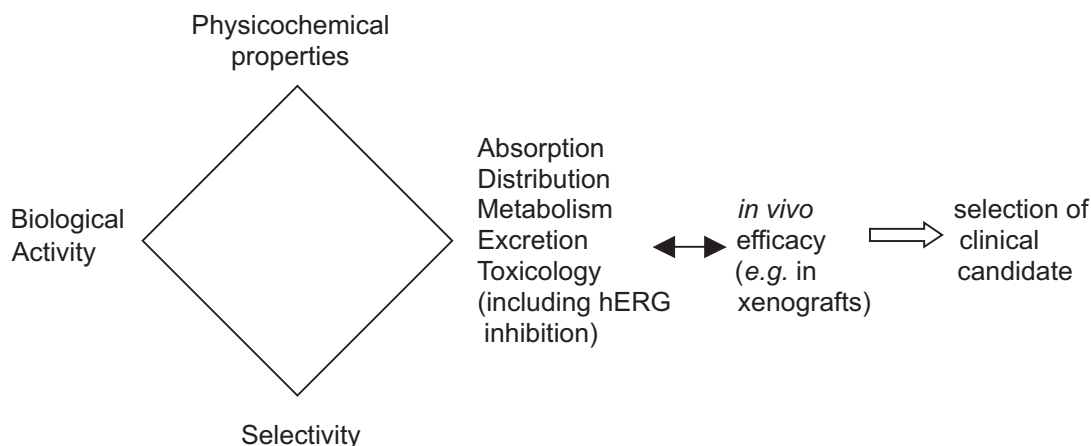
The lead series should have a biological and physical property profile that gives confidence that the optimisation process should result in a compound with clinical utility. It would be therefore desirable for the lead series to include compounds with promising activity against the target protein (*e.g.* IC<sub>50</sub> ca 100nM), cellular activity (*e.g.* IC<sub>50</sub> ca 1μM), reasonable selectivity (*e.g.* 100-fold versus non-target protein), and measured metabolic sta-

bility (*e.g.* t<sub>1/2</sub> > 30 min in liver microsomes). Ideally, representative compounds will be administered to animals to determine tolerability and measure drug levels in tissues as a function of time. Also the compounds should be novel (patentable), reasonably soluble in aqueous media (*e.g.* > 10 μM in 2% DMSO-H<sub>2</sub>O), and accessible by short synthesis.

During the lead optimisation phase, the medicinal chemist is focused in depth on a particular series of compounds, validated as leads, with the ultimate objective of selecting a compound that meets the criteria for an effective clinical candidate. In a similar way with the hit to lead exploration, lead optimisation is a multi-parameter process. As the SAR (structure-activity relationship) for *in vitro* potency becomes clearer, the emphasis is shifted to the refinement of the *in vivo* profile (Figure 3). Compounds under consideration for clinical evaluation should be potent inhibitors of the target protein and of tumour cell growth. For an orally bioavailable drug candidate compounds should be water soluble and should show a low level of first pass metabolism, and a plasma concentration exceeding the cellular IC<sub>50</sub> for several hours.

It should be selective when tested against a range of non-target proteins and there should be supporting evidence that the antitumour effect (*in vitro* and *in vivo*) correlates well with target inhibition. Inhibition of cytochrome P450 enzymes should be also studied, since inhibition of P450 may interfere with the metabolism of other drugs that a patient is taking. Compounds should be evaluated in toxicity screens, *e.g.* for mutagenicity and carcinogenicity, and for inhibition of the hERG channel. The latter is a cardiac potassium ion channel and its inhibition could result in cardiotoxicity and even death.<sup>21</sup> It should be noted that animal toxicity and adverse effects in man are two important reasons for failure of new compounds in clinical development.<sup>22</sup>

The most suitable compound for clinical investigation is not necessarily the most potent or selective but the one with the best balance of properties. The medicinal chemist faces a multi-dimensional challenge and several skills are required to rise to the task. These skills include the knowledge of modern organic synthesis and medicinal chemistry, the ability to use new technologies, the understanding of the biology underlying the target, and familiarity with the *in vitro* and *in vivo* tests required to maximise efficacy and safety. By



**Figure 3.** Lead optimisation: a multi-parameter optimisation process

its nature drug development is a multidisciplinary enterprise, and it is therefore essential that the medicinal chemist possesses interpersonal and communication skills to allow an effective interaction with colleagues from many disciplines with the ultimate goal of transforming a chemical starting point into a clinical candidate.

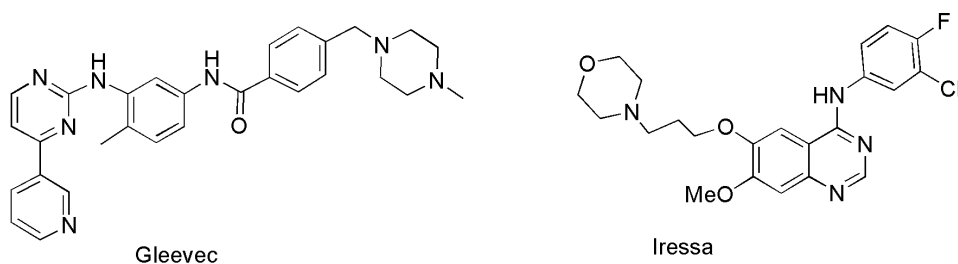
### Lead optimisation – the Iressa case

Many of the new targets that are being investigated in today's drug development are protein kinases. Kinases catalyse the transfer of the  $\gamma$ -phosphate of ATP to the hydroxyl group of a serine, threonine, or a tyrosine residue of substrate protein.

It is well established that deregulated kinase activity of several receptor and signal transduction proteins is implicated in cancer, and several kinases are currently the molecular targets for cancer treatment.<sup>23</sup> It is also established that kinase activity could be modulated by small molecules that compete with ATP at the active site of the protein.<sup>24</sup> Initial scepticism regarding selectiv-

ity across different classes of kinases was dispersed when it was shown that tyrophostins could discriminate between individual tyrosine kinases.<sup>25</sup> Inhibition of kinases was therefore seen as an attractive opportunity for cancer chemotherapy. Indeed, intensive research effort in this area has come to fruition, with the first two kinase inhibitors, Iressa (gefitinib), and Gleevec (imatinib), being approved for clinical use.

In the case of Iressa, the chemical starting points were 4-anilinoquinazoline derivatives, which were identified via HTS.<sup>26</sup> Potent compounds against the target, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase (EGFR TK), were identified and a clear SAR was quickly established. Compound **1**, an early molecule of interest, was found to have a rapid clearance due to extensive metabolism. Modifications on the aniline moiety gave compound **2** that showed no major metabolites. Despite being metabolically stable and very potent (EGFR TK  $IC_{50} = 0.01 \mu\text{M}$ , EGF-driven KB cell growth  $IC_{50} = 0.08 \mu\text{M}$ ), compound **2** performed poorly in *in vivo* experiments (30% growth inhibi-



**Figure 4.** Approved kinase inhibitors for the treatment of cancer



- cer Res 2002, 4:148-154
10. Bleicher KH, Bohm H-J, Muller K, Alanine AI. Hit and lead generation: Beyond high-throughput screening. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2: 369-378.
  11. Walters WP, Stahl MT, Murcko MA. Virtual screening – an overview. *Drug Discovery Today* 1998, 3(4): 160 – 178.
  12. Rees DC, Congreve M, Murray CW, Carr R. Fragment-based lead discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004, 3: 660 - 672.
  13. Erlanson DA, McDowell RS, O'Brien T. Fragment-based drug discovery. *J. Med. Chem.* 2004, 47(14): 3463 – 3482.
  14. McGovern SL, Helfand BT, Feng B, Shoichet BK. A specific mechanism of non-specific inhibition. *J. Med. Chem.* 2003, 46: 4265 - 4272.
  15. Rishton GM. Reactive compounds and *in vitro* false positives in HTS. *Drug Discovery Today* 1997, 2(9): 382 – 384.
  16. Walters WP, Ajay, Murcko MA. Recognising molecules with drug-like properties. *Current Opinion in Chemical Biology* 1999, 3: 384 – 387.
  17. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, Feeney PJ. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews* 1997, 23: 3 –25.
  18. Teague SJ, Davis AM, Leeson PD, Oprea T. The design of leadlike combinatorial libraries. *Angew. Chem. Int. Ed.* 1999, 38: 3743 – 3748.
  19. Carr R., Hann M. The right road to drug discovery? *Modern Drug Discovery* 2002, 5(4): 45 – 47.
  20. Congreve M, Carr R, Murray C, Jhoti H. A 'rule of three' for fragment-based lead discovery? *Drug Discovery Today* 2003, 8(19): 876 –877.
  21. Lombardino JG, Lowe III JA. The role of the medicinal chemist in drug discovery – then and now. *Nature Reviews Drug Discovery* 2004, 3: 853 – 862.
  22. Kubinyi H. Drug research: myths, hype and reality. *Nature Reviews Drug Discovery* 2003, 2: 665 – 668.
  23. Fisher PM. The design of drug candidate molecules as selective inhibitors of therapeutically relevant protein kinases *Current Medicinal Chemistry* 2004, 11: 1563-1583.
  24. Bridges AJ. Chemical inhibitors of protein kinases. *Chemical Reviews* 2001, 101: 2541-2571.
  25. Levitski A, Gazit A. Tyrosine kinase inhibition: an approach to drug development. *Science* 1995, 267: 1782 –1788.
  26. Barker AJ. EGFR tyrosine kinase inhibitors in the treatment of cancer. In *Medicinal chemistry into the millennium*, MM Campell, IS Blagbrough Ed, Royal Society of Chemistry, Cambridge, UK, 2001.

## ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ ΣΤΗΝ ΑΚΤΙΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

# Κατευθυντήριες γραμμές στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του ορθού

Δ. Καρδαμάκης<sup>1</sup>, Α. Μπαγκατζούνης<sup>2</sup>, Γ. Πισσάκας<sup>3</sup>

### Εισαγωγή

Ο κλινικός ιατρός πρέπει να ενημερώνεται και να επιμορφώνεται διαρκώς γύρω από τις νεότερες εξελίξεις στον τομέα του, έτσι ώστε να μπορεί να προσφέρει στους ασθενείς του φροντίδα υψηλού επιπέδου. Με την τεχνολογία του διαδικτύου έχει προστεθεί ένα ακόμα, ίσως το πιο δυναμικό, εργαλείο για την διάχυση των γνώσεων και δεξιοτήτων που αποκτώνται στα πλαίσια της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης (ΣΙΕ). Στην πράξη όμως, η σφαιρική και αντικειμενική ενημέρωση του ιατρού γίνεται ωστόσο ολοένα και πιο δύσκολη. Έτσι, επιστημονικές εταιρείες και φορείς παροχής ιατρικής φροντίδας δημιούργησαν την τελευταία δεκαετία ομάδες εργασίας με στόχο την ανάπτυξη κατευθυντηρίων γραμμών (ΚΓ), οι οποίες θα συνοψίζουν την “state of the art” ιατρική γνώση και πρακτική και θα αποτελούν βοήθημα τόσο για τον ιατρό όσο και για τον ασθενή στην διαδικασία λήψης κλινικών αποφάσεων.

Οι ΚΓ απορρέουν μέσα από πολύπλοκη διαδικασία, η οποία περιέχει κανόνες για την ανάπτυξη τους (guidelines for guidelines), διαρκή αναβάθμισή τους καθώς επίσης και αξιολόγηση της εφαρμογής και των αποτελεσμάτων τους. Όλα αυτά προϋποθέτουν τη δημιουργία μιας εσωτερικής δομής (infrastructure) μέσα στο σύστημα παροχής ιατρικών υπηρεσιών, για την συλλογή και

διαχείριση στοιχείων και την στατιστική ανάλυση και ερμηνεία τους. Ένας επιπλέον (μακροπρόθεσμος) στόχος των ΚΓ είναι η βελτίωση του επιπέδου αλλά και η μείωση του κόστους της Φροντίδας Υγείας.

Πρόσφατα στη χώρα μας αποφασίσθηκε από την Επταμελή Επιτροπή Ακτινοπροστασίας του Υπουργείου Υγείας – Πρόνοιας, η σύσταση Ομάδας Εργασίας με στόχο την ανάπτυξη κατευθυντηρίων γραμμών προσαρμοσμένων στην ελληνική πραγματικότητα, για την Ακτινοθεραπεία των πιο συχνών νεοπλασιών, μεταξύ των οποίων και του καρκίνου του ορθού. Ο κύριος λόγος για την επιλογή του καρκίνου αυτού ήταν οι ραγδαίες εξελίξεις στην πολυδύναμη προσέγγιση του κατά την τελευταία δεκαετία. Ορίστηκε ομάδα εργασίας (ΟΕ) αποτελούμενη από τρία μέλη της Ελληνικής Εταιρείας Ακτινοθεραπευτικής Ογκολογίας (Δ. Καρδαμάκης, Γ. Πισσάκας, Θ. Μπαγκατζούνης), με ειδικό ενδιαφέρον στις νεοπλασίες του πεπτικού σωλήνα.

Το μοντέλο της πολυδύναμης προσέγγισης στον ΚΟ, όπως εφαρμόζεται σε μερικά Κέντρα, μπορεί να αποτελέσει πρότυπο για την αντιμετώπιση και άλλων συμπαγών νεοπλασιών. Ελπίζουμε ότι οι προτεινόμενες ΚΓ θα συμβάλλουν στην προώθηση του θεσμού αυτού και στον ελληνικό χώρο.

### Μέθοδος

Αναζητήθηκαν, μέσω του διαδικτύου οι ΚΓ άλλων εθνικών και διεθνών επιστημονικών ομά-

<sup>1</sup>Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Πατρών, <sup>2</sup>Ογκολογικό Κέντρο Τράπεζας Κύπρου, <sup>3</sup>Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα» Αθηνών

δων χρησιμοποιώντας τους όρους αναζήτησης «clinical practice guidelines», «radiotherapy», «radiation oncology» και «rectal carcinoma». Επίσης, έγινε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας στο Pubmed με τους όρους «randomized trial», «radiation, irradiation, radiotherapy» και «rectal carcinoma». Βρέθηκαν 132 δημοσιεύσεις, 3 μετα-αναλύσεις τυχαιοποιημένων μελετών (9371 ασθενείς), 44 τυχαιοποιημένες μελέτες (10461 ασθενείς), 36 προοπτικού τύπου και 7 αναδρομικού τύπου μελέτες (σύνολο ασθενών 26574).

Η ομάδα εργασίας αποφάσισε:

1. Να κωδικοποιήσει τις ΚΓ των επιστημονικών εταιρειών και των ειδικών οι οποίες αναφέρονται στην ακτινοθεραπεία του καρκίνου του ορθού,
2. Να παροτρύνει τους εμπλεκόμενους φορείς (ακτινοθεραπευτές, ογκολόγους – παθολόγους) να θέσουν ερωτήματα σε θέματα όπου δεν υπάρχουν ΚΓ ή οι υφιστάμενες ΚΓ αλληλοσυγκρούονται, τα οποία θα πρέπει να απαντηθούν μέσα από συντονισμένες ερευνητικές προσπάθειες στο μέλλον.

## Κατευθυντήριες γραμμές

Ο ορισμός του «χειρουργικά εξαιρέσιμου ΚΟ» είναι ο ίδιος που χρησιμοποιήθηκε στις πρόσφατες τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, δηλαδή ο όγκος ο οποίος κατά την κλινική εξέταση δεν είναι καθηλωμένος στους περίξ ιστούς.

1. Σε ποιες περιπτώσεις μπορεί να συστήνεται η νεο - βοηθητική ακτινοθεραπεία (NBA) στον εξαιρέσιμο ΚΟ;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** η νέο - επικουρική ακτινοθεραπεία (NBA) μπορεί να συστηθεί για κάθε χειρουργικά εξαιρέσιμο καρκίνο του ορθού, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής θα ενημερώνεται επαρκώς για τους στόχους και την πιθανή οξεία και απώτερη τοξικότητα του συνδυασμού της NBA με τη χειρουργική.

2. Ποιο δοσολογικό σχήμα πρέπει να επιλέγεται για την NBA του ΚΟ;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** το δοσολογικό σχήμα εκλογής για την NBA στον εξαιρέσιμο ΚΟ είναι 5 X 5 Gy. Στους χειρουργικά εξαιρέσιμους όγκους με σημεία διήθησης της τοιχωματικής περιτονίας στην μαγνητική τομογραφία μπορεί, εναλλακτικά να χορηγηθεί ένα παρατεταμένο σχήμα NBA (25-28 X 1.8-2.0 Gy).

3. Πρέπει η νέο-βοηθητική ακτινοθεραπεία να συνδυάζεται με χημειοθεραπεία;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Στον εξαιρέσιμο ΚΟ, ο συνδυασμός της νεο-βοηθητικής ακτινοθεραπείας με χημειοθεραπεία δεν αποτελεί προς το παρόν τεκμηριωμένη πρακτική και είναι σκόπιμο να χορηγείται μόνο στα πλαίσια ελεγχόμενων κλινικών πρωτοκόλλων.

4. Σε ποιούς ασθενείς από αυτούς που υπεβλήθησαν σε NBA πρέπει να συστήνεται βοηθητική χημειοθεραπεία (ΒΧ);

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Προς το παρόν δεν μπορούν να δοθούν τεκμηριωμένες συστάσεις για την βοηθητική θεραπεία σε ασθενείς με στάδιο III ΚΟ μετά από NBA. Θα ήταν σκόπιμο, οι ασθενείς να παροτρύνονται να παίρνουν μέρος σε κλινικές μελέτες με το αντικείμενο αυτό.

5. Ποιος είναι ο όγκος του κλινικού στόχου (Clinical Target Volume) στη νεο-βοηθητική ακτινοθεραπεία;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Ο σχεδιασμός και η αναφορά της δόσης στην NBA είναι σκόπιμο να ακολουθεί τις κατευθυντήριες γραμμές του ICRU report 50 και της ολλανδικής μελέτης.

6. Μπορεί η NBA να χορηγείται με στόχο την διάσωση του σφιγκτήρα σε χαμηλά εντοπισμένους όγκους;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Η χορήγηση NBA με στόχο την σμίκρυνση του όγκου και διάσωση του σφιγκτήρα δεν μπορεί να θεωρηθεί ως επαρκώς τεκμηριωμένη πρακτική.

7. Σε ποιες περιπτώσεις δεν πρέπει να συστήνεται βοηθητική ακτινοθεραπεία (BA) στον ΚΟ;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Η λήψη αποφάσεων για την χορήγηση ή μη βοηθητικής θεραπείας στον ΚΟ είναι σκόπιμο να εξατομικεύεται με βάση το χειρουργικό στάδιο της νόσου, την ποιότητα των διεγχειρητικών χειρισμών και το αποτέλεσμα της μακροσκοπικής και μικροσκοπικής εκτίμησης του σκευάσματος από τον παθολογο-ανατόμο. Η βοηθητική ακτινοθεραπεία πρέπει να συνδυάζεται με χημειοθεραπεία και δεν είναι σκόπιμο να συστήνεται μετά από πλήρη ΤΜΕ (ανεξαρτήτως σταδίου) ή στο στάδιο I.

8. Ποιος κλινικός όγκος στόχου πρέπει να επιλέγεται στη ΒΑ;

**Κατευθυντήρια γραμμή:** ο όγκος κλινικού στόχου της βοηθητικής ακτινοθεραπείας είναι σκόπιμο να ακολουθεί τις εισηγήσεις των πλέον πρόσφατων τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών. Η ακτινοθεραπεία του δακτυλίου πρέπει ωστόσο, όπου αυτό είναι εφικτό να αποφεύγεται.

9. *Με ποια χημειοθεραπευτικά φάρμακα πρέπει να συνδυάζεται η ΒΑ;*

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Ο συνδυασμός της ακτινοθεραπείας με 5-φθωριουρακίλη και λευκοβορίνη αποτελεί την μετεγχειρητική θεραπεία εκλογής για τα στάδια ψηλού κινδύνου. Οι δόσεις και το τρόπος χορήγησης της βοηθητικής χημειο-ακτινοθεραπείας είναι σκόπιμο να ακολουθούν τις ΚΓ του NCI. Τροποποιήσεις, όπως η διαρκής έγχυση του 5FU κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας και η έναρξη της ΑΚΘ με τον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας είναι επιτρεπτές. Νέα φάρμακα θα πρέπει να δοκιμάζονται στα πλαίσια κλινικών πρωτοκόλλων.

10. *Ισχύουν οι ΚΓ για ηλικιωμένα άτομα;*

**Κατευθυντήρια γραμμή:** Η λήψη θεραπευτικών αποφάσεων για βοηθητική θεραπεία στα ηλικιωμένα άτομα πρέπει να ακολουθεί τις ΚΓ που ισχύουν και για τους υπόλοιπους ασθενείς.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΗΓΕΣ

- T.A. Anthony, C. Simmang, N. Hyman et al. Practice parameters for the surveillance and follow-up of patients with colon and rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2004, 47(6), 807 – 17
- H.J. Au, K.E. Mulder, A.L. Fields. Systematic review of management of colorectal cancer in elderly patients. *Clin Colorectal Cancer* 2003, 3(3), 172 - 3
- Y. Becouarn, M.P. Blanc-Vincent, M. Ducreux et al. Cancer of the rectum. *Br J Cancer* 2001, 84(s2), 69 – 73
- A.B. Benson, M.A. Choti, A.M. Cohen et al. NCCN

- practice guidelines for colorectal cancer. *Oncology (Huntingt)* 2000, 14 (11A), 203 – 12
- B. Glimelius, H. Gronberg, J. Jarhult et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncologica* 2003, 42 (5/6), 476 - 92
- G.C.W. Howard. Cancer guidelines. *Clin Oncol* 2001, 13, 320 – 1
- E. Kapiteijn, C.A. Marijnen, I.D. Nagtegaal et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for respectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001, 345 (9), 638 - 46
- L.J. Kuo, M.C. Chern, M.H. Tsou et al. Interpretation of magnetic resonance imaging for locally advanced rectal carcinoma after preoperative chemoradiation therapy. *Dis Colon Rectum* 2005, 48 (1), 23 – 8
- A. Leslie & R.J.C. Steele. Management of colorectal cancer. *Postgrad Med J* 2002, 78, 473 - 8
- B.D. Minsky, A.M. Cohen, W.E. Enker et al. Sphincter preservation in rectal cancer by local excision and post-operative radiation therapy. *Cancer* 1991, 67, 908 – 14
- B.D. Minsky, L. Coia, D. Haller et al. Treatment systems guidelines for primary rectal cancer from the 1996 patterns of care study. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998, 41(1), 21 - 7
- H. Nelson, N. Petrlili, A. Carlin et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93(8), 583 – 96
- R. Sauer, H. Becker, W. Hohenberger et al. Preoperative chemoradiotherapy as compared with postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *N Engl J Med* 2004, 351, 11- 20
- J.E. Tepper, M.J. O'Connell, G.R. Petroni et al. Adjuvant postoperative fluorouracil-modulated chemotherapy combined with pelvic radiation therapy for rectal cancer: Initial results of intergroup U114. *J Clin Oncol* 1997, 15, 2030 – 9
- J.E. Tepper & R.M. Goldberg. An embarrassment of riches: Neoadjuvant therapy of rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005, 23, 1339 - 41

# Στένωση στον τραχηλικό οισοφάγο μετά από ακτινοθεραπεία νεοπλασμάτων κεφαλής - τραχήλου: Σχέση δόσης-αποτελέσματος

Π. Μαυροειδής<sup>1,4</sup>, G. Laurell<sup>2</sup>, Γ. Κομισσόπουλος<sup>1</sup>, Κ. Θεοδώρου<sup>1</sup>, J.O. Fernberg<sup>3</sup>, B.K. Lind<sup>4</sup>, I. Φεζουλιδής<sup>5</sup> Γ. Πλατανιώτης<sup>6</sup>, Κ. Κάππας<sup>1</sup>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι α) η αξιολόγηση των παραμέτρων που καθορίζουν την πιθανότητα για μετακτινική στένωση στον τραχηλικό οισοφάγο μετά από ακτινοθεραπεία επιθηλιακών καρκίνων κεφαλής και τραχήλου και β) η εκτίμηση της δυνατότητας πρόβλεψης του κλινικού αποτελέσματος χρησιμοποιώντας το ακτινοβιολογικό μοντέλο της σχετικής γραμμικότητας (relative linearity) και τις παραμέτρους δόσης-απόκρισης. Η παρούσα μελέτη είναι βασισμένη σε 82 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για όγκους κεφαλής και τραχήλου μεταξύ 1992 και 2001 στο Νοσοκομείο Karolinska της Στοκχόλμης. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε για τα ανώτερα 5 cm του τραχηλικού οισοφάγου όπου εκδηλώθηκαν όλες οι στενώσεις. Η δόση των 64 Gy φαίνεται να αποτελεί το κατώφλι πάνω από το οποίο η συχνότητα εμφάνισης στενώσεων στον οισοφάγο αυξάνεται ραγδαία. Οι υπόλοιπες παράμετροι που επηρεάζουν το αποτέλεσμα είναι: η εμφάνιση δυσκαταποσίας κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας, ο τρόπος κερματισμού της δόσης, και ο όγκος του οισοφάγου που ακτινοβολείται. Η καμπύλη δόσης-απόκρισης που υπολογίστηκε με το μοντέλο της σχετικής γραμμικότητας αποδείχθηκε ότι αναπαράγει ικανοποιητικά τα αποτελέσματα της θεραπείας σε 58/82 ασθενείς από το υλικό της μελέτης. **Λέξεις Κλειδιά:** Στένωση οισοφάγου, Ακτινοθεραπεία κεφαλής-τραχήλου, Ακτινοβιολογικές παράμετροι, NTCP, Σχετική γραμμικότητα. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):61-70.**

## Εισαγωγή

Η απόκριση των φυσιολογικών ιστών στην ακτινοβολία ως συνάρτηση της δόσης, εκφράζε-

ται ποσοτικά με τα ακτινοβιολογικά μοντέλα. Ο υπολογισμός των πιθανοτήτων εμφάνισης επιπλοκών σε φυσιολογικούς ιστούς (normal tissue co-

<sup>1</sup>Εργαστήριο Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. <sup>2</sup>Τμήμα Ωτορινολαρυγγολογίας, Νοσοκομείο Karolinska, Στοκχόλμη, Σουηδία. <sup>3</sup>Τμήμα Ογκολογίας, Νοσοκομείο Karolinska, Στοκχόλμη, Σουηδία. <sup>4</sup>Τμήμα Ιατρικής Ακτινοφυσικής, Ινστιτούτο Karolinska και Πανεπιστήμιο της Στοκχόλμης, Σουηδία. <sup>5</sup>Εργαστήριο Ακτινολογίας-Ιατρικής Απεικόνισης, Πανεπιστημια-

κό Νοσοκομείο Λάρισας. <sup>6</sup>Τμήμα Ακτινοθεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Υπεύθυνος Αλληλογραφίας: Π. Μαυροειδής, PhD. Τμήμα Ιατρικής Φυσικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Τ.Θ. 1425, Λάρισα 41 110. Τηλ: 2410 – 682865, 2410 – 682052, Fax: 2410 – 670117. e-mail: [panayiotis.mavroidis@med.uth.gr](mailto:panayiotis.mavroidis@med.uth.gr)

mplication probabilities, NTCP) είναι πολύ χρήσιμος στην κλινική πράξη για την εκτίμηση και σύγκριση των πλάνων της ακτινοθεραπείας<sup>1</sup>. Στη βιβλιογραφία προτείνονται ακτινοβιολογικές παράμετροι που περιγράφουν τη σχέση δόσης-απόκρισης για κάθε όργανο<sup>2-5</sup> αλλά είναι αμφίβολο εάν τα δεδομένα από ένα κέντρο τυγχάνουν γενικής αποδοχής<sup>6</sup>. Οι ακτινοβιολογικές παράμετροι έχουν σημαντική εξάρτηση από τη μεθοδολογία της θεραπείας που εφαρμόζεται, ειδικά για τους φυσιολογικούς ιστούς όπου η κατανομή της δόσης μπορεί να αλλάζει σημαντικά μεταξύ διαφορετικών τεχνικών ακτινοβολήσης. Για να συλλεχθούν κλινικές πληροφορίες που σχετίζονται με τις μετακτινικές αντιδράσεις των υγιών ιστών, είναι απαραίτητο να επιβεβαιωθούν μέσα από κλινικές μελέτες που συνήθως είναι αναδρομικές, για να είναι γνωστό το αποτέλεσμα της θεραπείας.

