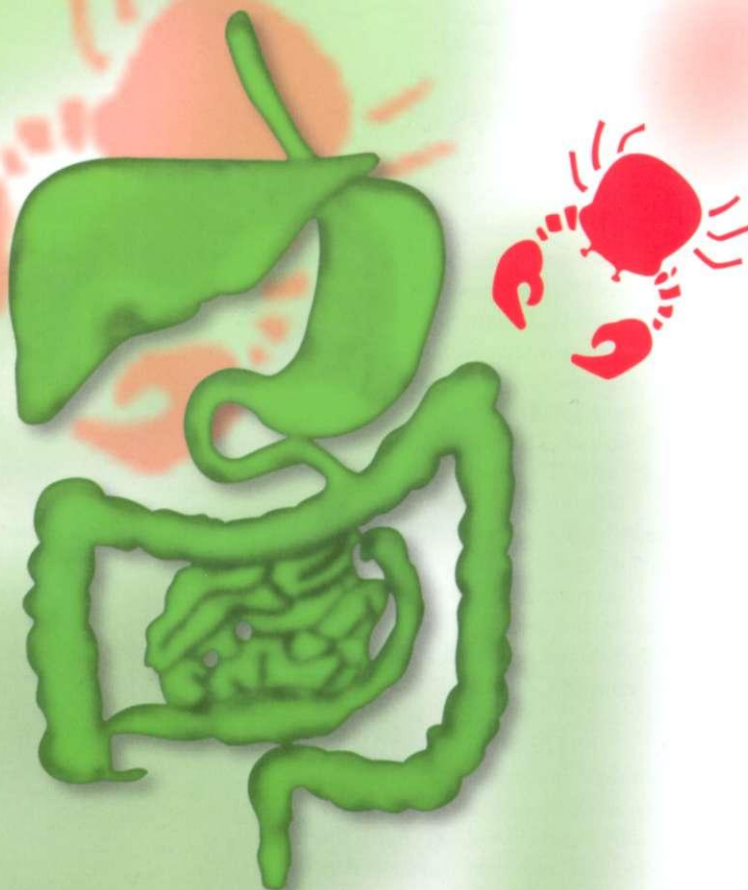




ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

ΕΠΙΣΗΜΗ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Τόμος 8 – Τεύχος 3
Σεπτέμβριος – Δεκέμβριος 2008



Volume 8 – Issue 3
September – December 2008

DIGESTIVE ONCOLOGY

OFFICIAL JOURNAL OF THE HELLENIC SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

ISSN 1108-009X



ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ
ΤΕΥΧΟΣ 3 & ΒΑΣ. ΣΤΟΜΑΤΟΣ, 115 21 ΑΘΗΝΑ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Τσόχα 2 & Βασ. Σοφίας, 115 21 Αθήνα

Τηλ.: 210-64.58.695, 210-49.15.097, 210-58.19.481, Fax: 210-64.58.695

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ

<i>Πρόεδρος:</i>	Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης
<i>Αντιπρόεδρος:</i>	Π. Κοσμίδης
<i>Γεν. Γραμματέας:</i>	Α. Παπαλόης
<i>Ταμίας:</i>	Π. Χαिरακάκης
<i>Μέλη:</i>	Β. Γκοβόσδης Ε. Μερίκας Δ. Νικολάκης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

<i>Πρόεδρος:</i>	Π. Κοσμίδης
<i>Διευθυντής Σύνταξης:</i>	Ι.Κ. Τριανταφυλλίδης
<i>Επικουροί Συντάκτες:</i>	Β. Γκοβόσδης, Α. Παπαλόης
<i>Μέλη:</i>	Σ. Γεωργόπουλος, Χ. Δερβε'νης Α. Ζερβακάκης, Ε. Ελευθεριάδης Ι. Ιακωβίδου, Δ. Καραμανώλης Δ. Κατσιώχη, Γ. Κόλλιας, Κ. Κοτζαμπάση Ι. Κουντουράς, Κ. Κυπριανού Ι. Λουκόπουλος, Ε. Μερίκας Χ. Μπακογιάννης, Ε. Μπριασούλης Γ. Νασιοῦλας, Δ. Νικολάκης Ε. Παπαβασιλείου, Σ. Παπαδόπουλος Αικ. Παράση, Ε. Πατηράκη, Θ. Πε'ππας Δ. Πεκτασίδης, Α. Πουρτσίδης Μ. Συνοδινού, Α. Σωτηροπούλου Χ. Τζάθας, Κλ. Τσαμακίδης, Ε. Τσιάμπας Π. Χαिरακάκης, Β. Χειμωνίτης

ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Γ. Ανδρουλάκης, Κ. Αρβανιτάκης, Ε. Βασιλάτου Π. Αδαϊώτη, Α. Εμμανουηλίδης, Χ. Καλόφωνος Ι. Κάτσος, Γ. Κητής, Χ. Μαυρογιάννης, Α. Νικολάου Δ. Πανουσόπουλος, Ε. Παρασκευάς, Θ. Ροκκάς Δ. Σκάρλος, Γ. Σταθόπουλος, Ν. Τσαβαρής, Γ. Φούντζηλας

ΕΚΔΟΤΕΣ

Μαροί Νικητάί'δου, Ελε'νη Σαμαράκη

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ - ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ

Εκδόσεις Δίκτυνα ΕΠΕ
Ευφρονίου 25, 116 34 Αθήνα
Τηλ.: 210-72.28.614-15, 210-72.28.624, Fax: 210-72.28.615

Τιμή τεύχους 0.01€

OWNER



HELLENIC SOCIETY OF GASTROINTESTINAL ONCOLOGY

Tsoha 2 & Vas. Sofias, 115 21 Athens

Tel.: 210-64.58.695, 210-49.15.097, 210-58.19.481, Fax: 210-64.58.695

GOVERNING BOARD

<i>President:</i>	J.K. Triantafillidis
<i>Vice President:</i>	P. Kosmidis
<i>Gen. Secretary:</i>	A. Papalois
<i>Treasurer:</i>	P. Cheracakis
<i>Members:</i>	V. Govosdis E. Merikas D. Nikolakis

EDITORIAL BOARD

<i>Chairman:</i>	P. Kosmidis
<i>Editor:</i>	J.K. Triantafillidis
<i>Assistant Editors:</i>	V. Govosdis, A. Papalois
<i>Members:</i>	S. Georgopoulos, Ch. Dervenis A. Zervacakis, E. Eleftheriadis J. Iakovidou, D. Karamanolis D. Katsiochi, G. Kollias, K. Kotsambasi J. Kountouras, K. Kyprianou I. Loukopoulos, E. Merikas Ch. Bakogiannis, E. Briasoulis G. Nasioulas, D. Nikolakis E. Papavassiliou, S. Papadopoulos Aik. Parasi, E. Patiraki, Th. Peppas D. Pectasidis, A. Pourtsidis M. Synodinou, A. Sotiropoulou Ch. Tzathas, Kl. Tsamakidis, E. Tsiambas P. Cheracakis, V. Chimonitsi

ADVISORY COMMITTEE

G. Androulakis, K. Arvanitakis, H. Vasilatou P. Dadioti, A. Emmanouilidis, H. Kalofonos J. Katsos, G. Kitis, Ch. Mavrogiannis, A. Nikolaou D. Panousopoulos, E. Paraskevas, Th. Rokkas D. Skarlos, G. Stathopoulos, N. Tsavaris, G. Fountzilas
--

PUBLISHERS

Maro Nikitaidou, Eleni Samaraki

DESIGN - PRINTING SUPERVISION

Dictynna Publications
Efroniou 25, 116 34 Athens
Tel.: 210-72.28.614-15, 210-72.28.624, Fax: 210-72.28.615

Price per issue 0.01€

ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ ΠΕΠΤΙΚΟΥ

Τετραμηνιαίο Περιοδικό
της Ελληνικής Εταιρείας Ογκολογίας Πεπτικού

Ετος ίδρυσης 2001

Περιεχόμενα

ΕΙΔΙΚΟ ΘΕΜΑ

6ο Συνέδριο Ογκολογίας Πεπτικού
«Καρκίνος Παχέος Εντέρου και Ορθού»

Γενετικοί και Μοριακοί Μηχανισμοί Καρκινογένεσης	
Γονιδιακά Πρότυπα Καρκινογένεσης	
σιον Καρκίνο του Παχέος Εντέρου.....	100
E. Παπαδοπούλου, Α. Απέσου, Μ. Σαρηγιάννη, Δ. Θεοφιλόπουλος, Γ. Νασιούλας	
Γενετική Αστάθεια ως Μηχανισμός Καρκινογένεσης.....	102
Γ. Θώδη, Φ. Φωστήρα, Δ. Γιαννουκάκος	
Ζωικά Πρότυπα Καρκίνου Παχέος Εντέρου -	
Μηχανισμοί Πειραματικής Καρκινογένεσης.....	110
A. E. Παπαλόης	
Εξελίξεις στη Διάγνωση του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου	
Σύγχρονες Απεικονιστικές Μέθοδοι Διάγνωσης και	
Σταδιοποίησης του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου και Ορθού.....	115
A. Φάκου, Π. Καζακίδης	
Εξελίξεις στην Ενδοσκοπική Διάγνωση	
του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου.....	121
A. Κογεβίνας	
Ανοσοϊστοχημικοί Προγνωστικοί Παράγοντες.....	123
Σ. Παπαδόπουλος	
Εξελίξεις στη Θεραπεία του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου	
Λαπαροσκοπική Αντιμετώπιση Καρκίνου Παχέος Εντέρου.....	127
I. Λουκόπουλος	
Θεραπεία Πρώτης Γραμμής στον Γενικευμένο Κολορθικό Καρκίνο.....	130
A. N. Χριστοπούλου	
RFOTTV Ηπατική Μετάσταση: Ενδείξεις-Αντενδείξεις.....	139
M. Γlynός	

Copyright 2008

Απαγορεύεται η μερική ή ολική αναδημοσίευση χωρίς γραπτή άδεια της Ελληνικής Εταιρείας Ογκολογίας Πεπτικού, των συγγραφέων και των εκδοτών.

DIGESTIVE ONCOLOGY

Quarterly Publication of the
Hellenic Society of Gastrointestinal Oncology

Founded in 2001

Contents

SPECIAL TOPIC

Proceedings of the 6th Hellenic Congress
of Gastrointestinal Oncology

Genetical and Molecular Mechanisms of Carcinogenesis

Expression Profiles	
in CRC.....	100
E. Papadopoulou, A. Apessou, M. Sariyanni, D. Theophilopoulos, G. Nasioulas	
Genomic Instability as a Mechanism of Ooncogenesis.....	102
G. Thodi, F. Fostira. D. Yannoukakos	
Animal Models of Colon Cancer -	
Mechanisms of Experimental Carcinogenesis.....	110
A. E. Papalois	

Progress in the Diagnosis of Colorectal Cancer

Recent Imaging Modalities in Diagnosis and	
Staging of Colorectal Cancer.....	115
A. Fakou. P. Kazakidis	
Progress in Endoscopic Diagnosis	
of Colorectal Cancer.....	121
A. Kogevinas	
Immunohistochemical Prognostic Factors.....	123
S. Papadopoulos	

Progress in the Treatment of Colorectal Cancer

Laparoscopic Treatment of Colorectal Cancer.....	127
I. Loucopoulos	
First Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer.....	130
A. N. Christopoulou	
RF Ablation in Liver Metastasis: Indications and Contraindications.....	139
M. Glynos	

Copyright 2008

All rights reserved. No part of this issue may be reproduced without permission of the Hellenic Society of Gastrointestinal Oncology, the writers and the publishers.

Γενετικοί και Μοριακοί μηχανισμοί καρκινογένεσης

Ογκολογία Πεπτικού 3,100-101, 2008

Γονιδιακό Πρότυπο Καρκινογένεσης στον Καρκίνο του Παχέος Εντέρου

Ε. Παπαδοπούλου, Α. Απέσσου, Μ. Σαρηγιάννη, Δ. Θεοφιλάπουλος, Γ. Νασιούλας

GeneKor AE «Πρότυπο Κέντρο Ερευνας και Ανάλυσης Γενετικού Υλικού»

Περίληψη

Ο καρκίνος είναι μία ασθένεια που συχνά παρουσιάζει απρόβλεπτη εξέλιξη. Στόχος πολλών ερευνητικών ομάδων είναι η ταχύτερη διάγνωση, η σταδιοποίηση, καθώς και η πρόβλεψη της ανταπόκρισης στη θεραπεία και της μεταστατικότητας της νόσου. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η επίτευξη αυτών των στόχων απαιτεί γονιδιακή ανάλυση όχι ενός, αλλά χιλιάδων γονιδίων ταυτόχρονα με τεχνικές Μοριακής Παθολογίας και, συγκεκριμένα, με τις μικροσυστοιχίες DNA (DNA microarrays).

Αξίεις-κλειδιά

μικροσυστοιχίες, καρκίνος του παχέος εντέρου, διάγνωση, σταδιοποίηση, μεταστατικότητα, στοχευμένη θεραπεία.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Γεώργιος Νασιούλας

GeneKor AE «Πρότυπο Κέντρο Ερευνας και Ανάλυσης Γενετικού Υλικού»

Λεωφ. Λαυρίου 45, Γλυκά Νερά, 153 54Αθήνα

Τηλ.: 210 603 2138, Fax: 210 603 2148

E-mail: gnasioulas@genekor.comWebsite: www.genekor.com

Εισαγωγή

Εί ν και γνωρίζουμε ότι στο ανθρώπινο γονιδίωμα βρίσκονται **JLML** περίπου 50.000 γονίδια, μόνο για 10.000 από αυτά είναι γνωστή η ακριβής λειτουργία τους. Το πλεονέκτημα της τεχνολογίας των μικροσυστοιχιών cDNA είναι ότι επιτρέπει την ανάλυση της έκφρασης πολλών γονιδίων ταυτόχρονα. Με αυτόν τον τρόπο μπορούν να ταυτοποιηθούν νέες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των γονιδίων ή να γίνει δυνατή η παρακολούθηση ολόκληρων οδών ελέγχου της γονιδιακής έκφρασης. Η ανάλυση του σχεδίου έκφρασης μπορεί επίσης να αξιοποιηθεί, σε συνδυασμό με τα κλινικά στοιχεία, για την ταυτοποίηση νέων καρκινικών δεικτών που θα χρησιμεύσουν στην πρόγνωση της βιολογικής συμπεριφοράς του όγκου. Ταυτόχρονα, η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση του μηχανισμού της καρκινογένεσης, στη βελτίωση ή αλλαγή της θεραπευτικής αγωγής που χορηγείται στον καρκινοπαθή και στην ταυτοποίηση ατόμων με προδιάθεση για ανάπτυξη όγκου.

Αυτή η τεχνολογία έχει χρησιμοποιηθεί σε ερευνητικό επίπεδο με πολύ θετικά αποτελέσματα και έχει επιτρέψει την ανίχνευση διαφορών στη γονιδιακή έκφραση, ακόμη και μεταξύ όγκων του ίδιου τύπου και προέλευσης. Μία από τις πρώτες μελέτες που έγιναν για την τυποποίηση του καρκίνου ήταν στο διάχυτο από

μεγάλα Β-κύτταρα λέμφωμα (ο πιο κοινός τύπος non-Hodgkin's λεμφώματος). Οι ερευνητές κατέδειξαν ότι ακόμη και καρκίνοι που φαίνονται ίδιοι στο μικροσκόπιο, μπορούν να διαχωριστούν με βάση το σχέδιο της γονιδιακής έκφρασης.

Για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει δημοσιευτεί ένας μεγάλος αριθμός μελετών που προσφέρουν πολύτιμες πληροφορίες και έχουν συμβάλει στη δημιουργία μιας νέας μοριακής βάσης για την κατανόηση των βιολογικών ιδιοτήτων αυτού του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της μετάστασης λεμφαδένων. Αυτές οι μελέτες μπορούν να οδηγήσουν στη μελλοντική ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στόχων, καθώς και διαγνωστικών δεικτών.

Μικροσυστοιχίες και μετάσταση

Οι Barrier et al κατάφεραν να προσδιορίσουν το μεταστατικό δυναμικό των όγκων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σε στάδιο II, χρησιμοποιώντας την τεχνολογία των μικροσυστοιχιών DNA (Barrier et al. 2006). Βρέθηκε ότι 30 γονίδια ήταν ικανά να προβλέψουν τον κίνδυνο υποτροπής με ακρίβεια 80%. Με αυτόν τον τρόπο προσδιορίζεται μια υπο-ομάδα ασθενών με υψηλό κίνδυνο εμφάνισης υποτροπής οι οποίοι είναι πιθανότερο να ωφεληθούν από τη χημειοθεραπεία.

Μικροσυστοιχίες και ανταπόκριση στα φάρμακα

Επιπλέον, οι μικροσυστοιχίες cDNA μπορούν να μας δώσουν πολλές πληροφορίες που αφορούν στην ανακάλυψη ή στον σχεδιασμό νέων φαρμάκων. Μία σημαντική εφαρμογή τους είναι η ανίχνευση διαφορών στη γονιδιακή έκφραση μεταξύ ανθεκτικών και μη ανθεκτικών στη θεραπευτική αγωγή όγκων ή όγκων. Σε μία πρόσφατη μελέτη χρησιμοποιήθηκαν εργαστηριακές κυτταρικές σειρές των οποίων είναι γνωστή η *in vitro* ευαισθησία στα χημειοθεραπευτικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα γονιδιακής έκφρασης που λήφθηκαν μέσω μικροσυστοιχιών στις παραπάνω κυτταρικές σειρές συγκρίθηκαν με το γονιδιακό προφίλ των όγκων από ασθενείς με καρκίνο. Διαπιστώθηκε ότι με αυτόν τον τρόπο ήταν δυνατόν να προβλεφθεί η ανταπόκριση των ασθενών στη χημειοθεραπεία (Potti A et al. 2006).

Η τεχνολογία αυτή θα μπορούσε να συμβάλει στην καλύτερη ομαδοποίηση των ασθενών και στη χρήση εξατομικευμένων θεραπευτικών μεθόδων για μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα, μικρότερη τοξικότητα και καλύτερη ανταπόκριση στη θεραπευτική αγωγή. Μελέτες αυτού του είδους είναι δυνατόν, επίσης, να παράσχουν πληροφορίες για τον ακριβή μηχανισμό δράσης διάφορων φαρμάκων ή να οδηγήσουν στην ταυτοποίηση δεικτών αντα-

πόκρισης στη θεραπευτική αγωγή, καθώς και στον προσδιορισμό δεικτών που βοηθούν στην πρόβλεψη πιθανών παρενεργειών.

Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι μοριακές μελέτες έχουν εστιάσει σε φαρμακο-επιλεγμένες καρκινικές σειρές ή μεμονωμένα υποψήφια γονίδια χρησιμοποιώντας δείγματα που προέρχονται από ασθενείς που είχαν υποβληθεί ήδη σε θεραπεία με φάρμακα, έτσι ώστε πολύ λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα πριν από τη χημειοθεραπεία.

Σε μία εργασία που δημοσιεύτηκε πρόσφατα από τους Esther Graudens et al μελετήθηκε, με μικροσυστοιχίες, το μεταγραφικό προφίλ κλινικών δειγμάτων που συλλέχθηκαν πριν από συνδυασμένη θεραπεία με φολινικό οξύ, 5-Fluorouracil και irinotecan. Βρέθηκε ότι ένας κατάλογος 679 μπορεί να διαφοροποιήσει, πριν από την έκθεση στα φάρμακα τους, στη συνέχεια, διαγνωσθέντες χημειοευαίσθητους από ανθεκτικούς ασθενείς.

Ο Maguy Del Rio αναλύοντας 21 δείγματα ασθενών προσδιόρισε 14 γονίδια που προβλέπουν ανταπόκριση σε FOLFIRI.

Η τεχνολογία των μικροσυστοιχιών του cDNA προβλέπεται να γίνει στο προσεχές μέλλον ένα πολύτιμο εργαλείο στην κλινική πράξη, το οποίο θα οδηγήσει σε νέες μεθόδους διάγνωσης και αντιμετώπισης μεγάλου αριθμού ασθενειών.

Summary

Expression Profiles in CRC

E. Papadopoulou, A. Apeassou, M. Sariyanni, D. Theophilopoulos, G. Nasioulas
GeneKor SA Committed to Biotechnological Innovation

The aim of many researchers is to develop methods for a faster diagnosis and staging in addition to prediction of metastasis and response to therapy. Today, it has become clear that these aims can be achieved by the simultaneous analysis of thousands of genes by use of Molecular Pathology methods, in particular DNA microarrays.

Key words

microarrays, colorectal cancer, diagnosis, staging, metastasis, targeted therapy.

Corresponding Author

Georgios Nasioulas

GeneKor SA Committed to biotechnological innovation

45 Lavriou Avenue, Glyka Nera, 153 54 Athens, Greece

Tel.: +30 210 603 2138, Fax: +30 210 603 2148

E-mail: gnasioulas@genekor.com

Website: www.genekor.com

Βιβλιογραφία

- Barrier A, Boelle PY, Roser F, Gregg J, Tse C, Brault D, Lacaine F, Flourey S, Huguier M, Franc B, Flahault A, Lemoine A, Dudoit S. Stage II colon cancer prognosis prediction by tumor gene expression profiling. *J Clin Oncol* 2006;24(29): 4685-91.
- Potti A, Dressman HK, Bild A, Riedel RF, Chan G, Sayer R, Cragun J, Cottrill H, Kelley MJ, Petersen R, Harpole D, Marks J, Berchuck A, Ginsburg GS, Febbo P, Lancaster J, Nevins JR. Genomic signatures to guide the use of chemotherapeutics. *Ate Med* 2006; 12(11): 1294-300.
- Graudens E, Boulanger V, Mollard C, Mariage-Samson R, Barlet X, Gremy G, Couillault C, Lajemi M, Piatier-Tonneau D, Zaborski P, Eveno E, Auffray C, Imbeaud S. *Genome Biol* 2006; 7(3): R19.
- Rio M, Molina F, Bascoul-Mollevis C, Copois V, Bibeau F, Chalbos P, Bareil C, Kramar A, Salvétat N, Fraslon C, Conseiller E, Grand V. *Be Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(7): 773-780. Leblanc B, Pau B, Martineau P, Ychou M. *Journal of Clinical Oncology* 2007; 25(7): 773-780.

Γενετική Αστάθεια ως Μηχανισμός Καρκινογένεσης

Γ. Θώδη, Φ. Φωστήρα, Δ. Γιαννουκάκος

Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής, Ι/ΡΡΠ

Εθνικό Κέντρο Ερευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», Αθήνα

Περίληψη

Η γενετική αστάθεια αποτελεί μία από τις πρωταρχικές νεοαποκτηθείσες ιδιότητες των προκαρκινικών κυττάρων που προάγει την ογκογένεση. Διακρίνεται σε δύο βασικούς τύπους: χρωμοσωμική αστάθεια και αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών. Οι όγκοι οι οποίοι φέρουν υψηλά επίπεδα χρωμοσωμικής αστάθειας είναι ανευπλοειδείς και φέρουν σωματικές μεταλλάξεις, κυρίως στο ογκογονίδιο *Kras*, αλλά και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια *APC* και *p53*. Οι όγκοι που χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών είναι διπλ-ειδείς και φέρουν σωματικές μεταλλάξεις σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες μικρού μήκους οι οποίες εδράζονται τόσο σε κωδικοποιούσες όσο και σε μη κωδικοποιούσες περιοχές γονιδίων, ικανών να προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου. Ο παραπάνω διαχωρισμός δεν αποκλείει την αλληλεπίδραση των μονοπατιών της χρωμοσωμικής και της μικροδορυφορικής αστάθειας. Οι μικροδορυφορικά ασταθείς όγκοι διακρίνονται περαιτέρω σε κληρονομούμενους και σποραδικούς, οι οποίοι φέρουν διακριτές μοριακές ιδιότητες. Ο εντοπισμός των ασθενών που φέρουν γενετική προδιάθεση ως προς την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου είναι πολύ σημαντικός, καθώς οι συγκεκριμένοι ασθενείς θα πρέπει να υποβληθούν σε επισταμένη προληπτική ιατρική παρακολούθηση.

Λέξεις-κλειδιά

χρωμοσωμική αστάθεια, μικροδορυφορική αστάθεια, καρκίνος παχέος εντέρου, σύνδρομο του Lynch.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Αρακούλης Γιαννουκάκος

Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής, Ι/ΡΡΠ, Εθνικό Κέντρο Ερευνας Φυσικών Επιστημών «Δημόκριτος», Αθήνα

Πατριάρχου Γρηγορίου και Νεαπόλεως, Αγία Παρασκευή, 153 10 Αθήνα

Τηλ.: 2106503936

Fax: 210 6524480

E-mail: yannouka@irp.demokritos.gr

Εισαγωγή

Η ογκογένεση ορίζεται η διαδικασία κατά την οποία φυσιολογικά κύτταρα αποκτούν νέες «ιδιότητες» μέσω γενετικών αλλαγών σε μόρια-κλειδιά, οι οποίες τα καθιστούν ικανά να διαφεύγουν τον έλεγχο όσον αφορά στην ανάπτυξη, στον πολλαπλασιασμό και στην απόπτωση του κυττάρου. Η γενετική αστάθεια αποτελεί μία βασική νεοαποκτηθείσα ιδιότητα των προκαρκινικών κυττάρων¹.

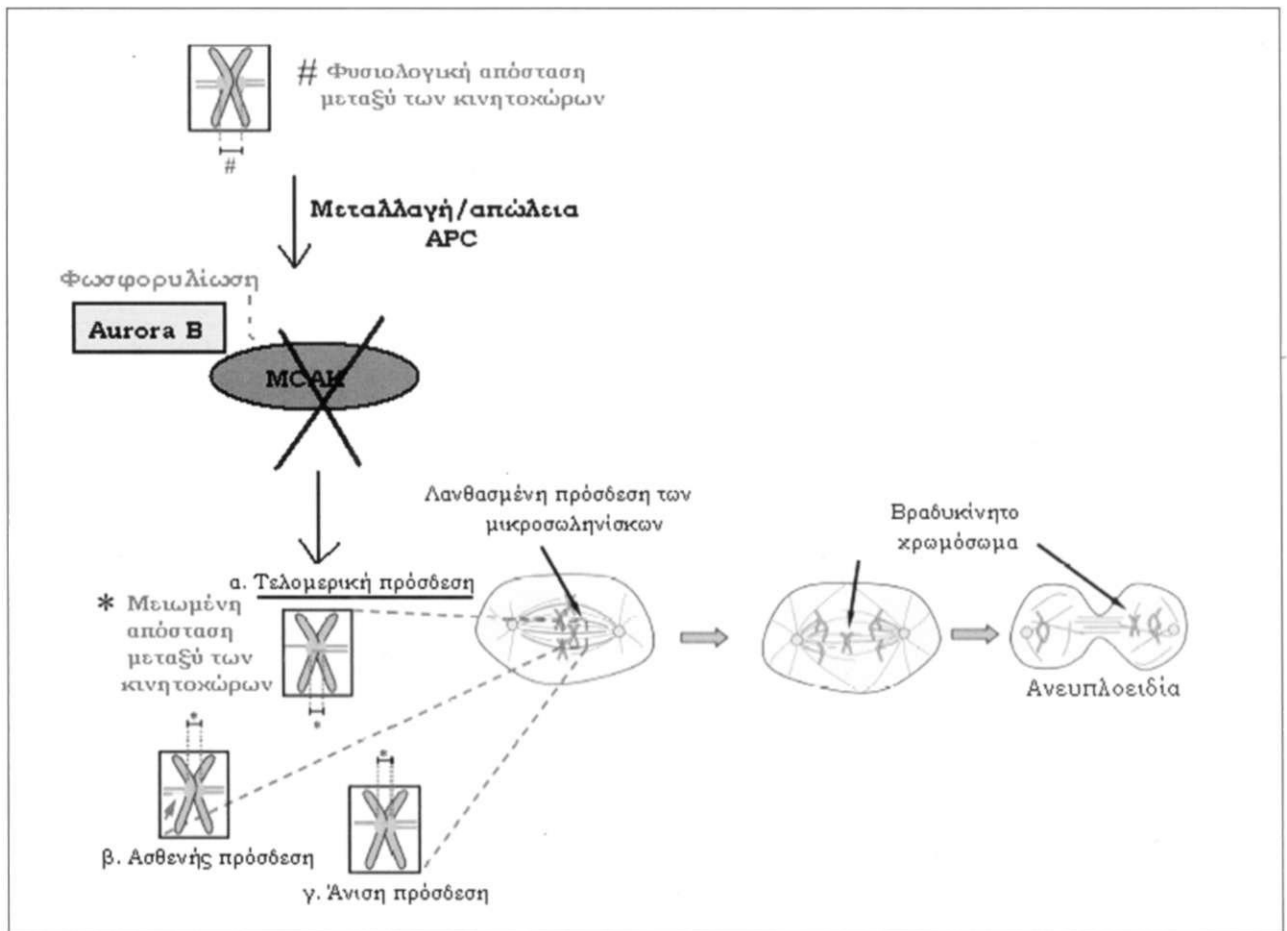
Θα επικεντρωθούμε στην περιγραφή των «μονοπατιών» που διέπουν τη γενετική αστάθεια και, συγκεκριμένα, στα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά αλλά και στη βιολογική συμπεριφορά των όγκων του παχέος εντέρου, ο οποίος έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως ως πρότυπο μοντέλο για την κατανόηση της καρκινογένεσης.