Ειδικότερα για τον οισοφάγο η συλλογή κλινικών δεδομένων είναι δύσκολη. Αφενός μεν ο θωρακικός οισοφάγος ακτινοβολείται στα νεοπλάσματα του πνεύμονος που έχουν δυσμενή πρόγνωση, οπότε οι ασθενείς δεν επιβιώνουν για να αναπτύξουν στένωση, αφετέρου δε ο τραχηλικός οισοφάγος ακτινοβολείται στα νεοπλάσματα κεφαλής και τραχήλου όπου στα αρχικά στάδια η ίαση είναι συχνότερη, αλλά η στένωση είναι μιά σχετικά σπάνια όψιμη μετακτινική αντίδραση (παρτηρείται σε ποσοστό 7% των ασθενών). Οι μετακτινικές στενώσεις του οισοφάγου έχουν ερευνηθεί από λίγες μόνο ερευνητικές ομάδες εξαιτίας αυτής της δυσκολίας συλλογής ομοιογενούς κλινικού υλικού.

Σκοπός της παρούσης μελέτης είναι η -με βάση κλινικά δεδομένα- ανίχνευση των παραμέτρων που επηρεάζουν την πιθανότητα εμφάνισης μετακτινικών στενώσεων στον τραχηλικό οισοφάγο, με τη βοήθεια του ραδιοβιολογικού μοντέλου της σχετικής γραμμικότητας (relative linearity).

## Υλικό και μεθόδοι

### Επιλογή ασθενών

Μελετήθηκαν 26 ασθενείς με μετακτινικές επιπλοκές στον τραχηλικό οισοφάγο και 56 συμπτωματικοί ασθενείς. Αυτοί οι 82 ασθενείς επιλέχθηκαν από 925 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία για καρκινώματα κεφαλής και τραχήλου μεταξύ 1992 και 2001 στο Νοσοκομείο Karolinska (Radiumhemmet, Karolinska Hospital) της Στοκχόλμης.

Το ένα τρίτο των ασθενών υποβλήθηκε σε προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Ένα ανάλογο ποσοστό ασθενών υποβλήθηκε σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία, ενώ οι υπόλοιποι ασθενείς έλαβαν αμιγώς ακτινοθεραπεία. Η κλινική επιπλοκή την οποία διερευνά η παρούσα μελέτη είναι η μετακτινική στένωση του τραχηλικού οισοφάγου. Η εκτίμηση έγινε κλινικά (δυσκαταποσία και απώλεια βάρους) και απεικονιστικά. Οι φάκελλοι των ασθενών διερευνήθηκαν για συλλογή πληροφοριών έως και 7 χρόνια μετά την ακτινοθεραπεία. Το διάστημα που μεσολάβησε από το τέλος της ακτινοθεραπείας μέχρι τη διάγνωση της στένωσης ήταν 1-40 μήνες (ενδιάμεση τιμή 7 μήνες). Από τους 26 ασθενείς που ανέπτυξαν στένωση στον οισοφάγο, οι 21 εμφάνισαν την επιπλοκή μέσα στους πρώτους 10 μήνες μετά την ακτινοθεραπεία. Δεδομένα σχετικά με ιστορικό καπνίσματος των ασθενών ήταν ελλιπή. Τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Τα ακτινοθεραπευτικά δεδομένα για τους ασθενείς με στένωση του τραχηλικού οισοφάγου συγκρίθηκαν με 56 αντίστοιχους ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσίασαν κανένα σύμπτωμα δυσκαταποσίας μετά την ακτινοθεραπεία. Χρησιμοποιήθηκαν δύο διαφορετικές μέθοδοι για να επιλεγθούν οι 56 ασθενείς χωρίς προβλήματα δυσκαταποσίας: α) με αποστολή ερωτηματολογίου σε όλους τους εν ζωή και χωρίς νόσο ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ακτινοθεραπεία το 1994 και β) με επιλογή 34 διαδοχικών ασθενών οι οποίοι ακτινοβολήθηκαν τα έτη 2000-2001.

### Τεχνικές ακτινοβολήσης

Όλοι οι ασθενείς τοποθετήθηκαν σε ύπτια θέση και ακινητοποιήθηκαν με εξατομικευμένη μάσκα από θερμοπλαστικό υλικό. Η τοποθέτηση αυτή διατηρήθηκε κατά την αξονική τομογραφία, την εξομείωση της θεραπείας και σε όλες τις συνεδρίες του ακτινοθεραπευτικού σχήματος. Ο σχεδιασμός της θεραπείας πραγματοποιήθηκε σε τρισδιάστατο σύστημα σχεδιασμού σύμμορφης ακτινοθεραπείας (TMS, Helax MDS-Nordion). Βασίστηκε σε περίπου 30 συνεχόμενες τομές με πάχος τομής 0.5-1.0 cm. Στον υπολογισμό της δόσης ελήφθησαν υπόψη οι διαφορετικές πυκνότητες των ιστών. Όλοι οι ασθενείς ακτινοβολήθηκαν με δέσμες φωτονίων ενέργειας 6 MV. Σε όλες τις τεχνικές ακτινοβολήσης χρησιμοποιήθηκαν ισοκεντρικές τεχνικές θεραπείας και τα πεδία διαμορφώθηκαν με τη χρήση πολύφυλλου κατευθυντήρα (MLC).

**Πίνακας 1.** Περιγραφή των κλινικών χαρακτηριστικών του πληθυσμού των ασθενών (οι αριθμοί μέσα στις παρενθέσεις αντιπροσωπεύουν τους ασθενείς χωρίς επιπλοκές, 3 ασθενείς δεν ταξινομήθηκαν).

Κλινικά Χαρακτηριστικά	Σύνολο	Επιπλοκές	Χωρίς Επιπλοκές
<b>Φύλο</b>	82	26	56
Άνδρες	48 (58.5%)	14	34
Γυναίκες	34 (41.5 %)	12	22
<b>Ηλικία (χρόνια)</b>			
Εύρος	14-92	14-81	40-92
Μέση	63.2	59.8	64.5
Ενδιάμεση	62.5	60.5	64.0
Τεχνική Ακτινοβολήσης			
Πρόσθια πλάγια πεδία	11 (13.4%)	0	11
Μονόπλευρα πεδία	24 (29.3%)	3	21
Αμφίπλευρα πεδία	47 (57.3%)	23	24
<b>Καταγραφή αποτελεσμάτων</b>		Κλασική ακτινογραφία	Έρευνα με
Άλλα κλινικά συμπτώματα		Ενδοσκοπηση	ερωτηματολόγιο
		Δυσκαταποσία	Χωρίς συμπτώματα
		Απώλεια βάρους	
<b>Χρόνος (μήνες)</b>	<b>παρακολούθηση</b>		<b>Χρόνος στένωσης</b>
Εύρος	13-86		1-40
Ενδιάμεση	62.0		7.0

Θέση όγκου	T1	T2	T3	T4	Σύνολο
Στοματική κοιλότητα	1 (2)	3 (7)	4	1 (4)	22
Γλωττίδα	(8)	(5)	(1)	(1)	15
Ρινοφάρυγγας	2	—	—	1	3
Στοματική μοίρα του φάρυγγα	(5)	(4)	2 (2)	2 (3)	18
Υποφάρυγγας	1	—	(1)	—	2
Λάρυγγας	(3)	3	3	—	9
Διάφορα	2 (4)	(2)	(2)	—	10

Για την προστασία του νωτιαίου μυελού χρησιμοποιήθηκε σε μερικές περιπτώσεις επιπλέον block από μόλυβδο στηριγμένο σε δίσκο συγκράτησης (tray-holder) έτσι ώστε να επιτευχθεί η βέλτιστη ακτινολογική παρασκιά (penumbra).

Ο κλινικός όγκος στόχος (Clinical Target Volume, CTV) αποτελείται από τον μακροσκοπικά ορατό όγκο (Gross Tumor Volume, GTV) και τους επιχώριους λεμφαδένες<sup>7</sup>. Ένα περιθώριο 1-2 cm προς όλες τις κατευθύνσεις προστέθηκε στον CTV για να προσδιορισθεί ο σχεδιασθείς όγκος στόχος (Planning Target Volume, PTV). Τραχηλικοί και υπερκλειδίοι λεμφαδένες συμπεριλήφθηκαν σε όλες τις θεραπείες εκτός από αυτές που αφορούσαν στους πρώιμους (T1N0) γλωττιδικούς καρκίνους. Κατασκευάστηκαν αθροιστικά διαγράμματα δόσης-όγκου (Dose Volume Histograms, DVH) για όλους τους ασθενείς. Ανάλογα με την εντόπιση και τις επεκτάσεις του όγκου εφαρμόστηκαν οι τεχνικές που φαίνονται στο Σχήμα 1.

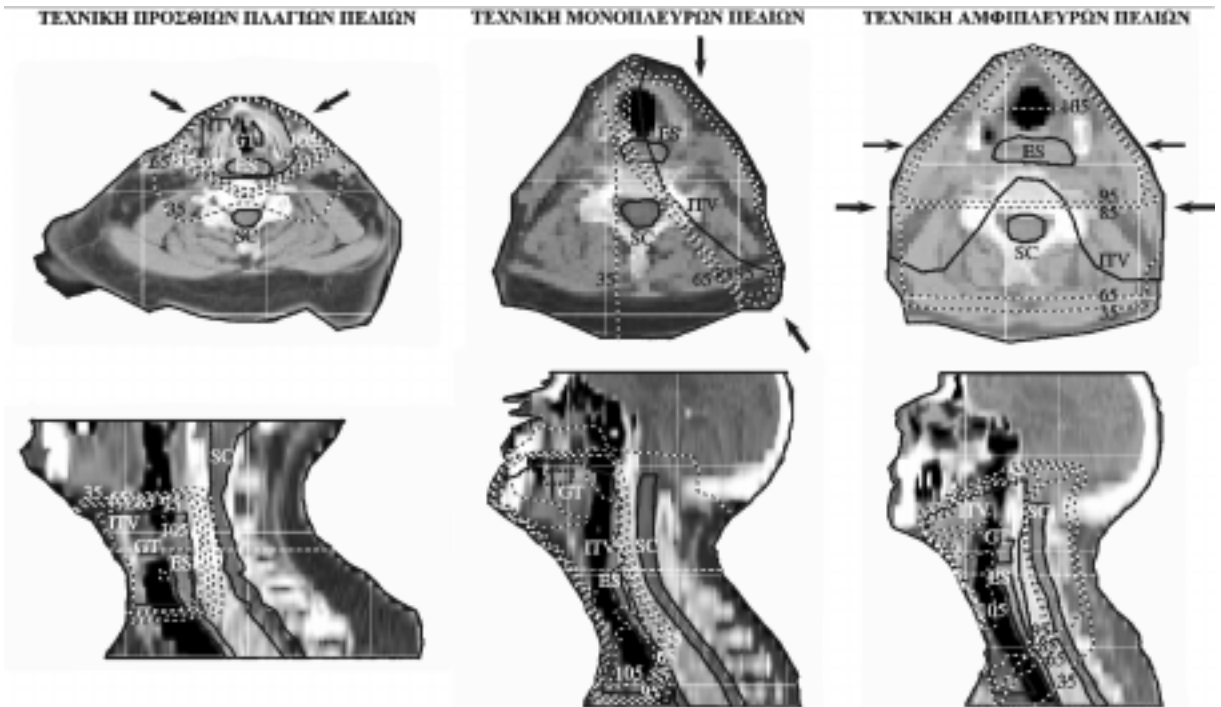
Σε μερικές περιπτώσεις όπου η περιοχή των υπερκλειδίων λεμφαδένων ήταν δύσκολο να καλυ-

φθεί με την προκαθορισμένη δόση, η ακτινοβολήση της περιοχής έγινε με ένα πρόσθιο και ένα οπίσθιο πεδίο. Χορηγήθηκε στον CTV δόση 65-70 Gy, με 2 Gy ανά συνεδρία, 5 συνεδρίες την εβδομάδα ενώ ο νωτιαίος μυελός προστατευόταν μετά τα 50 Gy. Η θεραπεία δηλαδή είχε δύο φάσεις: α'φάση έως 46 Gy και β'φάση ακόμη 15-20 Gy.

Σύμφωνα με την πρακτική της κλινικής σε όλα τα πεδία και σε κάθε συνεδρία πραγματοποιήθηκε in vivo δοσιμετρία. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων της δόσης έδειξαν ότι η απόκλιση μεταξύ της υπολογιζόμενης και της απορροφηθείσας δόσης ανά πεδίο ήταν μέσα στα αποδεκτά όρια ( $\approx 2.9\%$ ).

#### Παρακολούθηση των ασθενών

Όλοι οι ασθενείς εξετάζονταν κάθε δύο εβδομάδες κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας. Μετά την τελευταία συνεδρία οι ασθενείς εξετάζονταν ανά 1-3 μήνες. Από τους 26 ασθενείς με στένωση, 13 είχαν τη δυνατότητα να καταπιούν στερεά



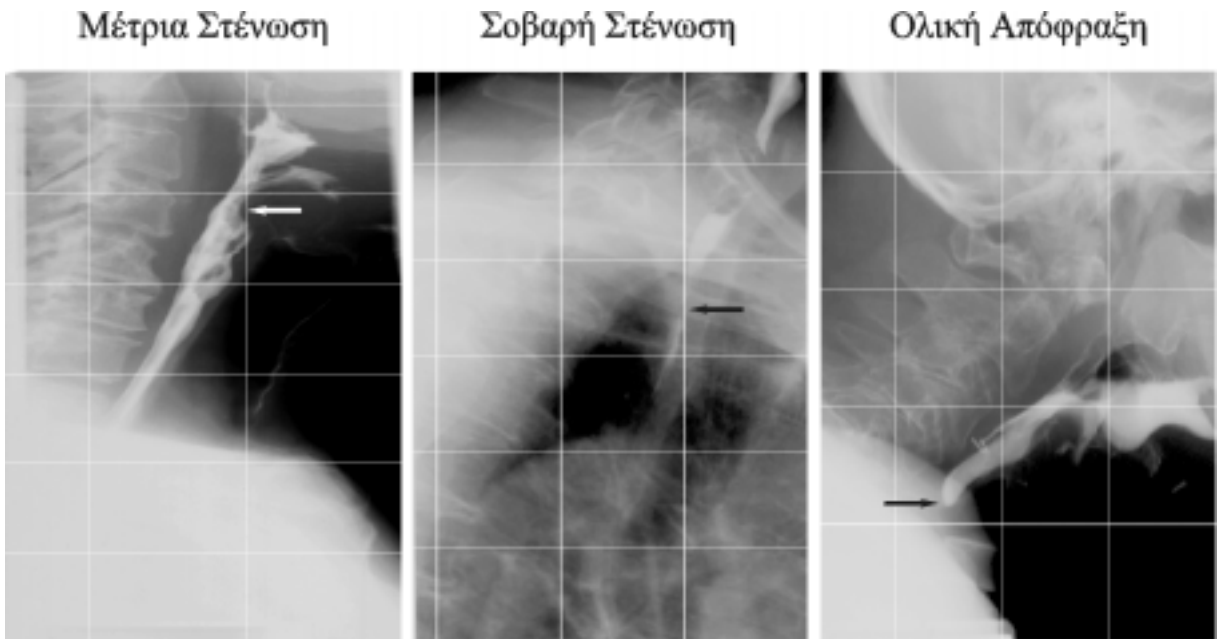
**Σχήμα 1.** Οι τρεις τεχνικές ακτινοβολήσης που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς της μελέτης. *Αριστερά*: τεχνική που εφαρμόζεται σε μικρούς όγκους χωρίς λεμφαδενική επέκταση. *Μέση*: Αυτή η διάταξη των πεδίων εφαρμόζεται όταν ο όγκος και οι λεμφαδένες βρίσκονται πλάγια. Ενώ στην οβελιαία τομή φαίνεται ότι ο τραχηλικός οισοφάγος βρίσκεται μέσα στην περιοχή υψηλής δόσης, στην εγκάρσια τομή παρατηρείται ότι σημαντική μείωση της δόσης λαμβάνει χώρα στο εσωτερικό του οισοφάγου. *Δεξιά*: Στα αμφίπλευρα πεδία παρατηρείται ότι ο οισοφάγος βρίσκεται στην περιοχή υψηλής δόσης.

τροφή ή ελαφρά πολτοποιημένη ενώ 8 ασθενείς δεν μπορούσαν να καταπιούν στερεά τροφή αλλά μπορούσαν να πίνουν υγρά. Τέλος, 5 ασθενείς παρουσίασαν έντονη δυσκαταποσία και δεν μπορούσαν να καταπιούν ούτε νερό. Οι στενώσεις του οισοφάγου βαθμονομήθηκαν από I έως III σύμφωνα με τους ακόλουθους ορισμούς: I) Δυσκαταποσία σε στερεά τροφή αλλά όχι σε πολτοποιημένη/ημιστερεά τροφή. Η μέτρια στένωση μπορούσε αρχικά να διαπεραστεί από ένα δύσκαμπτο οισοφαγοσκόπιο των 7x10 mm και να διασταλεί, II) Δυσκαταποσία σε στερεά τροφή αλλά όχι σε υγρά. Στη σοβαρή στένωση του στομίου του οισοφάγου δεν ήταν δυνατόν να διαπεραστεί η στένωση χρησιμοποιώντας ενδοσκόπιο χωρίς προηγούμενη διαστολή και III) Ολική απόφραξη όπου δεν υπήρχε ορατή επικοινωνία μεταξύ του υποφάρυγγα και του οισοφάγου κατά την ενδοσκόπηση<sup>8-11</sup>. Ωστόσο, ως επιπλοκή θεωρήθηκε η διάγνωση οποιουδήποτε βαθμού δυσκαταποσίας (Σχήμα 2). Η διάγνωση επιβεβαιώθηκε με ενδοσκόπηση υπό γενική αναισθησία.

### Αποτελέσματα

Μελετήθηκαν 26 ασθενείς με στένωση οισοφάγου και 56 ασθενείς χωρίς επιπλοκές. Η μέση ηλικία των ασθενών με επιπλοκές ήταν  $59.8 \pm 15.3$  έτη (ενδιάμεση τιμή 60.5) ενώ για την ομάδα χωρίς επιπλοκές ήταν  $64.5 \pm 12.6$  χρονών (ενδιάμεση τιμή 64 έτη). Από τους ασθενείς που ανέπτυξαν στένωση οισοφάγου, 7 είχαν αντιμετωπιστεί με χειρουργική ακτινοθεραπεία, 6 είχαν λάβει μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία και 13 είχαν υποβληθεί μόνο σε ακτινοθεραπεία. Στη δόση των 64 Gy διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση με την πιθανότητα στένωσης (odds ratio, OR = 6.62 με 95% διάστημα εμπιστοσύνης, CI = 2.20-19.86). Μόνο τέσσερις ασθενείς έλαβαν χημειοθεραπεία σε συνδυασμό με την ακτινοθεραπεία.

Τα μέσα αθροιστικά ιστογράμματα δόσης-όγκου (Cumulative DVHs) για τα ανώτερα 5 cm του τραχηλικού οισοφάγου υπολογίστηκαν ξεχωριστά για τις τρεις τεχνικές θεραπειάς που χρησιμοποιήθηκαν σε αυτή τη μελέτη (Σχήμα 3). Από τους



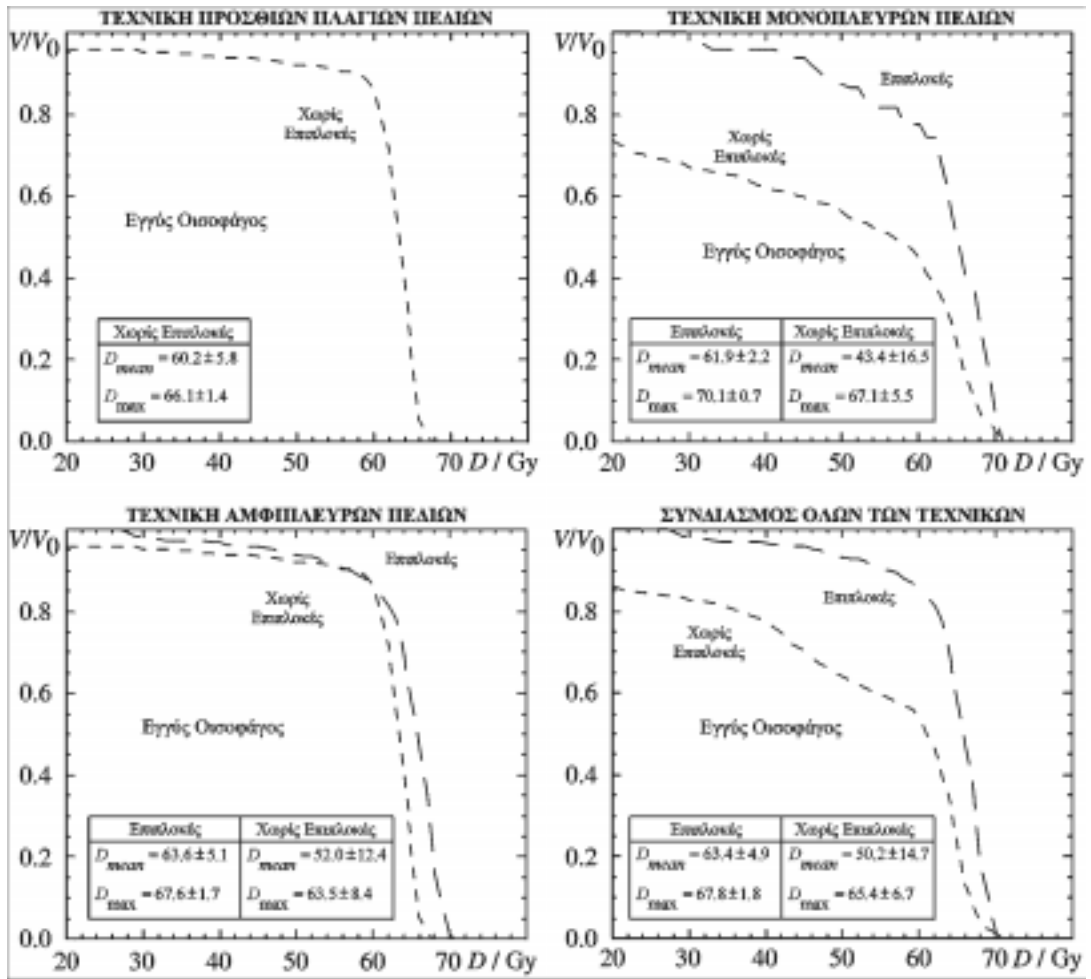
**Σχήμα 2.** Οι ακτινογραφίες με κατάποση βαρίου παρουσιάζουν 3 αντιπροσωπευτικές περιπτώσεις ασθενών με στενώσεις του τραχηλικού οισοφάγου που προκλήθηκαν από ακτινοβολήση. Έχουν ταξινομηθεί με σειρά αύξουσας σοβαρότητας της στένωσης: μέτρια στένωση, σοβαρή στένωση, ολική απόφραξη. Τα βέλη που εμφανίζονται πάνω στις εικόνες υποδεικνύουν το σημείο της στένωσης.

ασθενείς της μελέτης, 11 ακτινοβολήθηκαν με πρόσθια-πλάγια πεδία (κανένας δεν παρουσίασε επιπλοκές), 24 ακτινοβολήθηκαν με μονόπλευρα πεδία (3 ασθενείς παρουσίασαν επιπλοκές) και 47 ακτινοβολήθηκαν με αμφίπλευρα πεδία (23 παρουσίασαν επιπλοκές).