Τύποι γενετικής αστάθειας

Η γενετική αστάθεια προκύπτει από τη μειωμένη ικανότητα των μηχανισμών επιδιόρθωσης του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος (DNA) να αποκαταστήσουν επιτυχώς τις βλάβες που προκαλούνται στο μόριο του DNA κατά τη διάρκεια της αντιγραφής¹. Συγκεκριμένα, κατά τη μελέτη του καρκίνου του παχέος εντέρου έχουν παρατηρηθεί δύο βασικοί τύποι γενετικής αστάθειας:

- η χρωμοσωμική και
- η αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών (επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες ενός έως έξι νουκλεοτιδίων).

Το 70% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου χαρακτηρίζονται από χρωμοσωμική αστάθεια, ενώ το 15% από αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών. Το 15% των πε-



Εικόνα 1.0 μηχανισμός προαγωγής της χρωμοσωμικής αστάθειας μέσω ίου γονιδίου APC έπειτα από την απορύθμιση της μιτωτικής κινεσίνης MCAK. Russan t and PeiferM. J Cell Biol 2008; 81 (5): 719-726.

ριπτώσεων παρουσιάζεται αρνητικά και για τους δύο τύπους γενετικής αστάθειας².

Χρωμοσωμική αστάθεια

Η χρωμοσωμική αστάθεια απορυθμίζει τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης μεταβάλλοντας την ισορροπία των χρωμοσωμάτων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της έκφρασης ογκογονιδίων (θετική δράση όσον αφορά στην αύξηση και στην επιβίωση των κυττάρων), η οποία πραγματοποιείται μέσω του πολλαπλασιασμού των αντίστοιχων αλληλουχιών και της απενεργοποίησης ογκοκατασταλτικών γονιδίων μέσω απαλοιφής τους.

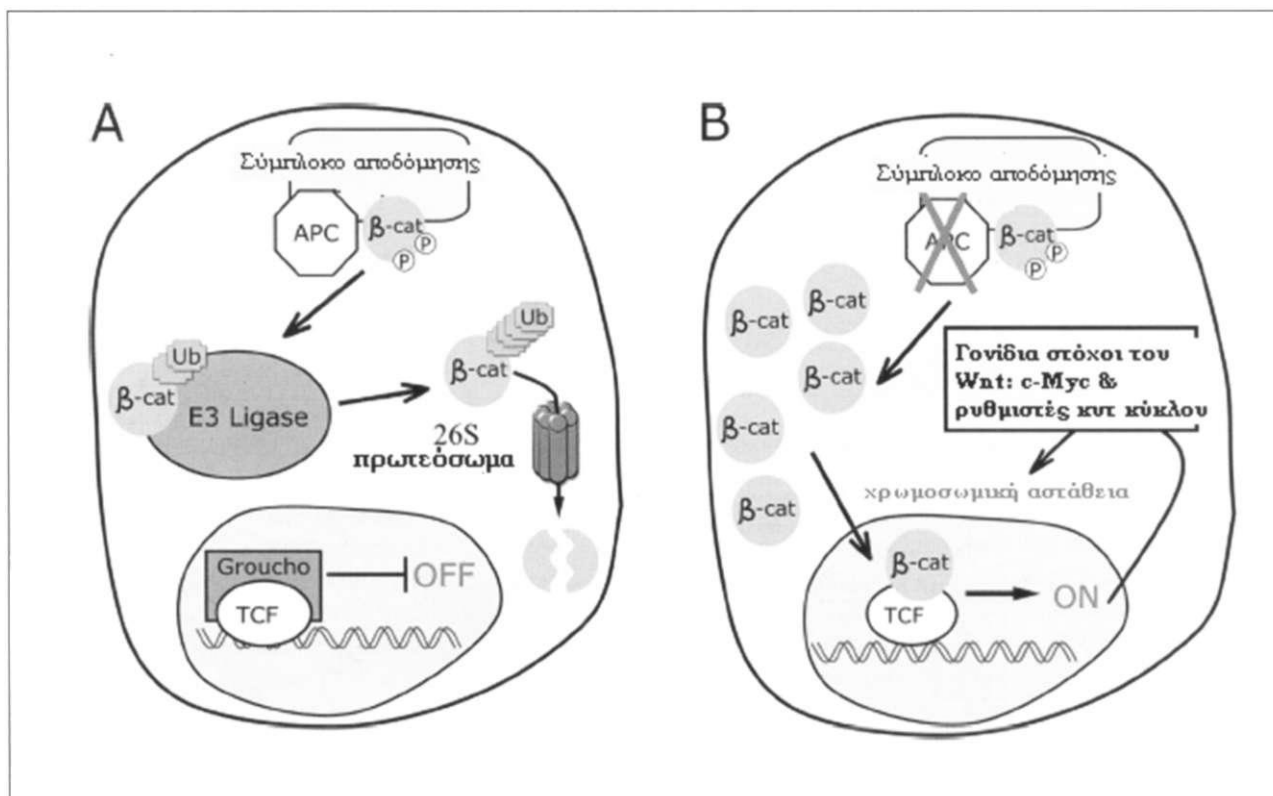
Οι όγκοι οι οποίοι φέρουν υψηλά επίπεδα χρωμοσωμικής αστάθειας χαρακτηρίζονται ως ανευπλοειδείς και φέρουν σωματικές μεταλλάξεις, κυρίως στο ογκογονίδιο Kras, αλλά και στα ογκοκατασταλτικά γονίδια APC και p53, γεγονός που υποδεικνύει ότι ακολουθούν το «κλασικό» μονοπάτι της σταδιακής μετάβασης από αδένωμα σε καρκίνωμα. Τέλος, θεωρούνται σταθεροί ως προς τα επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών³⁻⁴.

Όσον αφορά στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η απενεργο-

ποίηση του γονιδίου APC αποτελεί το πρωταρχικό βήμα της ογκογενετικής διαδικασίας. Ως εκ τούτου, ένας μεγάλος αριθμός μελετών προσπαθεί να αποσαφηνίσει τον ρόλο του γονιδίου APC στην εκδήλωση της χρωμοσωμικής αστάθειας, η οποία χαρακτηρίζει την πλειονότητα των όγκων του παχέος εντέρου. Έχουν προταθεί δύο βασικοί μηχανισμοί μέσω των οποίων το APC θα μπορούσε να προάγει τη χρωμοσωμική αστάθεια.

Σύμφωνα με τον πρώτο, το γονίδιο APC προκαλεί μείωση της παρατηρούμενης απόστασης των κινητοχωρών και, ως εκ τούτου, λανθασμένη πρόσδεση των μικροσωληνίσκων και διαχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά τη μίτωση. Η παραπάνω ενέργεια ενδέχεται να διαμεσολαβείται από την απορύθμιση της μιτωτικής κινεσίνης MCAK, η δράση της οποίας ρυθμίζεται έμμεσα από το APC, το οποίο παρεμποδίζει τη φωσφορυλίωσή της από την κινάση Aurora-B που την απενεργοποιεί (Εικόνα 1)⁵.

Σύμφωνα με τον δεύτερο μηχανισμό, οι μεταλλάξεις στο γονίδιο APC επάγουν τη συνεχή ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt και, κατ' επέκταση, τη συσσώρευση της πρωτεΐνης β-κατενίνης στο κυτταρόπλασμα, η οποία δεν αποικοδομείται λόγω μη λει-



Εικόνα 2. Το APC προάγει έμμεσα τη χρωμοσωμική αστάθεια με τη συνεχή ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt. Russan I and Peifer M. J Cell Biol 2008; 81 (5): 719-726.

τουργικότητας της πρωτεΐνης APC. Με αυτόν τον τρόπο, προάγεται η ενεργοποίηση του μονοπατιού Wnt, μέσω του οποίου προκαλείται η μεταγραφή διάφορων γονιδίων, συμπεριλαμβανομένων και ρυθμιστών του κυτταρικού κύκλου (Εικόνα 2)⁵.

Το μονοπάτι της αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών επάγεται από σωματικές μεταλλάξεις (κυρίως αλλαγές πλαισίου ανάγνωσης) σε επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες μικρού μήκους, οι οποίες εντοπίζονται τόσο σε κωδικοποιούσες περιοχές γονιδίων ικανών να προάγουν την ανάπτυξη του καρκίνου όσο και σε μη κωδικοποιούσες περιοχές (ιντρόνια) ή ρυθμιστικές περιοχές (υποκινητές) διάφορων γονιδίων που επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά των συγκεκριμένων όγκων. Οι όγκοι οι οποίοι χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών: (α) είναι διπλοειδείς και (β) ενδέχεται να φέρουν κάποιες καρυοτυπικές ανωμαλίες¹⁻⁴. Στην Εικόνα 3 συνοψίζονται τα μονοπάτια μικροδορυφορικής αστάθειας που διέπουν τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

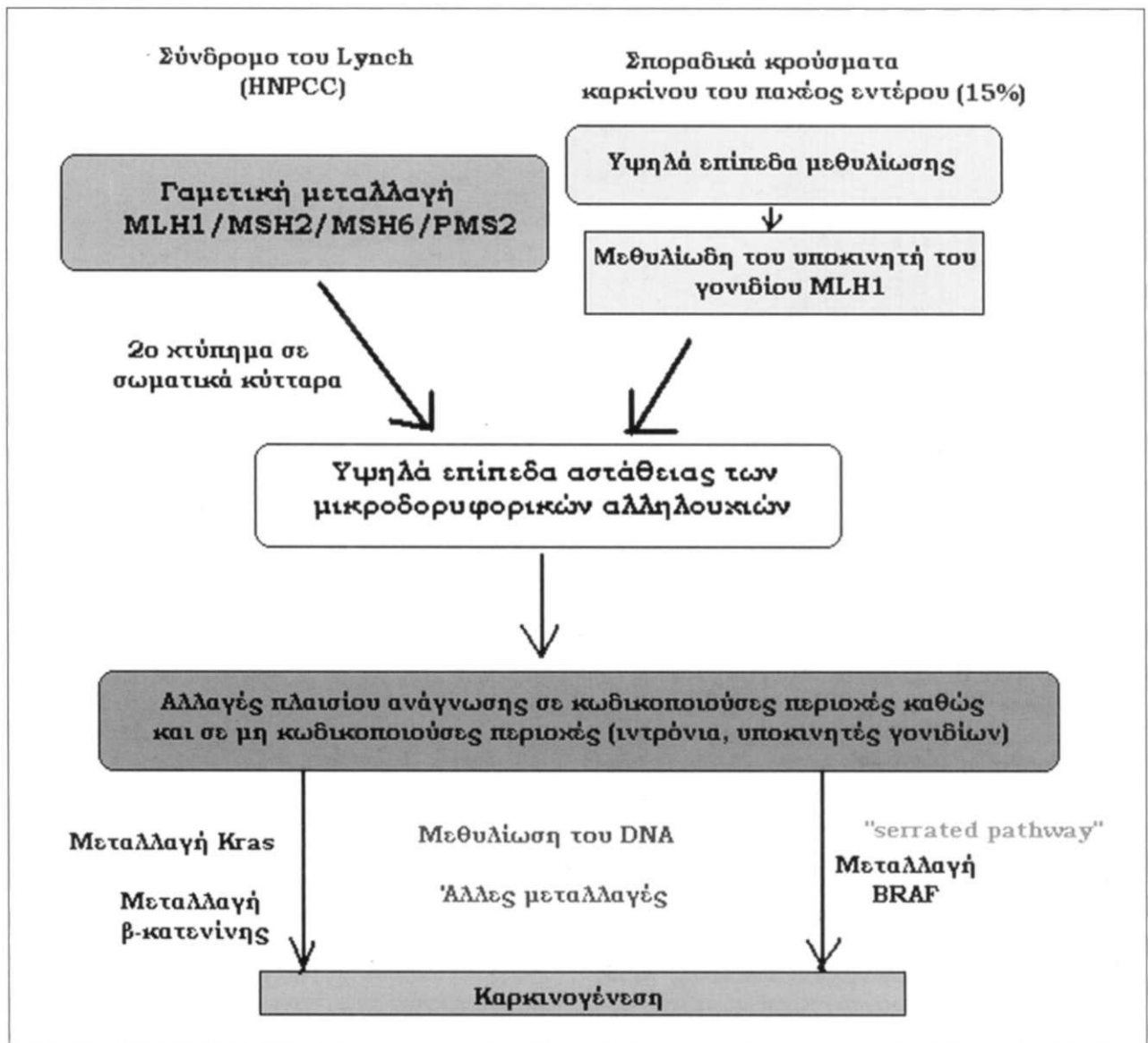
Αν και ο παραπάνω τρόπος κατηγοριοποίησης των όγκων του παχέος εντέρου είναι ο απλούστερος και ο πιο εύχρηστος, τα μονοπάτια της χρωμοσωμικής και της μικροδορυφορικής αστάθειας, αν και διακριτά, ενδέχεται και να αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Σύμφωνα με πρόσφατα στοιχεία, αναγνωρίζεται η ύπαρξη σχεδόν διπλοειδών όγκων οι οποίοι χαρακτηρίζονται είτε ως αρνητι-

κοί είτε ως θετικοί σε σχέση με την παρουσία των δύο τύπων γενετικής αστάθειας⁴. Πρόσφατες μελέτες, παρουσιάζουν τα επίπεδα χρωμοσωμικής αστάθειας στους μικροδορυφορικά ασταθείς όγκους. Η διεξαγωγή της μελέτης επιτεύχθηκε με τη βοήθεια μικροσυστοιχιών συγκριτικού γονιδιωματικού υβριδισμού (array-Comparative Genomic Hybridization) που επιτρέπουν την ανίχνευση μεταβολών στον αριθμό των αντιγράφων χρωμοσωμάτων ή χρωμοσωμικών τμημάτων. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν 23 όγκοι, οι οποίοι χαρακτηρίζονται από υψηλά επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών. Από αυτούς, πέντε όγκοι φέρουν εκτεταμένες χρωμοσωμικές μεταβολές (απώλεια/πολλαπλασιασμός πολλαπλών χρωμοσωμάτων) (Εικόνα 4A), επτά παρουσιάζουν αλλαγές σε ένα μόνο χρωμόσωμα ή χρωμοσωμικό τμήμα (Εικόνα 4B), ενώ έντεκα δεν φαίνεται να φέρουν κάποια χρωμοσωμική μεταβολή (Εικόνα 4Γ)³.

Περιγραφή των μικροδορυφορικά ασταθών όγκων

Η ομάδα των μικροδορυφορικά ασταθών όγκων περιλαμβάνει τις περιπτώσεις καρκίνου παχέος εντέρου του κληρονομούμενου συνδρόμου του Lynch, οι οποίες και αντιπροσωπεύουν το 3%, αλλά και τις σποραδικές περιπτώσεις οι οποίες αντιστοιχούν στο 13% (15% του συνόλου των χρωμοσωμάτων καρκίνου του παχέος εντέρου).

Παρόλο που τόσο οι σποραδικοί όσο και οι κληρονομούμενοι



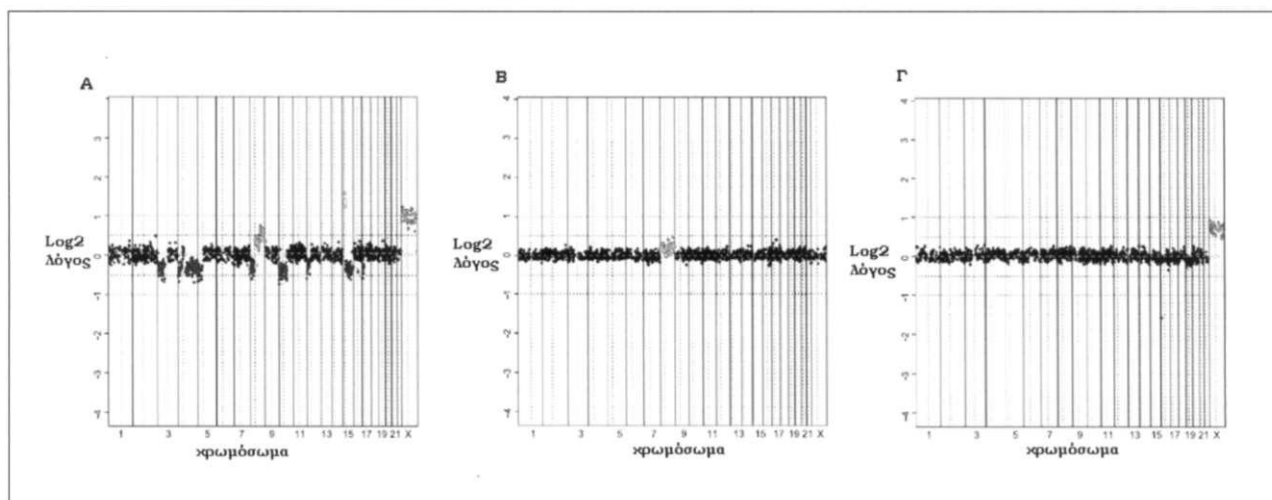
Εικόνα 3. Μονοπάτια τα οποία διέπουν τη μετάβαση από τον φυσιολογικό επιθηλιακό ιστό προς το καρκίνωμα. Imai Kohzoh and Yamamoto Hiroyuki M. Carcinogenesis 2008; 19:673.

όγκοι παρουσιάζουν παρόμοια μορφολογία και εντοπίζονται κυρίως στο εγγύς κόλον, ορισμένα ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά εκδηλώνονται σε μεγαλύτερο βαθμό στους σποραδικούς από ό,τι στους κληρονομούμενους όγκους, ή και αντίστροφα. Συγκεκριμένα, ο αυξημένος βαθμός βλεννώδους έκκρισης, ο χαμηλός βαθμός διαφοροποίησης και η ετερογένεια των προκαρκινικών παραμορφώσεων με προεξάρχουσα την παρουσία μη τυπικής «οδοντωτής» (serrated) διαμόρφωσης χαρακτηρίζουν κυρίως τους σποραδικούς όγκους, ενώ ο αυξημένος αριθμός διηθητικών κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων, η αποδιαφοροποίηση του όγκου και η παρουσία αδενωμάτων χαρακτηρίζουν τους όγκους του συνδρόμου του Lynch⁴.

Εν γένει, οι μικροδορυφορικά ασταθείς όγκοι διαθέτουν ευνοϊ-

κότερη πρόγνωση, όσον αφορά στην εξέλιξη της ασθένειας, και χαρακτηρίζονται από υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης. Οι παραπάνω ιδιότητες ενδεχομένως ερμηνεύονται εν μέρει από την έντονη παρουσία T κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων στην περιοχή του όγκου, η οποία συνοδεύεται από αυξημένο ρυθμό απόπτωσης σε σύγκριση με τον ρυθμό πολλαπλασιασμού, γεγονός που υποδεικνύει την ενεργοποίηση της ανοσοαπόκρισης έναντι του όγκου".

Όσον αφορά στον μοριακό φαινότυπο των μικροδορυφορικά ασταθών όγκων, οι σποραδικοί και οι κληρονομούμενοι όγκοι παρουσιάζουν διαφορές ικανές να προάγουν τη διάκριση τους. Κατ' αρχήν, στην περίπτωση των όγκων του συνδρόμου του Lynch, το «προπό χτύπημα» λαμβάνει χώρα στα γονίδια επιδιόρθωσης του



Εικόνα 4. (Α) Τα επίπεδα της χρωμοσωμικής αστάθειας των μικροδορυφορικά ασταθών όγκων σε εκτεταμένη χρωμοσωμική αστάθεια, (Β) μερική και (Γ) χρωμοσωμική σταθερότητα. Κάθε κηλίδα αντιπροσωπεύει έναν κλώνο. Ο πολλαπλασιασμός του χρωμοσώματος σημειώνεται πάνω από τον οριζόντιο άξονα που αντιστοιχεί στο μηδέν και η απώλεια χρωμοσώματος κάτω από αυτόν. Trautman K et al. *Clinical Cancer Res* 2006;12(21): 6379-85.

DNA (~ 90% των περιπτώσεων στα γονίδια MLH1 και MSH2) στη γαμετική σειρά. Οι δε σποραδικοί όγκοι χαρακτηρίζονται από αυξημένα ποσοστά μεθυλίωσης, καθώς και από την παρουσία μιας σωματικής μεταλλαγής (αμινοξική αλλαγή, p.V600E) στο γονίδιο BRAF που κωδικοποιεί μια κινάση σερίνης/θρεονίνης του MAPK μονοπατιού, το οποίο ελέγχει την ανάπτυξη του κυττάρου μέσω των πολλαπλών αλληλεπιδράσεων του με διάφορες πρωτεΐνες. Η συγκεκριμένη σωματική μεταλλαγή δεν απαντάται στους όγκους του συνδρόμου του Lynch. Επομένως, η ανίχνευση της μετάλλαξης p.V600E στο γονίδιο BRAF, σε συνδυασμό με τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του αντίστοιχου όγκου, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την αρχική διάκριση των μικροδορυφορικά ασταθών όγκων σε σποραδικούς και κληρονομούμενους⁴.

Επίσης, η ανίχνευση της μετάλλαξης p.V600E στο γονίδιο BRAF θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην περίπτωση εντοπισμού επίπεδων παραμορφώσεων του ιστού κατά τη διάρκεια μιας κολονοσκόπησης, οι οποίες ενδέχεται να υποκρύπτουν είτε αδενώματα είτε πολύποδες με τη μη τυπική «οδοντωτή» διαμόρφωση (serrated). Έτσι, θα αποκαλυφτεί αν πρόκειται για τη δεύτερη προκαρκινική παραμόρφωση, η οποία προάγει την ανάπτυξη επιθετικής μορφής καρκίνου, μιας και αυτού του τύπου οι παραμορφώσεις είναι δύσκολο να εντοπιστούν, και στην περίπτωση που γίνουν αντιληπτές, μπορεί εσφαλμένα να θεωρηθούν ως υπερπλασία⁵.

Αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών σε άλλους τύπους καρκίνου

Η γενετική αστάθεια με τη μορφή της αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών φαίνεται να διαμεσολαβεί την εξέλιξη και άλλων τύπων καρκίνου πλην του καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτοί οι μικροδορυφορικά ασταθείς όγκοι έχουν διακριτές ιδιότητες. Συγκεκριμένα, οι όγκοι του παγκρέατος αυτού του τύπου χαρακτη-

ρίζονται από χαμηλό βαθμό διαφοροποίησης και αυξημένη διάρκεια επιβίωσης, ενώ σε μοριακό επίπεδο από την απουσία σωματικών μεταλλαγών στα γονίδια Kras και p53. Ο δε καρκίνος του ενδομήτριου τύπου I, ο οποίος χαρακτηρίζεται από αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών, θεωρείται σχεδόν διπλοειδής και φέρει σωματικές μεταλλαγές στα γονίδια Kras και PTEN.

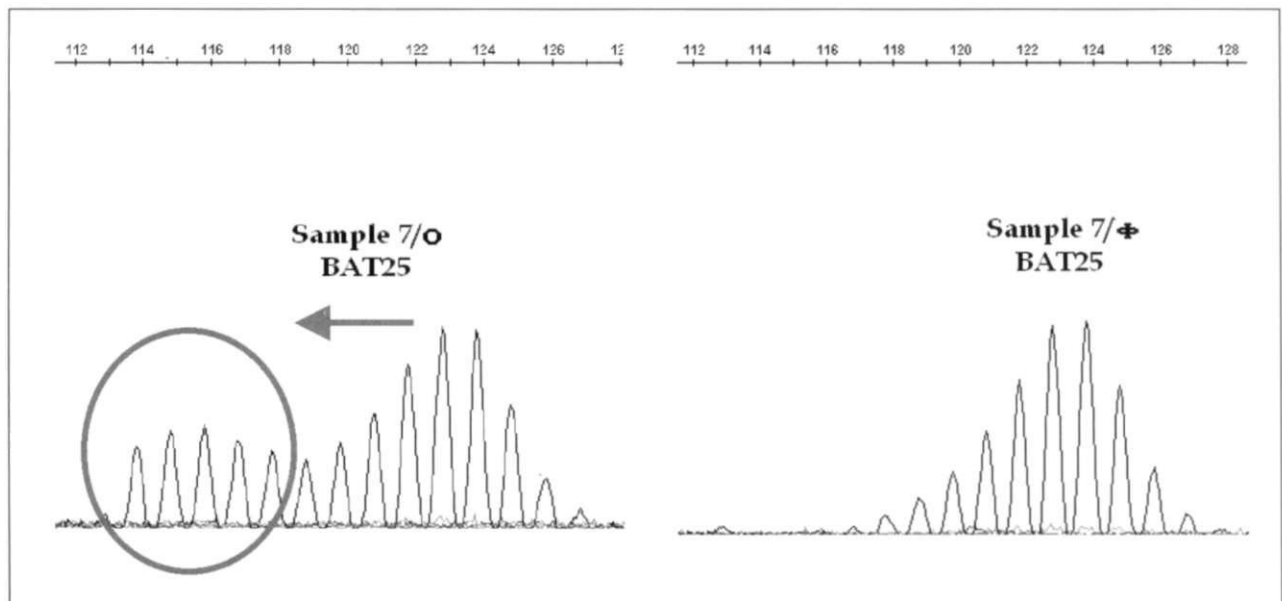
Αντίθετα, οι όγκοι του ενδομήτριου τύπου II, οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών, δεν είναι διπλοειδείς και φέρουν μεταλλαγές στο γονίδιο p53⁶.

Ελκώδης κολίτιδα και αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών

Αυξημένα επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας παρατηρούνται, με μεγαλύτερη συχνότητα, σε περιπτώσεις καρκίνων των οποίων η γένεση συσχετίζεται με τη χρόνια ελκώδη κολίτιδα σε σύγκριση με σποραδικές περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου. Συγκεκριμένα, το 20-50% των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που πάσχουν από ελκώδη κολίτιδα χαρακτηρίζονται από μικροδορυφορική αστάθεια⁸.

Όσον αφορά στον μοριακό τους φαινότυπο, η μετάβαση από μη νεοπλασματικό φλεγμονώδη επιθηλιακό ιστό σε δυσπλασία και εν τέλει καρκίνωμα φαίνεται ότι διαμεσολαβείται από υπερμεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου MLH1 ή και απώλεια της έκφρασης του γονιδίου MSH2. Τα γονίδια MLH1 και MSH2 είναι υπεύθυνα για την επιδιόρθωση αταίριαστων ζευγών βάσεων και ενθέσεων ή απαλείψεων ενός έως τεσσάρων νουκλεοτιδίων, καθώς και αλλαγές πλαίσιο ανάγνωσης του γονιδίου TGF β RII, το οποίο ελέγχει το δίκτυο ανάπτυξης του κυττάρου.

Τα παραπάνω μοριακά χαρακτηριστικά, σε συνδυασμό με την ιστολογική εξέταση ευρημάτων κολονοσκόπησης σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα, θα μπορούσαν ενδεχομένως να χρησιμοποιη-



Εικόνα 5. Στην εικόνα 5Α απεικονίζεται το προϊόν της PCR για τον τόπο BAT25 σε μόρια DNA προερχόμενα από τον όγκο, ενώ στην εικόνα 5Β απεικονίζεται το αντίστοιχο προϊόν σε μόρια DNA προερχόμενα από τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό. Με το βέλος υποδεικνύεται η μετατόπιση (μείωση του μεγέθους), ενώ με τον κύκλο σημειώνεται το νέο αλληλόμορφο του μικροδορυφορικού τόπου που παρατηρείται στην περίπτωση του όγκου. Εργαστήριο Μοριακής Διαγνωστικής, ΕΚΕΦΕ-Δημόκριτος.

θούν ώστε να επιτευχθεί η διάκριση των ασθενών υψηλού κίνδυνου για την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου³.

Όγκοι που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών: διακριτή ομάδα ή υπο-ομάδα των όγκων που δεν παρουσιάζουν αστάθεια των μικροδορυφορικών αλληλουχιών;

Η ανίχνευση της αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών επιτυγχάνεται με την ενίσχυση συγκεκριμένων μικροδορυφορικών τόπων (μονο- ή δινουκλεοτιδικοί) μέσω της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (PCR) σε μόρια DNA που προέρχονται από τον όγκο και τον παρακείμενο φυσιολογικό ιστό αντίστοιχα.

Στη συνέχεια, τα προϊόντα της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης ηλεκτροφορούνται σε πήκτωμα πολυακρυλαμίδιου, το οποίο διαθέτει μεγάλο βαθμό διακριτικής ικανότητας. Η μείωση του μεγέθους ενός προϊόντος της PCR, που προέρχεται από τα μόρια DNA του όγκου, σε σύγκριση με το αντίστοιχο προϊόν από τα μόρια DNA του παρακείμενου φυσιολογικού ιστού κατά τρία ή περισσότερα ζεύγη βάσεων, ορίζεται ως μικροδορυφορική αστάθεια (Εικόνες 5, 6). Εάν παρατηρηθεί μικροδορυφορική αστάθεια σε >30% των μικροδορυφορικών τόπων που ελέγχθηκαν, ο όγκος θεωρείται ότι διαθέτει υψηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας.