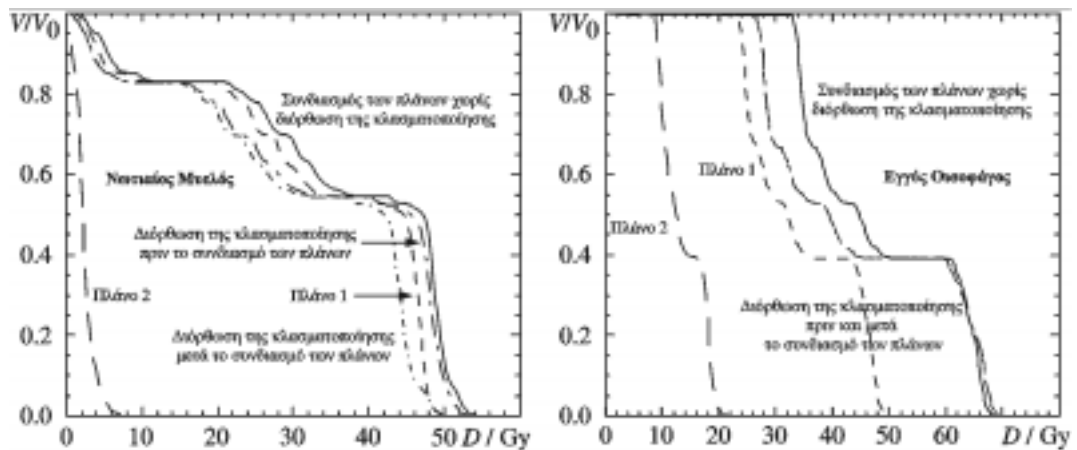
Για την τεχνική αμφίπλευρων πεδίων, στις δύο φάσεις της θεραπείας η κατανομή της δόσης είναι διαφορετική για τα διάφορα όργανα, με αποτέλεσμα τη μεταβολή της δόσης ανά συνεδρία που αυτά λαμβάνουν (μεταβολή του κερματισμού). Κατά το συνδυασμό των διαφορετικών κατανομών δόσης η μεταβολή αυτή πρέπει να λαμβάνεται υπόψη. Τα διαγράμματα που φαίνονται στο Σχήμα 4 δείχνουν τα αθροιστικά ιστογράμματα δόσης-όγκου της τεχνικής των αμφίπλευρων πεδίων για τις περιπτώσεις του νωτιαίου μυελού και του εγγύς οισοφάγου. Σε αυτή την σύνθετη τεχνική οι δύο διαφορετικές διαμορφώσεις πεδίων απεικονίζονται ξεχωριστά (πλάνο 1 και πλάνο 2) καθώς και η σύνθεσή τους: α) χωρίς τροποποίηση του κερματισμού του σύνθετου πλάνου (συνεχής γραμμή); β) με τροποποίηση του κερματισμού του σύνθετου πλάνου σε 2 Gy ανά συνεδρία; και γ) με τροποποίηση του κερματισμού των δύο ξεχωριστών πλάνων σε 2 Gy ανά συνεδρία πριν τη σύνθεσή τους. Από το σχήμα φαίνεται

ξεκάθαρα ότι η επίδραση της τροποποίησης του κερματισμού ήταν σημαντική για το νωτιαίο μυελό επειδή η δόση από τις δύο διατάξεις των πεδίων στην περιοχή αυτή διέφερε σημαντικά. Αντίθετα, η επίδραση αυτή ήταν αμελητέα για τον οισοφάγο επειδή η κατανομή της δόσης από τις δύο διαμορφώσεις ακτινοβολήσης ήταν παρόμοια. Οι υπολογισμοί αυτοί πραγματοποιήθηκαν διορθώνοντας κάθε βήμα των DVHs με το γραμμικό-τετραγωνικό μοντέλο και θεωρώντας την τιμή του λόγου  $\alpha/\beta$  ίση με 3 Gy.

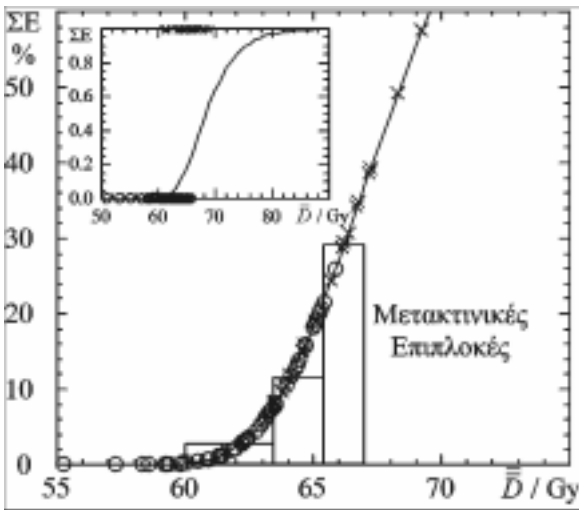
Η καμπύλη δόσης-απόκρισης για την επιπλοκή της στένωσης του τραχηλικού οισοφάγου παρουσιάζεται στο Σχήμα 5. Η καμπύλη αυτή χαρακτηρίζεται από τις παραμέτρους  $D_{50} = 68.4$  Gy που είναι η δόση η οποία προκαλεί επιπλοκές στο 50% των ασθενών και  $g = 6.55$  που είναι η μέγιστη κανονικοποιημένη κλίση της καμπύλης η οποία υποδεικνύει την αλλαγή στη συχνότητα εμφάνισης (ΣΕ) επιπλοκών για μια συγκεκριμένη αλλαγή στη δόση<sup>6</sup>. Οι τιμές των  $D_{50}$  και  $g$  εξαρτώνται στους υγιείς ιστούς από τον αρχικό αριθμό των λειτουργικών υπομονάδων. Η παράμετρος  $s = 0.22$  της σχετικής γραμμικότητας χαρακτηρίζει την εσωτερική οργάνωση του οργάνου. Η χαμηλή τιμή της σχετικής γραμμικότητας δείχνει ότι η πιθανότητα εμφάνισης της μετακτινικής



**Σχήμα 3.** Τα μέσα αθροιστικά ιστογράμματα δόσης-όγκου. Από τους ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με την τεχνική των πρόσθιων πλάγιων πεδίων κανείς δεν παρουσίασε επιπλοκές μετά από την ακτινοθεραπεία.



**Σχήμα 4.** Στα δύο διαγράμματα απεικονίζονται σημαντικά χαρακτηριστικά της τροποποίησης του κερματισμού σε περιπτώσεις όπου διαφορετικές διατάξεις πεδίων χρησιμοποιούνται σε διαφορετικές συνεδρίες δημιουργώντας ένα σύνθετο πλάνο θεραπείας όπως αυτό της τεχνικής αμφίπλευρων πεδίων.



**Σχήμα 5.** Στο διάγραμμα φαίνεται η καμπύλη δόσης-απόκρισης για στένωση του τραχηλικού οισοφάγου που υπολογίστηκε χρησιμοποιώντας παράμετρος από τη βιβλιογραφία και το μοντέλο σχετικής γραμμικότητας (συνεχής γραμμή). Η μονάδα στον άξονα της δόσης είναι η βιολογικά αποτελεσματική ομοιόμορφη δόση,  $\bar{D}$ . Χρησιμοποιώντας αυτή τη μονάδα κάθε ασθενής του πληθυσμού της μελέτης μπορεί να εντοπιστεί πάνω στη θεωρητική καμπύλη της απόκρισης ( $\times$  για τους ασθενείς με επιπλοκές και  $\circ$  για τους ασθενείς χωρίς επιπλοκές). Το μικρό διάγραμμα παρουσιάζει την καμπύλη δόσης-απόκρισης σε πλήρη έκταση με τους ασθενείς να τοποθετούνται ανάλογα με την κλινικά παρατηρούμενη απόκρισή τους (0 ή 1). Οι συχνότητες επιπλοκών, ΣΕ συγκρίνονται για 3 διαστήματα δόσης μεταξύ 60 και 67 Gy.

στένωσης οισοφάγου ποικίλει σημαντικά με τον ακτινοβολημένο όγκο. Αυτό υποστηρίζεται από το γεγονός ότι 49% από τους ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με την τεχνική αμφίπλευρων πεδίων εμφάνισαν επιπλοκές ενώ με την τεχνική μονόπλευρων πεδίων, η οποία ακτινοβολεί τον οισοφάγο μερικώς, μόνο 27% από τους ασθενείς παρουσίασαν στενώσεις.

Για να γίνει κατανοητή η κλινική χρήση των παραμέτρων δόσης-απόκρισης, τα δεδομένα μίας υποομάδας 58 ασθενών του πληθυσμού της μελέτης αναλύθηκαν με το ακτινοβιολογικό μοντέλο. Στο Σχήμα 5, η καμπύλη δόσης-απόκρισης (συχνότητας εμφάνισης, ΣΕ) του τραχηλικού οισοφάγου υπολογίστηκε για ένα εύρος ομοιόμορφης δόσης χρησιμοποιώντας τις παραπάνω ακτινοβιολογικές παραμέτρους για μήκος αναφοράς 5 cm και το μοντέλο σχετικής γραμμικότητας. Στη συνέχεια, η πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών υπολογίστηκε για κάθε ασθενή χρησιμοποιώ-

ντας αυτές τις παραμέτρους και την εξατομικευμένη κατανομή δόσης στον οισοφάγο τους. Σε αυτό το διάγραμμα χρησιμοποιείται η έννοια της βιολογικά αποτελεσματικής ομοιόμορφης δόσης,  $\bar{D}$  που είναι η ομοιόμορφη δόση η οποία προκαλεί ακριβώς την ίδια πιθανότητα εμφάνισης επιπλοκών με την πραγματική κατανομή της δόσης,  $\bar{D}$  που δίδεται σε κάθε ασθενή της μελέτης<sup>6,12</sup>. Εξ' ορισμού τα σημεία των ασθενών πέφτουν ακριβώς στην θεωρητική καμπύλη δόσης-απόκρισης η οποία σημειώνεται με τη συνεχή γραμμή. Οι 58 ασθενείς που εντοπίζονται στα εύρη δόσης (60.0-63.5), (63.5-65.5) και (65.5-67.0) Gy χρησιμοποιήθηκαν για να εξεταστεί αν η καμπύλη δόσης-συχνότητας εμφάνισης επιβεβαιώνει τις παρατηρούμενες πιθανότητες επιπλοκών. Στο πρώτο διάστημα δόσης η συχνότητα εμφάνισης στένωσης στον τραχηλικό οισοφάγο είναι 2.26%. Στο δεύτερο διάστημα η συχνότητα εμφάνισης είναι 11.8% και στο τρίτο διάστημα είναι 28.6%. Οι μέσες αναμενόμενες πιθανότητες επιπλοκών των ασθενών που εντοπίζονται σε αυτά τα διαστήματα είναι 2.98%, 13.8% και 27.8%, αντίστοιχα.

Συγκρίσεις μεταξύ συχνοτήτων εμφάνισης και προβλεπόμενων πιθανοτήτων για επιπλοκές μπορούν να γίνουν μόνο για περιοχές δόσεων όπου υπάρχει σημαντικός αριθμός ασθενών με ή χωρίς επιπλοκές (η περιοχή δόσης μεταξύ 60-67 Gy). Με αυτό το τρόπο διασφαλίζεται η στατιστική εγκυρότητα των συγκρίσεων. Για χαμηλές και υψηλές δόσεις τέτοιες συγκρίσεις γίνονται σημαντικά ανακριβείς εξαιτίας του μικρού αριθμού ασθενών σε αυτές τις περιοχές. Η μέθοδος που περιγράφηκε είναι ένας καλός τρόπος για να εξεταστεί αν μία ομάδα παραμέτρων σχετίζεται με μία συγκεκριμένη τεχνική θεραπείας υπό την προϋπόθεση ότι μελετάται το ίδιο κλινικό αποτέλεσμα.

## Συζήτηση

Οι τεχνικές θεραπείας που περιγράφονται στην παρούσα εργασία έχουν ως αποτέλεσμα, ένα μεγάλο μέρος του τραχηλικού οισοφάγου να ακτινοβολείται με υψηλή δόση. Γενικά, είναι επιθυμητό να υπάρχουν πολλές διαφορετικές τεχνικές θεραπείας στο υλικό κάθε μελέτης, επειδή αυτό συνήθως έχει ως αποτέλεσμα τα κλινικά δεδομένα να καλύπτουν ένα μεγάλο εύρος δόσης στην καμπύλη δόσης-απόκρισης οδηγώντας σε μια ακριβέστερη εκτίμηση της καμπύλης. Οι υπολογισμοί των πιθανοτήτων για επιπλοκές που έγιναν στην

παρούσα εργασία είναι βασισμένοι στα DVHs του τραχηλικού οισοφάγου, τα οποία εμπεριέχουν τις πλήρεις δοσιμετρικές πληροφορίες επειδή υπολογίστηκαν από τις 3-διάστατες κατανομές δόσης. Η συσχέτιση της απόκρισης του οισοφάγου με τη μέση τιμή της δόσης θα μπορούσε φυσικά να απλοποιηθεί τους υπολογισμούς αλλά με κόστος την απώλεια σημαντικού μέρους πληροφορίας. Επίσης, οι πολύ ανομοιογενείς κατανομές δόσεων στον οισοφάγο, που δημιουργήσαν οι διαφορετικές τεχνικές θεραπείας που εφαρμόστηκαν, δεν επιτρέπουν αυτή την προσέγγιση διότι αυτή ισχύει υπό την προϋπόθεση ότι οι διακυμάνσεις των δόσεων είναι μικρές.

Για αυτό το κλινικό αποτέλεσμα, η συχνότητα εμφάνισης είναι τυπικά της τάξης του ~7%. Οι στενώσεις στον οισοφάγο που προκλήθηκαν από ακτινοβόληση έχουν διερευνηθεί από λίγες μόνο ερευνητικές ομάδες εξαιτίας της δυσκολίας συλλογής ομοιογενούς υλικού. Για παράδειγμα, στο παρελθόν ο υπολογισμός της κατανομής της δόσης στον οισοφάγο ήταν συχνά προσεγγιστικός εξαιτίας της απουσίας τρισδιάστατου πλάνου θεραπείας. Η έλλειψη της ομοιομορφίας των δεδομένων στη ακτινοβιολογική μοντελοποίηση οφείλεται στο γεγονός ότι οι περισσότερες μελέτες είναι βασισμένες σε αναδρομικές αποτιμήσεις των αποτελεσμάτων θεραπείας.

Στα Σχήματα 3 και 5 παρατηρείται ότι η δόση στον οισοφάγο είναι πολύ μεγαλύτερη στην ομάδα των ασθενών με στένωση σε σύγκριση με την ομάδα των ασθενών χωρίς επιπλοκές. Από την ανάλυση βρέθηκε ότι για δόσεις στον οισοφάγο πάνω από το επίπεδο των 64 Gy, η συχνότητα εμφάνισης στένωσης αυξάνεται ραγδαία. Φαίνεται λοιπόν ότι αυτή η τιμή μπορεί να αποτελέσει ένα κατώφλι δόσης κάτω από το οποίο διασφαλίζεται η αποφυγή ή η πολύ μικρή συχνότητα εμφάνισης στένωσης στον τραχηλικό οισοφάγο. Στο Σχήμα 5 όπου χρησιμοποιείται η βιολογικά δραστητική ομοιόμορφη δόση, παρατηρείται σημαντική διάκριση μεταξύ των ασθενών με στένωση και των ασθενών χωρίς επιπλοκές.

Στην παρούσα μελέτη υπήρξε ένα αξιοσημείωτο ποσοστό ασθενών με συνεχή ή προοδευτικά προβλήματα κατάποσης τα οποία παρέμεναν μετά το τέλος της ακτινοθεραπείας. Στο 71% των ασθενών που ανέπτυξαν στένωση στον οισοφάγο, σοβαρά συμπτώματα δυσκαταποσίας εκδηλώθηκαν κατά τη διάρκεια ή με το τέλος της ακτινοθεραπείας<sup>13,14</sup>. Συνολικά, 17 από τους ασθενείς που ανέπτυξαν στένωση χρειάστηκαν παρεντερική διατροφή κατά τη διάρκεια της ακτινοθεραπείας

ή μέσα στις πρώτες 3 εβδομάδες μετά το τέλος της θεραπείας. Επομένως, τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν μπορούν να θεωρήσουν τις επιπλοκές της οξείας μετακτινικής οισοφαγίτιδας και στένωσης του οισοφάγου ως δύο ξεχωριστά και ανεξάρτητα αποτελέσματα. Επίσης βρέθηκε ότι στο 78% των ασθενών με μέτρια ως σοβαρή στένωση, η επαναλαμβανόμενη ενδοσκοπική διαστολή ήταν εξαιρετικά βοηθητική.

Ένα πολύ ενδιαφέρον σημείο αυτής της μελέτης, είναι ότι η τιμή της σχετικής γραμμικότητας, που χαρακτηρίζει την εξάρτηση της απόκρισης από τον ακτινοβολούμενο όγκο του οισοφάγου, είναι σημαντικά χαμηλότερη από προηγούμενες εκτιμήσεις<sup>15-18</sup>. Υπάρχουν δύο βασικοί λόγοι για τους οποίους παρατηρείται αυτή η απόκλιση. Πρώτον, η δόση που δόθηκε στο οισοφάγο σε πολλές από τις προηγούμενες μελέτες δεν ήταν γνωστή με την ακρίβεια που είναι σήμερα με τα σύγχρονα συστήματα δοσιμετρίας και σχεδιασμού θεραπείας. Δεύτερον, σχεδόν όλες αυτές οι μελέτες διερεύνησαν ένα άλλο τμήμα του οισοφάγου (θωρακικό) από αυτό με το οποίο ασχολείται αυτή η μελέτη. Η διαφορά που παρατηρήθηκε υποστηρίζει την άποψη, η οποία έχει εκφραστεί από πολλές ερευνητικές ομάδες, ότι η ακτινευσιοθησία και πιθανόν η εξάρτηση από τον ακτινοβολούμενο όγκο του οισοφάγου (volume effect) ποικίλει στις διάφορες μοίρες του. Σε μια τέτοια περίπτωση, διαφορετικές παράμετροι ακτινευσιοθησίας θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν ανάλογα με το νεόπλασμα που ακτινοβολείται (τραχηλικός, θωρακικός οισοφάγος) για το συσχετισμό της απορροφώμενης δόσης με το κλινικό αποτέλεσμα. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι οι περισσότεροι από τους ασθενείς που ακτινοβολήθηκαν με την τεχνική των μονόπλευρων πεδίων δεν είχαν επιπλοκές. Αυτό είναι μια ισχυρή απόδειξη ότι ο τραχηλικός οισοφάγος χαρακτηρίζεται από υψηλή εξάρτηση όγκου (volume effect) που σημαίνει ότι η απόκριση εξαρτάται σημαντικά από το ποσοστό του όγκου του οργάνου που ακτινοβολείται. Η ακτινοβόληση ολόκληρης της περιφέρειας του οισοφάγου είναι περισσότερο πιθανό να δημιουργήσει στένωση, σε σύγκριση με τη μερική ακτινοβόληση.

Σε αυτή την μελέτη δεν υπήρχαν στοιχεία σχετικά με τις επιδράσεις της ακτινοθεραπείας πάνω στα πλέγματα του Meissner και Auerbach ή με την επιρροή των ανατομικών μεταβολών της δομής κατά το μήκος του οισοφάγου. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 1 τα περισσότερα νεοπλάσματα δεν είναι κοντά στον τραχηλικό οισοφάγο ώστε

να προκαλέσουν διαταραχές στη δομή του. Φαίνεται ότι η μεθοδολογία και η τεχνική θεραπείας αλλάζει σημαντικά καθώς προχωρούμε από το στάδιο T1 στο T4, απαιτώντας μια πολύ διαφορετική κατανομή δόσης στην περιοχή. Αυτή η σημαντική αλλαγή στη δόση φαίνεται να είναι ο κύριος παράγοντας για τις στενώσεις του οισοφάγου, κάνοντας τα στάδια T3-T4 των όγκων να συσχετίζονται περισσότερο με την εκδήλωση αυτής της επιπλοκής.

Συνήθως, οι υπολογισμένες ακτινοβιολογικές παράμετροι που περιγράφουν τη σχέση δόσης-απόκρισης ενός οργάνου αναφέρονται σε μία συγκεκριμένη ομοιόμορφη δόση ανά συνεδρία (συνήθως 2 Gy). Συνεπώς, η δόση που δόθηκε στους ασθενείς πρέπει να αναχθεί σε αυτή τη δόση ανά συνεδρία, πριν υπολογιστούν οι πιθανότητες για επιπλοκές. Η τροποποίηση του κερματισμού στις δύο πρώτες τεχνικές θεραπείας γίνεται με την απλή εφαρμογή του γραμμικού-τετραγωνικού (LQ) μοντέλου και τον υπολογισμό της BED<sup>19,20</sup>. Όμως η τροποποίηση είναι πιο σύνθετη στην ακτινοβόληση με αμφίπλευρα πεδία, όπου δύο διαφορετικές διατάξεις πεδίων εφαρμόζονται σε διαφορετικές φάσεις της θεραπείας. Σε αυτές τις περιπτώσεις οι διαφορετικές κατανομές δόσης θα πρέπει να τροποποιηθούν ξεχωριστά για τις επιδράσεις του κερματισμού και μετά να συνδυαστούν για να παραχθεί η τελική κατανομή της δόσης. Η επίδραση της κατάλληλης τροποποίησης του κερματισμού στα ιστογράμματα δόσης-όγκου, παρουσιάζεται στο Σχήμα 4. Φαίνεται ότι στην περίπτωση του οισοφάγου η εν λόγω επίδραση είναι ελάχιστη επειδή κατά τις δύο φάσεις της θεραπείας παράγονται παρόμοιες κατανομές

δόσης. Παρατηρείται όμως ότι ιδιαίτερα μεγάλες αποκλίσεις λαμβάνουν χώρα όταν κατά τις διαφορετικές φάσεις της θεραπείας παράγονται σημαντικά διαφορετικές κατανομές δόσης στην περιοχή που εξετάζεται.

Ως επακόλουθο αυτών των αποτελεσμάτων, όχι μόνο η δόση στα αντίστοιχα ακτινοβολούμενα τμήματα του οισοφάγου, αλλά και η θέση αυτών των τμημάτων θα μπορούσαν να γίνουν σημαντικοί παράγοντες στην NTCP μοντελοποίηση. Υπό το φως αυτών των παρατηρήσεων, τα δεδομένα που μελετήθηκαν σε αυτήν την ανάλυση θα μπορούσαν να αναλυθούν περισσότερο χρησιμοποιώντας ένα μοντέλο το οποίο θα λάμβανε υπόψη τη θέση των διαφορετικών τμημάτων του οισοφάγου που ακτινοβολήθηκαν. Η ακτινοβιολογική αποτίμηση των πλάνων θεραπείας ίσως επιτρέψει στο μέλλον την πρόβλεψη των επιπλοκών λαμβάνοντας υπόψη την ακτινευσισθησία των διαφόρων οργάνων και τη μεταβολή της μεταξύ των ασθενών. Η παρουσίαση των δεδομένων δόσης-απόκρισης παράλληλα με τις κατανομές των δόσεων δείχνουν τη στενή τους σχέση. Όμως η εισαγωγή τέτοιων παραμέτρων στην κλινική πρακτική απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και σύνεση. Επιπλέον πρέπει να πραγματοποιηθούν προς σύγκριση ανεξάρτητες μελέτες χρησιμοποιώντας τον ίδιο ορισμό για το κλινικό αποτέλεσμα. Για τη μετακτινική στένωση του οισοφάγου θα ήταν πολύ χρήσιμη η εκτίμηση του ιστορικού του ασθενούς για παράλληλες χειρουργικές επεμβάσεις και βακτηριακές λοιμώξεις κατά την περίοδο της ακτινοθεραπείας.

**Ευχαριστίες:** Η μελέτη πραγματοποιήθηκε με την υποστήριξη του *Cancer Society in Stockholm* και *The King Gustaf V Jubilee Fund, Stockholm*.

## ABSTRACT

P. MAVROIDIS, G. LAURELL, G. KOMISOPOULOS, K. THEODOROU, J.O. FERNBERG, B.K. LIND, G. PLATANIOTIS, K. KAPPAS: **Radiation induced stricture in proximal esophagus after head & neck radiotherapy. Dose-response relation**

The purpose of this work is to determine the clinical characteristics pattern of the patients with non-neoplastic radiation induced stricture in proximal esophagus after radiotherapy for head and neck carcinoma. Also, to evaluate the predictive strength of the radiobiological model of relative seriality and the relevant dose-response parameters. The present study is based on 82 patients with stricture in proximal esophagus, who were treated with head and neck radiotherapy between 1992-2001 at Karolinska Hospital, Stockholm. For every patient, the 3-dimensional dose distribution delivered to the esophagus and the clinical treatment outcome were available. Clinical symptoms and radiological findings were used to assess the manifestation of radiation induced esophageal strictures. The analysis was carried out for the upper 5 cm of the proximal esophagus, where all the strictures are formed. A dose threshold was found at 64 Gy above which the

response frequency of esophageal stricture increases dramatically. It was also found that there is a correlation between dysphagia during radiotherapy and the development of esophageal stricture. The calculation of the biological effective dose (BED) appeared to be significantly sensitive to the applied fractionation correction for complex treatment plans. The rest of the factors affecting the clinical result seem to be the presence of dysphagia during radiotherapy and the irradiated volume of esophagus. The dose-response curve, which was calculated with the relative seriality model, was proved suitable in reproducing the treatment outcome of 58/82 patients of the study population. Radiation induced strictures were found to have a strong volume dependence. **Key words:** Esophageal stricture, Head and neck radiotherapy, Radiobiological parameters, NTCP, Relative Seriality. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):61-70, 2005.**

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mavroidis P, Lind BK, Van Dijk J, Koedooder K, De Neve W, De Wagter C, Planskoy B, Rosenwald JC, Proimos B, Kappas C, Danciu C, Benassi M, Chiarego G, Brahme A. Comparison of conformal radiation therapy techniques within the dynamic radiotherapy project 'DYNARAD'. *Phys Med Biol* 2000; 45: 2459-81.
- Lind BK, Mavroidis P, Hyödynmaa S, Kappas C. Optimization of the dose level for a given treatment plan to maximize the complication free tumor cure. *Acta Oncol* 1999; 38: 787-98.
- Withers HR, Taylor JMG, Maciejewski B. Treatment volume and tissue tolerance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 751-9.
- Archambeau JO, Shymko RM. Tissue population configuration as a modifier of organ response. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 15: 727-34.
- Egren A-K. Quantification of the response of heterogeneous tumors and organized normal tissues to fractionated radiotherapy. Thesis. Stockholm University, 1995.
- Mavroidis P, Laurell G, Kraepelien T, J-O Fernberg, Lind BK, Brahme A. Determination and clinical verification of dose-response parameters for esophageal stricture from head and neck radiotherapy. *Acta Oncol* 2003; 42: 865-81.
- Aaltonen P, Brahme A, Lax I, Leverages S, Nöslund I, Reitan JB, Turesson I. Specification of dose delivery in radiation therapy. Recommendations by the Nordic Association of Clinical Physics (NACP). *Acta Oncol* 1997; 10 (Suppl): 1-32.
- Lepke RA, Libshitz HI. Radiation-induced injury of the esophagus. *Radiology* 1993; 148: 375-8.
- Chabora BM, Hopfan S, Wittes R. Esophageal complications in the treatment of oat cell carcinoma with combined irradiation and chemotherapy. *Radiology* 1977; 123: 185-7.
- Silvain C, Barrioz T, Besson I, Babin P, Fontanel JP, Daban A, Matuchansky C, Beauchant M. Treatment and long-term outcome of chronic radiation esophagitis after radiation therapy for head and neck tumors. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 927-31.
- Vanagunas A, Jacob P, Olinger E. Radiation-induced esophageal injury: A spectrum from esophagitis to cancer. *American J Gastroenterol* 1990; 85: 808-12.
- Mavroidis P, Lind BK, Brahme A. Biologically effective uniform dose ( $\bar{D}$ ) for specification, report and comparison of dose response relations and treatment plans. *Phys Med Biol* 2001; 46: 2607-30.
- Laurell G, Kraepelien T, Mavroidis P, Lind BK, Fernberg JO, Beckman M, Brahme A. Stricture of the proximal esophagus in head and neck carcinoma patients after radiotherapy. *Cancer* 2003; 97: 1693-700.
- Sur RK, Kochhar R, Singh DP. Oral sucralfate in acute radiation oesophagitis. *Acta Oncol* 1994; 33: 61-3.
- Anseline PF, Lavery IC, Fazio VW, Jagelman DG, Weakley FL. Radiation injury of the rectum. *Ann Surg* 1981; 194: 716-24.
- Roswit B. Complications of radiation therapy: The alimentary tract. *Semin Roentgenol* 1974; 9: 51-63.
- Read PE, Ash DV, Thorogood J, Benson EA. Short-term morbidity and cosmesis following lumpectomy and radical radiotherapy for operable breast cancer. *Clin Radiol* 1987; 38: 371-3.
- Teo P, Tai TH, Choy D, Tsui KH. A randomized study on palliative radiation therapy for inoperable non small cell carcinoma of the lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 867-71.
- Fowler JF. Brief summary of radiobiological principles in fractionated radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 1992; 2: 16-21.
- Thames HD, Hendry JH. Radiation induced injury to tissues. In: Thames HD, Hendry JH, eds. Fractionation in radiotherapy. Philadelphia: Taylor & Francis, 1987: 1-21.

## Ογκόμορφες εξεργασίες σιελογόνων αδένων: Υπερηχοτομογραφική απεικόνιση

Ι.Α. Χρυσογονίδης, Ε. Συνδουκά, Κ. Βαχτσεβάνος, Χ.Α. Παπαδόπουλος, Γ. Βορκάς,  
Κ. Αντωνιάδης

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης είναι η ανάδειξη των ειδικών απεικονιστικών χαρακτηριστικών (ηχογένεια, σαφήνεια ορίων, είδος αγγείωσης) που αποτελούν ασφαλή κριτήρια για τον διαχωρισμό των διαφόρων ογκόμορφων αλλοιώσεων της παρωτίδας, του υπογνάθιου ή του υπογλώσσιου σιελογόνου αδένου. 48 ασθενείς με 49 μορφώματα σιελογόνων αδένων εξετάστηκαν με την συμβατική υπερηχοτομογραφία και στην συνέχεια με την έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία. Η διάγνωση που τέθηκε υπερηχοτομογραφικά συνδυάστηκε με την παθολογοανατομική έκθεση μετά από βιοψία ή χειρουργική εξαίρεση. Μελετήθηκε και καταγράφηκε το μέγεθος, η ηχογένεια, τα όρια και η κατανομή της αγγείωσης όλων των βλαβών. Χαρακτηρίστηκαν ως καλοήθεις 25 βλάβες, και οι υπόλοιπες ως κακοήθεις, ενώ η παθολογοανατομική ή η ιστολογική έκθεση ανέδειξε 20 από αυτές ως καλοήθεις και 29 κακοήθεις. Συγκεκριμένα βρέθηκαν: 10 πλειόμορφα αδενώματα, 7 αδενολεμφώματα, 2 κύστεις (από κατακράτηση) των πόρων, 1 λίπωμα, 7 non-Hodgkin λεμφώματα, 8 βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα, 6 αδενοκαρκινώματα, 3 κυψελιδικά καρκινώματα, 2 αδιαφοροποίητα, 2 από πλακώδες επιθήλιο και 1 καρκίνωμα των τελικών πόρων. Περιγράφονται τα επιμέρους απεικονιστικά χαρακτηριστικά ευρήματα των συνηθέστερων όγκων. Η ειδικότητα της μεθόδου για την διάγνωση της κακοήθειας ήταν 90% ενώ η ευαισθησία αυτής 75,86%. Από την μελέτη μας φαίνεται ότι η υπερηχοτομογραφία πρέπει να χρησιμοποιείται ως πρώτη απεικονιστική μέθοδος μετά από την κλινική εξέταση για την διάγνωση των όγκων των σιελογόνων αδένων. Η χρήση της έγχρωμης Doppler υπερηχοτομογραφίας συμβάλλει στην διαφορική διάγνωση διαφόρων όγκων με την μελέτη της χαρακτηριστικής τους αγγείωσης. Η σαφήνεια των ορίων είναι το πιο ισχυρό υπερηχοτομογραφικό κριτήριο καλοήθειας. Ο ποσοτικός και ποιοτικός προσδιορισμός της αγγείωσης είναι ένα άλλο διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο. **Λέξεις ευρετηρίου:** Όγκοι σιελογόνων αδένων, Υπερηχοτομογραφία, CDS. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):71-76.**

Ακτινοδιαγνωστικό Τμήμα Α.Ν.Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Γναθοχειρουργικό-Ογκολογικό Τμήμα Α.Ν.Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Στοματική και Γναθοπροσωπική Κλινική Α.Π. Θεσσαλονίκης. Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Κωνσταντίνος Βαχτσεβάνος, Γναθοχειρουργός, Γναθοχειρουργικό-Ογκολογικό Τμήμα Α.Ν.Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Αλ.Συμεωνίδη2, 57004, Θεσσαλονίκη, Fax: 2310888500, e-mail: [vahtsevk@spark.net.gr](mailto:vahtsevk@spark.net.gr)

### Εισαγωγή

Η συμβατική υπερηχοτομογραφία είναι οικονομική, γρήγορη και κυρίως μη επεμβατική μέθοδος που μπορεί να απεικονίσει με ευκρίνεια τις δομές του τραχήλου λόγω της επιφανειακής εντόπισής τους. Σήμερα, αποτελεί και ένα αποτελεσματικό εργαλείο για την μελέτη των σιελογό-

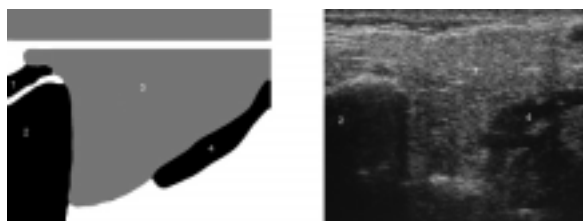
νων αδένων αφού απεικονίζει την αρχιτεκτονική τους στο σύνολο της, εκτός από τμήμα της παρωτίδας που συγκαλύπτεται από την ακουστική σκιά της κάτω γνάθου.

Κατά συνέπεια, μετά την κλινική εξέταση και την υποψία ογκόμορφης αλλοίωσης στο εμβάδόν της παρωτίδας, του υπογνάθιου ή του υπογλώσσου σιελογόνου αδένου, η υπερηχοτομογραφία αποτελεί την πρώτη επιλογή από τις απεικονιστικές μεθόδους γιατί μπορεί να εκτιμήσει το μέγεθος, το σχήμα, την ηχογένεια του όγκου και την παρουσία επιχώριων παθολογικών λεμφαδένων. Επιπλέον, με τη χρήση της έγχρωμης Doppler υπερηχοτομογραφίας (CDS) αυξάνονται οι διαγνωστικές δυνατότητες αφού δύναται να αναγνωριστούν οι φυσιολογικές αγγειακές δομές και να εκτιμηθούν οι αιμοδυναμικές μεταβολές της αγγείωσης στις διάφορες παθολογικές καταστάσεις

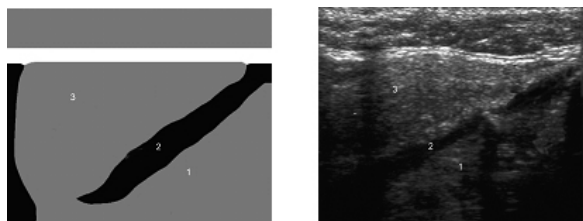
Σκοπός της μελέτης μας είναι η ανάδειξη των απεικονιστικών εκείνων χαρακτηριστικών (ηχογένεια, σαφήνεια ορίων, είδος αγγείωσης) που αποτελούν ασφαλέστερα κριτήρια στο διαχωρισμό των διαφόρων ογκόμορφων αλλοιώσεων.

### Φυσιολογική υπερηχοτομογραφική ανατομία

Οι σιελογόνοι αδένες απεικονίζονται ομοιογενείς στην ηχοδομή τους, υπερηχοϊκότεροι συγκριτικά με τους παρακείμενους μύες. Οι εκφορητικοί τους πόροι συνήθως δεν διακρίνονται (Εικόνα 1-2). Η αγγείωση των αδένων είναι πλούσια αν



Εικόνα 1.



Εικόνα 2.

και τα περισσότερα ενδοπαρεγχυματικά σήματα ροής που καταγράφηκαν με τη CDS ήταν φλεβικά και συχνότερα στον υπογνάθιο σιελογόνο αδένου

Μεγάλα αγγεία του τραχήλου διαπερνούν ή γειτνιάζουν με τους σιελογόνους αδένες. Με την CDS μπορούμε να τα απεικονίσουμε σε όλο το μήκος τους και να καθορίσουμε τον αρτηριακό ή φλεβικό χαρακτήρα τους. Η παρωτίδα διαλαύνεται από το πέρασ της έξω καρωτίδας και από την οπίσθια προσωπική φλέβα, ενώ ο υπογνάθιος γειτνιάζει με τα έξω γναθιαία και υπογενειδία αγγεία<sup>1</sup>. Τα παραπάνω αγγεία αναγνωρίστηκαν σε όλους τους εξετασθέντες με τη CDS.

### Υλικό και μέθοδος

Μελετήσαμε αναδρομικά τα υπερηχογραφικά ευρήματα σε 48 ασθενείς που παραπέμφθηκαν από το γναθοχειρουργικό τμήμα με την υποψία όγκου σιελογόνου αδένου κατά την περίοδο Μάρτιος 1995-Απριλιος 2004. Η ηλικία των ασθενών κυμάνθηκε από 17-84 ετών. Η αναλογία αντρών/γυναικών ήταν 29/19.

Χρησιμοποιήθηκε υπερηχοτομογράφος υψηλής διακριτικής ικανότητας Acuson 128 με δυνατότητα έγχρωμου απεικόνισης ροής (Color Doppler) και ισχύος (Power Doppler). Όλες οι εξετάσεις έγιναν με υψίσυχο γραμμικό μεταλλάκτη 7.5MHz. Κάθε ασθενής εκτιμήθηκε αρχικά με τη συμβατική υπερηχοτομογραφία (gray-scale) και στη συνέχεια με τη έγχρωμη Doppler υπερηχοτομογραφία (CDS) με κατάλληλες ρυθμίσεις για την ανίχνευση χαμηλής αγγειακής ροής. Η εξέταση σε όλες τις περιπτώσεις διενεργήθηκε με τον ασθενή σε ύπτια θέση, με υπερέκταση του τραχήλου και κατάλληλη στροφή της κεφαλής στο αντίθετο πλάγιο. Εξετάστηκε η εν λόγω περιοχή του τραχήλου με επιμήκεις και εγκάρσιες τομές και με ελάχιστη πίεση του μεταλλάκτη ώστε να αποφευχθεί η παραμόρφωση των ανατομικών δομών<sup>2</sup> (π.χ. σύμπτωση αγγείων χαμηλής ροής). Η εξέταση έγινε αμφοτερόπλευρα, ώστε να είναι δυνατή η σύγκριση με τη φυσιολογική πλευρά ή η ανάδειξη αμφοτερόπλευρης βλάβης.

Μελετήθηκαν και καταγράφηκαν το μέγεθος, η ηχογένεια και τα όρια κάθε βλάβης της παρωτίδας και του υπογνάθιου που απεικονίστηκε, καθώς και η κατανομή της αγγείωσης (δεν απεικονίστηκε βλάβη στον υπογλώσσιο). Όταν ανευρίσκονταν αγγεία ικανού μεγέθους εντός ή στην περιφέρεια της βλάβης απεικονίζονταν η κυματομορφή της αγγείωσης από την οποία υπολογί-

στηκε ο δείκτης αντίστασης (RI) σε κάθε περίπτωση ενώ η μέγιστη συστολική ταχύτητα (PSV) μόνο σε 28 περιπτώσεις. Στις υπόλοιπες, λόγω της ελικοειδούς πορείας των αγγείων δεν ήταν δυνατή η απαραίτητη διόρθωση της γωνίας πρόσπτωσης της δέσμης.

Η διάγνωση που τέθηκε υπερηχογραφικά συσχετίστηκε με την παθολογοανατομική έκθεση μετά από βιοψία ή χειρουργική εξαίρεση.

### Αποτελέσματα

Όλες οι κλινικά ψηλαφώμενες βλάβες απεικονίστηκαν υπερηχοτομογραφικά ανεβάζοντας την ευαισθησία της μεθόδου στην ανίχνευση όγκων των σιελογόνων αδένων σχεδόν στο 100%.

Στους 48 εξετασθέντες, βρέθηκαν 49 μορφώματα (σε έναν βρέθηκε αμφοτερόπλευρη ενδοπαρωτιδική βλάβη). 38 μορφώματα εντοπίστηκαν στην παρωτίδα (77.55%), 11 στον υπογνάθιο σιελογόνο αδένα (22.44%) και κανένα στον υπογλώσσιο. Μετρήθηκε η μέγιστη διάμετρος σε κάθε μόρφωμα και καταγράφηκαν τιμές από 14 έως 73 mm.

Όλοι οι όγκοι εμφανίζονται υποηχοϊκοί συγκριτικά με το γύρω παρέγχυμα του αδένα. Βλάβες με σαφή όρια, ομοιογενούς ηχοδομής και μικρού βαθμού αγγειώσης θεωρήθηκαν καλοήθειες ενώ βλάβες ετερογενείς με ασαφή όρια και έντονη ενδοπαρεγχυματική αγγειώση θεωρήθηκαν κακοήθειες.<sup>3-6</sup> Κριτήριο κακοήθειας θεωρήθηκε και η τιμή της μέγιστης συστολικής ταχύτητας (PSV) πάνω από 60 cm/sec<sup>7</sup>.

Σύμφωνα με τα παραπάνω κριτήρια χαρακτηρίσαμε καλοήθειες 25 βλάβες και κακοήθειες τις υπόλοιπες 24, ενώ η ιστολογική ή παθολογοανατομική έκθεση χαρακτήρισε 20 εξ αυτών καλοήθειες και 29 κακοήθειες. Πιο συγκεκριμένα βρέθηκαν : 10 πλειόμορφα αδενώματα (ποσοστό 20%), 7 αδενολεμφώματα (14%), 2 κύστεις των πόρων (4%), 1 λίπωμα (2%), 7 non-Hodgkin λεμφώματα (14%), 8 βλεννοεπιδερμοειδή καρκινώματα (16%), 6 αδενοκαρκινώματα (12%), 3 κυψελιδικά (6%), 2 αδιαφοροποίητα (4%), 2 από πλακώδες (4%) και 1 καρκίνωμα σιελογόνου πόρου (2%).

Η λάθος εκτίμηση σε κάποιες περιπτώσεις οφείλεται στο γεγονός ότι κακοήθειες εξεργασίες μικρού μεγέθους (<20mm) καθώς και οι αλλοιώσεις από non-Hodgkin λέμφωμα απεικονίστηκαν σχετικά ομοιογενείς χωρίς εμφανή διάσπαση των ορίων τους.

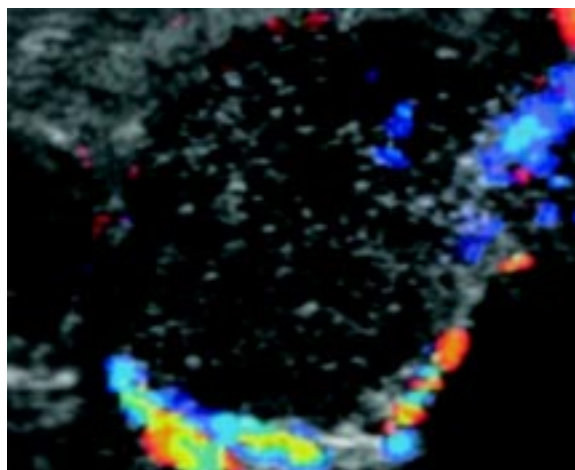
Τα πλειόμορφα αδενώματα απεικονίστηκαν ως συμπαγή, υποηχοϊκά μορφώματα με ομοιογενή

ηχοδομή, σαφή όρια και ήπια ακουστική ενίσχυση<sup>8</sup>. Σε κάποιες περιπτώσεις απεικονίστηκε λόβωση της παρυφής. Από τη μελέτη της αγγειώσης προέκυψε χαρακτηριστική περιφερική διάταξη των αγγείων (basket-like)<sup>7</sup> σε 6 από τις οκτώ περιπτώσεις, μικρού βαθμού ενδοπαρεγχυματική αγγειώση ενώ οι τιμές του RI κυμάνθηκαν από 0.59-1.05 και η PSV ήταν πάντα κάτω από 50 cm/sec (9-49cm/sec) (Εικόνα 3).

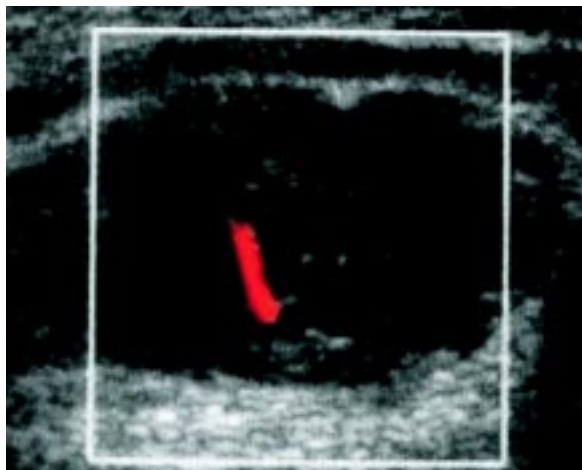
Τα αδενολεμφώματα απεικονίστηκαν σαν καλά περιγεγραμμένα μορφώματα, μικτής ηχογένειας με έντονη ακουστική ενίσχυση<sup>9</sup>. Από τη μελέτη με τη CDS προέκυψε μικρού βαθμού ενδοπαρεγχυματική αγγειώση με κατανομή πύλης ενώ οι τιμές του RI κυμάνθηκαν από 0.53-0.82 και της PSV από 6-52 cm/sec. Σε έναν ασθενή η εντόπιση ήταν αμφοτερόπλευρη<sup>10</sup>, όπου η συνεκτίμηση της εικονιζόμενης ηχοδομής οδήγησε στη σωστή διάγνωση (Εικόνα 4).

Το λίπωμα που απεικονίστηκε είχε την χαρακτηριστική ηχομορφολογία του όγκου<sup>11</sup> (ευπίεστο, ωσειδές, καλά περιγεγραμμένο, ομοιογενούς ηχοδομής σχετικά υπερηχοϊκότερο των άλλων όγκων μόρφωμα χωρίς ανιχνεύσιμη αγγειώση). Τα δύο ανηχοϊκά, καλά περιγεγραμμένα, ανάγεια μορφώματα που απεικονίστηκαν ενδοπαρωτιδικά ήταν κύστεις των πόρων (Εικόνα 5).

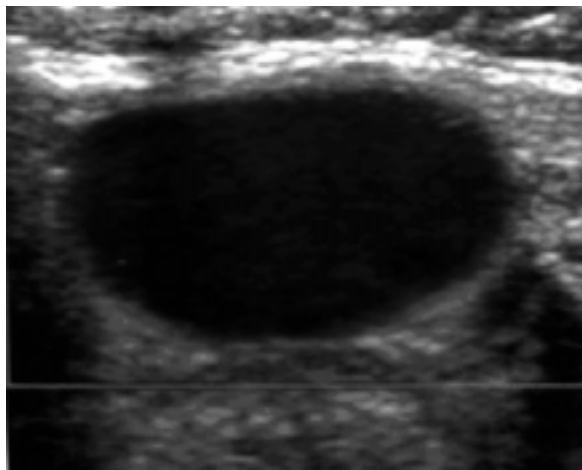
Οι κακοήθειες αλλοιώσεις που απεικονίστηκαν με διάμετρο πάνω από 2cm (23-73mm) είχαν παρόμοια ηχομορφολογικά χαρακτηριστικά ανεξάρτητα από τον ιστολογικό τους τύπο: ασάφεια των ορίων, ετερογένεια στην ηχοδομή, υπεραγγειώση με ανάδειξη άναρχης διάταξης των αγγείων εντός αυτών (Εικόνα 6). Από τις κυματο-



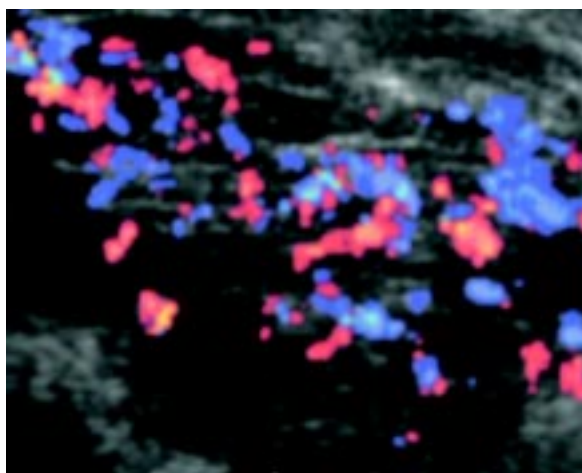
Εικόνα 3.



Εικόνα 4.



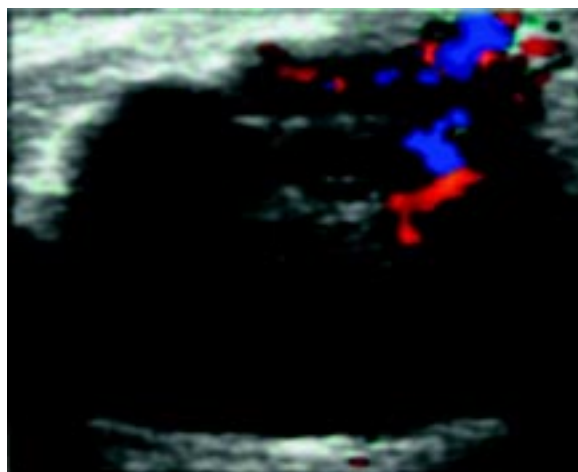
Εικόνα 5.



Εικόνα 6.

μορφές που προέκυψαν με τη CDS υπολογίστηκαν τιμές του RI που κυμάνθηκαν από 0.53-1.13 και της PSV από 37-128cm/sec. Σε 13 περιπτώσεις αναδείχθηκαν υπερηχογραφικά, διογκωμένοι λεμφαδένες στον τράχηλο.

Τα επτά non-Hodgkin λεμφώματα (διαμέτρου 17-34 mm) απεικονίστηκαν ως καλά περιγεγραμμένοι όζοι με ομοιογενή ή ήπια ανομοιογενή ηχομορφολογία. Όμως σε έξι από αυτά η μεγάλου βαθμού ενδοπαρεγχυματική, άναρχη αγγείωση με κατανομή πύλης σε συνδυασμό με το ιστορικό οδήγησαν σε σωστή διάγνωση (Εικόνα 7).



Εικόνα 7.

### Συζήτηση

Με τη υπερηχοτομογραφική απεικόνιση, μας δίνεται η δυνατότητα να επιβεβαιώσουμε την παρουσία ψηλαφητής μάζας στο εμβυδόν των σιελογόνων αδένων, σχεδόν στο 100% των περιπτώσεων (εξαιρούνται οι αλλοιώσεις που βρίσκονται στον παραφαρυγγικό χώρο ή στη βάση του κρανίου)<sup>11</sup>. Επιπλέον αποσαφηνίζεται εάν η βλάβη εντοπίζεται εντός του παρεγχύματος του αδένου ή σε παρακείμενες ανατομικές δομές.