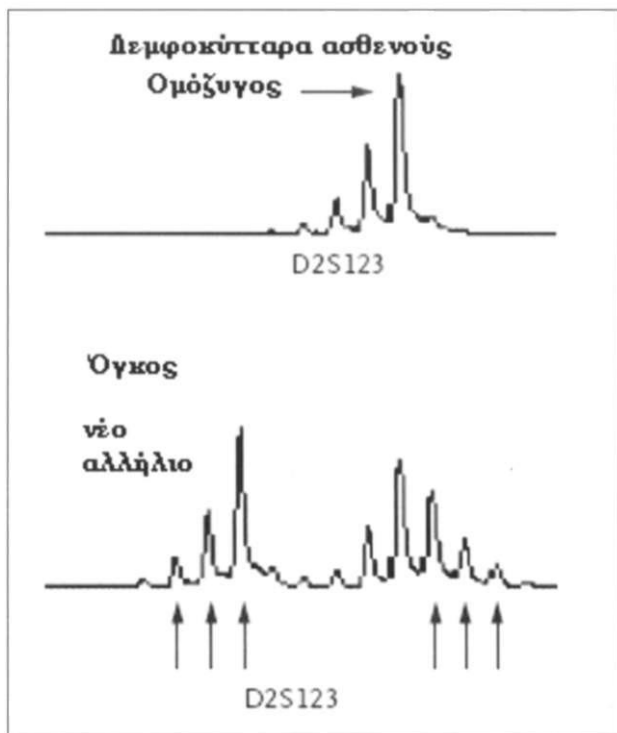
Σε περίπτωση αστάθειας στο <30% των τόπων, ο όγκος χαρακτηρίζεται από χαμηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας. Εάν κανένας από τους μικροδορυφορικούς τόπους που εξετάστηκαν δεν παρουσιάσει αστάθεια, ο όγκος χαρακτηρίζεται ως σταθερός.

Όσον αφορά στον καρκίνο του παχέος εντέρου, στον οποίο αναφερθήκαμε διεξοδικά, έχει προταθεί από τη διεθνή κοινότητα για το σύνδρομο του κληρονομούμενου μη πολυποδιακού καρκίνου του παχέος εντέρου (HNP⁺)/σύνδρομο του Lynch μία συγκεκριμένη ομάδα μικροδορυφορικών τόπων προς έλεγχο, η οποία περιλαμβάνει τόσο μονονουκλεοτιδικούς (BAT25 και BAT26) (ίσο και δινουκλεοτιδικούς (D2S123, D5S346 και D17S250) μικροδορυφορικούς δείκτες.

Οι όγκοι που χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα μικροδορυφορικής αστάθειας δεν παρουσιάζουν διακριτά μορφολογικά χαρακτηριστικά ούτε ξεχωριστή βιολογική συμπεριφορά, σε σύγκριση με τους όγκους που θεωρούνται «μικροδορυφορικά σταθεροί», σύμφωνα με τα υπάρχοντα στοιχεία.

Κατά συνέπεια, πολλές επιστημονικές ομάδες τείνουν να θεωρήσουν ότι αυτή η ομάδα δεν υπάρχει ως διακριτή οντότητα. Απλώς, οι παραλλαγές που παρατηρούνται στα επίπεδα της σταθερότητας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών μαρτυρούν την εξελικτική ιστορία του καρκινώματος και εκφράζουν τα ενδογενή επίπεδα γενετικής αστάθειας των πρόδρομων κυττάρων του όγκου⁴.

Στην περίπτωση καταγραφής χαμηλών επιπέδων μικροδορυφορικής αστάθειας, μερικές επιστημονικές ομάδες ελέγχουν επιπλέον μικροδορυφορικούς δείκτες, όπως τους: BAT40, D10S197, D13S153, D18S58 και MYCL1, έτσι ώστε να επιβεβαιωθεί ή να καταρριφθεί αυτή η παρατήρηση. Οι όγκοι οι οποίοι χαρακτηρίζονται από χαμηλά επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών έχουν συσχετιστεί, σε μοριακό επίπεδο, με την απώλεια της έκφρασης του γονιδίου MGMT μέσω μεθυλίωσης, με με-



Εικόνα 6. Στην εικόνα παρουσιάζονται τα προϊόντα της PCR για έναν δινουκλεοτιδικό τύπο. Preto A. J Pathol 2008; 214: 320-327.

ρική μεθυλίωση του υποκινητή του γονιδίου MLH1, αλλά και σε πολλές περιπτώσεις με αστάθεια των τρινουκλεοτιδικών μικροδορυφορικών τόπων. Φαίνεται, λοιπόν, ότι ακολουθούν διακριτό μο-

νοπάτι κατά την εξέλιξη τους και, ως εκ τούτου, θα μπορούσαν να θεωρηθούν διακριτή ομάδα, αν και αυτό το θέμα παραμένει υπό συζήτηση και χρήζει περαιτέρω επιστημονικής έρευνας για την πλήρη διαλεύκανση του⁴.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, οι όγκοι οι οποίοι φέρουν υψηλά επίπεδα αστάθειας των μικροδορυφορικών αλληλουχιών διαθέτουν διακριτά μορφολογικά χαρακτηριστικά, καθώς και βιολογική συμπεριφορά. Συνεπώς, η ανίχνευση της αστάθειας των μικροδορυφορικών τόπων μπορεί να χρησιμοποιηθεί τόσο για τη διάκριση των όγκων του συνδρόμου του Lynch από τους σποραδικούς όσο και για την αξιολόγηση των όγκων ως προς την εξέλιξη τους.

Ο εντοπισμός των ασθενών οι οποίοι νοσούν από το σύνδρομο του Lynch είναι πολύ σημαντικός, καθώς οι συγκεκριμένοι ασθενείς απαιτούν διαφορετική προσέγγιση και περαιτέρω ιατρική παρακολούθηση, η οποία μπορεί να επεκταθεί προληπτικά και σε συγγενικά μέλη κατόπιν ενημέρωσης τους.

Οι δε διαφορές που εντοπίζονται σε μοριακό επίπεδο μεταξύ των σποραδικών και των κληρονομούμενων μικροδορυφορικά ασταθών όγκων μπορεί να χρησιμοποιηθούν για τη δημιουργία πιο εξειδικευμένων θεραπευτικών παραγόντων οι οποίοι θα χαρακτηρίζονται από μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα.

Για παράδειγμα, μόρια-αναστολείς της Braf κινάσης έχει δείχτει ότι είναι δραστικά στην περίπτωση όγκων οι οποίοι φέρουν σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο BRAF, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση σε όγκους που φέρουν σωματικές μεταλλάξεις στο γονίδιο Kras⁵.

Summary

Genomic Instability as a Mechanism of Oncogenesis

G. Thodi, F. Fostira, D. Yannoukakos

Molecular Diagnostics Lab, I/RRP, National Centre for Scientific Research Demokritos, Athens

Tumours evolve through the acquisition of new capabilities which are beneficial for their growth and survival. Genomic instability is one of them and is divided into two major types: chromosomal instability (CIN) and microsatellite instability (MSI). The CIN pathway consists of multiple chromosomal rearrangements, as well as somatic mutations in oncogenes and tumour suppressor genes, mainly Kras, APC and p53, whereas the MSI pathway evolves through the accumulation of somatic mutations in simple repeated sequences, which are located either in the coding or in the noncoding regions of genes important for cancer progression. According to recent reports, there might be overlap between the two pathways. Tumours characterized by high levels of microsatellite instability involve tumours of Lynch syndrome (HNPCC) and

sporadic ones, which bear distinct molecular features. The identification of patients with genetic predisposition to the development of colorectal cancer defines their further management.

Key words

chromosomal instability, microsatellite instability, CRQ Lynch syndrome.

Corresponding Author

Drakoulis Yannoukakos

Molecular Diagnostics Lab, I/RRP, National Centre for Scientific Research Demokritos, Athens, Greece

POB 60228 Patriarchou Grigoriou and Neapoleos str

153 IOAghia Paraskevi, Athens, Greece

Tel: +30210-6503936

Fax: +302106524480

E-mail: yannouka@rrp.demokritos.gr

Βιβλιογραφία

1. Diaz-Cano S J. General morphological and biological features of neoplasms: integration of molecular findings. *Histopathology* 2008;53:1-19.
2. Jass Jeremy R. Molecular heterogeneity of colorectal cancer: implications for cancer control. *Surgical Oncology* 2007; 16: S7-S9.
3. Trautmann K, Terdiman JP, French AJ, Roydasgupta R, Sein N, Kakar S, Fridlyand J, Snijders AM, Albertson DG, Thibodeau SN, Waldman FM. Chromosomal instability in microsatellite-unstable and stable colon cancer. *Clin Cancer Res* 2006; 12:6379-85.
4. Imai Kohzoh and Yamamoto Hiroyuki. Carcinogenesis and microsatellite instability: the interrelationship between genetics and epigenetics. *Carcinogenesis* 2008; 19:673-680.
5. Russan NM and Peifer M. Original CIN: reviewing roles of APC in chromosome instability. *J Cell Biol* 2008; 81:719-726.
6. Wong JJ, Hawkins NJ, Ward RL. Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut* 2007; 56:140-8.
7. Sinicrope FA, Rego RL, Garrity-Park MM, Foster NR, Sargent DJ, Goldberg RM, Wiesenfeld M, Witzig T'E, Thibodeau SN, Burgart LI. Alterations in cell proliferation and apoptosis in colon cancers with microsatellite instability. *Int J Cancer* 2007; 120:1232-1238.
8. Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, Maeda K, Hirakawa K. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum* 2008 (Epub ahead of print).
9. Lynch Henry T and Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003;348:919-932.
10. Preto A BRAF provides proliferation and survival signals in MSI colorectal carcinoma cells displaying BRAFV600E but not KRAS mutations. *Int J Cancer* 2008; 214:320-327.

Γενετικοί και Μοριακοί μηχανισμοί καρκινογένεσης

Ογκολογία Πεπτικού 3,110-114, 2008

Ζωικά Πρότυπα Καρκίνου Παχέος Εντέρου - Μηχανισμοί Πειραματικής Καρκινογένεσης

Απόστολος Ε. Παπαλόης

Ερευνητικό-Πειραματικό Κέντρο ELPEN Φαρμακευτική Βιομηχανία, Πανεπιστήμιο Πατρών

Περίληψη

Το ενδιαφέρον για την ανάπτυξη πειραματικών ζωικών προτύπων για τη μελέτη του καρκίνου του παχέος εντέρου έχει ξεκινήσει από τα τέλη της δεκαετίας του 1960. Τα χρόνια που μεσολάβησαν από τότε η πειραματική έρευνα αποτελεί και την απαραίτητη νομική και επιστημονική προϋπόθεση για τη δοκιμή κάθε νέας θεραπείας σε άνθρωπο, σύμφωνα με τους κανόνες του FDA και της EMEA. Τα πειραματικά πρότυπα διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες: τα χημικά και όσα χρησιμοποιούν καρκινικές κυτταρικές σειρές ή κύτταρα. Όλες οι παραπάνω διεργασίες προϋποθέτουν τη ύπαρξη ερευνητικών-πειραματικών εργαστηρίων με έμπειρο προσωπικό και ικανή υποδομή.

Λέξεις-κλειδιά

πειραματικός καρκίνος, χημικά καρκινογόνα, κυτταρικές σειρές, ζωικά πρότυπα, καρκίνος παχέος εντέρου.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Απόστολος Παπαλόης

Ελ. Βενιζέλου 60,153 41 Αγία Παρασκευή, Αθήνα

Τηλ.: 210 6038105

Fax: 210 6039300

E mail: apapaloti@elpen.gr

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Μάλιστα, το 2002 αποτελούσε επιδημιολογικά τον δεύτερο σε σειρά καρκίνο παγκοσμίως καθώς και αιτία θανάτου. Είναι, επομένως, λογικό η πειραματική έρευνα να αποτελεί ένα από τα βασικά εργαλεία στην προσπάθεια αντιμετώπισης της νόσου. Η θέση, όμως, της πειραματικής έρευνας είναι λεπτή για δύο κυρίως λόγους:

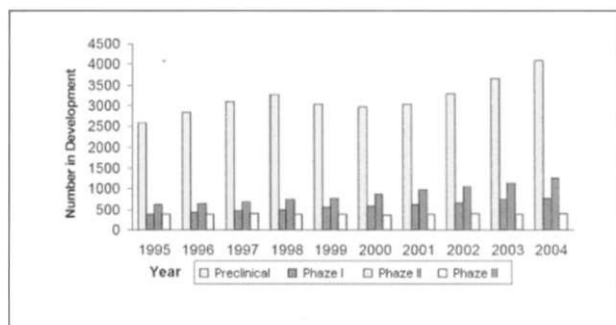
Ο πρώτος λόγος είναι ότι τα πειραματικά πρότυπα που υπάρχουν ούτε καλύπτουν πλήρως ούτε μιμούνται την παθοφυσιολογία της νόσου.

Ο δεύτερος λόγος είναι ότι παρόλη τη σημαντική πρόοδο της Μοριακής Βιολογίας, ιδιαίτερα μάλιστα στον κλινικό τομέα, στον αντίστοιχο πειραματικό, η πρόοδος είναι μικρότερη. Πάντως σε κάθε περίπτωση η ανάπτυξη νέων θεραπειών ή πρωτοκόλλων απαιτεί τη χρήση πειραματικών ζωικών προτύπων και γιατί αποτελεί μονόδρομο για τη δοκιμή μιας νέας μεθόδου και γιατί αυτό επιβάλλεται από τους διεθνείς κανόνες^{1,2}.

Οι κανόνες που ισχύουν σήμερα προέρχονται από τον Αμερι-

κανικό Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (Food and Drug Administration - FDA) και αφορούν στις προκλινικές πειραματικές μελέτες (pre-clinical studies) που προηγούνται των φάσεων κλινικών δοκιμών (Φάσεις I, II και III αλλά και ενδιάμεσες αυτών). Σύντομα, θα προστεθούν και όσοι κανόνες θα προέρχονται από τον αντίστοιχο ευρωπαϊκό οργανισμό, την EMEA (European Medicines Agency). Η Εικόνα 1 (πηγή FDA) μας περιγράφει πόσες προ-κλινικές πειραματικές δοκιμές νέων μορίων-φαρμάκων, βιοϋλικών και ιατρικών μηχανημάτων εκτελέστηκαν στις ΗΠΑ μεταξύ 1995 και 2004. Ξεπερνούν κατά μέσο όρο τις 3000 δοκιμές ετησίως. Καθεμία από αυτές περιλαμβάνει πολλές επιμέρους δοκιμές, δηλ. πολλά επιμέρους πειράματα. Οι άλλες στήλες του ιστογράμματος παρουσιάζουν τις φάσεις των κλινικών δοκιμών (I, II και III) όσων μελετών πήραν την κατ' αρχήν έγκριση να προχωρήσουν σε δοκιμή σε ανθρώπους.

Είναι προφανές το πόσες νέες θεραπείες κόπηκαν στη φάση των προ-κλινικών πειραματικών δοκιμών για διαφορετικές αιτίες (ασφάλεια, τοξικότητα, αναποτελεσματικότητα κ.λπ.). Μία μόνον ιδέα στις εκατό προχωρά και αφορά σε βιοϋλικό ή ιατρικό μηχανήμα.



Εικόνα 1.

Επίσης, μόνον ένα στα δέκα χιλιάδες μόρια θα γίνει φάρμακο. Ακόμη, όμως, και στην περίπτωση που ένα φάρμακο, ιατρικό μη-χάνημα ή γενικά θεραπεία έχει εγκεκριμένη άδεια χρήσης, αυτό δεν αποκλείει την ανάπτυξη και νέων ενδείξεων ή τη διαπίστωση αδυναμιών στο μέλλον. Όλες οι παραπάνω διαδικασίες προϋποθέτουν σε κάθε περίπτωση την πειραματική δοκιμή με χρήση ζωικών προτύπων¹.

Πειραματικός καρκίνος παχέος εντέρου

Τα πειραματικά πρωτόκολλα που χρησιμοποιούνται σήμερα για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου διακρίνονται σε δυο κατηγορίες:

- τα χημικά (Πίνακες 2Α και 2Β) και
 - με την εμφύτευση καρκινικών κυττάρων (Πίνακας 1).
- Το σύνολο σχεδόν των συγκεκριμένων πειραμάτων χρήσιμο-

ποιεί αρουραίους ή ποντίκια. Θα αναφερθούμε αρχικά στα πρότυπα αυτά και ακολούθως θα σχολιάσουμε τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά τους^{4,5}.

Ζωικά πρότυπα με χρήση χημικών

Ανάμεσα στις πλέον διαδεδομένες μεθόδους είναι η χρήση της 1,2-dimethyl-hydrazine (DMH) και του azoxymethane (AZO). Στα πρωτόκολλα με χρήση DMH, η δόση η οποία συνήθως χρησιμοποιείται είναι 20mg/Kg. Εκτελούνται εβδομαδιαίες ενέσεις (5 ή 6). Στην περίπτωση του AZO πραγματοποιούνται τις πρώτες εβδομάδες δύο υποδόριες (λιγότερο ενδοπεριτοναϊκές) ενέσεις 10mg/Kg.

Βεβαίως, κατά την ανάπτυξη πειραματικών πρωτοκόλλων μελετώνται και άλλοι παράγοντες, γι' αυτό και πολλές φορές, παράλληλα με τις ενέσεις, τα ζώα τρέφονται και με κατάλληλη δίαιτα. Υπάρχουν πρωτόκολλα στα οποία τα ζώα αναπτύσσουν καρκίνο παχέος εντέρου σε 5 έως 6 εβδομάδες, αλλά υπάρχουν και πρωτόκολλα που τα ζώα συντηρούνται πολύ περισσότερο (από 4 έως και 9 μήνες), οπότε σε όσα ζώα επιβιώνουν, αναπτύσσονται και μεταστάσεις στο ήπαρ, στον σπλήνα και αλλού.

Σχολιασμός χημικών προτύπων

Το AZO και το DMH προκαλούν μεθύλιση του γενετικού υλικού, διαδικασία η οποία, όπως είναι γνωστό, οδηγεί σε νεοπλάσματα και καρκινικές εστίες. Πρόκειται, όμως, για μία διαδικασία η οποία δεν μιμείται εντελώς τις παθοφυσιολογικές συνθήκες εξέλιξης του καρκίνου. Παρόλο που το διάστημα των 4 έως 9 εβδομάδων μοιάζει μεγάλο, είναι πολύ μικρό μπροστά στο πραγ-

Πίνακας 1.
Πειραματικά πρότυπα χρήσης καρκινικών κυτταρικών σειρών

Κυτταρική σειρά	Τύπος Καρκίνου	Θέση εμφύτευσης	Αποτέλεσμα	Βιβλιογραφική αναφορά
1. KM 12 L 4	Human colon carcinoma cells	cecal wall of nude mice	after 7 weeks lung metastasis	Oda H et al ¹⁸
2. H T 29 and 25	Human colon	orthotopic	liver metastasis	Fazekas K et al ¹⁹
3. Wi Dr	Carcinoma cells			
4. DLD - 1	Human colon cancer	orthotopic	colon cancer	Xu W et al ²⁰
5. CT26-KSA	Colon carcinoma	BALB/MICE	lung metastasis	Ruehlmann J et al ²¹
6. KM12SM KM12L4A	Human colon cancer	orthotopic	liver/lung metastasis	De Lange R et al ²²
7. HCT-116	Colon carcinoma	xenograft model	metastases – variety of organs	Ozawa Y et al ²³
8. C-26	Murine colon carcinoma	orthotopic	hepatic matastases	Chiodoni C et al ²⁴
9. MC38-CEA-KS-Ag	Murine colon carcinoma	orthotopic	colon cancer	Xiang R et al ²⁵
10. LS 180	Human colon cancer	xenograft model	colon cancer	Kinuya S et al ²⁶
11. WB 2054M5	Tumor cells	cecal wall	95% cecal wall tumor	Tomita H et al ²⁷
12. Colon 38	Colon cancer	subcutaneously	10 days – induction of tumors	Winczyk K et al ²⁸
13. Colon 26-L5	Murine colon cancer	orthotopic	lung metastasis	Ogasawara M et al ²⁹
14. CC531	Colon carcinoma	Peritoneal cavity	12 tumor growth	Gahlen J et al ³⁰

Πίνακας 2Α.
Πειραματικά πρωτόκολλα με χρήση DMH

A – 1,2 – dimethylhydrazine – DMH

1 - Sprague – Dawley rats – DMH for 27 weeks – 85% of the animals – adenomas/adenocarcinomas³¹.

2 - Rats on DMH and dietary copper + 25mg/Kg DMH ip after 30 days on diet – high risk of colon cancer³².

3 - Rats on DMH – 20mg/Kg weekly for 6 weeks – colon and spleen tumor³³.

4 - Rats on DMH – 20mg/Kg ip weekly for 5 weeks – colon carcinogenesis³⁴.

5 - Rats on DMH – colorectal cancer³⁵.

6 - Rats on DMH, 5 and 20mg/Kg + or – vagotomy prior DMH – Truncal vagotomy does not increase the incidence of colorectal cancer³⁶.

7 - Rats on DMH – 15mg/Kg weekly for 9 months – 91% colon cancer³⁷.

Πίνακας 2Β.
Πειραματικά πρωτόκολλα με χρήση AZO

B – Azoxymethane – AZO

1 – One dose of AZO – 15mg/Kg sc – 83% of animals after 32 weeks with neoplastic histology³⁸.

2 – One dose of AZO – 15mg/Kg sc – after 5 weeks – aberrant crypt foci and pre-neoplastic lesions in the rat colorectum³⁹.

3 – Three doses of 15mg/Kg AZO sc – after 32 weeks >83% of the animals colon tumors⁴⁰.

4 – Two doses of 15mg/Kg AZO sc – cholic acid – after 28 weeks >73% animals colon cancer⁴¹.

5 – Two doses of 15mg/Kg AZO – ursodeoxycholic acid – after 28 weeks decrease colon cancer⁴¹.

ματικό διάστημα που απαιτείται για την ανάπτυξη καρκίνου στον άνθρωπο. Επομένως, η χρήση των χημικών ουσιαστικά χρησιμεύει στη μελέτη των προχωρημένων σταδίων του καρκίνου. Δεν μπορούμε, επομένως, με χρήση τέτοιων ζωικών προτύπων να εκτιμήσουμε ποια επίδραση έχει για παράδειγμα η ποιότητα της διατροφής σε αρχικά στάδια. Η μεγαλύτερη, όμως, χρησιμότητα των προτύπων αυτών είναι ότι μπορούμε να μελετήσουμε την αποτελεσματικότητα της δράσης θεραπειών και φαρμάκων, τη δοσολογία, τους χρόνους χορήγησης τους, τα υπέρ και τα κατά της χρήσης τους³¹.

Ζωικά πρότυπα με εμφύτευση καρκινικών κυττάρων

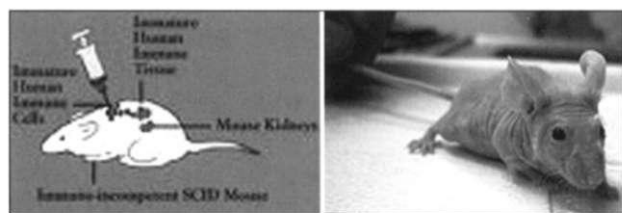
Σε αυτά τα ζωικά πρότυπα χρησιμοποιείται η ορθοτοπική εμφύτευση καρκινικών κυττάρων εντός του οργάνου από το οποίο προέρχονται. Στα πρωτόκολλα αυτά χρησιμοποιούνται έτοιμες καρκινικές σειρές. Ετσι, στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου υπάρχει η δυνατότητα ανάπτυξης καρκίνου με εμφύτευση αντίστοιχων κυττάρων στο τοίχωμα του εντέρου. Για την ανάπτυξη καρκίνου απαιτείται ένα χρονικό διάστημα που κυμαίνεται από μερικές ημέρες μέχρι και 2 μήνες. Το διάστημα αυτό είναι σαφώς μικρότερο από αυτό που απαιτείται με τη χρήση χημικών και είναι λογικό, αφού ουσιαστικά εμφυτεύεται ο καρκίνος.

Επίσης, υπάρχει η δυνατότητα εμφύτευσης ξеноμοσχευμάτων, όπως για παράδειγμα ανθρώπινων κυττάρων καρκίνου παχέος εντέρου σε αρουραίους. Τα κύτταρα των ξеноμοσχευμάτων μπορούν να προέρχονται είτε από καρκινικές σειρές σε κυτταροκαλ-

λιέργεια είτε από φρέσκα χειρουργικά παρασκευάσματα. Στα περισσότερα από τα πρότυπα αυτά έχουμε και ανάπτυξη μεταστάσεων, με πρώτες βεβαίως αυτές που δημιουργούνται στο ήπαρ. Επίσης, εξαιρετικά χρήσιμα είναι τα ποντίκια που δεν έχουν ή έχουν ελαχιστοποιημένη ανοσολογική ανταπόκριση (Εικόνες 2 και 3. NUDE - γυμνά - γενετικώς μεταλλαγμένα χωρίς θύμο αδένες και ελάχιστα T-κύτταρα - καθώς και SCID ποντίκια - Severe combined immunodeficiency - βλ. Εικόνες). Προφανώς η ανάπτυξη του καρκίνου είναι γρηγορότερη.

Σχολιασμός των προτύπων εμφύτευσης καρκινικών κυττάρων

Η μελέτη της βιολογίας του καρκίνου δείχνει πόσο περίπλοκη διαδικασία είναι και πόσα στάδια μεσολαβούν μέχρι την ανάπτυξη ενός αναγνωρίσιμου όγκου. Με την εμφύτευση καρκινικών κυττάρων που προέρχονται από καλλιέργεια, επιτυγχάνουμε μεν μια συντομότερη ανάπτυξη καρκίνου, σε σχέση με τα χημικά πρότυπα αλλά πρέπει να λάβουμε υπόψη ότι εμφύτευση κυττάρων σημαίνει αλληλεπίδραση των κυττάρων αυτών με το μικροπεριβάλλον τους. Η αλληλεπίδραση αυτή δεν μιμείται την παθοφυσιολογία της ανάπτυξης του καρκίνου, αλλά λόγω της «επιθετικότητας» που έχουν αυτά τα κύτταρα, η ανάπτυξη τους σε όγκο επικρατεί οποιασδήποτε άλλης διεργασίας. Αρα, ούτε η εμφύτευση κυττάρων ως πρότυπο είναι η καλύτερη δυνατή λύση. Είναι και αυτή, όμως, μία αναγκαία λύση και μας έχει βοηθήσει μέχρι σήμερα σε μεγάλο βαθμό στη μελέτη και ανάπτυξη πολλών αντικαρκινικών φαρμάκων που βρίσκονται σε κλινική χρήση^{35,6}.



Scid mouse.

Nude (γυμνό, χωρίς τρίχωμα) mouse.

Προκλινικές μελέτες - Αξία και σημασία

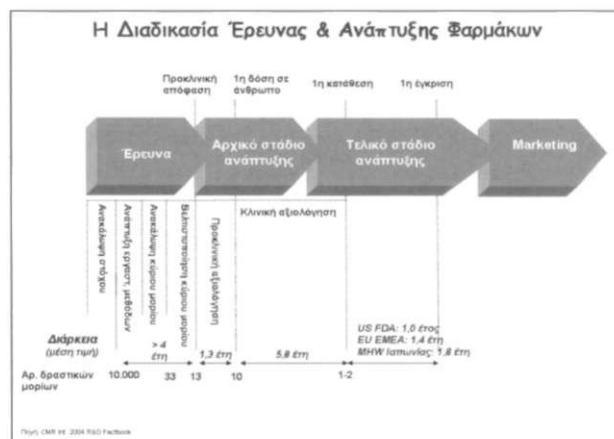
Από τη μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας φαίνεται πως υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός πειραματικών θεραπειών, τα αποτελέσματα των οποίων ήταν ικανοποιητικά έως εξαιρετικά, μετά τη χρήση τους στα πειραματικά πρότυπα που περιγράφηκαν παραπάνω. Πολλοί συγγραφείς, μάλιστα, τονίζουν την ανάγκη να ξεκινήσουν κλινικές μελέτες χωρίς καμία καθυστέρηση. Ασφαλώς, η ανάγκη για εφαρμογή νέων θεραπειών στον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι δεδομένη. Δεν μπορούμε, όμως, να λάβουμε υπόψη τα αποτελέσματα ενός μόνο πειράματος, προκειμένου να αποφασίσουμε κλινικές δοκιμές που έτσι και αλλιώς απαιτούν μεγαλύτερο κόστος και διαφορετικό σχεδιασμό. Πρέπει για κάθε νέα προτεινόμενη θεραπεία να επαναλάβουμε και όσα πειράματα έγιναν και να επεκτείνουμε ακόμη περισσότερο τα δεδομένα και με διαφορετικές δοκιμές^{7,12}. Οι Εικόνες 3 και 4 (πηγή: CMR Int. 2004 R&D Factbook)⁴² περιγράφουν αναλυτικά τα στάδια προ- και κλινικής ανάπτυξης νέων θεραπειών (φάρμακα κ.λπ.).