Όσον αφορά τη καλοήθεια ή μη του όγκου, το πιο ισχυρό υπερηχοτομογραφικό κριτήριο είναι η σαφήνεια των ορίων<sup>12</sup>. Αξίζει να αναφερθεί ότι η υπερηχοτομογραφική απεικόνιση είναι πιο ακριβής από της CT και του MRI όσον αφορά την ανίχνευση ασαφών ορίων. Για βλάβες άνω των 2cm, η ειδικότητα της μεθόδου για τη διάγνωση κακοήθειας ήταν 90% και η ευαισθησία 75,86%

Το κριτήριο όμως αυτό δεν ισχύει για βλάβες κάτω των 2cm.

Η αδυναμία της συμβατικής υπερηχοτομογραφίας να αναγνωρίσει την κακοήθεια κάποιων όγκων, ιδιαίτερα όταν οι διαστάσεις τους είναι <2cm, οδήγησε στη μελέτη τους με την CDS η οποία προσδίδει επιπλέον κριτήρια με τον ποσοτικό και ποιοτικό προσδιορισμό της αγγείωσης τους.

Έτσι διαπιστώθηκε ότι οι κακοήθεις, ιδίως οι υψηλού βαθμού κακοήθειας όγκοι, εμφανίζουν μεγάλο βαθμού ενδοπαρεγχυματική, άναρχη αγγείωση προφανώς λόγω της παρουσίας αρτηριοφλεβώδους shunting. Στη μελέτη μας 20 από τις 29 κακοήθεις βλάβες παρουσίαζαν μεγάλο βαθμού αγγείωση. Επιπλέον τα ευρήματά μας, όπως και άλλων ερευνητών, έδειξαν ότι μέγιστη συστολική ταχύτητα πάνω από 60cm/sec αποτελεί αξιόπιστο κριτήριο κακοήθειας. Αντίθετα, η μέτρηση χαμηλής μέγιστης συστολικής ταχύτητας δεν βοηθάει στη διαφοροδιάγνωση καλοήθειας-κακοήθειας. Στους όγκους των σιελογόνων αδένων η τιμή του δείκτη αντίστασης (RI) δεν αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο (αλληλοκάλυψη των τιμών)<sup>13</sup>.

Η δυνατότητα του υπερηχοτομογράφου, για τη διάγνωση του ιστολογικού τύπου του όγκου είναι εξαιρετικά περιορισμένες. Εξαιρούνται το λίπωμα και οι κύστες με τη χαρακτηριστική τους

ηχομορφολογία. Η χρήση της CDS συμβάλλει στη διαφοροδιάγνωση του πλειόμορφου αδενώματος από τους άλλους όγκους με την ανάδειξη της περιφερικής διάταξης της αγγείωσης.

Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι επιβάλλεται η απεικόνιση και του ετερόπλευρου αδένου (πολυεστιακή ή αμφοτερόπλευρη εντόπιση του αδενολεμφώματος) καθώς και έλεγχος του τραχήλου για συνύπαρξη παθολογικού μεγέθους λεμφαδένων.

Παρόλο που οι περισσότεροι όγκοι απεικονίζονται στην παρωτίδα, οι όγκοι του υπογνάθιου σιελογόνου αδένου είναι περισσότερο ύποπτοι για κακοήθεια<sup>11</sup>. Στη μελέτη μας, οι όγκοι του υπογνάθιου ήταν σε ποσοστό 54,5% κακοήθεις (6 από τους 11).

Συμπερασματικά, η υπερηχοτομογραφία, ως μέθοδος με ευρεία διαθεσιμότητα, μη επεμβατική, γρήγορη, επαναλήψιμη και χαμηλού κόστους, πρέπει να χρησιμοποιείται ως πρώτη απεικόνιση, μετά την κλινική εξέταση, για τη διάγνωση των όγκων των σιελογόνων αδένων. Είναι επίσης εξαιρετικά χρήσιμη και για τη διενέργεια βιοψίας ώστε να αποφευχθεί πιθανός τραυματισμός των μεγάλων αγγείων της περιοχής.

## ABSTRACT

JA. CHRISOGONIDIS, E. SYNDOUKA, K. VAHTSEVANOS, CH.A. PAPADOPOULOS, G. VORKAS, K. ANTONIADIS: **Tumors of the salivary glands: Ultrasonographic imaging**

The aim of our study is to reveal the imaging characteristics (echogenity, demarcation of margins, and the type of vascularization) which are the safest criteria for the differential diagnosis of tumor-like lesions of the parotid, sublingual and submandibular salivary gland. 48 patients with 49 lesions of the salivary glands were examined with conventional ultrasonography and with color Doppler sonography. The diagnosis that was made was confirmed with the histological examination that was performed after surgical excision or biopsy. The size of all lesions, the echogenity, the margins and the vascularity was analyzed and studied. Using ultrasonographic criteria, 25 lesions were considered to be benign and the rest were considered to be malignant. The histological examination showed that 20 lesions were benign and 29 malignant. Specifically, there were encountered: 10 pleomorphic adenomas, 7 adenolymphomas, 2 duct cysts, 1 lipoma, 7 non-Hodgkin lymphomas, 8 mucoepidermoid carcinomas, 6 adenocarcinomas, 3 acinar cell carcinomas, 2 undifferentiated carcinomas, 2 squamous cell carcinomas and 1 salivary duct carcinoma. The imaging characteristics of the most common tumors are described. The specificity of the method in diagnosing malignancy was 90% and sensitivity was 75,86%. By this study, it is clearly shown that ultrasonography should be used as the first imaging approach after clinical examination in the diagnosis of salivary glands tumors. The use of color Doppler ultrasonography contributes in the differential diagnosis of tumors by showing their characteristic type of vascularization. Well-defined margins are the most valuable criterion of diagnosing a benign lesion. The quantitative and qualitative definition of the type of vascularization is another criterion helpful in differential diagnosis of tumors of the salivary glands. **Key words:** Salivary glands tumors, Ultrasonography, CDS. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):71-76, 2005.**

**ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Άγιος Αλέξανδρος: Περιγραφική ανατομική με στοιχεία εφαρμοσμένης ανατομικής Α. Το κυκλοφορικό σύστημα, Θεσσαλονίκη 1991
2. Hoffer Matthias: Basic physical and technical principles. In: Teaching manual of color doppler sonography, Thieme 1999
3. Gritzmann N.: Sonography of the salivary glands, AJR 1989,153:161-166
4. Gooding GA. Gray scale ultrasound of the parotid gland, AJR 1980;134:469- 472
5. Ching A.S.C et al: High resolution sonography of the submandibular space, AJR 2002,179:703-708
6. Ajahi BA, et al: Salivary gland tumors: is color Doppler flow imaging of added value in their preoperative assessment. Eur J Surg Oncol 1992;18:463-469
7. Martinoli C, et al.: Color doppler sonography of the salivary glands,AJR 1994,163:933-941
8. Ultrasound of the neck: The radiologic clinics of North America, Sept2000,1039-104
9. Ballerini G, et al: Ultrasonic patterns of parotid masses. J Clin Ultrasound 1984;12:273-277
10. Παπαδημητρίου Κ: Παθήσεις των σιελογόνων αδένων, Ειδική παθολογική ανατομική, εκδ. Λίτσας, 1990
11. Meire H et al: The neck. In :Abdominal and General Ultrasound, Houston M.,ed.,Churchill Livingstone, London 2001
12. Bruneton JN, et al: Salivary glands. In: Bruneton JN,ed. Ultrasonography of the neck. Berlin: Springer-Verlag,1987:1-20
13. Dock W, et al: Tumor vascularisation: assesment with duplex sonography. Radiology 1991;181:241-244

## Το αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού: Παρουσίαση δύο περιπτώσεων και ανασκόπηση διεθνούς βιβλιογραφίας

P. Ιωσηφίδου<sup>1</sup>, Α. Κιζιρίδου<sup>2</sup>, Δ. Καισαρίδου<sup>2</sup>, Α. Κονκουρής<sup>1</sup>, Α. Κιουτσιούκη<sup>1</sup>,  
Α. Μπουσουλέγκας<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού είναι ένας εξαιρετικά σπάνιος τύπος καρκινώματος του μαστού με εξαιρετική πρόγνωση. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι λιγότερη από 0,1%. Εμφανίζεται κυρίως σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 50 και 65 ετών. Μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες και παιδιά. Πέραν της σπανιότητας του εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (κλινικά – ακτινολογικά) και διαγνωστικά κριτήρια. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου και η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αν υπάρχουν θετικοί λεμφαδένες αποτελούν την κύρια θεραπεία. Παρουσιάζονται δύο περιπτώσεις αδενοκυστικού καρκινώματος του μαστού που αντιμετωπίστηκαν στην κλινική μας. **Λέξεις κλειδιά:** αδενοκυστικό καρκίνωμα, καρκίνος μαστού. **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):77-81.**

### Εισαγωγή

Το αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο νεόπλασμα του μαστού με πολύ καλή πρόγνωση. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι μικρότερη από 0,1 % και είναι πιο συχτός σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 50 και 65 ετών. Όσον αφορά την εντόπιση έχει ίση προτίμηση

και στους δύο μαστούς ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διπλής εντόπισης στον ίδιο μαστό καθώς και ανάπτυξης άλλου τύπου καρκινώματος στον άλλο μαστό. Μεμονωμένες περιπτώσεις έχουν αναφερθεί σε άνδρες και παιδιά. Πέραν της σπανιότητας του εμφανίζει ιδιαίτερα χαρακτηριστικά (κλινικά – ακτινολογικά) και διαγνωστικά κριτήρια. Η χειρουργική αφαίρεση του όγκου και η ακτινοθεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία αν υπάρχουν θετικοί λεμφαδένες αποτελούν την κύρια θεραπεία. Στη βιβλιογραφία η μεγαλύτερη σειρά περιστατικών που έχει δημοσιευτεί είναι με 31 περιστατικά αδενοκυστικού καρκινώματος<sup>4</sup> με ηλικίες μεταξύ 33 και 74 ετών ενώ μικρότερες σειρές με 7 περιστατικά έχουν ανακοινωθεί επίσης<sup>5,6</sup>. Οι περισσότερες εργασίες στη διεθνή βιβλιογραφία αφορούν παρουσίαση περιστατικού<sup>7-10</sup> λόγω της σπανιότητας της εμφάνισης του.

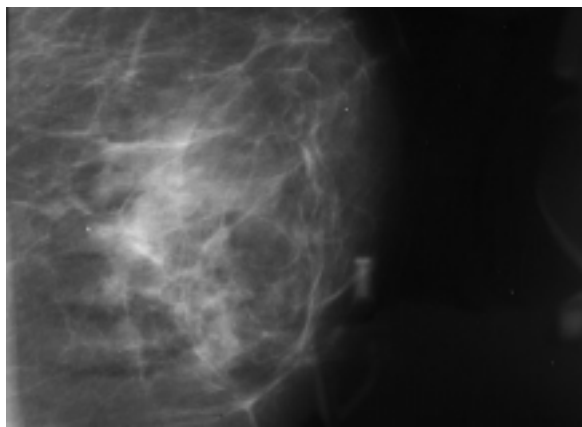
<sup>1</sup>Γ' Χειρουργική Κλινική, <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό εργαστήριο, Α.Ν.Θ. ΘΕΑΓΕΝΕΙΟ.

P. Ιωσηφίδου, Επιμελήτρια Β', Χειρουργός. Α. Κιζιρίδου, Επιμελήτρια Β', Παθολογολογικός. Δ. Καισαρίδου, Αναπληρώτρια Διευθύντρια, Παθολογολογικός. Α. Κονκουρής, Ειδικευόμενος Χειρουργικής. Α. Κιουτσιούκη, Ειδικευόμενη Χειρουργικής. Α. Μπουσουλέγκας, Διευθυντής Χειρουργικής-Επείκουρος Καθηγητής Α.Π.Θ. Στοιχεία υπεύθυνου εργασίας: Ροδονίκη Ιωσηφίδου, Κ. Μελενίκου 46, Τ.Κ.54635, Τηλ: 2310-246871, e-mail: [rodonikh@hol.gr](mailto:rodonikh@hol.gr)

### Παρουσίαση ασθενών

1. Γυναίκα ηλικίας 63 ετών προσήλθε στα εξωτερικά ιατρεία του Α.Ν.Θ. ΘΕΑΓΕΝΕΙΟΥ για διερεύνηση μορφώματος στο δεξιό μαστό που βρέθηκε σε μαστογραφικό έλεγχο τον Ιούλιο του 2001.

**Ιστορικό:** Η ασθενής εξετάστηκε πρώτη φορά στο Νοσοκομείο μας προ 8ετίας όπου από την κλινική εξέταση βρέθηκε ψηλαφητή σκληρία στο δεξιό μαστό στο άνω-έξω τεταρτημόριο χωρίς ψηλαφητοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες. Στην ίδια θέση σε μαστογραφία βρέθηκε διαταραχή της αρχιτεκτονικής του μαζικού αδένου. Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο τον Μάρτιο του 1993 για αφαίρεση του μορφώματος και ταχεία βιοψία αυτού. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για αλλοιώσεις μαζικής δυσπλασίας με εστίες αδένωσης, διάταση των πόρων και σκλήρυνση του στρώματος ενώ στοιχεία κακοήθειας δεν παρατηρήθηκαν. Η ασθενής παρακολουθούνταν κανονικά στα εξωτερικά ιατρεία αρχικά κάθε έξη μήνες και μετά κάθε χρόνο με κλινική εξέταση και μαστογραφία. Τον Ιούλιο του 2001 στον τακτικό έλεγχο της ασθενούς με μαστογραφία παρατηρήθηκε στο άνω-έξω τεταρτημόριο του δεξιού μαστού περιοχή αυξημένης πυκνότητας με ανώμαλα όρια και με ακτινοσκοιερές προσεκβολές ενώ πίσω και έσω αυτής απεικονίστηκε περιοχή με πολλαπλές διαφόρου σχήματος και μεγέθους μικροαποτιτανώσεις. (Εικόνα 1) Υπερηχογραφικά αναγνωρίστηκε επίμηκες πολυλοβωτό μόρφωμα μεγέθους 2,5X 5X 0,8 cm, με αρκετά αγγεία. Ο αριστερός μαστός και στις δύο εξετάσεις ελέγχθηκε φυσιολογικός. Στην ασθενή λόγω της υποψίας νεοπλασματος των πόρων συστήθηκε περαιτέρω έλεγχος. Ο συμπληρωματικός έλεγχος της ασθενούς



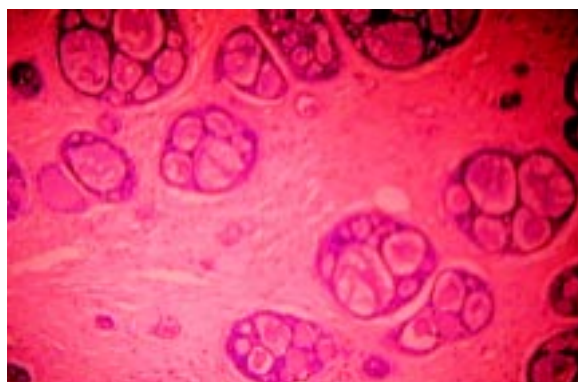
**Εικόνα 1.** Μαστογραφία δεξιού μαστού

με ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα ήπατος και σπινθηρογράφημα οστών ήταν αρνητικός.

Η ασθενής εισήχθη στην κλινική για χειρουργική αφαίρεση του μορφώματος και ταχεία βιοψία. Στις 30/7/2001 έγινε τμηματεκτομή δεξιά υπό γενική αναισθησία και το παρασκεύασμα εστάλη για ταχεία βιοψία. Το αποτέλεσμα της ταχείας βιοψίας ήταν μια εικόνα άτυπης εξεργασίας με πιθανή κακοήθεια. Αποφασίστηκε η σύγκλιση του τραύματος και η εξέταση του παρασκευάσματος με μόνιμες τομές από τους παθολογοανατόμους. Η ιστολογική εξέταση έδειξε ότι επρόκειτο για ένα όγκο μ.δ 1,3 εκ, καταλαμβανόμενο από στοιχεία καρκινώματος αδενοκυστικού τύπου. Ιδίως τύπου νεοπλασματικές διηθήσεις βρέθηκαν και σε άλλες θέσεις της τμηματεκτομής όπως και σε τομές από την ελλειμματική κοιλότητα της μαστεκτομής. (Εικόνα 2) Ο έλεγχος των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων και της c-erb- B2 ογκοπρωτεΐνης ήταν αρνητικός στον ανοσοιστοχημικό έλεγχο.

Η ασθενής αποφασίστηκε να υποβληθεί σε τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή δεξιά στις 23/8/01. Από την ιστολογική εξέταση ανευρέθηκαν πολλαπλές εστίες σε όλο το μαζικό αδένιο ιδίου τύπου, με βαθμό κακοήθειας Grade II ενώ ανευρέθηκαν 2 θετικοί μασχαλιαίοι λεμφαδένες (2/18). Η πορεία της ασθενούς ήταν ομαλή μετεγχειρητικά. Στις 29/8/2001 αποφασίστηκε από τη Μονάδα Μαστού του Νοσοκομείου μας στην οποία συμμετέχουν χειρουργοί, χημειοθεραπευτές και ακτινοθεραπευτές η περαιτέρω θεραπεία με χημειοθεραπεία, ακτινοθεραπεία των κρημών και ταμοξιφαίνη.

Μετά το τέλος της συμπληρωματικής θεραπείας τον Δεκέμβριο του 2001 ο έλεγχος της



**Εικόνα 2.** Κυλινδρικής ανάπτυξης (HE)

ασθενούς τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά ήταν αρνητικός μέχρι σήμερα.

**2.** Γυναίκα ηλικίας 58 ετών προσήλθε με ψηλαφητή σκληρία το Φεβρουάριο του 2003 στο δεξιό μαστό

**Ιστορικό:** Η ασθενής προσήλθε για εξέταση στα εξωτερικά ιατρεία της Κλινικής μας για πρώτη φορά τον Αύγουστο του 1996 με ψηλαφητό μόνρφωμα στο δεξιό μαστό στο άνω-έξω τεταρτημόριο. Από την κλινική εξέταση δεν υπήρχαν ψηλαφητοί λεμφαδένες. Στη μαστογραφία απεικονιζόταν μόνρφωμα με σχετικά ασαφή όρια. Κατόπιν αυτού η ασθενής μετά από την ολοκλήρωση του υπόλοιπου εργαστηριακού ελέγχου για την ύπαρξη τυχόν μεταστάσεων οδηγήθηκε στο χειρουργείο για αφαίρεση του μορφώματος και ταχεία βιοψία αυτού. Το αποτέλεσμα της βιοψίας έδειξε ότι επρόκειτο για ένα όγκο μ.δ. 2 εκ με χαρακτηριστικές ενδοσωληνώδους (ηθμοειδούς και θηλώδους τύπου) και εστιακά διηθητικού καρκινώματος των πόρων, μέτριας διαφοροποίησης. Στην ασθενή έγινε συμπληρωματικός λεμφαδενικός καθαρισμός και δέκα λεμφαδένες που παρασκευάστηκαν βρέθηκαν όλοι ελεύθεροι μεταστάσεων ενώ οι ορμονικοί υποδοχείς ήταν θετικοί. Ακολούθησε συμπληρωματική ακτινοθεραπεία και χορήγηση ταμοξιφαίνης. Η ασθενής εξεταζόταν σε τακτά χρονικά διαστήματα στα εξωτερικά ιατρεία της κλινικής μας και ο έλεγχος ήταν αρνητικός. Με τη συμπλήρωση της πενταετίας από τη χορήγηση της ταμοξιφαίνης διεκόπη και χορηγήθηκε αναστολέας της αρωματάσης. Το Φεβρουάριο του 2003 (6 ½ χρόνια μετά την αρχική διάγνωση) κατά τον τακτικό έλεγχο της ασθενούς ανευρέθη από την κλινική εξέταση ψηλαφητή σκληρία κοντά στην προηγηθείσα τμηματεκτομή. Στην μαστογραφία δεν υπήρχε σαφής εικόνα όγκου. Ο υπόλοιπος έλεγχος της ασθενούς ήταν αρνητικός. Λόγω του ιστορικού της ασθενούς και του κλινικού ευρήματος η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο. Υπό γενική αναισθησία έγινε αφαίρεση της ψηλαφητής σκληρίας και το παρασκευάσμα εστάλη για ταχεία βιοψία. Επρόκειτο για ένα όγκο μ.δ. 1,5 εκ με ασαφή όρια με στοιχεία αδενοκυστικού καρκινώματος του μαστού και ποικιλία ιστολογικών εικόνων. Στην ασθενή αποφασίστηκε να γίνει τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή. Οι ορμονικοί υποδοχείς και η c-erb-B2 ογκοπρωτεΐνη ήταν αρνητικοί με τη μέθοδο της ανοσοιστοχημείας. Μετά το τέλος της συμπληρωματικής θεραπείας ο έλεγχος της ασθενούς τόσο κλινικά όσο και εργαστηριακά ήταν αρνητικός μέχρι σήμερα.

## Συζήτηση

Πρόκειται για σπάνιο τύπο διηθητικού καρκινώματος του μαστού (ποσοστό <0,1% των καρκινωμάτων αυτού) που όμως έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον των ερευνητών λόγω της παρόμοιας μορφολογικής εικόνας με όγκους που παρατηρούνται στους σιελογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες, στους πνεύμονες, στον οισοφάγο, στη γλώσσα και σε άλλες περιοχές του σώματος<sup>1,2</sup>.

Το 1945 ο Geschikter αναφέρθηκε στο καρκίνωμα αυτό με τον όρο αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού ενώ ο όρος κυλίνδρωμα χρησιμοποιήθηκε εναλλακτικά από τον Billroth<sup>1</sup>. Η συχνότητα εμφάνισης του είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες ηλικίας 50 με 65 ετών ενώ έχουν αναφερθεί μεμονωμένες περιπτώσεις σε άνδρες και παιδιά<sup>3</sup> με ίση προτίμηση στους δύο μαστούς ενώ έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διπλής εντόπισης στον ίδιο μαστό καθώς και ανάπτυξης άλλου τύπου καρκινώματος στον άλλο μαστό. Η μεγαλύτερη σειρά περιστατικών που έχει δημοσιευτεί είναι με 31 περιστατικά αδενοκυστικού καρκινώματος<sup>4</sup> με ηλικίες μεταξύ 33 και 74 ετών ενώ μικρότερες σειρές με 7 περιστατικά έχουν ανακοινωθεί επίσης<sup>5,6</sup>. Οι περισσότερες εργασίες στη διεθνή βιβλιογραφία αφορούν παρουσίαση περιστατικού<sup>7-10</sup> λόγω της σπανιότητας της εμφάνισης του.

Κλινικά ο όγκος παρουσιάζεται ως μια περιγεγραμμένη ψηλαφητή μάζα. Συνήθως δεν υπάρχει πόνος ή ευαισθησία ενώ οίδημα, εξέλκωση του δέρματος και peau d'orange έχουν αναφερθεί σε μεγάλες βλάβες. Το μέγεθος του όγκου ποικίλλει ενώ η εντόπιση είναι συνήθως κεντρική ή περιθηλαία. Αν και οι όγκοι αυτοί εμφανίζουν επασβεστώσεις σπάνια ανιχνεύονται με τη μαστογραφία η οποία σε ορισμένες περιπτώσεις αναφέρεται ως αρνητική. Συνήθως στη μελέτη με μαστογραφία οι όγκοι αυτοί εμφανίζονται με την εικόνα ενός διευρυσμένου λόβιου και έχουν παρόμοια μορφολογική εικόνα με άλλους όγκους στα αρχικά τους στάδια<sup>10,11</sup>.

Οι ασθενείς αναφέρουν συχνά επανειλημμένες επισκέψεις στο γιατρό προτού να οδηγηθούν για βιοψία στο χειρουργείο. Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις όπου ο όγκος ήταν εμφανής με μαστογραφία με διαστήματα 9, 10 και 15 ετών προτού τη διάγνωση.

Όσο αφορά την παθολογοανατομική του εικόνα το αδενοκυστικό καρκίνωμα αποτελείται από ανάμεικτα κύτταρα με ποικίλου βαθμού αδενική διαφοροποίηση (αδενικό στοιχείο), μυοεπιθηλιακά κύτταρα και χαρακτηριστικές αθροίσεις από ακυ-

ταρικά στοιχεία, στρωματικά ή υλικού βασικής μεμβράνης (κυλινδρωματώδες στοιχείο). Ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας) σύμφωνα με τον Rosen και συνεργάτες υπολογίζεται ανάλογα με τις συμπαγείς περιοχές του όγκου (grade I: χωρίς συμπαγές στοιχείο, grade II: λιγότερο από 30%, grade III: περισσότερο από 30%)<sup>2</sup>.

Ανοσοιστοχημικά τα επιθηλιακά στοιχεία είναι θετικά σε EMA, CEA, και το κυλινδρωματώδες στοιχείο σε λαμινίνη και τύπου IV κολλαγόνο.

Στη διαφορική διάγνωση ενδιαφέρον παρουσιάζει η κολλαγονώδης σφαιρούλωση (καλοήθης εξεργασία) και άλλοι τύποι διηθητικού καρκινώματος, όπως το διηθητικό ηθμοειδές καρκίνωμα των πόρων με διαφορετική πορεία και πρόγνωση

Η θεραπεία εκλογής είναι η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή καθώς παρόλο που οι όγκοι είναι περιγραμμένοι στο 50 % περίπου ανευρίσκονται στον υπόλοιπο μαστό εστίες *in situ* και διηθητικού καρκινώματος<sup>1</sup>. Επίσης στις περισσότερες περιπτώσεις η εντόπιση τους είναι κεντρικά και πίσω από τη θηλή οπότε πάλι έχει ένδειξη

η τροποποιημένη ριζική μαστεκτομή. Σε περιπτώσεις μικρών όγκων χωρίς μικροσκοπικές διηθήσεις μπορεί ο χειρουργός να αρκестεί στην ευρεία εκτομή του όγκου με συμπληρωματική ακτινοθεραπεία στα χείλη εκτομής<sup>4</sup>. Χημειοθεραπεία επιβάλλεται σε ασθενείς με θετικούς μασχαλαίους λεμφαδένες.