Προβιοτικά

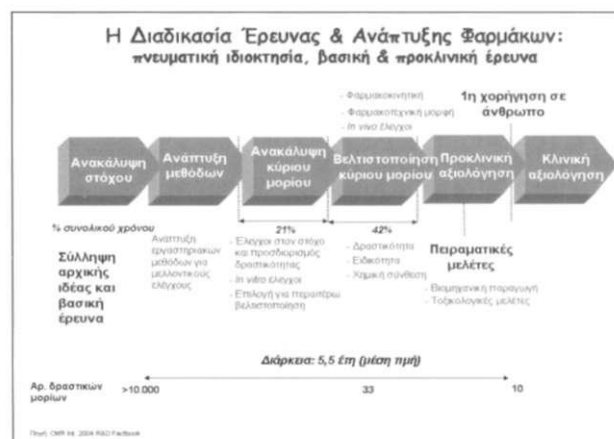
Τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη συζήτηση σχετικά με την ευεργετική δράση των προβιοτικών. Πολλές πειραματικές δοκιμές έγιναν και στον καρκίνο του παχέος εντέρου με εξίσου ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Δυστυχώς, όμως, δεν έχει γίνει ακόμη γνοστό με ποιο ακριβή μηχανισμό δρουν τα προβιοτικά. Οι μηχανισμοί που έχουν προταθεί έχουν ελλείψεις και, επομένως, δεν μπορούν να γίνουν ακόμη αποδεκτοί (αλλαγή του pH, ανοσοαπόκριση κ.ά.). Πάντως, και στην περίπτωση των προβιοτικών πρέπει να γίνουν ακόμη πολλά πειράματα και να ληφθούν υπόψη και οι διατροφικοί παράγοντες, προκειμένου να σχηματίσουμε μια καλύτερη εικόνα¹¹⁴.

Μοριακή Βιολογία - Προοπτικές

Η Μοριακή Βιολογία, χωρίς την παραμικρή αμφιβολία, αποτελεί τον πλέον ελπιδοφόρο κλάδο των βιοϊατρικών επιστημών. Στην πειραματική έρευνα, όμως, για τον καρκίνο του παχέος



Εικόνα 3.



Εικόνα 4.

εντέρου δεν έχει μπορέσει ακόμη να προσφέρει τόσα στην έρευνα για τη θεραπεία άλλων ασθενειών.

Αντίθετα, η αξιοποίηση του κλινικού υλικού αποδίδει καρπούς. Στην πειραματική έρευνα, όμως, μόλις τα τελευταία χρόνια δημοσιεύονται οι πρώτες εργασίες με χρήση διαγονιδιακών ποτικών ως βασικών προτύπων.

Τη στιγμή αυτή, πολλά εργαστήρια μοριακής και κυτταρικής βιολογίας χρησιμοποιούν τα ίδια πειραματικά πρότυπα με αυτά που περιγράφηκαν (χημικά και καρκινικών κυττάρων), με σκοπό να κατανοήσουν καλύτερα τα στάδια και τους μηχανισμούς ανάπτυξης του καρκίνου, έτσι ώστε να σχεδιάσουν θεραπείες πάνω ακριβώς σε αυτά τα πρότυπα¹⁵⁷.

Summary

Animal Models of Colon Cancer - Mechanisms of Experimental Carcinogenesis

Apostolus E. Papalois

Experimental - Research Center, ELPEN Pharmaceuticals, University of Patras

All experimental models for the induction of colon cancer have several potential advantages, such the ability to precisely control animals diets and other environmental factors, the opportunity to systematically investigate biochemical and molecular parameters of interest during the

pre-malignant phase and so on. It is clear that they are many models (use of chemicals and cancer cell lines) and that the data generated may or may not be directly applicable to the colonic malignant transformation processes in humans.

Key words

experimental colon cancer, chemical compounds, cell lines, animal models, colon cancer.

Corresponding Author

Apostolos Papalois

60 El. Venizeloust. 153 41 Aghia Paraskevi, Athens, Greece

Tel.: +30210 6038105

Fax: +30 2106039300

E mail: apapalois@elpen.gr

Βιβλιογραφία

1. Labianca R et al. Colon Cancer. Critical Rev. *Oncol Hematol* 2004; 51(2): 145-170.
2. Quadraltero J et al. Physical activity and colon cancer. A systematic review of mechanisms. *J Sports Med Phys Fitness* 2003; 43(2): 121-138.
3. Παπαλόης Α. Πειραματική Γαστρεντερολογία - Κατώτερο Πεπτικό. *Πρακτικά 22ου Πανελληνίου Ταοροεντολογίας* 2002; 306-310.
4. Gerner EW et al. Preclinical models for chemoprevention of colon cancer. *Recent Results Cancer Res* 2003; 163:58-71.
5. Papalois A Paidas C. Experimental colon cancer - *Annals of Gastroenterology* 2003; 16(3): 261-264.
6. Bruce R. From animal models to revention of colon cancer - Criteria for proceeding from preclinical studies and choice of models for prevention studies. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prewntion* 2003; 12:401-404.
7. Sturm J et al. Influence of TNF- α on the formation of liver metastasis in a s. mouse model. *IntJ Cancer* 2003; 20,107(1): 11-21.
8. Nozawa H et al. Intake of beer inhibits axoxymethane - Induced colonic carcinoma in male Fischer 344 rats. *IntJ Cancer* 2004; 20,108(3): 404-411.
9. Lamprecht SA et al. Mouse model of gastrointestinal tumorigenesis for dietary cancer prevention studies. *NutrRe* 2003; 61(7): 255-258.
10. Topal B et al. Aggregated colon cancer cells, have a higher metastatic efficiency on liver compared with non aggregated cells: an experimental studv. *J Surg Research* 2003; 1,112(1): 31-37.
11. Wali RK et al. Ursodeoxycholic acid inhibits the initiation and postinitiation in azoxymethane - Induced colonic tumor development. *Cancer Epidemiol. BiomarkersandPm*: 2002;11(11): 1316-1321.
12. Coleman L et al. A diet containing alpha-cellulose and fish-oil reduces aberrant formation and modulates other possible markers for colon cancer azoxymethane-treatedratsJM(fit-2002; 132(8): 2312-2318.
13. Rafter J et al. Probiotics and colon cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenetrology* 2003; 17(5): 849-859.
14. Horie H et al. Probiotic mixture decreases DNA adduct formation in colonic cancer induced by food mutagen AAC associated mouse model. *Eump J Cancer Prev* 2003; 12(2): 101-107.
15. Giamieri E et al. From molecular biology to new treatment approaches to colon cancer: basic research, experimental trials and surgical implication. *G Chir* 2003;24(4): 109-114.
16. Becker C et al. TGF-beta suppresses tumor progression in colon cancer by IL-6 trans-signaling. *Immunity* 2004; 21(4): 491-501.
17. Cho JH et al. Gene selection and classification from microarray data using machine. *FEBSletters* 2004;30,571(1-3): 93-98.
18. Oda H et al. The effect of angiogenesis inhibitor TNP-470 against postoperative lung metastasis following removal of orthotopic transplanted human colon cancer: an experimental study. *Kltmne Med* 7 2001; 48(4): 285-293.
19. Fazekas K et al. Experimental and clinicopathologic studies on the function of the HGF receptor in human colon cancer metastasis. *Clin Exper Metastasis* 2000;18(8): 639-649.
20. Xu W et al. Microencapsulated iNOS-expressing cells cause tumor suppression in mice. *FASEBJ* 2002; 16(2): 213-215.
21. Ruehlmann J et al. MIG (CXCL9) chemokine gene therapy combines with anti-bodv-cytokine fusion protein to suppress growth and dissemination of murine colon carcinoma. *Cancer Reseanh* 2001;61(23): 8498-8503.
22. Lange R et al. Identification of metastasis associated genes by transcriptional profiling metastatic versus non-metastatic colon cancer cell lines. *Anticancer Researh* 2001; 21(4A): 2329-2339.
23. Ozawa Y et al. E7070, a novel sulphonamide agent with potent antitumor activity *in vitro* and *in vivo*. *EurJ Cancer* 2001; 37(17): 2275-2282.
24. Chiodoni C et al. Different requirements for alpha-galactosylceramide and recombinant antitumor activity in the treatment of C-26 colon carcinoma hepatic metastases. *Eur J Immunol* 2001; 31(10): 3101-3110.
25. Xiang R et al. A dual-function DNA vaccine encoding carcinoembryonic antigen and C ligand trimer induces T-cell mediated protective immunity against colon cancer in carcinoembryonic antigen-transgenic mice. *J Immunol* 2001; 167(8): 4560-4565.
26. Kinuya S et al. Anti-angiogenic therapy and radio-immunotherapy in colon cancer xenografts. *Eur J N Med* 2001; 28 (9): 1306-1312.
27. Tomita FT et al. COT pneumoperitoneum does not enhance tumor growth and metastasis: study of a rat cecal wall inoculation model. *Dis Colon Rectum* 2001; 44(9): 1297-1301.
28. Winczyk K et al. Melatonin and RZR/ROR receptor ligand CGP 52608 induce apoptosis in the murine colonic axvt. *J Pineal Res* 2001; 31(2): 179-182.
29. Ogasawara M et al. Inhibitory effects of evodiamine on *in vitro* invasion and experimental metastasis of murine colon cancer cells. *Biol Phann BuE* 2001; 24(8): 917-920.
30. Gahlen J et al. Laparoscopic fluorescence diagnosis for intra abdominal fluorescence targeting of peritoneal carcinosis experimental studies. *ITM Swg* 2002; 235(2): 252-260.
31. Rubio CA et al. Adenomas and carcinomas may be histologically detected in apparently normal colonic mucosa - A study of carcinogen-treated rats. *In vivo* 2001; 15(4): 299-301.
32. Davis CD et al. Dietary copper and dimethylhydrazine affect protein kinase C isoenzyme protein and mRNA expression and formation of aberrant crypts in colon of rats. *B/o/actore* 2001; 15(1): 11-26.
33. Kossoy G et al. Effects of 15% orange-pulp diet on tumorigenesis and immune response of rats with colon tumors. *Oncol Rep* 2001; 8(6): 1387-1391.
34. Fontana MG et al. Distribution of 1,2 DMH-induced colonic aberrant crypt foci after administration of gastrin receptor antagonist (CR 2945) in the murine model. *Ann Ital Chir* 2001;71(2): 221-225.
35. Fontana MG et al. Effect of cholecystokinin - B gastrin receptor blockade on chemically induced colon carcinogenesis in mice: follow-up at 52 weeks. *Digestion* 2002; 65(1): 3540.
36. Bayon Lam et al. Colonic carcinogenesis in vagotomysed rats, *Rev Esp Enferm Dig* 2001; 93(9): 576-586.
37. Weisburger JH. Colon carcinogenesis - Their metabolism and mode of action. *Cancer* 1971; 28:60.
38. Zalatai A et al. Wheat germ extract inhibits experimental colon carcinogenesis in F-344 rats. *Carcinogenesis*, 2001; 22(10): 1649-1652.
39. Singletary KW et al. Effect of grape seed proanthocyanidins on colon aberrant crypts and tumors in a rat dual-organ tumor model. *Nutr Cancer* 2001; 39(2): 252-258.
40. Shimp K et al. Inhibition of azoxymethane-induced aberrant crypt foci formation, in rat colorectum by whole leaf aloe arborescens. Miller var. natalensis Berger. *PhytotherRes* 2001; 15(8): 705-711.
41. Earnest DL et al. Chemoprevention of azoxymethane induced colonic carcinogenesis by supplemental dietary ursodeoxycholic acid. *Cancer Research* 1994;1,54:5071-5074.
42. CMR Int. *RaD Factbook* 2004.

Εξελλίξεις στη διάγνωση τον καρκίνου του παχέος εντέρου

Ογκολογία Πεπτικού 3,115-120, 2008

Σύγχρονες Απεικονιστικές Μέθοδοι Διάγνωσης και Σταδιοποίησης του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου και Ορθού

Α. Φάκου, Π. Καζακίδης

Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων»

Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και τον ορθού είναι συχνή κακοήθεια με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης και σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού είναι η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία. Η αξονική τομογραφία με τον συμβατικό έλεγχο και την CT κολονογραφία αποτελεί τη μέθοδο ευρείας εφαρμογής στη μελέτη της τοπικής νόσου, των μεταστάσεων και των επιπλοκών της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία έχει εφαρμογή στη μελέτη της τοπικής νόσου του καρκίνου του ορθού και στην ανίχνευση ύπαρξης μεταστάσεων.

Λέξεις-κλειδιά

αξονική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία, CT κολονογραφία, καρκίνος παχέος εντέρου, καρκίνος ορθού.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Αναστασία Φάκου

Τμήμα Αξονικής Τομογραφίας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Αγ. Παντελεήμων»

Τηλ.: 213 20 77171-172

E-mail: kazkou a mail.gr

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι συχνή κακοήθεια με υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Οι σύγχρονες απεικονιστικές μέθοδοι διάγνωσης και σταδιοποίησης του καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού είναι η αξονική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία. Η αξονική τομογραφία με τον συμβατικό έλεγχο και την CT κολονογραφία αποτελεί τη μέθοδο ευρείας εφαρμογής στη μελέτη της τοπικής νόσου, των μεταστάσεων και των επιπλοκών της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία έχει εφαρμογή στη μελέτη της τοπικής νόσου του καρκίνου του ορθού και στην ανίχνευση ύπαρξης μεταστάσεων.

Περιορισμένες βιβλιογραφικές αναφορές περιγράφουν τα πρώτα στοιχεία για τη συμβολή της PET/CT κολονογραφίας στη σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου δεδομένου ότι η μέθοδος χρησιμοποιεί, στη μελέτη των βλαβών, μορφολογικά στοιχεία (CT) και λειτουργικά στοιχεία (καθήλωση του ραδιοφαρμάκου, PET)¹⁷.

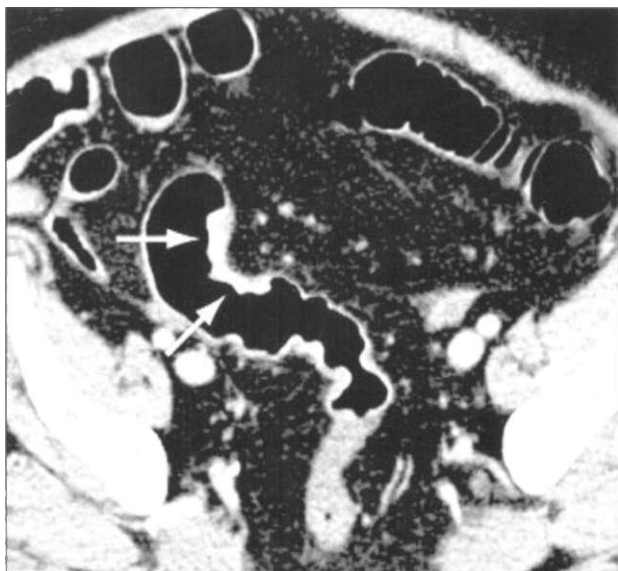
Η αρχική διάγνωση της νόσου συνήθως γίνεται με την κολονοσκόπηση ή τον βαριούχο υποκλυσμό. Εντούτοις, η ευρεία χρήση της αξονικής τομογραφίας ως αρχική απεικονιστική μέθοδος έρευνας ασθενών με ποικίλα συμπτώματα από το πεπτικό, συχνά καθιστά τον απεικονιστή ιατρό πρώτο να προτείνει τη διάγνωση του

καρκίνου του παχέος εντέρου για τον ασθενή βασιζόμενος στα ευρήματα της αξονικής τομογραφίας.

Στην καθ' ημέρα πράξη, ο έλεγχος του παχέος εντέρου γίνεται έπειτα από χορήγηση υπέρπυκνου σκιαγραφικού (γαστρογραφίνης) από το στόμα, το οποίο γεμίζει τον αυλό ώστε αδρά να απεικονιστεί το εντερικό τοίχωμα.

Με την εφαρμογή των ελικοειδών και, τελευταία, των πολιτισμικών αξονικών τομογράφων όλο και πιο συχνά εφαρμόζουμε τις νεότερες τεχνικές μελέτης, που περιλαμβάνουν τη διάταση του παχέος εντέρου και του ορθού μετά τη χορήγηση σπασμολυτικών ενδοφλεβίως και τη σύγχρονη εισαγωγή αέρα από το ορθό, με αποτέλεσμα τη διάταση του οργάνου και τη λεπτομερή μελέτη του τοιχώματος και των τοιχωματικών βλαβών (CT κολονογραφία). Με την παραπάνω τεχνική λαμβάνουμε λεπτές εγκάρσιες ανατομικές εικόνες, ενώ ταυτόχρονα έχουμε τη δυνατότητα κατασκευής εικόνων από ανασύνθεση σε στεφανιαίο και οβελιαίο επίπεδο, καθώς και τρισδιάστατων ενδοσκοπικών εικόνων.

Στην αξονική τομογραφία, ο καρκίνος του παχέος εντέρου (ΠΕ) και του ορθού τυπικά απεικονίζεται σαν μια διακριτή μάζα μαλακού ιστού η οποία προβάλλει και στενεύει τον αυλό του εντέρου ή σαν μια κυκλωτερής πάχυνση του τοιχώματος που προκαλεί στένωση του αυλού.



Εικόνα 1. CT κολοноγραφία: εγκάρσια τομή. Επίπεδος καρκίνος σιγμοειδούς με ομαλή έξω παρυφή τοιχώματος (T2, N0).

Επιπλοκές της βλάβης, όπως απόφραξη, διάτρηση, επέκταση σε παρακείμενα όργανα αναδεικνύονται με την Αξονική Τομογραφία (ΑΤ).

Η τοπική επέκταση του όγκου απεικονίζεται σαν: μια εξωτοιχωματική μάζα μαλακού ιστού, μια γραμμοειδής ή οζώδης διήθηση του περικολικού λίπους, απώλεια της στιβάδας λίπους μεταξύ του εντέρου και των γειτονικών αυτού οργάνων και διήθηση αυτών. Επίσης, αναγνωρίζονται οι επιχώριοι λεμφαδένες, η διήθηση των παρακείμενων περιτοναϊκών πτυχών και αγγείων.

Αναδεικνύονται, επίσης, οι απομακρυσμένες μεταστάσεις στους λεμφαδένες, στο ήπαρ, τους πνεύμονες, τα επινεφρίδια και τα οστά.

Με την ΑΤ καθορίζουμε τις μετεγχειρητικές ανατομικές σχέσεις, αναδεικνύουμε τυχόν υποτροπή της νόσου και προσδιορίζουμε την ύπαρξη ή την απουσία νέων βλαβών κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία.

Σταδιοποίηση

Τα μείζονα προτερήματα της αξονικής τομογραφίας είναι ο καθορισμός της εξωτοιχωματικής επέκτασης, της κατά συνεχεία ιστού διήθησης των γειτονικών οργάνων, ο προσδιορισμός διογκωμένων επιχώριων λεμφαδένων και η ανίχνευση απομακρυσμένων μεταστάσεων.

TNM σταδιοποίηση τον καρκίνου τον ΠΕ

Πρωτοπαθής όγκος (T)

T1 ο όγκος περιορίζεται στον υποβλεννογόνιο χιτώνα.

T2 ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα.

T3 ο όγκος διηθεί τον ορογόνο, επεκτείνεται στο περικολικό λίπος.

T4 ο όγκος διηθεί κατά συνεχεία ιστού παρακείμενα όργανα.

Λεμφαδένες (N)

N0 απουσία επιχώριων λεμφαδένων

N1 διόγκωση 1-3 επιχώριων λεμφαδένων

N2 διόγκωση >4 επιχώριων λεμφαδένων

N3 διόγκωση απομακρυσμένων λεμφαδένων

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

M0 απουσία

M1 παρουσία

Η συνολική ακρίβεια της σταδιοποίησης του καρκίνου του ΠΕ με την Αξονική Τομογραφία εμφανίζει ευρεία διακύμανση στη βιβλιογραφία κυμαινόμενη στο 48 - 82% Οι κύριοι περιορισμοί της σταδιοποίησης με την Αξονική Τομογραφία αφορούν: (1) στη μη σαφή εκτίμηση του βάθους διήθησης του εντερικού τοιχώματος (2) στην εκτίμηση των λεμφαδένων. Επειδή ο χαρακτηρισμός των μεταστατικών λεμφαδένων στηρίζεται στο μέγεθος τους, είναι δυνατόν φυσιολογικού μεγέθους λεμφαδένες να είναι διηθημένοι και, αντίθετα, παθολογικού μεγέθους λεμφαδένες να είναι ελεύθεροι μεταστατικής νόσου (αντιδραστικά υπερπλαστικοί)⁴.

Πρωτοπαθής όγκος

Η ευαισθησία της Αξονικής Τομογραφίας εξαρτάται από το μέγεθος του όγκου. Η Αξονική Τομογραφία έχει περιορισμό στην ανίχνευση μικρών όγκων <3-5mm. Επειδή, όμως, μικρές τέτοιες αλλοιώσεις έχουν <1% κίνδυνο να είναι κακοήγεις, η κλινική σημασία του προηγούμενου περιορίζεται σημαντικά⁵.

Ταυτόχρονα, η εφαρμογή των νέων τεχνικών (CT κολοноγραφίας) και η χρήση των πολυτομικών τομογράφων βελτιώνει την ευαισθησία της μεθόδου. Η συνολική ακρίβεια ως προς τον πρωτοπαθή όγκο με τη CT κολοноγραφία αναφέρεται σε πρόσφατο άρθρο στο 73% και με την εφαρμογή πολυεπίπεδων ανασυνθέσεων (MPR) ανέρχεται στο 83%². Σε ασθενείς με καρκίνο του ΠΕ, η Αξονική Τομογραφία απεικονίζει μια μάζα μαλακού ιστού η οποία εξωρμάται από το τοίχωμα και προκαλεί στένωση του αυλού (καθ' υπεροχήν εξωφυτικός καρκίνος) ή απεικονίζει μια έκκεντρη τοπική πάχυνση του τοιχώματος η οποία προκαλεί στένωση του αυλού (δακτυλιοειδής τύπος).

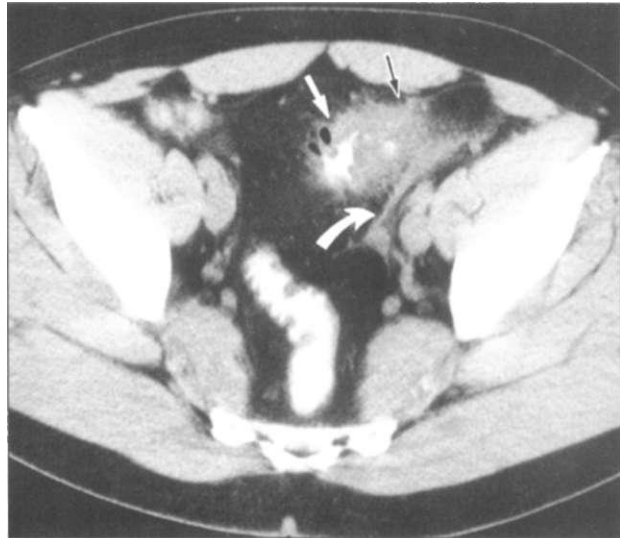
Η πρόγνωση του καρκίνου του ΠΕ δεν εξαρτάται τόσο από το μέγεθος του όγκου όσο από το βάθος διήθησης του εντερικού τοιχώματος. Είναι δυνατόν να συναντήσουμε ευμεγέθεις εξωφυτικούς καρκίνους χαμηλού T ή επίπεδες τοιχωματικές παχύνσεις (flat cancer) και στενωτικές βλάβες υψηλού T. Με την ΑΤ δεν είναι δυνατή η σαφής εκτίμηση του βάθους διήθησης του εντερικού τοιχώματος. Δεν δύναται να διακριθεί το T1 από το T2 στάδιο. Δύναται να διακριθεί το T2 από το T3 και να αναγνωριστεί το T3 στάδιο: (1) μελετώντας την έξω παρυφή του προσβεβλημένου τοιχώματος, ενώ ανώμαλη-οζώδης παρυφή πιθανολογεί διήθηση του ορογόνου χιτώνα ή (2) αναγνωρίζοντας διήθηση του παρακείμενου παρακολικού λίπους.



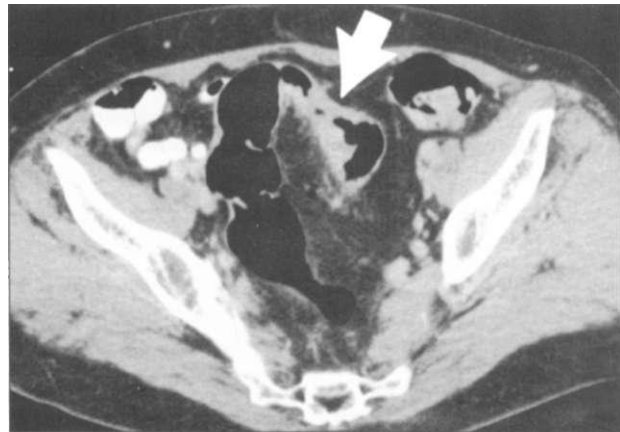
Εικόνα 2. CT κολονογραφία στεφανιαία ανασύνθεση. Κυκλωτερής καρκίνος της μεσότητας του κατόντος με οζώδη έξω παρυφή (T3, N0).



Εικόνα 3. CT κολονογραφία εγκάρσια τομή. Προβάλλον καρκίνος ορθού με οζώδη έξω παρυφή του τοιχώματος, διήθηση ορογόνου, διογκωμένος λεμφαδένας παρά το δεξιό πλάγιο τοίχωμα (T3, N1).



Εικόνα 4α. CT εγκάρσια τομή. Εκκολπωματίτιδα: Ασύμμετρη πάχυνση του τοιχώματος του σιγμοειδούς (άσπρο βέλος) υγρό στο μεσεντέριο, (άσπρο καμπυλωτό βέλος) διήθηση περιτολικού λίπους (μαύρο βέλος) σε ασθενή με πόνο.



Εικόνα 4β. CT εγκάρσια τομή. σα σιγμοειδούς έκκεντρη τοιχωματική πάχυνση με απουσία περιτολικής φλεγμονής και υγρού.

Τα χαρακτηριστικά της βλάβης (μορφολογία, έκταση του πεπαχυσμένου τοιχώματος, τρόπος πρόσληψης του σκιαγραφικού)³⁷⁸ και τα συνοδό ευρήματα, σε συνδυασμό με την κλινική εικόνα, χρησιμοποιούνται στη διαφορική διάγνωση του καρκίνου του ΠΕ από άλλες τοιχωματικές βλάβες. Όταν π.χ. η νόσος αφορά στο ορθοσιγμοειδές και εμφανίζεται σαν μια ασύμμετρη τοιχωματική πάχυνση με στένωση του αυλού, η διήθηση του περιτολικού λίπους, η παρουσία υγρού κατά μήκος του μεσεντερίου και η αγγειοβρίθεια της περιοχής είναι υπέρ της εκκολπωματίτιδας, ενώ η ύπαρξη διογκωμένων επιχώριων λεμφαδένων υπέρ της νεοπλασίας³⁷⁹.

Οι επιπλοκές της πρωτοπαθούς βλάβης, που είναι η απόφραξη, η διάτρηση, ο εγχολεασμός και το συρίγγιο, εύκολα απεικονίζονται με την Αξονική Τομογραφία. Η ευαισθησία της Αξονικής Τομογραφίας στην ανάδειξη της εντερικής απόφραξης είναι υψη-

λή και κυμαίνεται σε 90-94%, ενώ ο προσδιορισμός του αίτιου της απόφραξης επιτυγχάνεται σε ποσοστό >70%¹⁰.

Τοπική επέκταση

Η αναγνώριση του T3-T4 σταδίου είναι σημαντική για την πρόγνωση και την επιλογή της θεραπευτικής αγωγής μιας και σήμερα επιλέγονται ασθενείς των σταδίων αυτών για προεγχειρητικούς θεραπευτικούς χειρισμούς.

Στην Αξονική Τομογραφία, η τοπική επέκταση του όγκου απεικονίζεται σαν μια εξωεντερική μάζα ή απλώς σαν μια οξώδης διήθηση του περικολικού λίπους. Η απεικόνιση της διήθησης του περικολικού λίπους (T3) είναι σημείο υψηλής ευαισθησίας (79%) και χαμηλής ειδικότητας (33%)⁴. Δεν σημαίνει κατ' ανάγκην εξωτοιχωματική επέκταση του όγκου (είναι δυνατόν να οφείλεται σε ινώδεις-φλεγμονώδεις αλλοιώσεις που συνοδεύουν το νεόπλασμα), ενώ συγχρόνως απαντάται και σε άλλες παθολογικές καταστάσεις π.χ. φλεγμονές.

Η ευαισθησία της μεθόδου μειώνεται από την ανικανότητα της να ανιχνεύσει τη μικροσκοπική εξωτοιχωματική επέκταση του όγκου.

Η εξωτοιχωματική επέκταση στα γύρω όργανα (T4) στις πρωιμότερες βλάβες υποδηλώνεται από την απώλεια της στιβάδας λίπους μεταξύ του εντέρου και των γειτονικών του οργάνων (fat planes). Στις προχωρημένες περιπτώσεις εύκολα αναδεικνύεται η διήθηση γειτονικών οργάνων, όπως των πτυχών του περιτοναίου, της ουροδόχου κύστης, της μήτρας, του κόλπου, των κοιλιακών και των πυελικών μυών. Οι πολυεπίπεδες ανασυνθέσεις βοηθούν στην ακριβή ανάδειξη αυτών των διηθήσεων αλλά και στον σχεδιασμό της θεραπευτικής αγωγής. Στη βιβλιογραφία, η ευαισθησία της μεθόδου για την εξωτοιχωματική επέκταση του όγκου στα γειτονικά όργανα (T4) κυμαίνεται ευρέως, ευαισθησία 61-71% και ειδικότητα 67-81%¹¹.

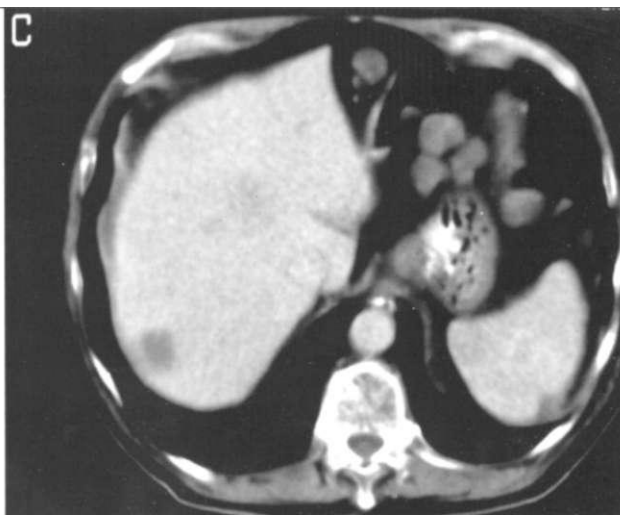
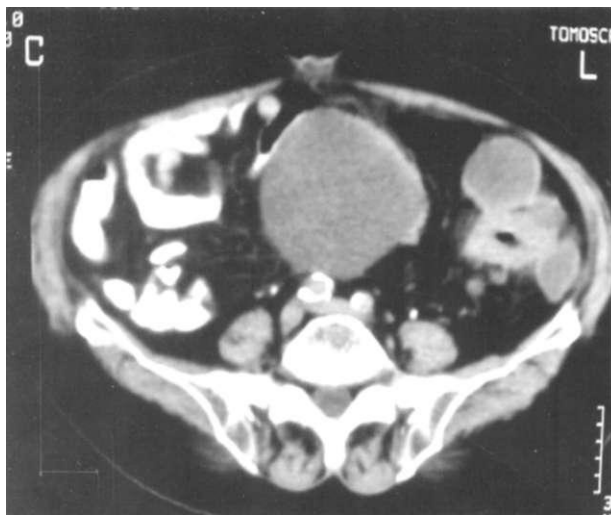


Εικόνα 5. CT κολονογραφία: εγκάρσια τομή. Νεόπλασμα αρ. κολικής καμπής. Ευμεγέθεις επιχώριοι λεμφαδένες T3N2.

Με την εφαρμογή των πολυτομικών τομογράφων, την ικανότητα λήψης λεπτών τομών και την CT κολονογραφία σε αντίστοιχη μελέτη φαίνεται ότι βελτιώνονται τα αποτελέσματα: T3 ευαισθησία 88% και ειδικότητα 94%, T4 ευαισθησία 100% και ειδικότητα 97%¹².

Λεμφαδενικές μεταστάσεις

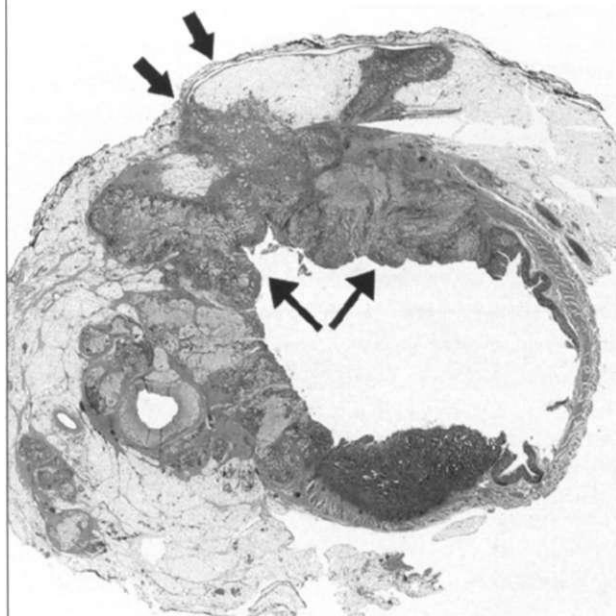
Η παρουσία λεμφαδένων με διάμετρο > 1cm θεωρείται παθολογική, εντούτοις, όλοι οι παθολογικά διογκωμένοι λεμφαδένες δεν είναι μεταστατικά διηθημένοι. Αντίθετα, φυσιολογικού μεγέθους λεμφαδένες μπορεί να έχουν μικροσκοπικές διηθήσεις⁴. Χρήσιμη είναι η αναζήτηση λεμφαδενικών διογκώσεων κατά μήκος της λεμφικής αποχέτευσης του συγκεκριμένου όγκου, π.χ. όγκοι του αριστερού κόλου διηθούν λεμφαδένες της αρ. κολικής



Εικόνες 6 α,β. CT εγκάρσιες τομές. Ευμεγέθης δακτυλιοειδής όγκος καπίντος (βλεννώδες αδενοκαρκίνωμα). Πολλαπλές περιτοναϊκές και ηπατικές κυστικές μεταστάσεις (βέλη).



a.



b.

Εικόνα 7a. MRI T2W FSE: εγκάρσια τομή πάχους 4mm. Ευμεγέθης T3 καρκίνος του πρόσθιου τοιχώματος του ορθού (άσπρα βέλη) ο οποίος διηθεί το περιοριτικό λίπος και τη μεσο-ορθική περιτονία (μαύρα βέλη).

Εικόνα 7b. Ιστολογικό παρασκεύασμα.

και της κάτω μεσεντερίου αρτηρίας. Λόγω των παραπάνω, σε πρόσφατες μελέτες¹¹, τροποποιείται το κριτήριο του μεγέθους και αντικαθίσταται από τον συνδυασμό αριθμός-μέγεθος επιχώριων λεμφαδένων, θεωρώντας N1: ομάδα 3 τουλάχιστον επιχώριων

λεμφαδένων ανεξαρτήτως μεγέθους ή τουλάχιστον 1 λεμφαδένα >1cm και N2: περισσότερους από 3 λεμφαδένες ανεξαρτήτως μεγέθους. Ανεβαίνει έτσι η ολική ακρίβεια ως προς το N στο 80%¹.

Μεταστάσεις

Οι πιο συχνές θέσεις των απομακρυσμένων μεταστάσεων είναι το ήπαρ, οι πνεύμονες, τα επινεφρίδια και τα οστά. Η φλεβική αποχέτευση του πρωτοπαθούς όγκου είναι δυνατόν να καθορίσει και τη θέση των μεταστάσεων. Έτσι εξηγείται γιατί ο περιφερικός καρκίνος του ορθού είναι δυνατόν να δώσει πνευμονικές μεταστάσεις χωρίς ηπατικές, διότι η μέση και κάτω αιμορροϊδική φλέβα αποχετεύει μέσω των πυελικών φλεβών απευθείας στην κάτω κοίλη φλέβα.

Τα βλεννώδη αδενοκαρκινώματα του εντέρου (10% του συνόλου) είναι δυνατόν να δώσουν άτυπες κυστικές μεταστάσεις στο ήπαρ και στην περιτοναϊκή κοιλότητα.

Υπότροπη του όγκου

Ο συνήθης χρόνος τοπικής υποτροπής είναι τα πρώτα δύο χρόνια. Η υποτροπή απεικονίζεται σαν μια μάζα μαλακού ιστού εντός ή κοντά στο χειρουργικό πεδίο. Όταν η υποτροπή εμφανίζει εξωτοιχωματικό τμήμα η Αξονική Τομογραφία υπερέχει της κολονοσκόπησης στον προσδιορισμό της έκτασης της υποτροπής, πρέπει, όμως, να διαφοροδιαγνωστεί από τη μετεγχειρητική ίνωση. Η μετεγχειρητική ίνωση συνήθως απεικονίζεται γραμμοειδής χωρίς να σχηματίζεται μάζα μαλακού ιστού. Παρ' όλα αυτά, η διαφορική διάγνωση δεν είναι πάντα δυνατή και στηρίζεται μόνο στη μελέτη των διαδοχικών εξετάσεων.

Καρκίνος ορθού

Η προεγχειρητική σταδιοποίηση του καρκίνου του ορθού αποτελεί πρόκληση για τον απεικονιστή ιατρό, διότι με την εισαγωγή των πρόσφατων θεραπευτικών χειρισμών, όπως η προεγχειρητική ακτινοβολία-χημειοθεραπεία, η ολική μεσο-ορθική εκτομή (TME) δημιουργείται η ανάγκη ύπαρξης μιας αξιόπιστης απεικονιστικής μεθόδου που προεγχειρητικά θα προσδιορίσει τους ασθενείς, με υψηλό κίνδυνο υποτροπής, στους οποίους θα εφαρμοστεί συνδυαστική θεραπεία και θα διακρίνει με ασφάλεια τους ασθενείς με περιορισμένη νόσο οι οποίοι θα υποβληθούν σε πιο συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση. Η εκτίμηση της τοπικής έκτασης του όγκου περιλαμβάνει: τον βαθμό διήθησης του τοιχώματος (T), το βάθος διήθησης του περιοριτικού λίπους σε σχέση με τη μεσο-ορθική περιτονία (περιφερικό όριο εξαίρεσης CRM), την παρουσία επιχώριων λεμφαδένων, τη διήθηση των οργάνων της πυέλου και του πυελικού τοιχώματος. Η μεσο-ορθική περιτονία αποτελεί το χειρουργικό όριο εξαίρεσης στην ολική μεσο-ορθική εκτομή (TME). Το βάθος διήθησης του περιοριτικού λίπους και η απόσταση της διήθησης από τη μεσο-ορθική περιτονία καθορίζει το περιφερικό όριο εξαίρεσης (CRM). Ασθενείς με ευρύ CRM (απόσταση >10mm) έχουν μικρότερη πιθανότητα υποτροπής από ασθενείς

νείς με διηθημένη μεσο-ορθική περιτονία ή στενό CRM (απόσταση 2-10 mm)¹¹¹³.

Ο καρκίνος του ορθού απεικονίζεται με την Αξονική και τη Μαγνητική Τομογραφία σαν μια μάζα μαλακού ιστού η οποία προβάλλει ενδοαυλικά ή σαν μια τοπική πάχυνση του τοιχώματος. Οι δύο μέθοδοι εκτιμούν το βάθος διήθησης του τοιχώματος, την εξωτοιχωματική επέκταση και τους λεμφαδένες. Με τη Μαγνητική Τομογραφία υψηλής διακριτικής ευκρίνειας και τη χρήση των πηνίων phased-array απεικονίζεται σαφέστερα το περιοριστικό λίπος και η μεσο-ορθική περιτονία και δύναται να προσδιοριστεί το

CRM. Η ολική ακρίβεια της Μαγνητικής Τομογραφίας ως προς T στον καρκίνο του ορθού είναι 83%. Η ολική ακρίβεια της μεθόδου ως προς τον καθορισμό του CRM είναι >97%¹⁵.

Συγκριτικές μελέτες δείχνουν ότι η Μαγνητική Τομογραφία υπερέχει της συμβατικής Αξονικής Τομογραφίας στην εκτίμηση του T και στην ανάδειξη της διήθησης των οργάνων της πυέλου^{12,14}. Εντούτοις, με την εφαρμογή των πολυτομικών τομογράφων φαίνεται ότι τα αποτελέσματα βελτιώνονται, ενώ ταυτόχρονα, η Αξονική Τομογραφία σε μια εξέταση μελετά την τοπική και την απομακρυσμένη νόσο.

Summary

Recent Imaging Modalities in Diagnosis and Staging of Colorectal Cancer

A. Fakou, P. Kazakidis

Dept of Computed Tomography, General Hospital of Piraeus

Colorectal cancer is a common malignancy that results in significant morbidity and mortality. Abdominal computed tomography (CT) and CT colonography is valuable in detection the tumor and it also demonstrates regional extension of the tumor, as well as adenopathy and distal metastases. Complications of primary colonic malignancies, such obstruction and perforation can be readily visualized with CT. MRI is also valuable in detection of distal metastases of colorectal cancer. MRI is superior to CT in staging the local extent of primary rectal cancer.

Key words

CT, MRI, CT colonography, colorectal cancer, rectal cancer.

Corresponding Author

Anastasia Fakou

Dept of Computed Tomography

General Hospital of Piraeus, Greece.

Tel.: 213 20 77170-171

E-mail: kazkou a mail.gr

Βιβλιογραφία

- Horton MK et al. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000; 20:419-430.
- Filippone A et al. Preoperative T and N staging of colorectal cancer: accuracy of contrast-enhanced multi-detector row CT colonography - initial experience. *Radiology* 2004; 231:83-90
- Silva CA et al. CT Colonography with intravenous contrast material: varied appearances of colorectal carcinoma. *Radiographics* 2005;25:1321-1334.
- CS NG et al. Histopathological correlates of abnormal pericolic fat on CT in the assessment of colorectal carcinoma. *The British Journal of Radiology* 2002; 75:31-37.
- Wittenberg J et al. Algorithmic approach to CT diagnosis of the abnormal bowel wall. *Radiographics* 2002; 22:1093-1107.
- Burton S et al. Accuracy of CT prediction of poor prognostic features in colonic cancer. *The British Journal of Radiology* 2008; 81:10-19.
- Macari M et al. CT of bowel wall thickening: significance and pitfalls of interpretation. *Am J Roentgenol* 2001; 176:1105-1116.
- Chintapalli NK et al. Diverticulitis versus colon cancer: differentiation with helical CT findings. *Radiology* 1999; 210:429-435.
- Hermanec P. Dysplasia-carcinoma sequence, types of adenomas and early colorectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13:141-143.
- Megibow AJ et al. Bowel obstruction: evaluation with CT. *Radiology* 1991; 180: 313-318.
- Silva AC et al. Evaluation of benign and malignant rectal lesions with CT colonography and endoscopic correlation. *Radiographics* 2006; 26:1085-1099.
- Beets-Tan RGH et al. Rectal cancer: review with emphasis on MRI imaging. *Radiology* 2004; 232:335-346.
- Iafrate F et al. Preoperative staging of rectal cancer with MR imaging: correlation with surgical and histopathologic findings. *Radiographics* 2006;26:701-714.
- Bipat S et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT and MRI-A meta-analysis. *Radiology* 2004; 232:773-783.
- Beets-Tan et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumor-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet* 2001;357:497-504.
- Bissett IP et al. Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001;44:259-265.
- Veit-Ftaibach P et al. Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole body PET/CT colonography. *JAMA* 2006;296(21): 2590-2600.

Εξελίξεις στη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ογκολογία Πεπτικού 3,121-122, 2008

Εξελίξεις στην Ενδοσκοπική Διάγνωση του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου

Αντώνης Κογεβίνας

Κέρκυρα

Η κολοноσκόπηση αποσκοπεί στο να εντοπιστούν επιφανειακές προκαρκινικές βλάβες ή καρκίνοι σε πρώιμη φάση. Οι εξελίξεις που έγιναν τον τελευταίο καιρό στην ενδοσκόπηση του παχέος εντέρου αφορούν σε τέσσερις τομείς, στην:

1. Τεχνολογική εξέλιξη ενδοσκοπίων και μεθόδων που σχετίζονται με αυτά.
2. Κατανόηση της σημασίας και της φυσικής ιστορίας των βλαβών που παρατηρούμε.
3. Ενιαία ενδοσκοπική ταξινόμηση των βλαβών σε όλο τον κόσμο.
4. Μέτρηση της ευαισθησίας της κολοноσκόπησης στην ανίχνευση καρκινικών και προκαρκινικών βλαβών.

Αξιοπιστία και τεχνικές κολοноσκόπησης

Επανελημμένες αναφορές διαπιστώνουν ότι η κολοноσκόπηση δεν ανιχνεύει το 25% όλων των πολυπόδων και το 6% των πολυπόδων που είναι μεγαλύτεροι από 1cm¹.

Αυτό προκάλεσε γόνιμη συζήτηση τόσο για την τεχνική που μεταχειριζόμαστε όσο και για τα όργανα. Αποδείχτηκε ότι η απόσυρση του οργάνου σε χρόνο μικρότερο από 6 λεπτά είναι αιτία για απώλεια βλαβών, όπως επίσης η ατελής προετοιμασία και η μη ολοκλήρωση της εξέτασης μέχρι το τυφλό.

Υπάρχουν μελέτες που συστήνουν την έγχυση νερού κατά τη διάρκεια της εξέτασης στα σημεία έντονης τριβής του ενδοσκοπίου (π.χ. στο σιγμοειδές) προκειμένου να διολισθήσει ευκολότερα. Αυτό οδηγεί σε πιο γρήγορη και συχνότερη ολοκλήρωση της εξέτασης μέχρι το τυφλό².

Προκειμένου να είναι πιο καλά ανεκτή η εξέταση υπήρξαν εξελίξεις και στην καταστολή κατά την ενδοσκόπηση. Η χρήση προποφύλης, που υποστηρίζεται από αρκετούς, βοηθάει στην καλύτερη ανοχή της εξέτασης. Το θέμα αυτό παραμένει υπό συζήτηση γιατί απαιτεί παρουσία αναισθησιολόγου ή εξειδικευμένου προσωπικού. Πολλοί αισθάνονται ότι δεν υπάρχει ανάγκη για ένα φάρμακο που μπορεί να προκαλέσει γενική αναισθησία. Η παρουσία αναισθησιολόγου, εξάλλου, αυξάνει το κόστος της εξέτασης. Ο αντίλογος είναι ότι με την κατάλληλη εκπαίδευση η εξέταση γίνεται με ασφάλεια και εντελώς ανώδυνα.

Εξελίξεις ενδοσκοπίων

Ενδοσκόπια υψηλής ευκρίνειας

Και οι τρεις εταιρείες Olympus, Pentax και Fujinon παρουσίασαν νέα ενδοσκόπια υψηλής ευκρίνειας με τα οποία μπορεί κανείς να παρατηρήσει καλύτερα ανωμαλίες του βλεννογόνου.

Τα ενδοσκόπια αυτά, όμως, δεν αυξάνουν τον αριθμό των ανιχνευόμενων πολυπόδων. Αυτό έχει να κάνει με το πόσο προσεκτικός είναι ο ενδοσκόπος.

Επιτρέπουν, όμως, καλύτερη ανάλυση της έκτασης της βλάβης, καθώς και τον συνδυασμό με άλλες τεχνολογίες, όπως το NBI, το i-scan και το FICE που βοηθούν σε θεραπευτικές αποφάσεις.

Χρωμοενδοσκόπηση

Η χρώση του βλεννογόνου με Indigo Carmine 0,2-0,4% δημιουργεί μια ανάγλυφη εικόνα και βοηθάει σημαντικά στην ανίχνευση περισσότερων επίπεδων πολυπόδων. Είναι απλή και φτηνή.

NBI (Olympus)

Με σκοπό τη μελέτη της αιμάτωσης του βλεννογόνου χρησιμοποιείται κυανός φωτισμός και πράσινος αντί του συνήθους λευκού φωτισμού. Ο κυανός φωτισμός δεν εισέρχεται πέραν του χορίου. Αυτό διαχωρίζει τα αγγεία του βλεννογόνου από την εντονότερη αιμάτωση του υποβλεννογόνου, η οποία δεν επιπροβάλλεται.

Η αρχή πάνω στην οποία στηρίζεται είναι ότι η συχνότητα του κυανού φωτός που φωτίζει τον βλεννογόνο απορροφάται από την αιμοσφαιρίνη. Όσο πιο μεγάλη είναι η αιμάτωση, τόσο μεγαλύτερη ποσότητα αιμοσφαιρίνης υπάρχει, οπότε τόσο μεγαλύτερη θα είναι η απορρόφηση και τόσο πιο σκούρα θα φαίνεται η βλάβη. Η αιμάτωση αυξάνει ανάλογα με τη δυσπλασία.

Οι υπερπλαστικοί πολύποδες που δεν έχουν δυσπλασία και δεν έχουν έντονη αιμάτωση φαίνονται ανοιχτόχρωμοι, ενώ οι αδενωμάτωδεις φαίνονται σκουρόχρωμοι. Διευκρινίζεται ότι το NBI δεν αυξάνει την ανίχνευση του αριθμού των πολυπόδων.

i-scan (Pentax) και FICE (Fujinon)

Με ανάλογες τεχνικές περιορισμού του φάσματος των χρωμά-

των αποσκοπούν στο να διαχωρίσουν αδενωματώδεις από υπερπλαστικούς πολύποδες.

Confocal Microscopy (Pentax)

Πρόκειται για μέθοδο, που σε συνδυασμό με χρωμοενδοσκόπηση κατά τη διάρκεια της ενδοσκόπησης, επιτυγχάνει μεγέθυνση κατά 1000mm του βλεννογόνου και της αγγείωσης. Ουσιαστικά, επιτυγχάνει παρατήρηση σε μεγεθύνσεις μικροσκοπίου. Η μέθοδος είναι χρήσιμη στη διάγνωση νεοπλασιών στο έντερο, αλλά δαπανηρή.

Ενδοσκόπια με γωνία οράσεως 170° (Olympus)

Τα ενδοσκόπια αυτά, που έχουν μια γωνία 30" μεγαλύτερη από τα συνήθη ενδοσκόπια (140") φιλοδοξούν να βοηθήσουν στην ανίχνευση περισσότερων πολυπόδων, ιδιαίτερα πίσω από πτυχές.

Ομως αυτό δεν επιβεβαιώθηκε από πρόσφατες συγκριτικές μελέτες¹. Φαίνεται, όμως, ότι κάνουν τη δουλειά του ενδοσκόπου ευκολότερη.

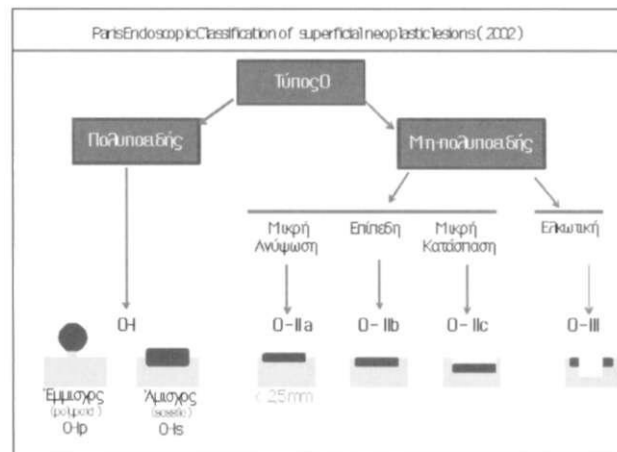
Φθορισμός (Fluorescence)

Οι φυσιολογικοί ιστοί έχουν διαφορετικό ενδογενή φθορισμό (autofluorescence) από ό,τι οι δυσπλαστικοί, πράγμα που θεωρήθηκε ότι θα επέτρεπε την ανίχνευση τους. Ομως, η φλεγμονή φθορίζει τόσο έντονα όσο και η δυσπλασία, οπότε η διαφοροδιάγνωση δυσχεραίνεται. Υπάρχουν δεδομένα από ενίσχυση της διαφοράς με χρήση ΕΦ φθορίζουσών ουσιών (π.χ. φλουορεσκεΐνη) που βοηθούν στη διαφορική διάγνωση. Η τεχνική αυτή βρίσκεται ακόμη σε πειραματικό επίπεδο.

Φασματοσκοπία (Spectroscopy)

Πρόκειται για μία νέα, πολύ ενδιαφέρουσα μέθοδο, που στοχεύει στο να εντοπίσει μια περιοχή ιπην οποία κρύβεται κάποια δυσπλαστική βλάβη. Στο τελευταίο τεύχος του Gastroenterology παρουσιάζεται μελέτη σε 222 άτομα.

Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί ότι η μικροαιμάτωση αλλάζει γύρω από μία δυσπλαστική βλάβη. Είναι γνωστό ότι αυξημένη δυσπλασία συνεπάγεται και αυξημένη αιμάτωση. Μεταχειριζόμενοι ένα μικρό φασματοσκοπικό καθετήρα, κατά τη διάρκεια της κολονοσκόπησης, ο ενδοσκόπος ειδοποιείται ότι στη γύρω περιοχή πρέπει να βρίσκεται κάποιος πολύποδας ή κάποια νεοπλασματική βλάβη. Η απόσταση από την οποία μπορεί να παρατηρηθεί αλλαγή του σήματος μπορεί να ξεκινά ακόμη και από 30cm πιο μακριά⁴!



Ενδοσκοπική ταξινόμηση επιφανειακών νεοπλασιών των Παρισίων.

Οδοντωτοί και επίπεδοι πολύποδες

Η διαπίστωση ότι οι οδοντωτοί πολύποδες μπορεί να κρύβουν δυσπλασία και ότι είναι συχνά επίπεδοι και δύσκολα ορατοί προκάλεσε έντονες συζητήσεις και είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν οι ενδοσκόποι στη Δύση πολύ πιο προσεκτικοί.

Οι Ιάπωνες ανέφεραν πολύ συχνότερα ύπαρξη επίπεδων πολυπόδων, πράγμα τελικά που αποδόθηκε σε δύο παράγοντες:

1. Ήταν ευαισθητοποιημένοι στην ύπαρξη τους και άρα πιο προσεκτικοί.
2. Είχαν διαφορετική ορολογία: ονόμαζαν επίπεδους πολύποδες βλάβες που στη Δύση ονόμαζαν άμισχους πολύποδες.

Έτσι προέκυψε η συναινετική σύνοδος των Παρισίων το 2002 για την κοινή ονομασία, που ήταν μία απαραίτητη εξέλιξη για να μπορεί να μεταφε'ρεται γνώση από την Ανατολή στη Δύση και αντίστροφα.

Βιβλιογραφία

1. Rex DK et al. *Gastroenterology* 1997; 112.
2. Bressler B et al. *Gastroenterology* 2004; 127.
3. Van Rijn JC et al. *Am J Gastroenterol* 2006.
4. Leung CW et al. *Gastrointest Endosc* 2008.
5. Pellise M et al. *Gastroenterology* 2008; 135.
6. Roy HK et al. *Gastroenterology* 2008; 135.

Εξελίξεις στη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ογκολογία Πεπτικού 3,123-126, 2008

Ανοσοϊστοχημικοί Προγνωστικοί Παράγοντες

Σάββας Παπαδόπουλος

Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθήνας «ΥΓΕΙΑ»

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, όπως η πλειοψηφία των καρκίνων, παρουσιάζει σημαντική ετερογένεια σε ό,τι αφορά στη βιολογική του συμπεριφορά. Πανομοιάζουν μορφολογικά καρκινώματα συμπεριφέρονται διαφορετικά σε διαφορετικούς ασθενείς. Πρέπει, λοιπόν, να ερευνήσουμε και να καταγράψουμε όλους εκείνους τους παράγοντες που θα βοηθήσουν στη στρωματοποίηση των ασθενών και στη δημιουργία διάφορων υπο-ομάδων. Οι παράγοντες που καθορίζουν τη βιολογική συμπεριφορά της νόσου, εκφράζοντας στατιστικά τις πιθανότητες της υποτροπής και της επιβίωσης του ασθενούς, ονομάζονται προγνωστικοί παράγοντες¹. Αντίθετα, οι προβλεπτικοί παράγοντες εκφράζουν τις πιθανότητες ανταπόκρισης σε συγκεκριμένους φαρμακευτικούς θεραπευτικούς χειρισμούς.

Η ανίχνευση των προβλεπτικών και προγνωστικών παραγόντων γίνεται στο χειρουργικό παρασκεύασμα και ανάλογα με τις μεθόδους ανίχνευσης τους που χρησιμοποιούνται, καθορίζονται ως ιστολογικοί, ανοσοϊστοχημικοί ή μοριακοί.

Οι παράγοντες πρόγνωσης και πρόβλεψης διακρίνονται σε τέσσερις κατηγορίες:

Οι παράγοντες της I κατηγορίας έχουν αποδεδειγμένη προγνωστική ή προβλεπτική αξία και χρησιμοποιούνται για τη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών.

Η κατηγορία II χωρίζεται στη ΠΑ, που περιλαμβάνει πολλά υποσχόμενους αξιολογημένους σε κλινικές μελέτες παράγοντες, οι οποίοι πρέπει να συμπεριλαμβάνονται στην έκθεση παθολογοανατομικής εξέτασης, και στην ΠΙΒ που περιλαμβάνει καλά μελετημένους με προοπτική παράγοντες, οι οποίοι δεν πληρούν όλα τα κριτήρια ώστε να ενταχθούν στην I ή ΙΙΑ κατηγορία. Στις κατηγορίες III και IV εντάσσονται εκείνοι οι παράγοντες που δεν έχουν ακόμη μελετηθεί επαρκώς.

Κλασικοί ιστολογικοί παράγοντες

Οι κλασικοί ιστολογικοί παράγοντες που εντάσσονται στην I κατηγορία είναι αυτοί του συστήματος TNM. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών με καρκίνωμα παχέος εντέρου είναι στενά συνδεδεμένη με το στάδιο TNM, το οποίο καθορίζεται από το T και το N. Το T αφορά στο μέγεθος-έκταση του όγκου και ορίζεται ως pTis, pTie, pT_{1m}, pT₁, pT₂, pT₃, pT₄. Για τον σωστό καθορισμό του T πρέπει

τα όρια του χειρουργικού παρασκευάσματος να σημαίνονται με ειδική μελάνη, ο χρόνος μονιμοποίησης να μην είναι μεγαλύτερος των 72h και ως υλικό μονιμοποίησης να χρησιμοποιείται η ουδέτερη (buffer φορμόλη), να λαμβάνονται δε 3 με 5 τομές από τον όγκο.