Ο όγκος μεθίσταται σπανίως αλλά έχουν αναφερθεί στη διεθνή βιβλιογραφία μεταστάσεις στους πνεύμονες, στα οστά, στο ήπαρ, στον εγκέφαλο και στους νεφρούς καθώς και τοπική υποτροπή στον ίδιο μαστό<sup>1,12</sup>.

Γενικά η πρόγνωση του όγκου αν και ποικίλλει είναι συνήθως καλή<sup>13,14</sup>, ενώ όπως αναφέρεται στη διεθνή βιβλιογραφία δεν φαίνεται να έχει σχέση η μιτωτική δραστηριότητα του όγκου και ο βαθμός κακοήθειας<sup>4</sup>.

Συμπερασματικά το αδενοκυστικό καρκίνωμα του μαστού είναι ένα εξαιρετικά σπάνιο καρκίνωμα του μαστού με σχετικά καλή πρόγνωση όταν είναι μονήρες και αντιμετωπιστεί με την κατάλληλη θεραπεία.

### ABSTRACT

R. IOSIFIDOU, A. KIZIRIDOU, D. KAISARIDOU, A. KONKOURIS, A. KIOUTSIUKI, A. BOUSOULEGAS: **Adenoid cystic carcinoma of breast -case report review of bibliography**

Less than 0,1% of mammary carcinomas have an adenoid cystic growth pattern. The carcinoma occurs mostly in women age between 50 and 65 years and the frequency of his appearance is less than 0,1 %. A few cases have been described in men and children Despite his rarity due to the similar morphological appearance with tumors who are described to the salivary glands, lungs, esophagus, tongue and other parts of the body and the variable prognosis the description of this tumor has significant interest. The surgical removal of the tumor radiotherapy in combination with chemotherapy if we find positive lymph nodes are the main therapy. We present the case of an adenoid cystic carcinoma of the breast in our clinic in a woman 63 years old. **Key words:** adenoid cystic carcinoma, breast cancer. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):77-81, 2005.**

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gary Ellis, P.P.S. and Paul L.Auclair, P.M.D., M.S.: Atlas of Tumor Pathology Tumors of the Salivary Glands: The adenoid cystic carcinoma 1995 p219-223
2. Paul Peter Rosen: Rosen's Breast Pathology, Chapter 27, p 535-551, 2001, Lippincott, USA.
3. Donegan and Spratt: Cancer of the breast, Chapter 18, p 364, 2002 Saunders, USA.
4. Kleer CG; Oberman HA: Adenoid cystic carcinoma of the breast; value of histologic grading and proliferative activity. American Journal of surgical pathology (USA) May 1998 22(5) p 569-75
5. Stelmach A; Mitus J; Kozk K et al: Adenoid cystic carcinoma of the breast (Analysis of 7 patients ) Ginecologia Polska (Poland ) Mar 1998 32 (3) p 232-8
6. Gypta RK; Green C; Naron S; Lallu S; Fank P; Dowle C; Simpson J: Fine needle aspiration cytology of adenoid cystic carcinoma of the breast. Diagnostic cytopathology (USA) Feb 1999 20(2)

- p 82-4
7. Tsuschima A; Nozawa Y; Watakaye T; Kimizima I; Takemosita S; Adenoid cystic carcinoma of the breast report of a case *Surgery today* 2000 30;(7); p 655-7
  8. Fukuyoma K; Hirokawa M; Shimizu M; Sadahira Y; Manabe T; Basaloid type adenoid cystic carcinoma of the breast *ARMIS(DENMARK)* Aug 1999 107 (8) p 762-6
  9. Join M; Gantam S; Lontani KB; Thomas S: Cytological diagnosis of adenoid cystic carcinoma of the breast a case report *Indian Journal of pathology and microbiology* Jan 1999 42 (1) p113-6
  10. Tsuboi N; Ogama Y; Inomato T; et al: Dynamic – MR appearance of adenoid cystic carcinoma of the breast in a 67 year old Female *Radiation Medicine (Japan)* May –Jun 1998 16 (3) p 225-8
  11. Santamario G; Velasko M; Zamon G; et al: Adenoid cystic carcinoma of the breast mammographic appearance and pathologic correlation. *American Journal of roentgenology (USA)* Dec 1998 17 (6) p 1679-83
  12. Sandra J. Shin, Paul Peter Rosen: Solid Variant of mammary adenoid cystic carcinoma with basaloid features, A study of nine cases, *Am J Surg Pathol* 26(4), 413-420, 2002.
  13. Trendell- Smith NJ; Peston P; Sheusho S; Adenoid cystic carcinoma of the breast: a tumour commonly devoid of oestrogen receptors and related proteins. *Histopathology (ENGLAND)* Sep 1999 35 (3) p241-8
  14. Sloane JP; et al: Concistency achieved by 23 European pathologists from 12 countries diagnosing breast disease and reporting prognostic features of carcinomas *European Commission Working Group on Breast Screening Pathology Virchows Archiv (GERMANY)* Jan 1999 434 (1) p 3-10.

## Περίπτωση αδενοκαρκινώματος στομάχου με μορφολογία κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» με πρώτη εκδήλωση εμφάνιση μετάστασης στο μαστό. Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

A. Μπούτης<sup>1</sup>, X. Ανδρεάδης<sup>1</sup>, Φ. Πατακιούτα<sup>2</sup>, Δ. Μουρατίδου<sup>1</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι μεταστάσεις γαστρικού καρκίνου στο μαστό είναι εξαιρετικά σπάνιες. Περιγράφεται η περίπτωση γυναίκας 37 ετών, η οποία προσήλθε με φλεγμονώδη διήθηση του αριστερού μαστού και ασκίτη. Βιοψία από το μαστό έδειξε εστιακή διήθηση καρκινώματος με τη μορφή νεοπλασματικών εμβόλων σε λεμφαγγεία από κύτταρα «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet-ring cells). Οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για οιστρογονικούς (OY) και προγεστερονικούς υποδοχείς (ΠΥ) και c-erb-B2 ήταν αρνητικές. Ακολούθησε γαστροσκόπηση, η οποία απεκάλυψε κακοήγη ελκωτική βλάβη στη γωνία του στομάχου, η παθολογοανατομική εικόνα της οποίας ήταν ίδια με αυτή του μαστού. Ανοσοϊστοχημικός έλεγχος απέβη θετικός για τις κυτοκερατίνες CK-7 και CK-20 και το CEA και αρνητικός για OY και ΠΥ. Η κυτταρολογική εξέταση του ασκίτικου υγρού έδειξε παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων αδενικού τύπου. Η μαστογραφία ήταν μη διαγνωστική. Ο απεικονιστικός έλεγχος της κοιλίας έθεσε την υπόνοια μεταστάσεων στις ωθήκες (όγκος Krukenberg). Η ασθενής έλαβε χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνη, χωρίς απάντηση και απεβίωσε 6 μήνες μετά την αρχική διάγνωση της νόσου. Γίνεται εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. **Λέξεις-κλειδιά:** μετάσταση στο μαστό, μετάσταση στις ωθήκες, αδενοκαρκίνωμα στομάχου με μορφολογία κυττάρων δίκην «σφραγιστήρος δακτυλίου» **Βήμα Κλινικής Ογκολογίας 2005, 4 (1):82-88.**

A. Μπούτης, Παθολόγος Ογκολόγος, Ειδικευόμενος.  
X. Ανδρεάδης, Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελητής Α'.  
Φ. Πατακιούτα, Παθολογοανατόμος, Αναπληρώτρια Διευθύντρια. Δ. Μουρατίδου, Παθολόγος Ογκολόγος, Διευθύντρια. <sup>1</sup>Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο». <sup>2</sup>Παθολογοανατομικό Εργαστήριο, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο» Υπεύθυνος αλληλογραφίας: A. Μπούτης, Γ' Τμήμα Κλινικής Ογκολογίας, Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Θεαγένειο», Αλεξάνδρου Συμεωνίδη 2, Θεσσαλονίκη 54007, Τηλ. 2310-898720, FAX 2310-898753, Email: [tboutis@otenet.gr](mailto:tboutis@otenet.gr)

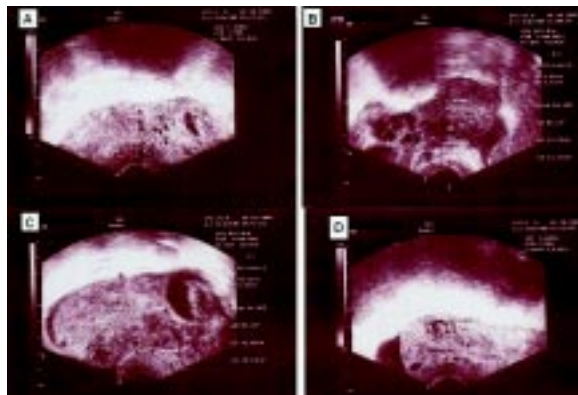
### Εισαγωγή

Οι μεταστατικοί όγκοι του μαστού αποτελούν σε διάφορες κλινικές σειρές το 0,5-2,7% των κακοήθων νεοπλασιών του μαστού<sup>1-8</sup>. Οι αναφορές από νεκροτομικές μελέτες ανεβάζουν τη συχνότητα σε 1,7-6,6%<sup>6-7,9-12</sup>. Στη βιβλιογραφία περιγράφονται μικρές κλινικές σειρές ή μεμονωμένες περιπτώσεις, οι οποίες συνολικά δεν ξεπερνούν τις 500<sup>6,12</sup>. Εκτός από αιματολογικά κακοήγη νοσήματα, έχει αναφερθεί μεταστατική προσβολή του μαστού από μεγάλη ποικιλία νεοπλασμάτων

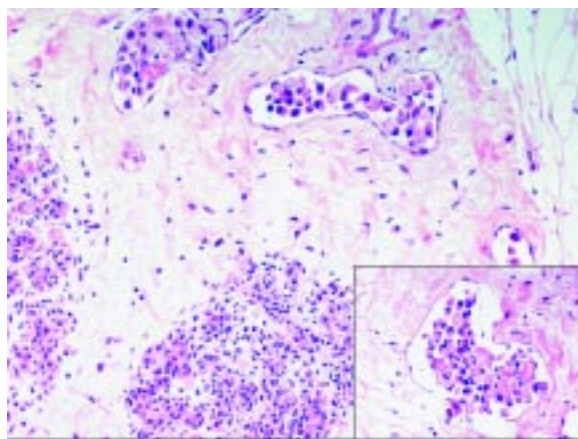
με συχνότερα τα μελανώματα<sup>4-6,9,13-18</sup>, τον καρκίνο του πνεύμονα<sup>4-6,15,18</sup>, τα καρκινοειδή<sup>19</sup>, τον καρκίνο των ωοθηκών<sup>20</sup>, του νεφρού<sup>21-22</sup> και λιγότερο συχνά όγκους του γαστρεντερικού συστήματος<sup>12</sup> και άλλα πρωτοπαθή νεοπλάσματα<sup>15,18</sup>. Περιγράφεται περίπτωση ασθενούς με μεταστατική προσβολή του μαστού ως πρώτη εκδήλωση αδενοκαρκινώματος του στομάχου.

### Περιγραφή περίπτωσης

Γυναίκα 37 ετών προσήλθε το Σεπτέμβριο του 2003 με ιστορικό προϊούσας κοιλιακής διάτασης και επώδυνου οιδήματος του αριστερού μαστού από διμήνου. Η ασθενής δεν ανέφερε συμπτώματα από το ανώτερο πεπτικό ή από άλλα συστήματα. Το ατομικό αναμνηστικό ήταν ελεύθερο, εκτός από 3 απόπειρες εξωσωματικής γονιμοποίησης τα τελευταία 2 χρόνια, κατά τις οποίες έλαβε ορμονική θεραπεία με γοναδοτροπίνες. Κατά τη φυσική εξέταση διαπιστώθηκε ασκίτης και διόγκωση του αριστερού μαστού με οίδημα, άλγος και ερυθρότητα. Δε διαπιστώθηκε διακριτό ψηλαφητό μόρφωμα στους μαστούς, ούτε παθολογικά διογκωμένοι μασχαλιαίοι ή υπερκλειδίοι λεμφαδένες. Η λοιπή εξέταση κατά συστήματα ήταν φυσιολογική. Η μαστογραφία κατέδειξε δικτυοϊνώδη διήθηση του αριστερού μαστού και πάχυνση του δέρματός του, χωρίς μορφώματα ή παθολογικές μικροεπασβεστώσεις. Το υπερηχογράφημα κοιλίας αποκάλυψε κυστικές μάζες ωοθηκών με παχυμένα τοιχώματα και παρουσία ασκίτικού υγρού (Εικόνα 1). Ακολούθησε αξονική τομογραφία κοιλίας, η οποία επιβεβαίωσε την παρουσία κυστικών μορφωμάτων στις ωοθήκες με παχυμένα και οζώδη κατά τόπους τοιχώματα και εσωτερικά διαφραγμάτια και την παρουσία ελεύθερου ασκίτικού υγρού στην ελάσσονα πύελο και στο δουγλάσσειο. Οι καρκινικοί δείκτες CEA, CA 15-3, CA 19-9 ήταν εντός φυσιολογικών ορίων και το CA 125 ελαφρά αυξημένο (63,68 U/L). Η κυτταρολογική εξέταση του ασκίτικού υγρού βρέθηκε θετική για παρουσία κακοήθων κυττάρων αδενικού τύπου. Η βιοψία του αριστερού μαστού απεκάλυψε εστιακή διήθηση καρκινώματος με τη μορφή νεοπλασματικών εμβόλων σε λεμφαγγεία από κύτταρα με χαρακτηριστές «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (signet-ring cells, Εικόνα 2). Οι ανοσοϊστοχημικές χρώσεις για την ανίχνευση της πρωτεΐνης των οιστρογονικών και προγεστερονικών υποδοχέων (OY, ΠΥ) και της ογκοπρωτεΐνης c-erb-B2 ήταν αρνητικές. Σε επακόλουθο ενδοσκοπικό έλεγχο του ανωτέρου πεπτικού συ-



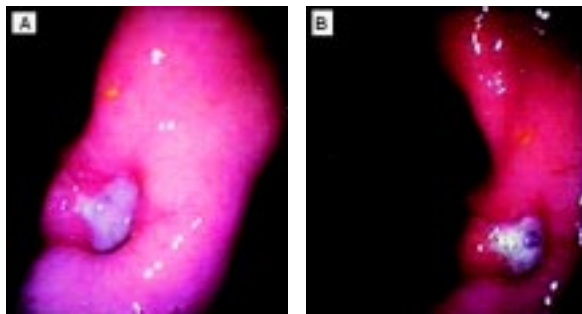
**Εικόνα 1.** Υπερηχογράφημα κοιλίας της ασθενούς, όπου απεικονίζονται διογκωμένες η αριστερή (B) και η δεξιά (C) ωοθήκη. Στα A, B και D διακρίνεται η παρουσία ασκίτικού υγρού.



**Εικόνα 2.** Διήθηση λεμφαγγείων μαστού από νεοπλασματικά κύτταρα «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (HE X200, HE X400).

στήματος διαπιστώθηκε ευμεγέθης ελκωτική κρύπτη στη γωνία του στομάχου (Εικόνα 3). Βιοψία από την ύποπτη βλάβη ανέδειξε εκτεταμένη διήθηση του βλεννογόνου και της βλεννογονίου μυϊκής στιβάδας από αδενοκαρκίνωμα στομάχου χαμηλής διαφοροποίησης, διάχυτου τύπου κατά Lauren, με παρουσία πολυάριθμων διάσπαρτων κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (Εικόνα 4). Τα κύτταρα ήταν ανοσοϊστοχημικά θετικά στην κυτοκερατίνη-7 (CK7), κυτοκερατίνη-20 (CK20) και στο καρκινοεμβρυικό αντιγόνο (CEA) και αρνητικά στους OY και ΠΥ.

Χορηγήθηκε συνδυασμένη χημειοθεραπεία με βάση τη σισπλατίνη, στην οποία η ασθενής δεν απάντησε, παρουσίασε ταχεία επιδείνωση της



**Εικόνα 3.** Ενδοσκοπική εικόνα, όπου διακρίνεται το πρωτοπαθές γαστρικό καρκίνωμα υπό μορφή ελκωτικής κρύπτης στη γωνία του στομάχου.



**Εικόνα 4.** Διήθηση βλεννογόνου στομάχου από νεοπλασματικά κύτταρα «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» (HE X100). Αριστερά διακρίνεται η ανοσοϊστοχημική χρώση για CK-7 (HE X100).

νόσου και απεβίωσε 6 μήνες μετά από την αρχική διάγνωση.

### Συζήτηση

Η παρουσία μεταστατικής νόσου στο μαστό από άλλα πρωτοπαθή νεοπλάσματα δεν είναι συνήθης. Κατά κανόνα οι μεταστάσεις είναι μετάχρονες και σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση<sup>1,24</sup>. Σαν πρώτη κλινική εκδήλωση της νόσου έχει περιγραφεί στο 25-40% των περιπτώσεων<sup>7,15,24-25</sup>. Η μορφολογία των μεταστάσεων στο μαστό λαμβάνει συνήθως την εικόνα περιγεγραμμένου όγκου με ομαλά όρια<sup>4</sup> και χωρίς μικροεπασβεστώσεις στο μαστογραφικό έλεγχο<sup>1,4</sup>, γεγονός το οποίο προκαλεί σύγχυση, διότι δίνει την εντύπωση καλοήθους όγκου του μαστού<sup>24</sup>. Επασβεστώσεις έχουν περιγραφεί σε μεταστάσεις από καρκινώματα ωοθηκών με παρουσία ψαμμωδών σωμάτων<sup>20</sup>. Συχνότερη είναι η εντόπιση στο άνω-έξω τεταρτημόριο, όπως συμβαίνει και με τους πρωτοπαθείς όγκους του μαστού<sup>4-5,8</sup>, ενώ συνηθέστερα προσβάλλεται ο αριστερός μαστός<sup>4-5</sup>. Στο 25% των περιπτώσεων η εντόπιση είναι αμφοτερόπλευρη<sup>1</sup> και σε μικρό ποσοστό (μέχρι 15%) υπάρχει σύγχρονη προσβο-

λή των μασχαλιαίων λεμφαδένων<sup>1,4</sup>. Εμφάνιση πολλαπλών μεταστατικών οζιδίων είναι λιγότερη συχνή, με χαρακτηριστικό την ταχύτητα στην εμφάνιση και ανάπτυξη. Σπάνια παρατηρείται διάχυτη προσβολή, η οποία προσομοιάζει με φλεγμονώδες καρκίνωμα του μαστού<sup>4,11</sup>. Η τελευταία περίπτωση, φαίνεται πως παρατηρείται σε περιπτώσεις ταχείας ανάπτυξης του όγκου με λεμφαγγειακή διασπορά, οπότε και γίνεται αντιληπτός πριν τον σχηματισμό συμπαγούς μεταστατικού οζιδίου. Αυτή η κλινική εικόνα παρατηρείται και σε περιπτώσεις δευτεροπαθούς προσβολής του μαστού σε αιματολογικά κακοήθη νοσήματα (λεμφώματα, λευχαιμίες).

Μεταστάσεις στο μαστό ειδικά από καρκινώματα του στομάχου είναι εξαιρετικά σπάνιες<sup>5</sup>. Η ενδελεχής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας κυρίως μέσω του διαδικτύου απεκάλυψε συνολικά 27 περιπτώσεις<sup>1,3-5,10-12,17,23,25-31</sup> (Πίνακας 1). Παρουσία κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» περιγράφηκαν σε 13 περιπτώσεις. Από τις βιβλιογραφικές αναφορές στις οποίες υπάρχουν κλινικές πληροφορίες, φαίνεται ότι η εμφάνιση της νόσου στο μαστό συνήθως είναι σύγχρονη ή μετάχρονη της διάγνωσης του γαστρικού καρκίνου. Μετάσταση στο μαστό ως πρώτη κλινική εκδήλωση –όπως και στη δική μας ασθενή– έχει καταγραφεί σε άλλες 10 περιπτώσεις. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει μετάσταση στον αριστερό μαστό ή συγχρόνως και στους δύο μαστούς και σε τουλάχιστον 5 γνωστές καταγραφές η κλινική εικόνα είναι φλεγμονώδης μαστός. Το ακριβές ποσοστό διήθησης μασχαλιαίων ή/και υπερκλειδίων λεμφαδένων είναι άγνωστο, αλλά υπολογίζεται ότι είναι <20%<sup>5</sup>. Παθολογοανατομικώς, στις μαστικές μεταστάσεις από γαστρικό καρκίνωμα απουσιάζουν κατά κανόνα οι οιστρογονικοί και προγεστερονικοί υποδοχείς<sup>5,11,32</sup>, η έκφραση του ογκογονιδίου Her2/neu<sup>5</sup>, η παρουσία της πρωτεΐνης GCDFP-15 (gross cystic disease fluid protein-15)<sup>12,33-34</sup> και ελλείπουν στοιχεία in situ καρκινώματος<sup>1</sup>, δεσμοπλαστική αντίδραση στρώματος περί τον όγκο και εξωκυττάρια βλέννη<sup>4</sup>. Αντιθέτως, συχνά περιγράφεται η παρουσία καρκινικών εμβόλων σε λεμφαγγεία<sup>1</sup> και η έκφραση επιθηλιακών δεικτών CEA<sup>4</sup>, CK-7 και CK-20<sup>12</sup>.

Στην παρούσα περίπτωση, η χαρακτηριστική παρουσία των νεοπλασματικών κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου» μέσα σε λεμφαγγεία στο μαστό, σε συνδυασμό με την ταυτόχρονη απουσία όγκου ή μικροεπασβεστώσεων στη μαστογραφία, την απουσία παρακείμενου στοιχείου

**Πίνακας 1.** Χαρακτηριστικά ασθενών<sup>†</sup> με μεταστατική προσβολή του μαστού από καρκίνωμα στομάχου.

A/A	Βιβλιογραφική αναφορά <sup>‡</sup>	Ηλικία	Ιστολογικός τύπος	Εμφάνιση μετά την αρχική διάγνωση <sup>#</sup>	Κλινική εκδήλωση	Εντόπιση	Άλλες μεταστατικές εντοπίσεις
1	Reitmann 1908 <sup>‡</sup>	33	Σκίρρο	-	-	Δ+Α	-
2	Kreibich 1909 <sup>‡</sup>	65	Σκίρρο	-	-	Δ	Δέρμα
3	Mourier 1910 <sup>‡</sup>	31	Βλεννώδεις	-	-	Α	Ήπαρ, πάγκρεας
4	Stahr 1922 <sup>‡</sup>	46	Αναπλαστικό	-	-	Δ+Α	-
5	Dawson 1936 <sup>‡</sup>	25	Βλεννώδεις	-	-	Δ+Α	Ωοθήκες
6	Abrams 1949 <sup>‡</sup>	-	-	-	-	-	-
7	Sandison 1959 <sup>‡</sup>	56	«Δίκην σ.δ.»	-	-	Α	-
8	Hajdu 1972 <sup>28</sup>	-	Αδενοκαρκίνωμα	-	-	Α	-
9	Silverman 1974 <sup>17</sup>	-	Αδενοκαρκίνωμα με παραγωγή βλέννης	Σύγχρονη <sup>¶</sup>	-	-	-
10	Toombs 1977 <sup>25</sup>	-	-	-	-	-	-
11	Satake 1980 <sup>‡</sup>	39	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Όζος	Α	-
12	Togo 1980 <sup>‡</sup>	70	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Όζος	Α	-
13	Nielsen 1981 <sup>30</sup>	59	Βλεννώδεις	Σύγχρονη	Όζος	Α	-
14	Champault 1982 <sup>26</sup>	65	Αδενοκαρκίνωμα	Σύγχρονη	Όζος	Α	-
15	Kasuga 1986 <sup>29</sup>	48	«Δίκην σ.δ.»	31	Όζοι	Δ+Α	-
16	Alexander 1989 <sup>1</sup>	28	Αδενοκαρκίνωμα με βλεννώδη διαφοροποίηση	Σύγχρονη	Όζοι	Δ+Α	Επιχώριοι λεμφαδένες
17	Hamby 1991 <sup>5</sup>	31	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Όζος	Δ κάτω-έξω	Επιχώριοι λεμφαδένες, ωοθήκες
18	Cavazzini 1993 <sup>10</sup>	-	«Δίκην σ.δ.»	-	Φλεγμονώδεις Ca	-	-
19	Domanski 1996 <sup>4</sup>	48	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Όζος	Α άνω-έξω	Αριστεροί υπερκλειδίοι
20	de la Cruz Mera 1998 <sup>27</sup>	61	«Δίκην σ.δ.»	13	Όζος	Α άνω-έξω	Πλευριτική συλλογή
21	Briest 1999 <sup>23</sup>	46	«Δίκην σ.δ.»	2	Φλεγμονώδεις Ca	Δ+Α	Μασχαλιαίοι λεμφαδένες άμφω
22	Kwak 2000 <sup>11</sup>	41	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Φλεγμονώδεις Ca	Α	Ωοθήκες <sup>*</sup>
23	Kwak 2000 <sup>11</sup>	23	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Φλεγμονώδεις Ca	Δ	Μασχαλιαίοι λεμφαδένες
24	Madan 2002 <sup>12</sup>	39	«Δίκην σ.δ.»	3	Όζος	Δ	Ωοθήκες, περιτόναιο
25	Di Cosimo 2003 <sup>3</sup>	39	«Δίκην σ.δ.»	1	Όζοι	Δ άνω-έξω & κάτω-έσω, Α κάτω-έσω	Ωοθήκες, περιτόναιο, δέρμα
26	Μπούτης 2005	37	«Δίκην σ.δ.»	Σύγχρονη	Φλεγμονώδεις Ca	Α	Ωοθήκες <sup>*</sup> , ασκίτης

<sup>†</sup> Αναφέρονται τα δεδομένα σε όσες περιπτώσεις υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές πληροφορίες από τους συγγραφείς. Σε διαφορετική περίπτωση σημειώνεται παύλα.