Η διήθηση των λεμφαδένων από καρκίνωμα ανιχνεύεται μορφολογικά με τη συνήθη κλασική μέθοδο χρώσης ιστολογικών τομών αιματοξυλίνης-ηωσίνης. Εστία όγκου μεγαλύτερης διαμέτρου <2mm χαρακτηρίζεται ως μικρομετάσταση και κατηγοροποιείται ως pN1, όπως και η μεταστατική διήθηση ενός έως τριών λεμφαδένων καταγράφεται ως pN1. Εάν οι διηθημένοι λεμφαδένες είναι άνω των τεσσάρων τότε θεωρείται ως pN2.

Πολλές μελέτες έχουν πλέον αναγνωρίσει τη διήθηση φλεβών και λεμφαγγείων ως ανεξάρτητο επιβαρυντικό παράγοντα σε πολυπαραγοντικές μελέτες και θα πρέπει να σημειώνεται μαζί με το T και V ή L ανάλογα με την ύπαρξη ή όχι φλεβικών ή λεμφαγγειακών νεοπλασματικών εμβόλων.

Η πλήρης εκτομή του όγκου εξαρτάται, σε μεγάλο ποσοστό, από τα πλάγια (radial) χειρουργικά όρια. Ως R0 σημειώνεται η πλήρης εξαίρεση του όγκου με ελεύθερα όλα τα χειρουργικά όρια, ως R1 η ύπαρξη μικροσκοπικής διήθησης χειρουργικών ορίων από το νεόπλασμα και ως R2 η εμφανής μακροσκοπική υπολειμματική νόσος.

Ενας από τους ανεξάρτητους προγνωστικούς παράγοντες είναι ο ιστολογικός τύπος του καρκινώματος. Το μικροκυτταρικό καρκίνωμα, το καρκίνωμα με κύτταρα δίκην σφραγιστήρος δακτυλίου και το αδιαφοροποίητο καρκίνωμα έχουν δυσμενέστερη πρόγνωση.

Ο ιστολογικός βαθμός κακοήθειας εντάσσεται στην κατηγορία ΠΑ, καθορίζεται με μορφολογικά κριτήρια σε τομές αιματοξυλίνης-ηωσίνης και διακρίνεται σε χαμηλό (G1-G2) και υψηλό (G3-G4) με βάση τον αριθμό των αδενικών (σωληναριακών) σχηματισμών.

Καρκινώματα με ποσοστό αδενικών σχηματισμών >50% θεωρούνται χαμηλού βαθμού κακοήθειας ή υψηλής διαφοροποίησης, και καρκινώματα με ποσοστό <50% θεωρούνται υψηλού βαθμού κακοήθειας ή χαμηλής διαφοροποίησης.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν την πρόγνωση στα καρκινώματα του παχέος εντέρου είναι η μορφολογία του ορίου του όγκου και η ύπαρξη ή όχι «εκβλαστήσεων» (budding) στο διηθητικό όριο του όγκου. Το πρώτο στοιχείο έχει περιγραφεί από τον Jass -ορίζεται ως απολητικό ή διηθητικό και φαίνεται ότι είναι

ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας.

Ως «εκβλάστηση» (budding) ορίζεται η μετάπτωση από αδενικούς σχηματισμούς σε λιγότερα από πέντε μεμονωμένα κύτταρα ή σε μικρές αθροίσεις περισσότερων των τεσσάρων κυττάρων στο διηθητικό όριο του καρκινώματος.

Η αναγνώριση του γίνεται σε πλακίδια χρωσμε'να με αιματοξυλίνη-ηωσίνη και σε μεγάλη μεγέθυνση (οπΧ40), σε αντίθεση με το πρότυπο διηθητικής επέκτασης του όγκου που αναγνωρίζεται σε χαμηλή μεγέθυνση (οπΧ4).

Θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας και συνδυάζεται με υψηλό κίνδυνο τοπικής επέκτασης, λεμφαδενικών μεταστάσεων και χαμηλή επιβίωση. Σημαντικό στοιχείο, όπως περιγράφει ο Prall, είναι ότι οι «εκβλαστήσεις» σχετίζονται με την ύπαρξη μετάλλαξης του γονιδίου Kras. Η απουσία «εκβλαστήσεων» σχετίζεται με την παρουσία λεμφοκυττάρων μέσα και γύρω από τον όγκο.

Η ύπαρξη λεμφοκυττάρων εντός του όγκου TILS σχετίζεται με την ολική και ελεύθερη νόσου επιβίωση. Αυξημένος αριθμός λεμφοκυττάρων παρατηρείται στα καρκινώματα πρώιμου σταδίου.

Ανοσοϊστοχημεία και κλασικοί ιστολογικοί προγνωστικοί παράγοντες

Με την ανοσοϊστοχημεία είναι δυνατόν να βελτιώσουμε, σε σημαντικό βαθμό, την ακρίβεια των κλασικών προγνωστικών παραγόντων αλλά και να αναδείξουμε εκείνα τα στοιχεία που μορφολογικά είναι δυσδιάκριτα ή απροσδιόριστα.

Κατά πρώτον, με αντισώματα έναντι κυπαροκερατινών, έναντι του επιθηλιακού μεμβρανικού αντιγόνου (EMA) και καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) είναι δυνατόν να αναγνωρίσουμε ή να ταυτοποιήσουμε μεμονωμένα κύτταρα ή μικρές αθροίσεις ελάχιστων κυττάρων στο εγχειρητικό όριο του εντέρου ή σε λεμφαδένες ή στις «εκβλαστήσεις» του όγκου σε περιοχές όπου η φλεγμονώδης λεμφοκυτταρική αντίδραση του υποστρώματος εμποδίζει τη μορφολογική ανάδειξη.

Η ανοσοϊστοχημεία, όπως και άλλες μοριακές τεχνικές, είναι δυνατόν να διευκολύνουν την ανάδειξη μικρομεταστάσεων, δεν είναι, όμως, ακόμη αποδεκτές ως κατηγορία I ή ΠΑ. Στο άμεσο μέλλον, με αξιολογημένη εφαρμογή των ανοσοϊστοχημικών μεθόδων, αυτό θα γίνει.

Ενας άλλος τομέας που η ανοσοϊστοχημεία βοηθά την ανάδειξη κλασικών ιστολογικοί παραγόντων είναι στην ύπαρξη νεοπλασματικο'ν εμβόλων σε αγγεία.

Με τη χρήση των αντισωμάτων CD31, CD34 και D2-40 μπορούμε με ασφάλεια να διερευνήσουμε εάν οι χώροι που περιέχουν τα καρκινωματώδη κύτταρα επενδύονται ή όχι από ενδοθήλιο.

Δεν υπάρχουν, όμως, αποδεκτές σταθερές ή οδηγίες για την αξιολόγηση της διήθησης ή όχι των αγγείων μέχρι σήμερα.

Ανοσοϊστοχημεία και μοριακοί παράγοντες MSI, LOH 18q

MSI ορίζεται κάθε αλλαγή της αλληλουχίας του $\bar{u}$ NA του όγκου οφειλόμενη σε εισδοχή ή αποκλεισμό επαναλαμβανόμενων νουκλε-

οτιδίων στους πέντε μικροδορυφόρους που χρησιμοποιούνται ως αναφορά Γ3AT25, BAT26, D55346, D25123 και D175250.

Εάν δύο ή περισσότεροι από τους παραπάνω δείκτες έχουν MSI, τότε το καρκίνωμα θεωρείται MSI-H (υψηλής συχνότητας), ενώ εάν μόνο ένας, τότε θεωρείται MSI-L (χαμηλής συχνότητας).

Καρκινώματα με MSI-H είναι χαρακτηριστικά του HNPCC. Το 15-20% των σποραδικών καρκινωμάτων του παχέος εντέρου παρουσιάζει MSI-H. Οπως υπάρχουν ανοσοφαινοτυπικά χαρακτηριστικά που ανιχνεύονται ανοσοϊστοχημικά και συνδράμουν στην καλύτερη αξιολόγηση μορφολογικών ευρημάτων, έτσι υπάρχουν και μορφολογικά χαρακτηριστικά που απαντώνται συχνότερα σε ασθενείς με συγκεκριμένη μοριακή ταυτότητα. Αδενοκαρκινώματα με MSI του DNA είναι συνήθως βλεννοίδη με πυκνές λεμφοκυτταρικές διηθήσεις και αφορούν στο δεξιό κόλον. Καρκινώματα με MSI φαίνεται να είναι ανθεκτικά στη θεραπεία με 5-FU σε αντίθεση με τα MSS που έχουν σημαντική οιφέλεια από το 5-FU στην επιβίωση.

Τα MLH1 και MSH2 αντισώματα έχουν υψηλή ειδικότητα 95-100% και ευαισθησία 70-80%. Η ανοσοϊστοχημική εξέταση των MLH1, MSH2 είναι ευαίσθητη, γρήγορη και οικονομική μέθοδος για τη στριματοποίηση ασθενών στους οποίους χρειάζεται να γίνει μοριακή διερεύνηση ύπαρξης ή μη μικροδορυφορικής αστάθειας (MSI). Η απώλεια έκφρασης, ιδιαίτερα του MLH1 στους MSI-H καρκίνωμα, οφείλεται κυρίως στην υπερμεθυλίωση του DNA. Επειδή, όμως, υπάρχουν ελάχιστες περιπτώσεις πιθανόν ψευδών αρνητικών προστέθηκε και η εξέταση του MSH6, η απώλεια του οποίου είναι υπεύθυνη σε σπάνιες περιπτώσεις HNPCC συνδρόμου.

Χρωμοσωμική απώλεια του 18q έχει παρατηρηθεί σε ποσοστό μεγαλύτερο του 70% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου. Το γονίδιο DCC (deleted in colon cancer) εδράζεται στο χρομόσωμα 18 και κωδικοποιεί μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη η οποία ανιχνεύεται ανοσοϊστοχημικά με τα κατάλληλα αντισώματα. Απώλεια έκφρασης αυτής της πρωτεΐνης σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση σε ασθενείς σταδίου II ή III.

Ανοσοϊστοχημεία και πρωτεϊνικά μόρια

Οι ανοσοϊστοχημικοί προγνωστικοί παράγοντες είναι τα ειδικά μόρια, εκείνες οι πρωτεΐνες που εμπλέκονται στη διαδικασία προόδου της νόσου και του μεταστατικού της δυναμικού και ανιχνεύονται με τη βοήθεια σημασμένων με χρωμογόνα αντισωμάτων χρησιμοποιώντας την τεχνική της ανοσοϊστοχημείας.

Επειδή η ανοσοϊστοχημική μέθοδος ανίχνευσης προγνωστικών παραγόντων διενεργείται τεχνικά, ερμηνεύεται και καταγράφεται με διαφορετικούς τρόπους και μεθόδους, ενώ πρέπει να υπάρχουν κατευθύνσεις και οδηγίες τήρησης συγκεκριμένων κανόνων, όπως καταγραφή του τύπου και της μεθόδου μονιμοποίησης των ιστών και του τρόπου αντιγονικής αποκάλυψης, καθώς και η χρησιμοποίηση ή μη θετικών και αρνητικών μαρτύρων για κάθε αντίσωμα. Η ετερογένεια των πρωτοκόλλων χρήσεων και

της καταγραφής των αναλυτικών διαδικασιών έχει σήμερα ξεπεραστεί σε μεγάλο βαθμό με τη χρησιμοποίηση συγκεκριμένων αυτοματοποιημένων συστημάτων ανοσοϊστοχημείας που διατηρούν σταθερές και αναπαραγώγιμες συνθήκες για διαφορετικές δοκιμασίες σε διαφορετικές χρονικές στιγμές.

Παράλληλα, πρέπει να καθοριστούν σαφείς οδηγίες ερμηνείας και καταγραφής των ευρημάτων ανοσοϊστοχημικής εξέτασης για κάθε συγκεκριμένο αντίσωμα που χρησιμοποιείται για πρωτονοσικούς ή προβλεπτικούς σκοπούς.

Οι ανοσοϊστοχημικοί προγνωστικοί και προβλεπτικοί δείκτες αφορούν σε πρωτεΐνες που εμπλέκονται σε διαφορετικές οδούς κυτταρικής σηματοδότησης και είμαστε μάρτυρες μιας μεγάλης προσπάθειας ώστε να μελετηθούν σε βάθος και να καταστούν καθημερινό διαγνωστικό εργαλείο. Οι μελέτες που γίνονται αφορούν σε μόρια, όπως η β -catenin, η E-cadherin, το TGF β , η RKIP, οι δείκτες κυτταρικού κύκλου, όπως οι p21, p27, p53, οι δείκτες απόπτωσης bcl-2 και Bax και ο δείκτης πολλαπλασιασμού Ki67.

p53

Το γονίδιο p53 εδράζεται στον βραχύ βραχίονα του χρωμοσώματος 17 και η απώλεια της δράσης του συνδυάζεται με απώλεια ογκοκατασταλτικού δραστηριότητας, όπως διακοπή του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, διαφοροποίηση, διόρθωση του DNA και προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος.

Σε ό,τι αφορά στις μεταλλάξεις του γονιδίου έχει ανιχνευτεί πλειάδα ενεργών και ανενεργών μεταλλάξεων, με μεγάλη ετερογένεια κατανομής στο 50% των καρκινωμάτων του παχέος εντέρου με υπεροχή των ανενεργών.

Η ευρωπαϊκή ομάδα καρκινικών δεικτών (EGTM) και η Αμερικανική Εταιρεία Κλινικής Ογκολογίας είναι αντίθετες στη χρησιμοποίηση της ανάλυσης μεταλλάξεων του p53, τόσο για πληθυσμιακό έλεγχο όσο και για σταδιοποίηση, παρακολούθηση των ασθενών με καρκίνωμα παχέος εντέρου.

Η ανοσοϊστοχημική διερεύνηση της πυρηνικής έκφρασης της πρωτεΐνης p53 είναι ομοίως αμφίβολης χρησιμότητας και πρωτονοσικής αξίας.

Ασθενείς με θετικούς p53 όγκους έχουν προχωρήσει στάδιο, μεγαλύτερο ποσοστό θετικό/ν λεμφαδένων και ηπατικές μεταστάσεις με αντικρουόμενα αποτελέσματα σε διαφορετικές μελέτες. Οι διαφορές που παρατηρούνται, οφείλονται στη διαφορετική με-

θοδολογία ανοσοϊστοχημικής τεχνικής, στα διαφορετικά αντισώματα και στη διαφορετική ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

TS

Στη διαδικασία σύνθεσης του DNA, σημαντικό βήμα αποτελεί η μετατροπή του dUMP σε dTMP. Αυτό επιτυγχάνεται με την TS (θυμιλιδωμένη συνθετάση) η έκφραση της οποίας σχετίζεται με την απάντηση στη θεραπεία με βάση το 5-FU.

Ειδικότερα, η υπερέκφραση της TS συνδυάζεται με αντίσταση στη θεραπεία και με δυσμενή πρόγνωση. Θεωρείται σημαντικός προγνωστικός παράγοντας για ελεύθερη νόσου και συνολική επιβίωση ανεξάρτητα από το TNM στάδιο και άλλους ιστολογικούς παράγοντες.

VEGF

Ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων είναι ισχυρός προαγγειογενετικός παράγοντας, ο οποίος ρυθμίζει, εκτός των άλλων, τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων και τη διαπερατότητα των αγγείων.

Η ανοσοϊστοχημική ανίχνευση της έκφρασης του στα καρκινώματα του παχέος εντέρου συνδυάζεται με μεγαλύτερη επιθετικότητα του καρκινώματος, χαμηλό μικρό χρόνο συνολικής και ελεύθερης νόσου επιβίωση, υψηλό μεταστατικό δυναμικό και χαμηλή πτωχή ανταπόκριση στην προεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

EGFR

Ο υποδοχέας αυτός της τυροσινικής κινάσης μελετάται ανοσοϊστοχημικά σε ό,τι αφορά στην έκφραση του στην κυψελική μεμβράνη, με τη μέθοδο FISH για την ανίχνευση ενισχυμένου γονιδιακού σήματος και με PCR για την ανίχνευση μεταλλάξεων.

Καρκινώματα παχέος εντέρου που υπερεκφράζουν το EGFR έχουν συνήθως δυσμενή πρόγνωση. Δεν έχει, όμως, αποδειχτεί συσχέτιση κλινικής ανταπόκρισης σε θεραπείες (cetumimab, panitumumab, gefitinib) και υπερέκφρασης του EGFR. Πιθανόν αυτό να οφείλεται σε τεχνικούς λόγους ανίχνευσης που ξεκινούν από την αρχική μονιμοποίηση των ιστών έως το είδος, την ποιότητα και την ειδικότητα και ευαισθησία του αντισώματος.

Αντίθετα, υπάρχουν μελέτες όπου παρατηρείται συσχέτιση ανταπόκρισης στις παραπάνω θεραπείες και ενίσχυσης ή μη του γονιδιακού σήματος με τη μέθοδο FISH.

Βιβλιογραφία

1. Fielding LP. Prognostic Factor Development - An important caution from a small study. *Cancer* 1997; 80(8): 1363-1365.
2. Lynch HT, Lynch PM. Molecular screening for the lynch syndrome - Better than family history? *N Engl J Med* 2005; 352:218.
3. Corsi DC, Ciaparrone M, Zannoni G, Mancini M et al. Predictive value of thymidylate synthase expression in resected metastases of colorectal cancer.

- European Journal of Cancer 2002; 38:527-534,
4. Balaton J, Battifora H, Seidal T. Interpretation and quantification of immunostains. *The American Journal of Surgical Pathology* 2005; 29(9): 1204-1207.
5. Moroni M, Verronese S, Benvenuti SS et al. Gene copy number for epidermal growth factor receptor (EGFR) and clinical response to anti-EGFR treatment in colorectal cancer: a cohort study, <http://oncology.thelancet.com> Vol 6 May 2005.

6. Rigau V, Sebbagh N, Olschwang S, Paraf F et al. Microsatellite instability in colorectal carcinoma - The comparison of immunohistochemistry and molecular biology suggests a role for hMLH6 immunostaining. *Arch Pathol Lab Merf* 2003; 127:694-700.
7. Aschele C, Debernardis D, Lonardi S et al. Deleted in colon cancer protein expression in colorectal cancer metastases: a major predictor of survival in patients with unresectable metastatic disease receiving palliative fluorouracil-based chemotherapy. By American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2004; 22:3758-3765.
8. Zlobec I, Lugli A. Prognostic and predictive factors in colorectal cancer. *Journal of Clinical Pathology* 2008; 61:561-569.
9. Sobin L, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumours. New York: Wiley-Liss 2002.
10. AJCC. Cancer staging manual. 6th and New York. Springer 2002.
11. Jass JR. Molecular heterogeneity of colorectal cancer: implications for cancer control. *Surg Oncol* 2007; 16(1): S7-9.
12. Compton C, Fenoglio-Preiser CM, Pettigrew N et al. American joint committee on cancer prognostic factors consensus.
13. Compton CC, Fielding LP, Burgart LJ et al. Prognostic factors in colorectal cancer - College of American pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979-94.
14. Prall F, Ostwald C. High-degree tumor budding and podia-formation in sporadic colorectal carcinomas with Kras gene mutations. *Hum Pathol* 2007;38: 1696-702.
15. Jass JR, Do KA, Simms LA et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998; 42:673-9.
16. Malesci A, Laghi L, Bianchi P et al. Morphology of sporadic colorectal cancer with DNA replication errors. *Gut* 1998; 42:673-9.
17. Malesci A, Laghi L, Bianchi P et al. Reduced likelihood of metastases in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:3831-9.
18. Duffy MJ, Dalen A, Haglund C et al. Tumour markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines for clinical use. *Eur J Cancer* 43:1348-60.
19. Lin LC, Lee HH, Hwang WS et al. p53 and p27 as predictors of clinical outcome for rectal-cancer patients receiving neoadjuvant therapy. *Surg Oncol* 2006;15:211-6.
20. Mitomi H, Mori A, Kanazawa H et al. Venous invasion and down-regulation of p21 (WARI/CIP1) are associated with metastasis in colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 1421-6.
21. Chang HJ, Jung KH, Kim DY et al. Bax, a predictive marker for therapeutic response to preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal carcinoma. *Hum Pathol* 2005;36:364-71.
22. Doger FK, Meteoglu I, Tuncyurek P et al. Does the EGFR and VEGF expression predict the prognosis in colon cancer. *Eur Sing Res* 2006; 38:540-4.
23. Atkins D, Reiffen KA, Tegtmeier CL et al. Immunohistochemical detection of EGFR in paraffin-embedded tumor tissues: variation in staining intensity due to choice of fixative and storage time of tissue sections. *J Histochem Cytochem* 2004; 52:893-901.
24. Knosel T, Emde V, Schluns K et al. Cytokeratin profiles identify diagnostic signatures in colorectal cancer using multiplex analysis of tissue microarrays. *Cell Oncol* 2006; 28:167-75.
25. Prall F, Ostwald C, Nizze H et al. Expression profiling of colorectal carcinomas using tissue microarrays: cell cycle regulatory proteins p21, p27 and p53 as immunohistochemical prognostic markers in univariate and multivariate analysis. *Appl Immunohistochem Mol Moiphol* 2004;12; 111-21.
26. Zlobec I, Vuong T, Compton CC et al. Combined analysis of VEGF and EGFR predicts complete rectal tumor response in patients treated with preoperative radiotherapy. *Br J Cancer* 2008; 98:450-6.

Εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ογκολογία Πεπτικού 3,127-129, 2008

Λαπαροσκοπική Αντιμετώπιση Καρκίνου Παχέος Εντέρου

Ιωάννης Δουκάπουλος

Α' Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Αθήνας «Ο Ευαγγελισμός»

Τα τελευταία χρόνια η λαπαροσκοπική χειρουργική έχει γνωρίσει μεγάλη άνθηση και πολλές περίπλοκες κοιλιακές επεμβάσεις εκτελούνται πλέον με αυτή τη μέθοδο. Σε αυτό είχε μεγάλη συμβολή η τεχνολογία, που μας εξόπλισε με εξελιγμένα μηχανήματα τα οποία διευκολύνουν ή και υποκαθιστούν τον χειρουργό σε πολλά μέρη της επέμβασης. Οι εκτομές του παχέος εντέρου για κακοήγη νόσο αποτελούν τις συχνότερες μείζονες κοιλιακές επεμβάσεις.

Συνεπώς, δεν αποτελεί έκπληξη το γεγονός της χρησιμοποίησης λαπαροσκοπικών μεθόδων σε αυτές. Πέραν των ιδιαίτεροτήτων των επεμβάσεων αυτών οι οποίες απαιτούν υψηλό βαθμό χειρουργικής δεξιοτήτας και μεγάλη εξοικείωση με τη χρήση των λαπαροσκοπικών εργαλείων, η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής μεθόδου σε αυτές δεν πρέπει καθόλου να διακυβεύει τον ογκολογικό χαρακτήρα των επεμβάσεων.

Βασική προϋπόθεση στην εφαρμογή της λαπαροσκοπικής μεθόδου σε ασθενείς με καρκίνο του εντέρου είναι ότι οι στόχοι της επέμβασης παραμένουν οι ίδιοι με αυτούς της ανοιχτής μεθόδου και σε καμία περίπτωση δεν διακυβεύεται η ασφαλή ογκολογική εκτομή του όγκου. Για να επιτευχθεί αυτό απαιτείται η απολίνωση των αγγείων του μεσεντερίου στην έκφυσή τους, η εκτομή του όγκου σε επαρκή όρια κεντρικά και περιφερικά από αυτόν και η αφαίρεση ικανού αριθμού λεμφαδένων του μεσεντερίου.

Επιπλέον, θα πρέπει διεγχειρητικά να γίνει επιμελής έλεγχος του ήπατος και της υπόλοιπης κοιλίας και να εξασφαλιστεί η δημιουργία ασφαλούς αναστόμωσης. Από μελέτες που έχουν γίνει, φαίνεται ότι η λαπαροσκοπική μέθοδος μπορεί να επιτύχει αυτούς τους στόχους το ίδιο καλά όπως και η ανοιχτή. Ανάμεσα τους η μελέτη της Ευρωπαϊκής Ομάδας για τη Μελέτη της Λαπαροσκοπικής ή Ανοιχτής Εκτομής του Καρκίνου του Παχέος Εντέρου¹ που αναφέρει παρόμοια ποσοστά θετικών ορίων εκτομής ανάμεσα στις δύο μεθόδους (2%).

Επίσης, η μελέτη του Βρετανικού Συμβουλίου Ερευνας για την Ανοιχτή και τη Λαπαροσκοπικά Υποβοηθούμενη Εκτομή Καρκίνου του Παχέος Εντέρου² αναφέρει παρόμοια ποσοστά σε θετικά κυκλοτερή όρια εκτομής (5% και 7%, αντίστοιχα), ενώ και η μελέτη COST3 δεν βρίσκει διαφορές στον αριθμό των εξαιρεθέντων λεμφαδένων και των ορίων εκτομής στις δύο μεθόδους. Τα παραπάνω καταδεικνύουν την ασφάλεια και επάρκεια της λαπαροσκοπικής μεθόδου σε εκτομές για καρκίνο του παχέος εντέρου.

Ενα από τα πρώτα ερωτήματα που προέκυψαν έπειτα από την εφαρμογή της λαπαροσκοπικής κολεκτομής σε ασθενείς με κακοήθεις όγκους του παχέος εντέρου ήταν οι υποτροπές της νόσου που οφείλονταν σε εμφύτευση καρκινικών κυττάρων στις θέσεις εισόδου των λαπαροσκοπικών οργάνων στην κοιλιά.

Πρώτος ο Alexander και η ομάδα του το 1993 και κατόπιν και άλλοι χειρουργοί ανέφεραν σημαντικά ποσοστά υποτροπών στο χειρουργικό τραύμα έπειτα από λαπαροσκοπική κολεκτομή (6,3%). Το γεγονός αυτό είχε ως συνέπεια να περιοριστεί η εφαρμογή της λαπαροσκοπικής μεθόδου μόνο σε επεμβάσεις που συμπεριλαμβάνονταν σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με σκοπό να διευκρινιστούν τα αληθινά ποσοστά υποτροπών της μεθόδου³. Όπως προέκυψε από αυτές, τα ποσοστά υποτροπής του όγκου στο τραύμα ήταν πολύ μικρότερα από ό,τι αρχικά πιστευόταν και μάλιστα συγκρίσιμα με αυτά της ανοιχτής μεθόδου. Οι αρχικές αναφορές των υψηλών ποσοστών υποτροπιών της λαπαροσκοπικής μεθόδου αποδόθηκαν στην έλλειψη εμπειρίας των χειρουργών και στον διεγχειρητικό χειρισμό του όγκου με ακατάλληλο τρόπο⁷.

Όπως συμβαίνει και με άλλες περιπτώσεις εφαρμογής της λαπαροσκοπικής μεθόδου στη χειρουργική, η λαπαροσκοπική κολεκτομή προσφέρει αρκετά βραχυπρόθεσμα οφέλη στον ασθενή, σε σχέση με την αντίστοιχη ανοιχτή μέθοδο. Αίτια συνοψίζονται στον μειωμένο μετεγχειρητικό πόνο, την ταχύτερη λειτουργία του εντέρου, τη μικρότερη παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο μετά το χειρουργείο και πιθανόν το μικρότερο συνολικά κόστος για τον ασθενή. Κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ο αυξημένος χρόνος χειρουργείου (η λαπαροσκοπική μέθοδος διαρκεί κατά μέσο όρο μία ώρα περισσότερο), αν και όπως φαίνεται από πολλές νεότερες μελέτες με την πάροδο του χρόνου και τη σταδιακή εξοικείωση των χειρουργών με τις λαπαροσκοπικές επεμβάσεις, ο χρόνος αυτός μειώνεται συνεχώς⁸.

Ενα από τα σημαντικά πλεονεκτήματα της λαπαροσκοπικής κολεκτομής, το οποίο οι θιασώτες της συχνά αναφέρουν για να υπερασπιστούν την εφαρμογή της, είναι ο μειωμένος μετεγχειρητικός πόνος και αντίστοιχα η μικρή ανάγκη λήψης αναλγητικών φαρμάκων τις πρώτες μετεγχειρητικές ημέρες⁵.

Από δύο σημαντικές μελέτες μετα-ανάλυσης^{9,10}, διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς αισθάνονται λιγότερο πόνο (η αξιολόγηση του πόνου γίνεται με βάση συγκεκριμένη κλίμακα) και λαμβάνουν λιγότερα παυσίπονα φάρμακα, τόσο ενδοφλέβια όσο και από του στό-

ματος, όταν υποβάλλονται σε λαπαροσκοπική χολεκτομή από ό,τι αν χειρουργηθούν με την κλασική ανοικτή μέθοδο. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν και άλλες μελέτες που ασχολούνται αποκλειστικά με την αξιολόγηση του πόνου των ασθενών τις πρώτες ημέρες μετά το χειρουργείο. Πρέπει, ωστόσο, να διευκρινιστεί ότι τα παραπάνω αφορούν στον πόνο που σχετίζεται μόνο με το χειρουργείο και όχι ιπον χρόνιο πόνο των καρκινοπαθών στον οποίο η λαπαροσκοπική μέθοδος κανένα ιδιαίτερο πλεονέκτημα δεν φαίνεται να προσφέρει.