<sup>‡</sup> Οι πληροφορίες λήφθηκαν από την παραπομπή Hamby 1991<sup>5</sup>.

<sup>#</sup> Οι αριθμοί αναφέρονται σε μήνες από την διάγνωση

<sup>¶</sup> Εμφάνιση της μετάστασης στο μαστό στην αρχική διάγνωση του γαστρικού καρκίνου

<sup>\*</sup> Δεν υπάρχει ιστολογική επιβεβαίωση

Δ: δεξιά

Α: αριστερά

«Δίκην σ.δ.»: «Δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου»

ενδοεπιθηλιακού (in situ) νεοπλάσματος και την αρνητική ανοσοϊστοχημική χρώση για ορμονικούς υποδοχείς έθεσε την υπόνοια δευτεροπαθούς όγκου του μαστού. Σημειωτέον, ότι έχει περιγραφεί από το 1976 πρωτοπαθές καρκίνωμα μαστού με μορφολογία κυττάρων «δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου», ως υποκατηγορία του λοβιακού καρκινώματος<sup>35</sup>, με επιθετική βιολογική συμπεριφορά και τάση να μεθίσταται στην κοιλιακή χώρα<sup>23</sup> και το γαστρεντερικό σύστημα σε μεγαλύτερο ποσοστό από τους άλλους ιστολογικούς τύπους<sup>33,36</sup>. Υπάρχουν μεμονωμένες βιβλιογραφικές αναφορές με μεταστατική προσβολή του στομάχου από πρωτοπαθές καρκίνωμα του μαστού<sup>23,34,37</sup>.

Η απεικονιστική παρουσία μεγάλων κυστικών βλαβών στις ωοθήκες της ασθενούς έθεσε την κλινική υπόνοια μεταστατικής νόσου στις ωοθήκες (όγκος Krukenberg). Η ταχεία επιδείνωση της νόσου και της γενικής κατάστασης της ασθενούς δεν επέτρεψε τη βιοψία και επαλήθευση της υπόθεσης. Η παρουσία μετάστασης στο μαστό συγχρόνως με όγκο του Krukenberg είναι εξαιρετικά σπάνια και έχει περιγραφεί σε άλλες 5 ανακοινώσεις. Η εκλεκτική προσβολή των ορμονοεξαρτώμενων οργάνων του μαστού και των ωοθηκών έχει ενδιαφέρον, ιδιαιτέρως στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες<sup>3</sup>. Ως ερμηνεία αυτού του φαινομένου έχει προταθεί η υπόθεση ότι η ισχυρή ορμονική διέγερση αποτελεί πρόσφορο έδαφος για την ανάπτυξη του γαστρικού καρκίνου<sup>38-39</sup>, ενώ η αυξημένη αιμάτωση που συνοδεύει το νεανικό μαστό μπορεί να θεωρηθεί ως υποβοηθητικός

παράγοντας στην εμφάνιση μεταστατικών εντοπίσεων στο μαστό<sup>40-41</sup>, γεγονός που έχει περιγραφεί και σε άλλους πρωτοπαθείς όγκους με μαστικές μεταστάσεις. Τη θεωρία αυτή ενισχύει και το γεγονός της συχνότερης εμφάνισης μεταστάσεων στο μαστό σε άνδρες με γυναικομαστία<sup>42</sup>, όπου ενοχοποιούνται ορμονικοί παράγοντες. Στην περίπτωση μας, το ιστορικό της ασθενούς μας με τη λήψη ορμονικής θεραπείας για την επίτευξη εξωσωματικής γονιμοποίησης τα τελευταία τρία έτη πριν την εμφάνιση της νόσου ίσως ενδεχομένως ισχυροποίησε την οιστρογονική διέγερση. Ωστόσο, οι υποκείμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως<sup>3,15,38</sup>, ενώ σε ορισμένες μελέτες η ηλικία δε φαίνεται να παίζει ρόλο<sup>6,25</sup>.

Η κλινική και απεικονιστική εικόνα των μεταστάσεων στο μαστό δεν είναι συνήθως διαγνωστική, για τον λόγο αυτό, επί παρουσίας οζώδους μορφώματος ή φλεγμονώδους εικόνας στο μαστό, επιβάλλεται η βιοψία ακόμη και σε περιπτώσεις ασθενών με διαγνωσμένο άλλο πρωτοπαθές νεόπλασμα, για τη διάκριση από πρωτοπαθές νεόπλασμα του μαστού, γεγονός το οποίο θα επέβαλε διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση. Σε κάθε περίπτωση αναδεικνύεται η ανάγκη συνεκτίμησης του ιστορικού, της μακροσκοπικής και της ιστοπαθολογικής μορφολογίας των όγκων του μαστού για την ορθότερη θεραπευτική προσέγγιση των ασθενών και κυρίως την αποφυγή άσκοπων ριζικών επεμβάσεων.

## ABSTRACT

A. BOUTIS, C. ANDREADIS, F. PATAKIOUTA, D. MOURATIDOU: **Gastric signet-ring adenocarcinoma presenting with breast metastasis. Review of the literature**

Breast metastases from gastric cancer are extremely rare. A case report of a 37-year old female with breast inflammatory invasion and ascites is described. Breast biopsy revealed carcinomatous invasion of the lymphatics from adenocarcinoma cells with signet-ring features. Immunohistochemistry was negative for estrogen and progesterone receptors (ER, PR) and c-erb-B2. Upper gastrointestinal endoscopy was performed, which revealed a prepyloric ulcerative mass. Histopathologic examination of the lesion showed infiltration from a high-grade adenocarcinoma, with identical pathological characteristics with that of the breast, and immunohistochemically positive for cytokeratins CK-7 and CK-20 and CEA and negative for ER and PR. Ascitic fluid cytology was positive for adenocarcinoma cells. Mammography was not diagnostic. Abdominal CT scanning revealed large ovarian masses suggestive of metastases (Krukenberg's tumor). The patient was treated with cisplatin-based chemotherapy with no objective response; she died 6 months after initial diagnosis. A review of the literature is performed. **Key-words:** breast metastasis, gastric adenocarcinoma, ovarian metastasis, signet-ring cell carcinoma. **Forum of Clinical Oncology 4 (1):82-88, 2005.**

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Alexander HR, Turnbull AD, Rosen PP. Isolated breast metastases from gastrointestinal carcinomas: report of two cases. *J Surg Oncol* 1989; 42:264-266.
2. Alva S, Shetty-Alva N. An update of tumor metastasis to the breast data. *Arch Surg* 1999; 134:450.
3. Di Cosimo S, Ferretti G, Fazio N, et al. Breast and ovarian metastatic localization of signet-ring cell gastric carcinoma. *Ann Oncol* 2003; 14:803-804.
4. Domanski HA. Metastases to the breast from extramammary neoplasms. A report of six cases with diagnosis by fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 1996; 40:1293-1300.
5. Hamby LS, McGrath PC, Cibull ML, Schwartz RW. Gastric carcinoma metastatic to the breast. *J Surg Oncol* 1991; 48:117-121.
6. Hejmadi RK, Day LJ, Young JA. Extramammary metastatic neoplasms in the breast: a cytomorphological study of 11 cases. *Cytopathol* 2003; 14:191-194.
7. Silverman JF, Feldman PS, Covell JL, Frable WJ. Fine needle aspiration cytology of neoplasms metastatic to the breast. *Acta Cytol* 1987; 31:291-300.
8. Sneige N, Zachariah S, Fanning TV, et al. Fine-needle aspiration cytology of metastatic neoplasms in the breast. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:27-35.
9. Amichetti M, Perani B, Boi S. Metastases to the breast from extramammary malignancies. *Oncology* 1990; 47:257-260.
10. Cavazzini G, Colpani F, Cantore M, et al. Breast metastasis from gastric signet ring cell carcinoma, mimicking inflammatory carcinoma. A case report. *Tumori* 1993; 79:450-453.
11. Kwak J-Y, Kim EK, Oh KK. Radiologic findings of metastatic signet ring cell carcinoma to the breast from stomach. *Yonsei Med J* 2000 ; 41:669-672.
12. Madan AK, Ternovits C, Huber SA, et al. Gastrointestinal metastasis to the breast. *Surgery* 2002; 132:889-893.
13. Arora R, Robinson WA. Breast metastases from malignant melanoma. *J Surg Oncol* 1992; 50:27-29.
14. Cangiarella J, Symmans WF, Cohen JM, et al. Malignant melanoma metastatic to the breast. A report of seven cases diagnosed by fine-needle aspiration cytology. *Cancer Cytopathol* 1998; 84:160-162.
15. Georgiannos SN, Aleong JC, Goode AW, Sheaff M. Secondary neoplasms of the breast. A survey of the 20<sup>th</sup> century. *Cancer* 2001; 92:2259-2266.
16. Majeski J. Bilateral breast masses as initial presentation of widely metastatic melanoma. *J Surg Oncol* 1999; 72:175-177.
17. Silverman EM, Oberman HA. Metastatic neoplasms in the breast. *Surg Gynecol Obstet* 1974; 138:26-28.
18. Vizcavno I, Torregrosa A, Higuera V, et al. Metastasis to the breast from extramammary malignancies: a report of four cases and a review of literature. *Eur Radiol* 2001; 11:1659-1665.
19. Kaltsas GA, Putignano P, Mukherjee JJ, et al. Carcinoid tumours presenting as breast cancer: the utility of radionuclide imaging with <sup>123</sup>I-MIBG and <sup>111</sup>In-DTPA pentetretotide. *Clin Endocrinol* 1998; 49:685-689.
20. Barai S, Kumar R, Haloi AK, et al. Bone scan demonstrating metastasis to the breast from an ovarian carcinoma and a review of the literature. *Clin Nucl Med* 2004; 29:167-170.
21. Ben Amna M, Sibert L, Navarra S, et al. Breast metastasis of kidney cancer. Diagnostic and therapeutic features. *Prog Urol* 2002; 12:1272-1274.
22. Forte A, Peronace MI, Gallinaro LS, et al. Metastasis to the breast of a renal carcinoma: a clinical case. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1999; 3:115-118.
23. Briest S, Horn L-C, Haupt R, et al. Metastasizing signet ring cell carcinoma of the stomach – mimicking bilateral inflammatory breast cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 74:491-494.
24. McCrea ES, Johnston C, Haney PJ. Metastases to the breast. *Am J Roentgenol* 1983; 141:685-690.
25. Toombs BD, Kalisher L. Metastatic disease to the breast: clinical, pathologic, and radiographic features. *Am J Roentgenol* 1977; 129:673-676.
26. Champault G, Ascher E, Guterman R, et al. Cancer of the breast and linitis metastasis or coincidence? *Ann Chir* 1982; 36:246-248.
27. De la Cruz Mera A, Coteló AM. Breast metastases. *Acta Cytol* 1998; 42:1304-1306.
28. Hajdu SI, Urban JA. Cancers metastatic to the breast. *Cancer* 1972; 29:1691-1696.
29. Kasuga Y, Senga O, Hanamura N, et al. A case of bilateral metastatic breast carcinoma from gastric carcinoma. *Gan No Rinsho* 1986; 32:407-412.
30. Nielsen M, Andersen JA, Henriksen FW, et al. Metastases to the breast from extramammary carcinomas. *Acta Pathol Microbiol Scand [A]* 1981; 89:251-256.
31. Yeh CN, Lin CH, Chen MF. Clinical and ultrasonographic characteristics of breast metastas-

- es from extramammary malignancies. *Am Surg* 2004; 70:287-290.
32. Kojima O, Takahashi T, Kawakami S, et al. Localization of estrogen receptors in gastric cancer using Immunohistochemical staining of monoclonal antibody. *Cancer* 1991; 67:2401-2406.
  33. Raju U, Ma CK, Shaw A. Signet ring variant of lobular carcinoma of the breast: A clinicopathologic and immunohistochemical study. *Mod Pathol* 1995; 6:516-520.
  34. Yim H, Jin YM, Shim C, Park HB. Gastric metastasis of mammary signet ring cell carcinoma – A differential diagnosis with primary gastric signet ring cell carcinoma. *JKMS* 1997; 12:256-261.
  35. Steinbrecher JS, Silverberg SG. Signet-ring cell carcinoma of the breast. The mucinous variant of infiltrating lobular carcinoma? *Cancer* 1976; 37:828-840.
  36. Merino MJ, Livolsi VA. Signet ring carcinoma of the female breast: a clinicopathologic analysis of 24 cases. *Cancer* 1981; 48:1830-1837.
  37. Park CH, Whang HS, Park HB. Bilateral signet-ring cell carcinoma of the breast: scintigraphic findings. *Clin Nucl Med* 1996; 21:115-117.
  38. Grabiec J, Owen DA. Carcinoma of the stomach in young persons. *Cancer* 1985; 56:388-396.
  39. Maeta M, Yamashiro H, Oka A, et al. Gastric cancer in the young, with special reference to 14 pregnancy-associated cases: analysis based on 2,325 consecutive cases of gastric cancer. *J Surg Oncol* 1995; 58:191-195.
  40. Howarth CB, Caces JN, Pratt CB. Breast metastases in children with rhabdomyosarcoma. *Cancer* 1980; 46:2520-2524.
  41. Kwan WH, Choi PH, Li CK, et al. Breast metastasis in adolescents with alveolar rhabdomyosarcoma of the extremities: report of two cases. *Pediatr Hematol Oncol* 1996; 13:277-285.
  42. Cappabianca S, Grassi R, D'Alessandro P, et al. Metastasis to the male breast from carcinoma of the urinary bladder. *Br J Radiol* 2000; 73:1326-1328.

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου<sup>1</sup>, MD, PhD

### Νέα μελών της ΕΟΠΕ

#### Εκλογές νέου Διοικητικού Συμβουλίου ΕΟΠΕ

Κατά τη διάρκεια του 2<sup>ου</sup> Διευτηρίου Αντικαρκινικού Συνεδρίου στις 17-20 Μαρτίου 2005, διεξήχθησαν οι εκλογές για την ανάδειξη του νέου Διοικητικού Συμβουλίου της Εταιρείας Ογκολόγων Παθολόγων Ελλάδος. Έτσι, το νέο Διοικητικό Συμβούλιο για τη διετία 2005-2007, συγκροτήθηκε σε σώμα με την κάτωθι σύνθεση:

Πρόεδρος: Δημ. Μπαφαλούκος  
Αντιπρόεδρος: Γερ. Αραβαντινός  
Γεν. Γραμματέας: Παυλ. Παπακώστας  
Ειδ. Γραμματέας: Επαμ. Σαμαντάς  
Ταμίας: Γ. Σαμέλης  
Μέλη: Α. Αρδαβάνης  
Ε. Μπριασούλης

Συγχαρητήρια και όλες μας τις ευχές για μια πετυχημένη και δημιουργική θητεία σε όλα τα μέλη του νέου Διοικητικού Συμβουλίου.

### Τα σημαντικότερα των πρόσφατων συνεδρίων

41<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO), Orlando, USA, May 13-17, 2005

- Θετικές οι μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με Herceptin®: το trastuzumab σε συνδυασμό με συμπληρωματική χημειοθεραπεία βελτιώνει την ελεύθερη νόσου επιβίωση ασθενών με πρώιμο HER-2 θετικό καρκίνο μαστού

Δύο μεγάλες μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με συνδυασμό χημειοθεραπείας και trastuzumab σε πρώιμο HER-2 θετικό καρκίνο μαστού, παρουσιάστηκαν σαν late-breaking abstracts στο φετινό ASCO. Τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά, με 52% μείωση του κινδύνου υποτροπής στα τρία χρόνια σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου, και προοδευτική μείωση στο χρόνο του κινδύνου ανάπτυξης απομακρυσμένων μεταστάσεων. Και οι δύο μελέτες διεκόπηκαν πρόωρα λόγω του σημαντικού οφέλους στον κύριο στόχο της ελεύθερης νόσου επιβίωσης και

στον δευτερεύοντα στόχο της συνολικής επιβίωσης, που φάνηκε στην ενδιάμεση ανάλυση (interim analysis). Και οι δύο μελέτες υποστηρίχθηκαν από το NCI (National Cancer Institute) και αναλύθηκαν από κοινού μετά από τη συμβουλή του FDA. Πρόκειται για δύο τυχαιοποιημένες μελέτες φάσης III, την NSABP B-31 (National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-31) και την NCCTG N-9831 (North Central Cancer Treatment Group N-9831). Και οι δύο μελέτες είχαν σχεδιαστεί για να αξιολογήσουν τη χρήση πακλιταξέλης σε συνδυασμό με trastuzumab, μετά από χημειοθεραπεία με ανθρακυκλίνη, σαν συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με υψηλού κινδύνου HER-2 θετικό πρώιμο καρκίνο μαστού. Και οι δύο μελέτες ξεκίνησαν το 2000 με σκοπό να απαντήσουν αν η προσθήκη trastuzumab υπερέρχει της χημειοθεραπείας μόνο. Η NSABP τυχαιοποίησε 2085 ασθενείς μέχρι σήμερα ενώ η NCCTG έχει συμπεριλάβει 3406 ασθενείς. Τα αποτελέσματα της ενδιάμεσης ανάλυσης αφορούν δεδομένα από 3351 ασθενείς. Και οι δύο μελέτες έχουν τώρα διακόψει την είσοδο ασθενών και παρακολουθούν τις ήδη υπάρχουσες ασθενείς για συγκέντρωση και ανάλυση μακρόχρονων δεδομένων.

Στην πρώτη μελέτη NSABP B-31 οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε δύο ομάδες: η ομάδα ελέγχου έλαβε 4 κύκλους κλασσικής χημειοθεραπείας με δοξορουβικίνη 60 mg/m<sup>2</sup> και κυκλοφωσφαμίδη 600 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες, ακολουθούμενων από 4 κύκλους πακλιταξέλης σε δόση 175 mg/m<sup>2</sup> κάθε 3 εβδομάδες. Η ερευνητική ομάδα έλαβε ακριβώς την ίδια χημειοθεραπεία, όμως προστέθηκε trastuzumab σε εβδομαδιαία χορήγηση για 52 εβδομάδες, ξεκινώντας μαζί με την πρώτη δόση της πακλιταξέλης. Η πρώτη δόση εφόδου του trastuzumab ήταν 4 mg/kg την πρώτη εβδομάδα και στη συνέχεια 2 mg/kg για τις υπόλοιπες 51 εβδομάδες. Η δόση της πακλιταξέλης αργότερα μειώθηκε σε 80 mg/m<sup>2</sup> ανά εβδομάδα για 12 εβδομάδες. Ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς έλαβαν επίσης ταμοξιφένη ή αναστροζόλη. Η δεύτερη μελέτη NCCTG N-9831 ακολούθησε ένα παρόμοιο πρωτόκολλο, και εδώ ασθενείς με θετικούς ορμονικούς υποδοχείς έλαβαν ταμοξιφένη ή αναστροζόλη. Επίσης, η μελέτη αυτή περιέλαβε και μια

<sup>1</sup>Παθολόγος Ογκολόγος, Επιμελήτρια Α', Ογκολογική Κλινική Νοσοκομείου Metropolitan, Νέο Φάληρο, Αθήνα

Τρίτη ομάδα ασθενών που έλαβαν trastuzumab μετά το πέρας όλων των σχημάτων χημειοθεραπείας, έτσι ώστε να αξιολογηθούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη της ταυτόχρονης έναντι της μεταγενέστερης χορήγησης trastuzumab. Η ομάδα αυτή δεν έχει συμπεριληφθεί στην ενδιάμεση ανάλυση.

Ο σχεδιασμός των μελετών προέβλεπε την πρώιμη διακοπή των μελετών αν η ενδιάμεση ανάλυση δείξει ένα καθαρό όφελος της μιας θεραπευτικής στρατηγικής έναντι των άλλων με τιμή πιθανότητας 0.0005. Η ενδιάμεση ανάλυση όπως είπαμε περιελάμβανε δεδομένα από 3351 ασθενείς, 1736 από την NSABP B-31, με ενδιάμεση παρακολούθηση 2.4 έτη, και 1615 από την NCCTG N-9831 με ενδιάμεση παρακολούθηση 1.5 έτη. Οι μισές από τις ασθενείς ήταν νεώτερες των 50 ετών. Η πρώτη ανάλυση αφορούσε 395 γεγονός, 261 στις ομάδες της πακλιταξέλης και 134 στις ομάδες του trastuzumab, με hazard ratio 0.48 και  $p$  value  $3 \times 10^{-12}$ . Αυτά αντιπροσωπεύουν μια συνολική μείωση στα 3 χρόνια 52% για το πρώτο γεγονός υποτροπής ή θανάτου από καρκίνο μαστού. Η παράταση της ελεύθερης νόσου επιβίωσης ήταν 12% για τα 3 έτη και 18% για τα 4 έτη. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και στις δύο μελέτες, με με μείωση του κινδύνου υποτροπής 45% στην NCCTG N-9831 και 55% στην NSABP B-31. Απομακρυσμένες μεταστάσεις καταγράφηκαν σε 198 ασθενείς, 102 στις ομάδες ελέγχου και 96 στις ερευνητικές ομάδες, αντικατοπτρίζοντας μία μείωση 53%. Το hazard ratio είναι 0.67, που αντιστοιχεί σε 33% μείωση της θνησιμότητας. Παρά το γεγονός ότι η ενδιάμεση παρακολούθηση είναι μόνο 2 έτη, η τιμή αυτή είναι στατιστικά σημαντική ( $p=0.15$ ). Όσον αφορά την καρδιοτοξικότητα που σχετίζεται με το trastuzumab τα αποτελέσματα επιβεβαίωσαν προηγούμενες παρατηρήσεις, με περίπου 19% των ασθενών που έλαβαν trastuzumab στην NSABP B-31 να σταματούν λόγω καρδιακής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων 15% χωρίς κλινική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Σήμερα εκτός από τις δύο αυτές μελέτες βρίσκονται σε εξέλιξη άλλες δύο μεγάλες διεθνείς μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας με trastuzumab σε συνδυασμό με διάφορα σχήματα χημειοθεραπείας, που συνολικά έχουν συμπεριλάβει περισσότερες από 13000 γυναίκες με πρώιμο HER-2 θετικό καρκίνο μαστού. Τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν στο φετινό ASCO θα αλλάξουν την καθημερινή μας πρακτική στη συμπληρωματική θεραπεία του καρκίνου του μαστού. Το trastuzumab είναι η πρώτη στοχευμένη θεραπεία που δείχνει τέτοια εντυπωσιακά αποτελέσματα στη συμπληρωματική θεραπεία. «Στην ογκολογία συ-

νήθως ενθουσιαζόμαστε με βελτιώσεις της τάξης του 2-4%. Στις παρούσες μελέτες συμπληρωματικής θεραπείας είδαμε μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά 50% και παράταση της επιβίωσης κατά 20%- δεν έχουμε κανένα αποτέλεσμα τέτοιου μεγέθους στην έρευνα του καρκίνου του μαστού τα τελευταία 30 χρόνια!». σχολίασε ο πρόεδρος-elect του ASCO, Dr Hortobagyi, κατά τη διάρκεια μιας ενθουσιώδους παρουσίασης των παραπάνω αποτελεσμάτων στο Late-breaking session του φετινού ASCO.

- *Η λετροζόλη πιο αποτελεσματική της ταμοξιφένης στην πρόληψη υποτροπής από καρκίνο μαστού*

Ανακοινώθηκαν τα αποτελέσματα της μελέτης BIG 1-98 (Breast International Group 1-98), τυχαιοποιημένης διπλά-τυφλής μελέτης για την αξιολόγηση της λετροζόλης έναντι ταμοξιφένης σαν συμπληρωματική ορμονική θεραπεία σε μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με πρώιμο καρκίνο μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Η μελέτη συμπεριέλαβε 8028 μεταεμμηνοπαυσιακές ασθενείς και έδειξε ότι η χρήση λετροζόλης για 5 έτη είχε σαν αποτέλεσμα μείωση του κινδύνου υποτροπής κατά περίπου 20% σε σύγκριση με την αντίστοιχη χρήση ταμοξιφένης. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη μέχρι σήμερα μελέτη σύγκρισης λετροζόλης με ταμοξιφένη στη συμπληρωματική θεραπεία, όπου ο σχετικός κίνδυνος υποτροπής αποδείχτηκε 19% μικρότερος με την λετροζόλη και ο σχετικός κίνδυνος απομακρυσμένων μεταστάσεων 27% μικρότερος με την λετροζόλη σε σύγκριση με την ταμοξιφένη. Αν και ο σχεδιασμός της μελέτης περιελάμβανε 4 ομάδες, παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα για τις δύο μόνο. Οι άλλες δύο ομάδες περιλαμβάνουν ασθενείς που έλαβαν αρχικά λετροζόλη για 2 έτη και στη συνέχεια άλλαξαν σε ταμοξιφένη για άλλα 3 έτη, ή αντίθετα ασθενείς που έλαβαν ταμοξιφένη αρχικά για 2 έτη και στη συνέχεια άλλαξαν σε λετροζόλη για άλλα 3 έτη. Τα αποτελέσματα από αυτές τις δύο ομάδες αναμένονται το 2008. Οι ερευνητές ανέφεραν ότι αυτά τα αποτελέσματα αναμένονται με μεγάλο ενδιαφέρον μια και σίγουρα υπάρχουν υποομάδες ασθενών που θα ωφεληθούν από τη χρήση και των δύο φαρμάκων σε ακολουθία, και οι οποίες πρέπει να χαρακτηρισθούν. Όσον αφορά τις παρενέργειες, αναφέρθηκαν θανατηφόρα καρδιακά και καρδιαγγειακά συμβάματα πιο συχνά στο σκέλος της λετροζόλης, αν και γενικά αυτά είναι σπάνια. Επιπλέον ασθενείς που λαμβάνουν λετροζόλη σε σύγκριση με αυτές που λαμβάνουν ταμοξιφένη, εμφανίζουν πιο συχνά σκελετικούς πόνους και σκελετικά συμ-

βάματα, και σχετικά αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης. Αντίθετα γυναίκες που λαμβάνουν ταμοξιφένη, όπως είναι γνωστό, εμφανίζουν συχνότερα θρομβοεμβολικά επεισόδια, κολπικές αιμορραγίες και καρκίνο ενδομητρίου.

Η παραπάνω μελέτη ακολουθεί τα θετικά αποτελέσματα της απευθείας σύγκρισης της αναστροζόλης έναντι ταμοξιφένης στη μελέτη ATAC (Arimidex or Tamoxifen Alone or in Combination Trial), με βάση την οποία η αναστροζόλη έχει πάρει έγκριση για τη συμπληρωματική θεραπεία μεταεμμηνοπαισιακών γυναικών με πρώιμο καρκίνο μαστού και θετικούς ορμονικούς υποδοχείς. Ο τρίτος δε αναστολέας αρωματάσης, η εξεμεστάνη, βρίσκεται επίσης σε κλινικές μελέτες απευθείας σύγκρισης με την ταμοξιφένη σαν συμπληρωματική θεραπεία.

- *Το Bevacizumab (Avastin®) αποτελεσματικό και στον καρκίνο του μαστού: bevacizumab σε συνδυασμό με πακλιταξέλη βελτιώνει την ανταπόκριση και ελεύθερη νόσου επιβίωση σε μεταστατικό καρκίνο μαστού*

Η προσθήκη του αντιαγγειογενετικού μονοκλωνικού αντισώματος bevacizumab σε θεραπεία με πακλιταξέλη φάνηκε ότι βελτιώνει στατιστικά σημαντικά την ελεύθερη νόσου επιβίωση και αυξάνει τα ποσοστά ανταποκρίσεων σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο μαστού, σύμφωνα με αποτελέσματα της μελέτης ECOG E-2100 (Eastern Cooperative Oncology Group Breast Cancer Intergroup Trial E-2100), που παρουσιάστηκαν σαν late-breaking abstract στο φετινό ASCO. Ο συνδυασμός bevacizumab – πακλιταξέλης βελτίωσε την ελεύθερη νόσου επιβίωση από 6.1 μήνες σε περίπου 11 μήνες, με hazard ratio 0.498, που είναι ισχυρά στατιστικά σημαντικά. Πρόκειται για μια τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III που συγκρίνει εβδομαδιαία χορήγηση πακλιταξέλης σε συνδυασμό με bevacizumab έναντι εβδομαδιαίας χορήγησης πακλιταξέλης μόνο, σαν πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με τοπικά προχωρημένο ή μεταστατικό καρκίνο μαστού. Η δόση της πακλιταξέλης ήταν 90 mg/m<sup>2</sup>, ημέρες 1, 8, και 15 ανά κύκλους 28 ημερών. Οι ασθενείς στην ομάδα του συνδυασμού έλαβαν επίσης και bevacizumab σε δόση 10 mg/kg τις ημέρες 1 και 15. Οι ασθενείς είχαν διάμεση ηλικία 55 έτη. Περίπου 40% των ασθενών είχαν εμφανίσει πρόοδο νόσου μέσα σε 2 έτη από την ολοκλήρωση συμπληρωματικής θεραπείας. Η προσθήκη bevacizumab στην πακλιταξέλη βελτίωσε τα ποσοστά ανταπόκρισης από 14.2% σε 28.2%, ενώ εκτός της στατιστικά σημαντικής βελτίωσης στην ελεύθερη νόσου επιβίωση, όταν αναλύθηκε και η συνολική επιβίωση, φάνηκε ότι ο συνδυασμός εμφάνιζε

hazard ratio 0.67. Οι παρενέργειες ήταν οι αναμενόμενες για τα δύο φάρμακα. Έτσι, 13% των ασθενών που έλαβαν bevacizumab εμφάνισαν υπέρταση που χρειάστηκε θεραπεία, και περίπου 2.5% εμφάνισαν πρωτεϊνουρία με >2g πρωτεΐνης την ημέρα. Νευροπάθεια grade 3 εμφανίστηκε στο 13.6% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με πακλιταξέλη και στο 19.9% αυτών που έλαβαν τον συνδυασμό. Τα αποτελέσματα αυτά είναι πολύ ενθαρρυντικά, μια και είναι η πρώτη φορά που ένας αντιαγγειογενετικός παράγοντας αποδεικνύεται δραστικός στον καρκίνο του μαστού, ενώ είναι ένας από τους λίγους παράγοντες που έχουν επιτύχει βελτίωση της επιβίωσης στη μεταστατική νόσο μέχρι σήμερα.

- *Το bevacizumab (Avastin®) βελτιώνει την επιβίωση στον μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονα (ΜΜΚΠ)*

Ανακοινώθηκε ότι η προσθήκη bevacizumab σε κλασικό συνδυασμό χημειοθεραπείας για προχωρημένο ΜΜΚΠ, επιτυγχάνει βελτίωση της επιβίωσης στα 2 χρόνια κατά 23% σε σύγκριση με χημειοθεραπεία μόνο. Η ανακοίνωση αυτή αποτελεί την πρώτη σημαντική βελτίωση στον προχωρημένο ΜΜΚΠ τα τελευταία 10 χρόνια. Πρόκειται για τυχαίοποιημένη μελέτη φάσης III, στην οποία 434 ασθενείς με στάδιο IIIb ή IV μη προθεραπευμένο ΜΜΚΠ έλαβαν συνδυασμό bevacizumab με κλασική χημειοθεραπεία με πακλιταξέλη και καρβοπλατίνη (PCB), ενώ η ομάδα ελέγχου 444 ασθενών έλαβε μόνο κλασική χημειοθεραπεία με PC. Η διάμεση επιβίωση της ομάδας του συνδυασμού ήταν 12.5 μήνες έναντι 10.2 μηνών για την ομάδα ελέγχου ( $p=0.0075$ ). Επίσης στην ομάδα του συνδυασμού τα ποσοστά ανταποκρίσεων ήταν 27% έναντι 10% για την ομάδα ελέγχου ( $p<0.0001$ ) και η ελεύθερη πρόοδος νόσου επιβίωση ήταν 6.4 μήνες για την ομάδα του συνδυασμού έναντι 4.5 μηνών για την ομάδα ελέγχου ( $p<0.0001$ ). Με βάση τα παραπάνω αποτελέσματα οι ερευνητές του Eastern Cooperative Oncology Group υιοθέτησαν τον συνδυασμό PCB ως τη νέα standard θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς. Η πιο σημαντική παρενέργεια ήταν σοβαρή ή θανατηφόρος αιμορραγία από τους πνεύμονες στην ομάδα του συνδυασμού PCB, σε ποσοστό 1.2% των ασθενών, σε σύγκριση με μηδέν στην ομάδα ελέγχου. Τα ποσοστά θνησιμότητας από τη θεραπεία ήταν 4.5% για την ομάδα του συνδυασμού έναντι 1% της ομάδας ελέγχου, που αντικατοπτρίζουν 5 θανάτους στην ομάδα του συνδυασμού από αιμορραγικές επιπλοκές (από συνολικά 8 τοξικούς θανάτους), ποσοστά βέβαια που είναι μέσα σε αποδεκτά όρια. Όπως είναι γνω-

στό το bevacizumab, που αναστέλλει τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα (VEGF), είναι ο πρώτος αναστολέας αγγειογένεσης που έχει πάρει έγκριση για τη θεραπεία του κολορρθικού καρκίνου, και έρχεται τώρα να αποδειχθεί σημαντικά δραστηκός και σε άλλους συμπαγείς όγκους, όπως ο ΜΜΚΠ, ο μεταστατικός καρκίνος μαστού καθώς και ο καρκίνος του νεφρού.

- *Ενθαρρυντικά νέα στον καρκίνο του παγκρέατος: συμπληρωματική θεραπεία με γεμοιταμπίνη καθυστερεί την εμφάνιση υποτροπής*

Ανακοινώθηκε σαν late-breaking abstract οτι η γεμοιταμπίνη, που αποτελεί standard θεραπεία ανεγχειρήτου ή μεταστατικού καρκίνου παγκρέατος, όταν χορηγηθεί συμπληρωματικά μετά από εξαίρεση καρκίνου παγκρέατος επιτυγχάνει στατιστικά σημαντική καθυστέρηση της υποτροπής της νόσου, σύμφωνα με τα προκαταρκτικά αποτελέσματα ευρωπαϊκής τυχαιοποιημένης μελέτης που βρίσκεται σε εξέλιξη. Στη μελέτη αυτή τυχαιοποιήθηκαν 356 ασθενείς με εξαιρεθέντα καρκίνο παγκρέατος να λάβουν είτε γεμοιταμπίνη είτε να παραμείνουν μόνο σε παρακολούθηση μετά το χειρουργείο. Η γεμοιταμπίνη χορηγήθηκε μέσα σε διάστημα 6 εβδομάδων από το χειρουργείο, σε δόση 1000 mg/m<sup>2</sup> ημέρες 1, 8 και 15 κάθε 4 εβδομάδες για συνολικά 6 μήνες. Με τα αποτελέσματα της μελέτης έως σήμερα, φαίνεται οτι η ελεύθερη νόσου επιβίωση είναι σχεδόν διπλάσια στο σκέλος της γεμοιταμπίνης έναντι της παρακολούθησης- 14.2 μήνες έναντι 7.5 μηνών, που είναι στατιστικά σημαντικό. Διάμεση ελεύθερη νόσου επιβίωση σε ασθενείς με διήθηση λεμφαδένων είναι 13.1 μήνες στο σκέλος της γεμοιταμπίνης έναντι 7 μηνών στο σκέλος της παρακολούθησης. Επίσης πολύ προκαταρκτικά αποτελέσματα υποδεικνύουν οτι η γεμοιταμπίνη βελτιώνει και τη συνολική επιβίωση, όμως ο αριθμός των ασθενών είναι ακόμα πολύ μικρός για τέτοιες αναλύσεις. Οι παρενέργειες ήταν γενικά ήπιες και περιελάμβαναν ουδετεροπενία, διάρροια και ναυτία. Είναι πολύ νωρίς για να συστήσει κανείς αυτή τη θεραπεία συμπληρωματικά σε ασθενείς με εξαιρεθέντα καρκίνο παγκρέατος, όμως τα αποτελέσματα είναι σίγουρα πολύ ενθαρρυντικά.

- *...και άλλα ενθαρρυντικά νέα στον καρκίνο του παγκρέατος: συνδυασμός γεμοιταμπίνης με erlotinib (Tarceva®) δραστηκός στον προχωρημένο καρκίνο παγκρέατος*

Μια πολύ ενδιαφέρουσα ανακοίνωση συγκέντρωσε την προσοχή στο Plenary Session του

ASCO. Παρουσιάστηκαν τα αποτελέσματα μιας τυχαιοποιημένης μελέτης φάσης III από το National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group, στην οποία ο συνδυασμός γεμοιταμπίνης με τον από του στόματος αναστολέα τυροσίνης κινάσης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), erlotinib, συγκρίθηκε με τη χορήγηση γεμοιταμπίνης και placebo, σε 569 ασθενείς από 140 κέντρα σε 17 χώρες. Πρόκειται για την πρώτη μελέτη φάσης III που δείχνει στατιστικά σημαντική βελτίωση της επιβίωσης για κάποιον παράγοντα που συνδυάζεται με την γεμοιταμπίνη στον καρκίνο παγκρέατος, αλλά επίσης πρόκειται και για την πρώτη μελέτη σε συμπαγή όγκο οφέλους με τη χορήγηση ενός αναστολέα τυροσίνης κινάσης EGFR σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Δυστυχώς, η βελτίωση της επιβίωσης ήταν μικρή, μόλις 2 εβδομάδες βελτίωση στη διάμεση επιβίωση. Η διάμεση συνολική επιβίωση για το σκέλος του συνδυασμού ήταν 6.37 μήνες, με ποσοστά 1-ετούς επιβίωσης 24% έναντι διάμεσης συνολικής επιβίωσης 5.91 μήνες και ποσοστά 1-ετούς επιβίωσης 17% για την ομάδα ελέγχου. Επιβίωση ελεύθερη νόσου (PFS) ήταν 3.75 μήνες για το σκέλος του συνδυασμού έναντι 3.55 μηνών για την ομάδα ελέγχου. Τα hazard ratios όμως ήταν στατιστικά σημαντικά (hazard ratio για συνολική επιβίωση, 0.81; p=0.025, ενώ hazard ratio για PFS 0.76; p=0.003). Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 57.5% για το σκέλος του συνδυασμού έναντι 49.2% για την ομάδα ελέγχου. Επίσης ήταν ενδιαφέρον οτι η επιβίωση συσχετίστηκε με την εμφάνιση εξανθήματος. Η ποιότητα ζωής δεν βελτιώθηκε με τον συνδυασμό, και μάλιστα ήταν ελαφρώς χειρότερη με το erlotinib, λόγω της εμφάνισης διάρροιας. Με την περαιτέρω ανάλυση των ασθενών ελπίζουμε να μάθουμε στο μέλλον ποιές υποομάδες ασθενών παραγματικά θα ωφεληθούν από τον συνδυασμό, που πιθανά θα αποτελέσει σύντομα τη νέα standard θεραπεία για αυτούς τους ασθενείς. Δύο μεγάλες μελέτες με συνδυασμούς χημειοθεραπείας και στοχευμένων μορίων βρίσκονται σε εξέλιξη. Η μελέτη CALGB 80303 είναι μια τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III, που συγκρίνει το συνδυασμό γεμοιταμπίνης με bevacizumab έναντι γεμοιταμπίνης και placebo σε 590 ασθενείς, ενώ η μελέτη SWOG S0205 συγκρίνει το συνδυασμό γεμοιταμπίνης με cetuximab έναντι γεμοιταμπίνης μόνο. Τέλος, υπάρχουν σε εξέλιξη μελέτες συνδυασμών περισσότερων στοχευμένων μορίων με χημειοθεραπεία, όπως συνδυασμός γεμοιταμπίνης με erlotinib, με ή χωρίς bevacizumab, ευρωπαϊκή μελέτη φάσης III, που υποστηρίζεται από την εταιρεία Roche.

## ΗΜΕΡΟΛΟΓΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

Υπεύθυνη στήλης: Έλενα Λινάρδου

### ΙΟΥΛΙΟΣ 2005

---

*3-6 Ιουλίου 2005*

#### **11<sup>th</sup> World Conference in Lung Cancer**

Barcelona, Spain

Scientific agenda, faculty list and registration information at [www.2005worldlungcancer.com](http://www.2005worldlungcancer.com)

Regular registration deadline: 10 June 2005

e-mail: [meetings@imedex.com](mailto:meetings@imedex.com).

### ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2005

---

*6-10 Σεπτεμβρίου 2005*

#### **6<sup>th</sup> World Conference on Melanoma**

Vancouver Convention and Exhibition Centre, Vancouver, B.C. Canada

Conference Secretariat: Venue West Conference Services Ltd. 375 Walter Street Room 645 Vancouver, B.C., Canada V6B 5C6

Phone: 604-681-5226, Fax: 604-681-2503, e-mail: [congress@venuewest.com](mailto:congress@venuewest.com)

*8-10 Σεπτεμβρίου 2005*

#### **International Forum for the study of familial and hereditary breast cancer**

Tinos island, Cyclades, Greece

Presidents: L. Ioannidou-Mouzaka, P. Kosmidis

Organising Secretariat: ERA Ltd: 8, Alex. Soutsou str., 10671 Athens

Tel. 210 3634944, Fax: 210 3631690

e-mail: [info@era.gr](mailto:info@era.gr) website: [www.era.gr](http://www.era.gr)

*23-24 Σεπτεμβρίου 2005*

#### **Advances in Biology and Treatment of Malignant Brain Gliomas**

Rome, Italy

For additional information and online registration for this conference go to: <http://www.mecmeetings.com/braingliomas/mec>

### ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2005

---

*30 Οκτωβρίου-3 Νοεμβρίου 2005*

ECCO 13, The European Cancer Conference  
Paris, France

Organisers: Federation of European Cancer Societies (FECS)

Secretariat: ECCO 13 Secretariat, FECS, Avenue E. Mounier 83, B-1200 Brussels, Belgium. Telephone: +32 (0) 2 775 02 01, Fax: +32 (0) 2 775 02 00

e-mail: [ECCO13@fecs.be](mailto:ECCO13@fecs.be)

Deadlines: Abstract submission: 25 May 2005, Early registration: 18 April 2005, Late registration: 16 September 2005, Pre-registrations: 14 October 2005

# ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

Στις οδηγίες που ακολουθούν ελήφθησαν υπόψη οι πρόσφατες υποδείξεις (1997) της Διεθνούς Επιτροπής των Εκδοτών Ιατρικών Περιοδικών (*International Committee of Medical Journals Editors - ICM - JE*): *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*.

## 1. ΕΙΔΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ

Στο "ΒΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ" γίνονται δεκτές προς δημοσίευση εργασίες με θέματα ογκολογικού ενδιαφέροντος υπό τη μορφή:

**Ανασκοπήσεων** από τρεις το πολύ συγγραφείς και σε έκταση που να μη ξεπερνά τις 28 δακτυλογραφημένες σελίδες, σε διπλό διάστημα και μέχρι 100 παραπομπές.

**Πρωτότυπων εργασιών** βασικής ή κλινικής έρευνας που μπορούν να παρουσιαστούν ως πλήρεις ή βραχείες αναφορές.

**Ενδιαφερόντων περιστατικών** για σύντομη (8-10 σελίδες σε διπλό διάστημα) παρουσίαση σπάνιας νόσου ή εκδήλωσης ή ασυνήθους κλινικής πορείας και συζήτηση όσο είναι απαραίτητο για την παρουσίαση.

**Πρακτικά σεμιναρίων, γραπτών συμποσίων, στρογγυλών τραπέζιων και κλινικοπαθολογο-ανατομικών συζητήσεων**, κατά την κρίση της Σύσταξης.

**Ειδικά θέματα:** γενικού ογκολογικού ενδιαφέροντος, εργασίες που δεν κατατάσσονται σε άλλη κατηγορία εργασιών, έκτασης μέχρι 20-25 σελίδες διπλού διαστήματος.

**Γράμματα αναγνωστών**, έκτασης 2-3 σελίδων διπλού διαστήματος, με κρίσεις για δημοσιεύσιμη εργασία ή γενικότερες γνώμες, σύντομες παρατηρήσεις, πρόδρομα αποτελέσματα σε συντομία κ.λ.π. Αν αφορούν κρίσεις δημοσιεύσιμης εργασίας, τίθενται υπόψη του συγγραφέα της εργασίας, που μπορεί να απαντήσει.

## 2. ΑΛΛΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

- Η γλώσσα των εργασιών είναι η Ελληνική. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να αποδέχεται εργασίες στην Αγγλική γλώσσα, εφ' όσον υπάρχει αποχρών λόγος (π.χ. ξενόγλωσσοι συγγραφείς, κ.ά.).
- Η Συντακτική Επιτροπή αποδέχεται προ- ή μετά-δημοσιεύσεις κλινικών ή εργαστηριακών εργασιών υπό τη μορφή σύντομων αναφορών (short reports) ή εκτεταμένων περιλήψεων, στις οποίες θα αναφέρονται περιληπτικώς (μέχρι 8 σελίδες διπλού διαστήματος) οι βασικοί στόχοι, το υλικό, οι μέθοδοι, τα αποτελέσματα και η συζήτηση της εργασίας. Στις μετά-δημοσιεύσεις θα αναφέρεται υποχρεωτικώς στη σελίδα του τίτλου το περιοδικό που πρωτοδημοσιεύτηκε η πρωτότυπη εργασία.
- Εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί προφορικά ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη (π.χ. πρακτικά συνεδρίων), αυτό υποσημαίνεται στη σελίδα του τίτλου.
- Οι αναφερόμενες ουσίες πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία ή το χημικό όνομα.
- Η Σύσταξη του περιοδικού θεωρεί δεδομένο, ότι η εργασία είναι σε γνώση και έχει την έγκριση όλων των συγγραφέων και του διευθυντού του τμήματος από το οποίο προέρχεται.
- Οι εργασίες υποβάλλονται δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα σε τρία (3) αντίτυπα και σε δισκέτα 3,51. Αποστέλλονται ταχυδρομικώς στη διεύθυνση: **προς Εταιρεία Παθολόγων Ογκολόγων Ελλάδος, (υπόψη Συντακτικής Επιτροπής), Λεωφόρος Αλεξάνδρας 105, 114 75, ΑΘΗΝΑ**, ή ηλεκτρονικώς με e-mail στην ηλεκτρονική διεύθυνση: [hesmo@otenet.gr](mailto:hesmo@otenet.gr)

## ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Το χειρόγραφο πρέπει να έχει:

1. Σελίδα τίτλου, με τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγρα-

φών και σε υποσημείωση το τμήμα από το οποίο προέρχεται, τη θέση ή τον ανώτερο ακαδημαϊκό τίτλο κάθε συγγραφέα και τυχόν υποσημείωση για το εάν η εργασία έχει ανακοινωθεί ή έχει δημοσιευτεί σε περίληψη αλλού ή (εφ' όσον είναι μετά-δημοσίευση) έχει πρωτοδημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό (βλέπε παραπάνω). Να σημειώνεται ο υπεύθυνος της αλληλογραφίας και η διεύθυνσή του, τηλέφωνα, fax και e-mail (αν υπάρχουν).

2. Σελίδα περίληψης στα ελληνικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words).
3. Σελίδα περίληψης στα αγγλικά με τις λέξεις ευρετηρίου (key words) στα αγγλικά.
4. Το κείμενο της εργασίας με κατάλληλο χωρισμό σε διάφορα κεφάλαια.
5. Βιβλιογραφία με το σύστημα Vancouver: Ο κατάλογος δεν είναι αλφαβητικός αλλά με τη σειρά που οι παραπομπές εντοίζονται στο κείμενο. Στο κείμενο αναφέρονται με τον αριθμό του καταλόγου και όχι με το όνομα του συγγραφέα. Για άρθρα περιοδικών, τα επώνυμα των συγγραφέων (με τα αρχικά χωρίς τελείες), γράφονται μέχρι και τρία - τα επιπλέον γράφονται et al ή κ.ά. ο τίτλος του άρθρου, το περιοδικό γραμμένο με τη διεθνή μορφή σύντμησης όπως στο Index Medicus, η χρονολογία, ο αριθμός τόμου και η πρώτη και τελευταία σελίδα του άρθρου. (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. JAMA 1988, 215:101 - 103). Για μονογραφία, το όνομα, ο τίτλος, ο εκδότης ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. Saunders Co, London. 1988). Για κεφάλαιο βιβλίου, τα ονόματα, ο τίτλος του κεφαλαίου, ο τίτλος του βιβλίου, ο διευθυντής σύσταξης (editor), ο εκδότης, ο τόπος και το έτος έκδοσης (π.χ. Smith A: Intestinal bleeding. In: Practice of Surgery, H. Kim, ed, Saunders Co, London 1988). Οι βιβλιογραφικές παραπομπές θα πρέπει να μπορούν να ελεγχθούν από τον κριτή και - κυρίως - από τον αναγνώστη. Έτσι, εάν η βιβλιογραφική αναφορά εντοίζεται σε άρθρο, βιβλίο κ.λ.π. που δεν συμβουλευθήκε άμεσα ο συγγραφέας αλλά αναφέρεται αλλού, ιδιαίτερα για παλιά ή δύσεύρετα στοιχεία, τότε δεν αναγράφεται σαν ξεχωριστή αναφορά διογκώνοντας άσκοπα και τεχνητά το βιβλιογραφικό πίνακα, αλλά αποδίδεται στο στοιχείο που άμεσα μελέτησε ο συγγραφέας (π.χ. "ο Crohn το 1932 ανέφερε10" - όπου 10 είναι το άρθρο του Smith που πράγματι συμβουλευθήκε ο συγγραφέας). Ιδιαίτερη σύσταση γίνεται για τη χρησιμοποίηση και της ελληνικής βιβλιογραφίας που είναι ήδη αρκετά πλούσια.
6. Πίνακες και σχήματα σε ξεχωριστή σελίδα το καθένα, σε τρία αντίτυπα, με διαδοχική αρίθμηση και σύντομη επεξήγηση. Πίνακες δακτυλογραφημένοι σε διπλό διάστημα χωρίς διαχωριστικές γραμμές, σχήματα με σινική μελάνη.
7. Φωτογραφίες καλής ποιότητας σε στιλπνό χαρτί. Πίσω από τη φωτογραφία σημειώνεται με μαλακό μολύβι βέλος που δείχνει το πάνω μέρος και ο αύξων αριθμός και σε αυτοκόλλητο τα ονόματα των συγγραφέων της εργασίας. Σε ξεχωριστή σελίδα, γράφονται οι υπότιτλοι των φωτογραφιών, το μέγεθος των οποίων στην τελική εκτύπωση ανήκει στην κρίση του υπεύθυνου έκδοσης. Σημειώνεται ότι, κατά τη δημοσίευση φωτογραφίας ασθενούς, θα πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να μην αποκαλύπτεται η ταυτότητα του ατόμου. Το ονοματεπώνυμο σε καμμία περίπτωση δεν πρέπει να αναγράφεται (π.χ. σε ακτινογραφίες, κ.λ.π.), ενώ στις δημοσιεύσιμες φωτογραφίες η απλή επικάλυψη των οφθαλμών δεν αποτελεί επαρκή διαφύλαξη της ανωνυμίας του εικονιζόμενου προσώπου.