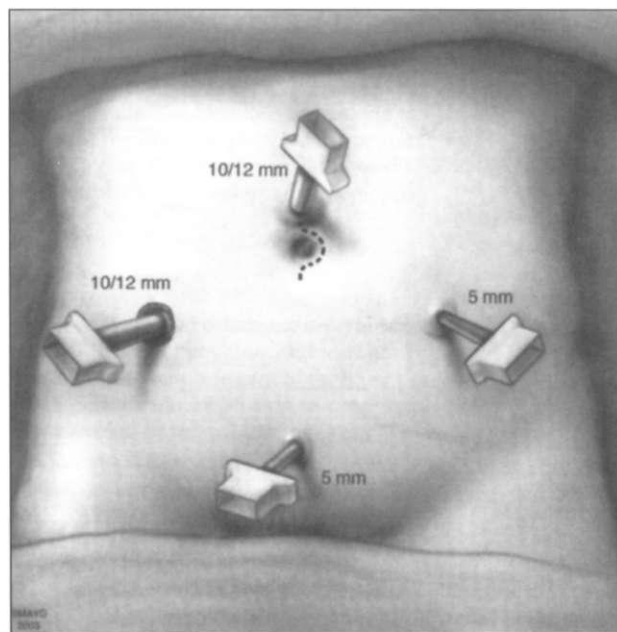
Ο μειωμένος μετεγχειρητικός πόνος, όπως και η γρήγορη αποκατάσταση της λειτουργίας του πεπτικού συστήματος έπεται από λαπαροσκοπική χολεκτομή, παρέχει στους ασθενείς τη δυνατότητα να κινητοποιούνται και να εξέρχονται γρήγορα από το νοσοκομείο¹³. Στις περιπτώσεις εκείνες, όμως, όπου λόγω δυσκολιών κρίθηκε αναγκαία η μετατροπή της επέμβασης σε ανοικτή διαπιστώθηκε ότι η παραμονή των ασθενών στο νοσοκομείο ήταν σημαντικά μεγαλύτερη ακόμη και από την αντίστοιχη εκείνων που χειρουργούνταν από την αρχή ανοικτά².

Το μεγάλο μειονέκτημα της λαπαροσκοπικής χολεκτομής είναι το υψηλό κόστος της επέμβασης που οφείλεται στον απαιτούμενο εξοπλισμό. Πράγματι, από πολλές μελέτες που έγιναν για τον σκοπό αυτό φαίνεται ότι το κόστος της επέμβασης είναι σημαντικά ψηλότερο από το αντίστοιχο της ανοικτής μεθόδου. Η μικρότερη παραμονή του ασθενούς στο νοσοκομείο, η μικρότερη ανάγκη για φάρμακα και η ταχύτερη επιστροφή του ασθενούς στην εργασία δεν αντισταθμίζουν το σημαντικά υψηλότερο κόστος των χρησιμοποιούμενων εργαλείων, κάτι που επιβεβαιώνεται από πολλές μελέτες που έχουν γίνει¹⁴. Αυτό, ωστόσο, που είναι περισσότερο σημαντικό για την αξιολόγηση της μεθόδου είναι τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα της, όπως αυτά εκτιμώνται από το ποσοστό υποτροπής της νόσου, το ελεύθερο από νόσο διάστημα και το συνολικό ποσοστό επιβίωσης TOW ασθενών.

Το 2002 δημοσιεύτηκε από τους Lacy et al¹⁵ η πρώτη σημαντική τυχαioποιημένη μελέτη που συνέκρινε τη λαπαροσκοπική υποβοηθούμενη και την ανοικτή χολεκτομή σε κακοήθεις όγκους του παχέος εντέρου. Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι δύο μέθοδοι είναι συγκρίσιμες ως προς την υποτροπή της νόσου, τη συνολική θνησιμότητα των ασθενών, καθώς και τη θνησιμότητα που σχετίζεται με καρκίνο.

Εδειξε, ωστόσο, ένα μικρό πλεονέκτημα στην επιβίωση, σε ασθενείς με νόσο σταδίου ΙΙΙ που είχαν χειρουργηθεί λαπαροσκοπικά, γεγονός που αποδόθηκε σε διαφορετική απάντηση του ανοσοποιητικού συστήματος έπεται από λαπαροσκοπική. Η μελέτη, όμως, που καθιέρωσε τη λαπαροσκοπική χολεκτομή ως επέμβαση ρουτίνας σε κακοήθειες του εντέρου ήταν η COST3. Στην πολυκεντρική τυχαioποιημένη αυτή μελέτη 435 ασθενείς χειρουργήθηκαν λαπαροσκοπικά και 428 ανοικτά. Τα αποτελέσματα της κατέδειξαν ότι η λαπαροσκοπική χολεκτομή σε καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ασφαλής και τουλάχιστον ισάξια με την ανοικτή μέθοδο.

Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στις περιπτώσεις μετατροπής της λαπαροσκοπικής χολεκτομής σε ανοικτή. Η μεγάλη καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου, η απειρία του χειρουργού, η ανε-



Εικόνα 1. Σχηματική απεικόνιση της θέσης των τροκάρ (Cameron JL. Current Surgical Therapy. 8th Edition).

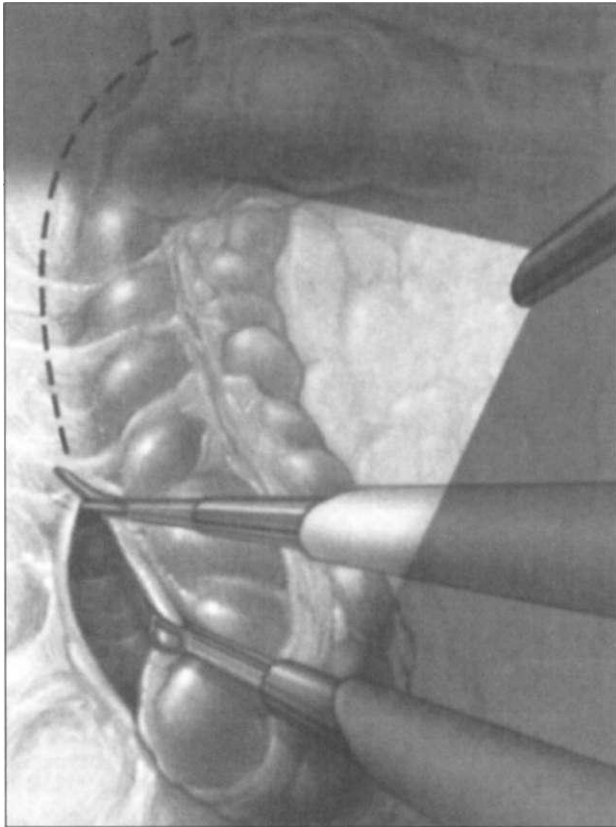
παρκής προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών, απρόσμενα συμβάντα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου, όπως σημαντικές αιμορραγίες, είναι οι συνηθείς αιτίες που οδηγούν στη μετατροπή από λαπαροσκοπική σε ανοικτή μέθοδο.

Το γεγονός δεν πρέπει να εκλαμβάνεται ως ανεπάρκεια του χειρουργού, αλλά αντίθετα ως σωστή κρίση και αντιμετώπιση της κατάστασης χωρίς να τεθεί σε κίνδυνο η υγεία του ασθενούς. Από τις έως τώρα δημοσιευμένες μελέτες²¹⁷¹⁸ προκύπτει, ωστόσο, ότι η μετατροπή της επέμβασης επηρεάζει δυσμενώς τα βραχυπρόθεσμα και μακροπρόθεσμα αποτελέσματα και ιδιαίτερα την υποτροπή της νόσου και την επιβίωση των ασθενών.

Τα παραπάνω, καθώς και η μεγάλη καμπύλη εκμάθησης της μεθόδου καθιστούν πολύ σημαντική τη σωστή προεγχειρητική αξιολόγηση των ασθενών και την προσεκτική επιλογή αυτών που θα χειρουργηθούν λαπαροσκοπικά.

Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει στις προόδους της τεχνολογίας που μας διευκολύνουν πλέον στην εφαρμογή της λαπαροσκοπικής μεθόδου σε κακοήθη νοσήματα του εντέρου. Η λαπαροσκοπική υποβοηθούμενη χολεκτομή είναι η μέθοδος όπου ο χειρουργός έχει το ένα χέρι του στην κοιλιά κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Αυτό του προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα, όπως τη δυνατότητα ψηλάφησης του όγκου, την άμεση εφαρμογή πίεσης σε περιπτώσεις αιμορραγίας, την αδρή παρασκευή των ιστών, τη δυνατότητα ψηλάφησης και απτικής αίσθησης των ιστών.

Επίσης, η μέθοδος αυτή, έχει μικρότερη καμπή εκμάθησης από τη λαπαροσκοπική χολεκτομή¹⁵¹⁶. Για την εφαρμογή της χρησιμοποιούνται συσκευές, όπως το Gelport (Applied Medical Rancho Santa Margarita California), που δίνει στον χειρουργό τη δυνατότητα να εισάγει το χέρι στην κοιλιά και να εκτελεί κινήσεις,



Εικόνα 2. Κινητοποίηση του δεξιού κόλου (Cameron JL. *Current Surgical Therapy*. 8th Edition).

Βιβλιογραφία

1. The Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group. Laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: short-term outcomes of a randomized trial. *Lancet Oncol* 2005; 6:477-84.
2. Guillou PJ, Quirke P, Thorpe H et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLAS-ICC trial): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1718-26.
3. The clinical outcomes of Surgical Therapy Study Group - A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2050-9.
4. Alexander RJ, Jaques BC, Mitchell KG. Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. *Lancet* 1993; 341; 249-50.
5. Zmora O, Gervaz P, Wexner SD. Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer: myth or real concern? *SurgEndosc* 2001; 15:788-93.
6. Mislom JW, Bohm B, Hammerhofer KA et al. A prospective, randomized trial comparing laparoscopic versus conventional techniques in colorectal cancer surgery: a preliminary report. *J Am Coll Surg* 1998; 187:46-57.
7. Schlachta CM, Mamazza J, Seshadri PA et al. Defining a learning curve for laparoscopic colorectal resections. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:217-22.
8. Lezoche E, Feliciotti F, Paganini AM et al. Laparoscopic vs open hemicolectomy for colon cancer. *SurgEndosc* 2002; 16:596-602.
9. Abraham NS, Young JM, Solomon MJ. Meta-analysis of short-term outcomes after laparoscopic resection for colorectal cancer. *Br J Surg* 2004; 91:1111-24.
10. Schwenk W, Haase O, Neudecker J et al. Short term benefits of laparoscopic colorectal resection. *Cochrane Database syst Rev* 2005; 3: CD003145.
11. Kaiser AM, Kang JC, Chan LS et al. Laparoscopic-assisted versus open colectomy for colon cancer: a prospective randomized trial. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2004; 14: 329-34.
12. Ftasegawa H, Kabeshima Y, Watanabe M et al. Randomized controlled trial of laparoscopic versus open colectomy for advanced colorectal cancer. *Surg Endosc* 2003; 17:636-40.
13. Janson M, Bjorholt I, Carlsson P et al. Randomized clinical trial of the costs of open and laparoscopic surgery for colon cancer. *Br J Surg* 2004; 91:409-17.
14. Braga M, Vignali A, Zuliani W et al. Laparoscopic versus open colorectal surgery: cost-benefit analysis in a single-center randomized trial. *Ann Surg* 2005; 242; 890-6.
15. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S et al. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomized trial. *Lancet* 2002; 359:2224-9.
16. Moloo H, Mamazza J, Poulin EC et al. Laparoscopic resections for colorectal cancer: does conversion affect survival? *Surg Endosc* 2004; 18:732-5.
17. Casillas S, Delaney CP, Senagore AJ et al. Does conversion of laparoscopic colectomy adversely affect patient outcome? *Dis Colon Rectum* 2004; 47:1680-5.
18. Ou H. Laparoscopic-assisted mini laparotomy with colectomy. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:324-6.
19. Southern Surgeons Club Study Group. Handoscopic surgery: a prospective multicenter trial of a minimally invasive technique for complex abdominal surgery. *Arch Surg* 1999; 134:477-85.
20. HALS Study Group. Hand-assisted surgery vs standard laparoscopic surgery for colorectal disease: a prospective randomized trial. *Swg Endosc* 2000;14: 896-901.
21. Chang YJ, Marcello PW, Rusin LC et al. Hand-assisted laparoscopic sigmoid colectomy: helping hand or hindrance? *SurgEndosc* 2005; 19:656-61.

Εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ογκολογία Πεπτικού 3,130-138, 2008

Θεραπεία Πρώτης Γραμμής στον Γενικευμένο Κολοορθικό Καρκίνο

Αθηνά Ν. Χριστοπούλου

ΜΧΜΘ, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Ο Αγ. Ανδρέας»

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια έχουν επιτευχθεί σημαντικές εξελίξεις στην αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο (ΜΚΟΚ) με τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '90, το μόνο διαθέσιμο φάρμακο με περιορισμένη δραστηριότητα στον μεταστατικό καρκίνο ήταν η 5-FU σε συνδυασμό με Τν. Η ανάπτυξη νέων κυτταροστατικών, όπως ιρινοτεκάνη, οξαλιπλατίνη, καπεσιταμίνη, καθώς και μονοκλωνικών αντισωμάτων (cetuximab, panitumumab, bevacizumab), που έχουν διάφορους στόχους, όπως τον epidermal growth factor receptor (EGFR), τον vascular endothelial growth factor (VEGF) και τον υποδοχέα του (VEGFR) έχουν αυξήσει τις θεραπευτικές μας επιλογές και έχουν βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με μεταστατική νόσο.

Η εισαγωγή των παραπάνω δραστικών παραγόντων στη θεραπευτική του ΜΚΟΚ εγείρει ερωτήματα όπως: Ποιος είναι ο καταλληλότερος συνδυασμός; Ποια αλληλουχία; Πότε και για πόσο χρόνο; Ποια η θέση τους όταν χορηγούνται νεοεπιχειρητικά σε ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις;

Λέξεις-κλειδιά

κολοορθικός καρκίνος, καπεσιταμίνη, ιρινοτεκάνη, οξαλιπλατίνη, cetuximab, bevacizumab, panitumumab.

Υπεύθυνος Αλληλογραφίας

Αθηνά Ν. Χριστοπούλου

ΜΧΜΘ, Γενικό Νοσοκομείο Πατρών «Αγ. Ανδρέας»

Πάτρα 262 00

Τηλ.: +302610227971

Κιν.: 6942 40 26 26

E-mail: atinachiis@in.gr

Εισαγωγή

Ο κολοορθικός καρκίνος είναι μία από τις πιο συχνές αιτίες καρκίνου παγκοσμίως και η πιο συχνή αιτία θανάτου από καρκίνο στον Δυτικό κόσμο. Το 50% περίπου των ασθενών με κολοορθικό καρκίνο θα αναπτύξουν μεταστάσεις¹.

Τα τελευταία χρόνια έχουν επιτευχθεί σημαντικές εξελίξεις στην αντιμετώπιση ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο (ΜΚΟΚ) με τη χορήγηση χημειοθεραπείας. Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '90, το μόνο διαθέσιμο φάρμακο με περιορισμένη δραστηριότητα στον μεταστατικό καρκίνο ήταν η 5-FU σε συνδυασμό με LV. Η ανάπτυξη νέων κυτταροστατικών, όπως ιρινοτεκάνη, οξαλιπλατίνη, καπεσιταμίνη, καθώς και μονοκλωνικών αντισωμάτων (cetuximab, panitumumab, bevacizumab), που έχουν διάφορους στόχους, όπως τον epidermal growth factor receptor (EGFR), τον vascular endothelial growth factor (VEGF) και τον υποδοχέα του

(VEGFR) έχουν αυξήσει τις θεραπευτικές μας επιλογές και έχουν βελτιώσει την έκβαση των ασθενών με μεταστατική νόσο².

Η εισαγωγή των παραπάνω δραστικών παραγόντων στη θεραπευτική του ΜΚΟΚ εγείρει ερωτήματα όπως: Ποιος είναι ο καταλληλότερος συνδυασμός; Ποια αλληλουχία; Πότε και για πόσο χρόνο; Ποια η θέση τους όταν χορηγούνται νεοεπιχειρητικά σε ασθενείς με ανεγχείρητες ηπατικές μεταστάσεις;

Κυτταροτοξικοί παράγοντες

στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο

Σχήματα με 5-FU/LV

Για πολλά χρόνια η ταχέως ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU (bolus) για 5 συνεχείς ημέρες κάθε 4 εβδομάδες αποτελούσε τον παραδεκτό τρόπο χορήγησης με ποσοστά ανταπόκρισης περίπου (10%)³.

Λόγω του γρήγορου καταβολισμού της 5-FU και άρα και του

μικρού χρόνου ημιζωής της, οι ερευνητές πρότειναν τη συνεχή ενδοφλέβια έγχυση (CI), έτσι ώστε μεγαλύτερο ποσοστό καρκινικών κυττάρων να είναι εκτεθειμένο στο φάρμακο. Η bolus χορήγηση 5-FU φαίνεται ότι αναστέλλει τη σύνθεση του RNA, ενώ η CI αναστέλλει την TS5. Μη τυχαιοποιημένες μελέτες με 5-FU/CI ανέφεραν ποσοστά ανταπόκρισης 30-40%".

Η σύγκριση της CI (24 ώρες) έναντι της bolus χορήγησης σε τυχαιοποιημένες μελέτες έχει δείξει βελτίωση τόσο στα ποσοστά ανταποκρίσεων (20-25%) όσο και στην επιβίωση χωρίς όμως η διαφορά να φτάνει σε στατιστικά σημαντικά επίπεδα".

Μετα-ανάλυση 6 τυχαιοποιημένων μελετών που περιλάμβαναν 1.219 ασθενείς έδειξε σημαντική αύξηση της ανταπόκρισης για τους ασθενείς που έλαβαν 5-FU/CI έναντι αυτών που έλαβαν bolus 5-FU (22% vs 14%, $P=0,0002$), καθώς και στατιστικά σημαντική αύξηση στη διάρκεια επιβίωσης (12,1 μήνες vs 11,3 μήνες, $P=0,04$). Το τοξικό προφίλ ήταν διαφορετικό στις δύο ομάδες: αιματολογική τοξικότητα grade III-IV ήταν πιο συχνή στους ασθενείς που έλαβαν bolus 5-FU, ενώ το ερώτημα παλαμών-πελμάτων πιο συχνό σε αυτούς που έλαβαν 5-FU CP.

Στην Ευρώπη, η συνεχής έγχυση (CI) είναι θεραπεία εκλογής με τα πιο αντιπροσωπευτικά σχήματα που αναφέρονται παρακάτω:

- De Grammont regimen: 2ωρη έγχυση LV 200mg/m² ακολουθούμενη από 5-FU 400mg/m² bolus IV και στη συνέχεια 5-FU 600mg/m² συνεχή 24ωρη έγχυση ημέρες 1 και 2 κάθε 15 ημέρες⁷.
- Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO): 2ωρη έγχυση LV 500mg/m² εβδομαδιαίως (εβδομάδες 1-6) ακολουθούμενη από 24ωρη έγχυση 5-FU 2600mg/m² εβδομαδιαίως (εβδομάδες 1-6)⁸.

Η γενική παραδοχή υποστηρίζει τη χορήγηση σχημάτων συνεχούς χορήγησης 5-FU/LV, διότι τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι μεγαλύτερα, ο χρόνος μέχρι την πρόοδο νόσου είναι μεγαλύτερος και τα ποσοστά τοξικότητας (λιγότερη βλεννογονίτιδα, ουδετεροπενία) είναι λιγότερα².

Νέα κνταροστατικά

Στα μέσα της δεκαετίας του '90 δοκιμάστηκαν αρχικά ως δεύτερης γραμμής ΧΜΘ στον προχωρημένο MKOK η ιρινοτεκάνη (CPT-11) και η οξαλιπλατίνη (oxaliplatin).

Η ιρινοτεκάνη είναι ημισυνθετική υδατοδιαλυτή καμπτοθεκίνη, όπου μετά την ενεργοποίηση της στο ήπαρ στον ενεργό της μεταβολίτη SN-38 δρα αναστέλλοντας το ευκαρυωτικό ένζυμο DNA τοποϊσομεράση. Ο μοναδικός αυτός συνδυασμός δράσης του CPT-11, που διαφέρει από αυτόν της 5-FU, οδήγησε στην ανάπτυξη συνδυασμών με τα δύο φάρμακα αφού δεν παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίσταση.

Η οξαλιπλατίνη είναι τρίτης γενιάς πλατινούχο ανάλογο που προκαλεί χιαστή σύνδεση μεταξύ θέσεων του DNA και κυτταρική απόπτωση.

Μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμός 5-FU/IA7ιρινοτεκάνης (FOLFIRI) είναι περισσότερο δραστικός από ό,τι ο συνδυασμός

μόνο 5-FU/LV στους ασθενείς με MKOK. Δύο τυχαιοποιημένες μελέτες έδειξαν αυξημένα ποσοστά ανταπόκρισης, μακρύτερο χρόνο μέχρι την υποτροπή (TTP) ή ελεύθερη νόσου επιβίωση (PFS), καθώς και σημαντικό πλεονέκτημα ως προς την επιβίωση 2,2 και 3,3 μήνες αντίστοιχα, όταν στους ασθενείς χορηγήθηκε ο συνδυασμός irinotecan με 5-FU bolus ή συνεχούς χορήγησης έναντι των ασθενών που χορηγήθηκε μόνο 5-FU/LV¹⁸.

Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξαν και οι μελέτες με τον συνδυασμό 5-FU/iv/οξαλιπλατίνης (FOLFOX), αν και η μέση επιβίωση δεν αυξήθηκε σημαντικά με τον συνδυασμό, πιθανόν διότι οι μελέτες αυτές δεν σχεδιάστηκαν αρχικά για να δείξουν όφελος στην επιβίωση και, επίσης, λόγω του ότι οι ασθενείς στο σκέλος του 5-FU/LV μεταπήδησαν στο άλλο σκέλος με τον συνδυασμό οξαλιπλατίνης όταν έκαναν πρόοδο νόσου¹².

Τα αποτελέσματα αυτών των σπουδαίων τεσσάρων μελετών φαίνονται συγκριτικά στον Πίνακα 1, αλλά δεν κατάφεραν να απαντήσουν στο ερώτημα ποιος συνδυασμός είναι προτιμότερος.

Επίσης, από τις μελέτες αυτές διαπιστώθηκε ότι ο αριθμός των ανεπιθύμητων παρενεργειών ήταν μεγαλύτερος για τον συνδυασμό, αλλά το προφίλ τοξικότητας ήταν αποδεκτό χωρίς να επηρεάσει την ποιότητα ζωής των ασθενών². Αξίζει να σημειωθεί, όμως, ότι υπήρξε κάποια επιφύλαξη στις ΗΠΑ με τη χρήση της bolus χορήγησης 5-FU/LV+weekly irinotecan (IFL regimen), όπου παρατηρήθηκε μια αυξημένη επίπτωση θανάτων συγκριτικά με μόνο 5-FU/LV10.

Στην Ευρώπη, με τα σχήματα συνεχούς έγχυσης 5-FU/LV δεν υπήρχαν τέτοιες αναφορές. Ο Goldberg με μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III (N9741) άνοιξε τον δρόμο για τη χρήση χημειοθεραπευτικών σχημάτων που περιέχουν οξαλιπλατίνη¹¹.

Η συγκεκριμένη μελέτη συνέκρινε τον συνδυασμό ιρινοτεκάνης/5-FU/iv/οξαλιπλατίνης (σχήμα IFL ή Saltz) στο ένα σκέλος με τον συνδυασμό 5-FU/LV/oxaliplatin (FOLFOX) στο άλλο, καθώς και τον συνδυασμό ιρινοτεκάνης και οξαλιπλατίνης.

Τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι ασθενείς που πήραν το σχήμα FOLFOX-4 σε σχέση με αυτούς που έλαβαν ιρινοτεκάνη ή τον συνδυασμό ιρινοτεκάνης και οξαλιπλατίνης είχαν μεγαλύτερο διάστημα ελεύθερης νόσου έως την υποτροπή, ο οποίος ήταν στατιστικά σημαντικός. Οι ανταποκρίσεις, συνολικά, ήταν ξεκάθαρα υψηλότερες για το FOLFOX-4 και αυτό σχετίζεται με τη μονοετή επιβίωση και με τη διάμεση επιβίωση που είναι μακρύτερες σε αυτό το σκέλος της μελέτης. Η επιβίωση για το FOLFOX ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με τον συνδυασμό CPT-11/5-FU/LV ($P=0,002$) και ήταν αυτή με την οποία η oxaliplatin πήρε έγκριση από τον FDA.

Η μελέτη NCCTGN9741 έδειξε, σε ό,τι αφορά στην επιβίωση, όφελος 71% υπέρ του σκέλους της οξαλιπλατίνης και 58% υπέρ του σκέλους της ιρινοτεκάνης και του συγκεκριμένου τρόπου χορήγησης της 5-FU/LV, καθώς και ένα συνολικό κέρδος στην επιβίωση 4,5 μηνών υπέρ του σκέλους της οξαλιπλατίνης. Το συμπέρασμα πάντως σε ό,τι αφορά αυτή τη μελέτη, είναι πως η διαφορά

Πίνακας 1.
Μελέτες ph III 5-FU/LV±irinotecan και 5-FU/LV±oxaliplatin

Study	Evaluable Patients (N)	Protocol	Complete Response/Partial Response*(%)	Progression-Free Survival (Mos)	Overall Survival (Mos)
Saltz et al	457	5-FU/LV bolus	21%	4,3mo	12,6mo
		5-FU/LV bolus+ irinotecan	39% (P<0,001)	7,0mo (P=0,004)	14,8mo (P=0,04)
Douillard et al	338	5-FU/LV infusion	31%	4,4mo	14,1mo
		5-FU/LV infusion+ irinotecan	49% (P<0,001)	6,7mo (P=0,001)	17,4mo (P=0,031)
Giacchetti et al	200	5-FU/LV chrono	16%	6,1mo	19,9mo
		5-FU/LV chrono+ oxaliplatin	53% (P<0,0001)	8,7mo (P=0,048)	19,4mo (NS)
De Gramont et al	420	5-FU/LV infusion	22%	6,2mo	14,7mo
		5-FU/LV infusion+ oxaliplatin	51% (P<0,001)	9,0mo (P=0,001)	16,2mo (NS)

στη συνολική επιβίωση της τάξης των 4,5 μηνών που υπάρχει ανάμεσα στα δυο σκέλη, δείχνει καθαρά πως το ένα σκέλος είναι πιο αποτελεσματικό, άρα και ένα από τα δυο σχήματα και όχι ο τρόπος χορήγησης.

Κάτι που πρέπει να τονιστεί είναι πως εφόσον χρησιμοποιούμε διαφορετικό τρόπο χορήγησης 5-FU/LV στα δυο σκέλη δεν είμαστε σε θέση να καταλήξουμε σε σαφή συμπεράσματα σύγκρισης μεταξύ των δύο νέων φαρμάκων. Αυτό το ζήτημα, κατά κάποιον τρόπο, το έχει λύσει η μελέτη V-308 (Tournigand et al)¹¹ που συνέκρινε τα σχήματα FOLFOX και FOLFIRI, όπου ο τρόπος χορήγησης 5-FU/LV ήταν ο ίδιος.

Τα αποτελέσματα δείχνουν πως οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο σκέλος FOLFIRI και οι αντικειμενικές ανταποκρίσεις στο σκέλος FOLFOX είναι όμοιες (56-54% αντίστοιχα). Οι ασθενείς που εμφανίζουν πρόοδο νόσου στο σκέλος FOLFIRI, οι οποίοι μεταπηδούν στο σκέλος FOLFOX, φαίνεται ότι ανταποκρίνονται σε ποσοστό 50% στο FOLFOX, ενώ με τους ασθενείς που μεταπηδούν από το σκέλος FOLFOX στο FOLFIRI πολύ σπάνια υπάρχει ανταπόκριση.

Υπάρχει διαφορά στον χρόνο μέχρι την υποτροπή (14,4 μήνες και 11,5 μήνες για τα σκέλη FOLFOX και FOLFIRI αντίστοιχα), που δεν είναι στατιστικά σημαντική. Δεν υπάρχει διαφορά σε ό,τι αφορά στη συνολική επιβίωση (21,5 μήνες για το FOLFOX και 20,4 μήνες για το FOLFIRI).

Αυτό που ξεκάθαρα φαίνεται από αυτή τη μελέτη είναι πως η χειρουργική εξαιρεσιμότητα των ηπατικών μεταστάσεων (οι ασθενείς

που υποβλήθηκαν επιτυχώς σε εξαίρεση της ηπατικής τους μετάστασης μετά τη χημειοθεραπεία) ήταν 18,9% για το σκέλος του FOLFOX και 7% για το σκέλος FOLFIRI. Ετσι, μπορεί στο τέλος να υπάρχει μια υπο-ομάδα ασθενών οι οποίοι μακροπρόθεσμα να επωφεληθούν από την αρχική τους αντιμετώπιση με FOLFOX. Συνεπώς, λοιπόν, η οξαλιπλατίνη και η ιρινοτεκάνη όταν συνδυάζονται με τον ίδιο τρόπο με το 5-FU/LV δεν έχουν σημαντικές διαφορές. Υπάρχει, όμως, διαφορά μεταξύ τους στη δυνατότητα εξαίρεσης των ηπατικών μεταστάσεων μεταξύ του σκέλους FOLFOX και FOLFIRI.

Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι οι συνδυασμοί 5-FU/LV με ιρινοτεκάνη ή οξαλιπλατίνη προσφέρουν σοβαρό όφελος στην επιβίωση ασθενών με μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο και θεωρούνται οι θεραπευτικές επιλογές αναφοράς με παρόμοια δραστηριότητα αλλά διαφορετικό προφίλ τοξικότητας: η οξαλιπλατίνη σχετίζεται με νευροτοξικότητα και η ιρινοτεκάνη με διάρροια και αλωπεκία.

Δύο άλλες τυχαioποιημένες μελέτες συνέκριναν τον συνδυασμό 5-FU/LV και ιρινοτεκάνη/oxaliplatin (FOLFOXIRI) με τη διπλέτα (FOLFIRI)¹⁵¹⁶. Η ελληνική μελέτη απέτυχε να δείξει σημαντικό πλεονέκτημα στην επιβίωση, χρόνο μέχρι την υποτροπή και ποσοστά ανταπόκρισης με την τριπλέτα έναντι του διπλού συνδυασμού FOLFIRI σε 283 ασθενείς¹⁵. Η ιταλική κλινική μελέτη έδειξε μεγαλύτερα ποσοστά ανταπόκρισης, μακρύτερη ελεύθερη νόσου επιβίωση και μακρύτερη συνολική επιβίωση σε 244 ασθενείς υπέρ της τριπλέτας FOLFOXIRI έναντι FOLFIRI¹⁶. Λόγω

των περιορισμένων δεδομένων και της αυξημένης τοξικότητας ο τριπλός συνδυασμός δεν μπορεί να προταθεί σήμερα στην καθημερινή κλινική θεραπευτική στρατηγική.

Από τον στόματος fluoropyrimidines

Έχειδειχτεί ότι οι από του στόματος fluoropyrimidines είναι το λιγότερο το ίδιο δραστικές με την ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU. Τρεις από αυτές έχουν μελετηθεί εκτενώς στον κολοορθικό καρκίνο: η capecitabine, η UFT και η eniluracil.

Η UFT είναι ένας συνδυασμός uracil και tegafur (5-φθοριωμένη ουρακίλη) που ενεργοποιείται ως 5-φθοροουρακίλη στο ήπαρ και συχνά χορηγείται με από του στόματος LV. Η UFT, όπως και η eniluracil, αναστέλλει το ένζυμο δεϋδρογονάση της δεϋδροπυριμιδίνης.

Η καπεσιταμίνη σχεδιάστηκε με τη λογική να μιμείται την παρατεταμένη έγχυση 5-FU και να δημιουργεί εκλεκτικά αυξημένες συγκεντρώσεις 5-FU μέσα στον καρκινικό ιστό.

Η eniluracil έχει εγκαταλειφθεί διότι φάνηκε να έχει μικρότερη δραστικότητα από ό,τι η UFT ή η capecitabine.

Σε έξι μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες πρώτης γραμμής θεραπείας φάνηκε ότι οι από του στόματος χορηγούμενες fluoropyrimidines έχουν την ίδια δραστικότητα με την ενδοφλέβια bolus χορήγηση 5-FU/LV^{2, 18}.

Η καπεσιταμίνη αποδείχτηκε ότι είχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε ό,τι αφορά στο ποσοστό αντικειμενικών ανταποκρίσεων (25,8% έναντι 11,6%, P=0,001). Ο διάμεσος χρόνος έως την υποτροπή, η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης και η διάμεση επιβίωση ήταν ταυτόσημα στα δύο σχήματα. Οι ασθενείς που λάμβαναν καπεσιταμίνη εμφάνισαν σημαντικά λιγότερες διάρροιες, στοματίτιδα, ναυτία και αλωπεκία και σε μεγαλύτερο βαθμό σύνδρομο ερυθροπελματοπαλαμιαίας δυσαισθησίας.

Πολλές μελέτες έχουν εκτενώς μελετήσει τον συνδυασμό της χορήγησης capecitabine με irinotecan ή oxaliplatin, ενώ περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν για τον συνδυασμό UFT με irinotecan ή oxaliplatin.

Μία μεγάλη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III έδειξε ότι ο συνδυασμός capecitabine και oxaliplatin έχει παρόμοια δραστικότητα συγκρινόμενος με τον 5-FU/LV/oxaliplatin¹⁹. Παρόμοια δεδομένα φαίνεται να ισχύουν και για τον συνδυασμό capecitabine με irinotecan έναντι iv 5-FU/LV/irinotecan²⁰. Παρ' όλα αυτά, το προφίλ τοξικότητας και η ακριβής δόση είναι λιγότερο ξεκαθαρισμένες. Στη μελέτη της EORTC, η capecitabine σε δόση 2x(0)00mg/m² Αιμέρα για 14 ημέρες και η irinotecan σε δόση 250mg/m² iv κάθε 3 εβδομάδες έδειξε περισσότερη τοξικότητα συγκριτικά με το σχήμα FOLFIRI και έτσι η συγκεκριμένη μελέτη διακόπηκε²¹.

Αν και ο συνδυασμός αυτός δεν προτείνεται βάσει της μελέτης BICC-C21, η μελέτη CAIRO δείχνει ότι αυτό είναι εφικτό²². Τα παραπάνω δείχνουν ότι χρειάζεται ακόμη χρόνος για να προσδιοριστεί η καταλληλότερη δοσολογία στον συνδυασμό capecitabine/irinotecan και μάλιστα στην προοπτική που θα συνδυαστούν με άλλους βιολογικούς παράγοντες, όπως bevacizumab και cetuximab.

Χρόνος έναρξης ΧΜΘ στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο

Το Nordic Gastrointestinal Tumor Adjuvant Therapy Group σε μικρό αριθμό (183pts) αοαιμωματικών ασθενών έδειξε σημαντικό όφελος στην επιβίωση για τους ασθενείς που ξεκίνησαν άμεσα ΧΜΘ συγκριτικά με την πιο καθυστερημένη χορήγηση. Το εάν αυτά τα αποτελέσματα έχουν εφαρμογή σε ασθενείς χωρίς μετρήσιμη μεταστατική νόσο και με μόνο την ένδειξη αυξημένου CEA παραμένει ακόμη άγνωστο. Δεδομένου ότι το Performance Status αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα για την ολοκλήρωση της ΧΜΘ, και εφόσον στις μέρες μας υπάρχει περισσότερο αποτελεσματική θεραπεία, είναι προφανές ότι η χορήγηση ΧΜΘ θα πρέπει να γίνεται νωρίς χωρίς να περιμένουμε την εκδήλωση συμπτωμάτων που θα επηρεάσουν στη συνέχεια και το PS. Έτσι, οι ειδικοί προτείνουν άμεση έναρξη ΧΜΘ σε ασυμπτωματικούς ασθενείς αλλά και προσεκτική παρακολούθηση σε ανεγχείρητο μικρό φορτίο νόσου μπορεί επίσης να δικαιολογηθεί².

Στοχευμένες θεραπείες

στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο

Το 2004, δύο νέοι παράγοντες έλαβαν ένδειξη για την αντιμετώπιση ασθενών με MKOK, καθώς διαπιστώθηκε δραστικότητα σε μελέτες φάσης II και III: το cetuximab, το οποίο συνδέεται στην εξωκυτάρια μοίρα του EGFR και αναστέλλει τη σύνδεση προσδετών, όπως του EGF και του TGF-α και το bevacizumab το οποίο δεσμεύει τον ελεύθερο VEGF.

Αναστολείς αγγειογένεσης

Bevacizumab

Το bevacizumab αποτελεί εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του VEGF. Αν και ο ακριβής μηχανισμός δράσης του bevacizumab δεν είναι πλήρως αποσαφηνισμένος, πιθανολογείται ότι το αντίσωμα οδηγεί σε αντινεοπλασματική δράση μέσω υποπιοφής του παθολογικού αγγειακού δικτύου του όγκου, αντικατάστασης του διαταραγμένου αγγειακού δικτύου από φυσιολογικό και αναστολής ανάπτυξης νέων αγγείων.

Η χρήση του αντισωματος φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών αρτηριακών θρομβοεμβολικών επεισοδίων κατά δύο φορές, ενώ η επίπτωση διάρρησης στον γαστρεντερικό σωλήνα κυμαίνεται μεταξύ 1,1% και 1,5%^{23,24}. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν υπέρταση και πρυπείνουρία που εμφανίζονται σε αυξημένη συχνότητα, αλλά διακοπή της αγωγής για την αντιμετώπιση τους απαιτείται σπάνια.

Στη μελέτη φάσης III, η οποία καθιέρωσε το bevacizumab. ασθενείς με MKOK τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν bolus 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan (IFL), με ή χωρίς bevacizumab ως πρώτης γραμμής θεραπεία. Στη μελέτη αυτή, η προσθήκη του bevacizumab οδήγησε σε σημαντική βελτίωση του RR (44,8% vs 34,8%, P=0,004), ενώ παράλληλα φάνηκε να αυξάνει σημαντικά το PFS (10,6 μήνες vs 6,2 μήνες, P<0,0001) και τη συνολική επιβίωση των ασθενών, σχεδόν κατά 5 μήνες (20,3 μήνες vs 15,6 μήνες, P<0,001)²⁵.

Σε δύο μικρότερες μελέτες έχει επίσης αναδειχτεί σημαντική βελτίωση στο PFS από την προσθήκη του bevacizumab στην πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία με τον συνδυασμό 5-φλουουρασίλ/leucovorin^{26,27}, ενώ κατά τη συνδυασμένη ανάλυση των παραπάνω μελετών διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα στη συνολική επιβίωση των ασθενών²⁸. Μελέτες φάσης II στις οποίες διερευνήθηκε ο συνδυασμός του bevacizumab με FOLFIRI ως πρώτη γραμμής θεραπεία συνοδεύτηκαν από καλή ανοχή, παράλληλα με υψηλά ποσοστά ανταποκρίσεων και ελέγχου της νόσου^{29,30}.

Σε ό,τι αφορά στον συνδυασμό του bevacizumab με σχήματα χημειοθεραπείας που περιλαμβάνουν oxaliplatin στην πρώτη γραμμής θεραπεία του MKOK, διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από μελέτη φάσης II (TREE-2) σε 223 ασθενείς, στην οποία τρία διαφορετικά σχήματα φθοριοπυριμιδινών (bolus 5-fluorouracil, infusional 5-fluorouracil, capecitabine) συνδυάστηκαν με oxaliplatin και bevacizumab³². Σύγκριση των αποτελεσμάτων της TREE-2 με εκείνα της μελέτης TREE-1, η οποία διερεύνησε τους παραπάνω συνδυασμούς χωρίς την προσθήκη bevacizumab, ανέδειξε μεγαλύτερα ποσοστά ανταποκρίσεων και πλεονεκτικότερη επιβίωση (24,4 μήνες vs 18,2 μήνες) με τη χρήση του αντισώματος στη θεραπεία των ασθενών.

Ο ρόλος του bevacizumab σε συνδυασμό με FOLFOX-4 ή με XELOX, ως θεραπεία πρόψης γραμμής, έχει διερευνηθεί σε μία πρόσφατη μελέτη φάσης III σε 1.400 ασθενείς, η οποία περιλάμβανε τέσσερα σκέλη: XELOX+placebo, FOLFOX-4+placebo, XELOX+bevacizumab, FOLFOX-4+bevacizumab. Στη μελέτη αυτή αναδείχτηκε η δραστηριότητα του bevacizumab στην πρώτη γραμμής χημειοθεραπεία με oxaliplatin, καθώς η προσθήκη του αντισώματος στη χημειοθεραπεία φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά το PFS, το οποίο αποτελούσε και τον πρωτεύοντα στόχο της μελέτης (9,4 μήνες vs 8 μήνες, $P=0,0023$). Αντίθετα, το ποσοστό ανταπόκρισης της νόσου δεν φάνηκε να αυξάνεται από την προσθήκη του bevacizumab στη χημειοθεραπεία³³.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του αντισώματος στην καθημερινή κλινική πράξη σε συνδυασμό με μία ποικιλία χημειοθεραπευτικών σχημάτων (στην πλειονότητα των περιπτώσεων FOLFOX), ως πρώτης γραμμής θεραπεία, έχει διερευνηθεί μέσα από δύο μελέτες. Ανάλυση δεδομένων από 629 κέντρα σε 3.880 μη επιλεγμένους ασθενείς ανέδειξε ότι το profil ασφάλειας και το PFS ήταν ανάλογο με εκείνο των προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών¹⁴.

Το ακριβές χρονικό διάστημα που θα πρέπει να χορηγείται το bevacizumab δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Δεν έχει διευκρινιστεί ακριβώς αν θα πρέπει να συνεχίζεται η χορήγηση του έως πρόοδο νόσου ή εκδήλωσης σοβαρής τοξικότητας. Ευρήματα σε xenografts έδειξαν γρήγορη ανάπτυξη όγκου μετά τη διακοπή χορήγησης bevacizumab, όπως και rebound αύξηση των επιπέδων VEGF μετά τη διακοπή bevacizumab σε ασθενείς με καρκίνο³.

Αποδεκτή τρέχουσα πρακτική ιπη θεραπεία πρώτης γραμμής του MKOK παραμένει η χορήγηση FOLFIRI ή FOLFOX ή XELOX μαζί με bevacizumab 5mg/kg κάθε 15 ημέρες.

Αναστολείς EGFR

Cetuximab

Το cetuximab αποτελεί χημειοεισώμα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της εξωκυττάριας μοίρας του EGFR, το οποίο συνδεόμενο με τον υποδοχέα εμποδίζει τη δέσμευση του φυσικού προσδέτη και, κατά συνέπεια, την ενεργοποίηση του EGFR. Οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του cetuximab περιλαμβάνουν εξάνθημα τύπου ακμής ή θυλακίτιδα σε συχνότητα 50-60% (grade 1/2) και 5-10% (grade 3), καθώς επίσης και διάρροια. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας (grade 3/4) έχουν αναφερθεί σε ποσοστό περίπου 1,2-2,2%.

Στη μελέτη η οποία καθιέρωσε το αντίσωμα (BOND-1), ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου, έπειτα από αποτυχία χημειοθεραπείας με irinotecan, τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν cetuximab με ή χωρίς irinotecan, σε αναλογία 2:136. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα υπέρ του συνδυασμού, τόσο στα ποσοστά ανταπόκρισης (RR) (23% vs 11%, $P=0,0074$) όσο και στο διάστημα έως την εξέλιξη της νόσου (TTP) (4,1 μήνες vs 1,5 μήνες, $P<0,0001$). Τα παραπάνω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν προκλινικά δεδομένα συνεργικής δράσης μεταξύ cetuximab και irinotecan, καθώς επίσης και τη δυνατότητα του αντισώματος να αναστρέφει την αντίσταση των καρκινικών κυττάρων στην irinotecan.

Η εμφάνιση σοβαρής μορφής εξανθήματος, κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συσχετίστηκε με υψηλότερα ποσοστά ανταποκρίσεων και ευνοϊκότερη επιβίωση για τους ασθενείς, παρατήρηση για την οποία δεν υπάρχει, επί του παρόντος, κάποια σαφής ερμηνεία. Η συσχέτιση αυτή αποτέλεσε πρόσφατα το αντικείμενο της μελέτης EVEREST, στην οποία ασθενείς που δεν εμφάνιζαν δερματικό εξάνθημα (>grade 1) έπειτα από 3 εβδομάδες θεραπείας με cetuximab τυχαιοποιήθηκαν είτε να συνεχίσουν την αγωγή/ή στην ίδια δόση είτε να λάβουν προοδευτικά αυξανόμενες δόσεις κατά 50 mg/m²/week έως 500mg/m²/week ή έως εμφάνισης τοξικότητας ή ανταπόκρισης της νόσου. Στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκε ότι δόσεις cetuximab έως 500mg/m²/week ήταν καλά ανεκτές, ενώ η μεγαλύτερη επίπτωση grade 3/4 δερματικών αντιδράσεων στην ομάδα των ασθενών που έγινε αύξηση της δόσης (9%), συσχετίστηκε με αυξημένα ποσοστά ανταποκρίσεων της νόσου (30% vs 13%)³⁷.

Σε κλινική μελέτη φάσης III, ασθενείς με μεταστατική νόσο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής με FOLFOX ή infusional 5-fluorouracil/leucovorin/irinotecan (FOLFIRI), με ή χωρίς cetuximab. Η μελέτη αυτή διακόπηκε πρόωρα λόγω περιορισμένης ένταξης ασθενών μετά την εισαγωγή του bevacizumab, αλλά από τα διαθέσιμα στοιχεία σε 238 ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στα ποσοστά ανταπόκρισης της νόσου (52% vs 38%, $P=0,029$) από την προσθήκη του cetuximab στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής³⁸. Σε μία άλλη πρόσφατη τυχαιοποιημένη μελέτη φάσης III η οποία συμπεριελάβε 1.198 ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του παχέος εντέρου, διερευνήθηκε η επίδραση του cetuximab σε συνδυασμό με FOLFIRI ως πρώτης γραμμής θεραπεία στο PFS³⁹. Στη μελέτη αυτή στην

οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν FOLFIRI με ή χωρίς cetuximab διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα στα ποσοστά ανταπόκρισης της νόσου (46,9% vs 38,7%, $P=0,0038$) και στο PFS (8,9 μήνες vs 8 μήνες, $P=0,047$) από την προσθήκη του αντισώματος στη χημειοθεραπεία πρώτης γραμμής. Επιπλέον, η προσθήκη του cetuximab στη χημειοθεραπεία φάνηκε να βελτιώνει σημαντικά και τη δυνατότητα πλήρους εξαίρεσης αρχικά ανεγχείρητης μεταστατικής νόσου ($P=0,0034$).

Εκτός από την καθιερωμένη εβδομαδιαία χορήγηση του cetuximab (αρχικά 400mg/m² και ακολούθως 250mg/m²), πρόσφατα έχει διερευνηθεί και η χορήγηση του αντισώματος ανά 2 εβδομάδες. Η μέθοδος αυτή, πέρα από το ότι αποτελεί πρακτική επιλογή για τους ασθενείς, φαίνεται να χαρακτηρίζεται από ανάλογες φαρμακοκινητικές παραμέτρους και παρόμοια δυνατότητα αναστολής του υποδοχέα EGFR σε σχέση με την κλασική χορήγηση ανά εβδομάδα".

Panitumumab

Το panitumumab αποτελεί επίσης μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της εξωκυττάριας μοίρας του EGFR. Πρόκειται για πλήρως εξανθρωποποιημένο αντίσωμα το οποίο πλεονεκτεί έναντι του cetuximab ως προς την πιθανότητα εμφάνισης αλλεργικών αντιδράσεων ή αντιδράσεων κατά την έγχυση του φαρμάκου. Σε αναλογία με το cetuximab, η χρήση του panitumumab συνοδεύεται από δοσοεξαρτώμενο δερματικό εξάνθημα τύπου ακμής και διάρροια. Σε ό,τι αφορά στην αποτελεσματικότητα και τα δυο αντισώματα ως μονοθεραπεία σε προθεραπευμένους ασθενείς με ανθεκτική νόσο χαρακτηρίζονται από ανταποκρίσεις και σταθεροποίηση της νόσου σε ποσοστό περίπου 11% και 33% αντίστοιχα. Σε πρόσφατη μελέτη σε 463 ασθενείς με μεταστατική νόσο, διαπιστώθηκε σημαντικό πλεονέκτημα στο PFS όταν οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν panitumumab έναντι υποστηρικτικής αγωγής, ως τρίτης ή μεγαλύτερης γραμμής θεραπεία (16 weeks vs 8 weeks, $p<0,0001$)².

Στη μελέτη αυτή, η συνολική επιβίωση δεν βελτιώθηκε με τη χορήγηση panitumumab, γιατί οι ασθενείς στο σκέλος της BSC μπορούσαν να πάρουν panitumumab μετά την υποτροπή. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν 10% για το σκέλος των ασθενών που έλαβαν panitumumab και αυτό μόνο στους ασθενείς που είχαν wild-Kras.

Μία μικρή μελέτη φάσης II έδειξε μία σημαντική αποτελεσματικότητα για τον συνδυασμό panitumumab και 5-FU/LV/irinotecan στην πρώτη γραμμής θεραπεία στο MKOK με RR 47% και σταθερότητα νόσου 32%².

Βιολογικοί δείκτες

Ο προσδιορισμός της έκφρασης του EGFR ανοσοϊστοχημικά αποτελούσε απαραίτητη προϋπόθεση για ένταξη στις μελέτες πρώτης γενιάς. Σήμερα, ο καθορισμός της έκφρασης του υποδοχέα δεν αποτελεί πλέον προϋπόθεση για τη χορήγηση του cetuximab, δεδομένου ότι δεν φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έντασης

χρώσης για τον EGFR ή του ποσοστού των EGFR-θετικών καρκινικών κυττάρων και της αποτελεσματικότητας της θεραπείας".

Η μεγαλύτερη ανάλυση βιολογικών δεικτών σε ασθενείς με MKOK ανακοινώθηκε πρόσφατα και έδειξε σημαντικό όφελος στις ανταποκρίσεις και στον χρόνο μέχρι την εξέλιξη της νόσου για τους θετικούς ασθενείς για EGFR μετρημένο με μέθοδο FISH, ενώ η έκφραση του EGFR αξιολογημένη με ανοσοϊστοχημεία δεν συσχετίστηκε με κανένα κλινικά καταληκτικό σημείο, αν και αυτό το εύρημα είναι ακόμη υπό αμφισβήτηση (ASCO 2007, abst. 4021).

Για περισσότερο από 20 χρόνια είναι γνωστό ότι η οικογένεια των ογκογονιδίων ras εμπλέκεται στη βιολογία του ανθρώπινου καρκίνου. Σήμερα, υπάρχουν πλέον αδιαμφισβήτητα δεδομένα που μεταφράζουν την προκλινική έρευνα σε κλινική πρακτική.

Έχει αποδειχτεί κλινικά ότι το γονίδιο k-ras, ένα μέλος της οικογένειας ras, παίζει βασικό ρόλο στο μονοπάτι μεταγωγής σήματος του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), ρυθμίζοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, τη μετανάστευση και την επιβίωση των κυττάρων".

Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο k-ras, που απαντώνται στο περίπου 40% των ασθενών με MKOK, οδηγούν σε μια ιδιόσυστα ενεργό πρωτεΐνη ras, με αποτέλεσμα τη συνεχή μεταγωγή σήματος ανεξάρτητα από το εάν το ίδιο το EGFR έχει ενεργοποιηθεί ή ανασταλεί θεραπευτικά⁴²⁴⁴.

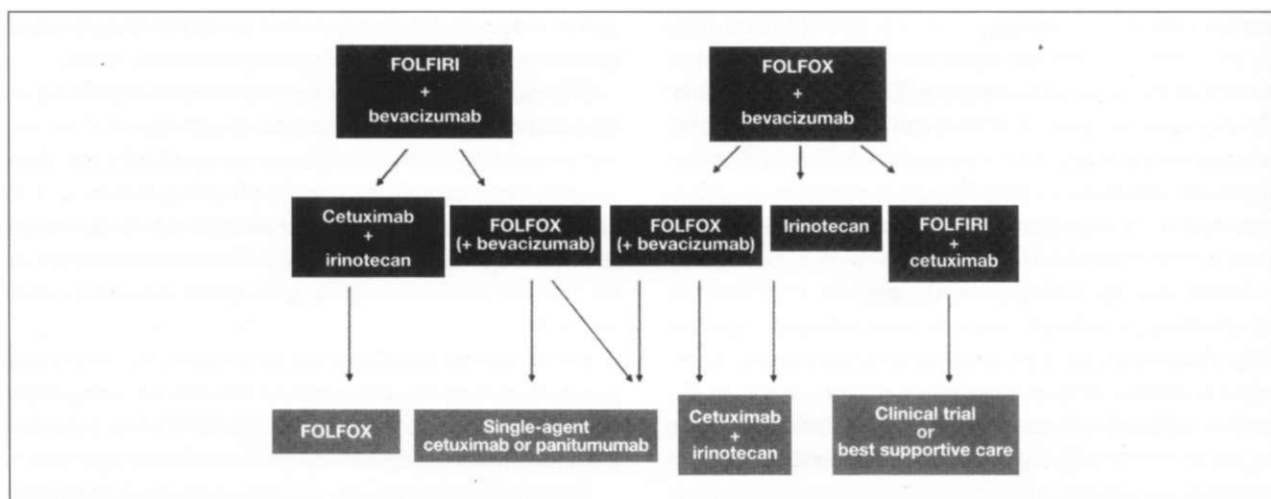
Η διάγνωση της κατάστασης του k-ras βελτιστοποιεί την επιλογή ασθενών που θα ανταποκριθούν στην αντι-EGFR θεραπεία.

Το k-ras απαντάται σε δύο μορφές: τη μεταλλαγμένη (mut k-ras) και τη φυσιολογική (wild k-ras)⁴⁵.

Οι αντι-EGFR θεραπείες δεν έχουν προσφέρει κανένα όφελος σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο k-ras. Αντίθετα, οι ασθενείς που δεν φέρουν μετάλλαξη στο γονίδιο k-ras (φυσιολογικό k-ras) έχουν μεγάλη πιθανότητα να ωφεληθούν από τις αντι-EGFR θεραπείες^{41*17}.

Με τη μελέτη CRYSTAL (FOLFIRI ± cetuximab, ASCO 2008, abst. 2), για πρώτη φορά σε μεγάλο αριθμό ασθενών καθορίστηκαν προβλεπτικοί δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν 587 δείγματα από 1.198 ασθενείς για την παρουσία k-ras μεταλλάξεων στα κωδικόνια 12/13 του k-ras, όπου σε ποσοστό 36% ανιχνεύθηκαν οι παραπάνω μεταλλάξεις. Διαπιστώθηκε ότι ασθενείς με k-ras μεταλλάξεις είχαν επιπρόσθετο όφελος από τη θεραπεία με cetuximab με ποσοστά ανταπόκρισης περίπου 40% σε κάθε σκέλος. Αντίθετα, τα ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με wild type k-ras είναι 59% για το σκέλος που έλαβε FOLFIRI+cetuximab έναντι 43% για το σκέλος που έλαβε μόνο FOLFIRI ($p=0,0025$).

Επίσης, ασθενείς με wild type k-ras όταν έλαβαν cetuximab είχαν 32% μείωση του κινδύνου προόδου νόσου, ενώ δεν διαπιστώθηκε τέτοια μείωση στους ασθενείς που ανιχνεύθηκαν μεταλλάξεις. Για τους ασθενείς με k-ras μεταλλάξεις η συνολική ανταπόκριση και το mPFS ήταν ίδια είτε έλαβαν cetuximab είτε όχι.



Πίνακας 2. Θεραπευτική στρατηγική με κυτταροτοξικούς παράγοντες και βιολογικούς παράγοντες.

Στους ασθενείς με wild type k-ras διαπιστώθηκε αύξηση στο mPFS από 8,7 μήνες (μόνο FOLFIRI) έναντι 9,9 μήνες (FOLFIRI+cetuximab, $p=0,017$). Τα ποσοστά τοξικότητας ήταν ίδια ανάμεσα στους ασθενείς με wild-k-ras ή k-ras με μεταλλάξεις.

Στη μελέτη OPUS, FOLFOX±Cetuximab (ASCO 2008, abst. 4000) μελετήθηκαν 233 δείγματα ασθενών για ανίχνευση k-ras μεταλλάξεων, οι οποίες ανιχνεύτηκαν στο 42% των δειγμάτων.

Και στη μελέτη αυτή διαπιστώθηκαν ανάλογα συμπεράσματα όσον αφορά στο mPFS για τους ασθενείς με wild k-ras (7,7μν. με FOLFOX+cetuximab vs 7,2 με FOLFOX) και στα ποσοστά ανταπόκρισης (61% με FOLFOX+cetuximab vs 37% με FOLFOX). Αντίθετα, στους ασθενείς με k-ras μεταλλάξεις, κανένα όφελος δεν διαπιστώθηκε στο mPFS (5,5μν. με FOLFOX+cetuximab vs 8,6μν. με FOLFOX) και στα ποσοστά ανταπόκρισης (33% με FOLFOX+cetuximab vs 49% με FOLFOX).

Αν και φαίνεται να υπάρχουν συγκεκριμένοι δείκτες ανταπόκρισης με τους αναστολείς του EGFR δεν φαίνεται το ίδιο να ισχύει και για τους αιτιαγγειογενετικούς παράγοντες.

Από μελέτες φάνηκε ότι δεν υπάρχουν κλινικοί, βιοχημικοί και μοριακοί προβλεπτικοί δείκτες ανταπόκρισης στο bevacizumab. Μία ανάλυση προβλεπτικών δεικτών έδειξε ότι το bevacizumab αυξάνει τη δραστηριότητα της ιρινοτεκάνης και 5-FU/LV ανεξάρτητα από τα επίπεδα έκφρασης VEGF, thrombospondin και πυκνότητας μικροαγγείων^{4*}. Μεταλλάξεις k-ras, b-raf και p53 δεν αποτελούν προγνωστικούς παράγοντες για την επιβίωση στα σχήματα IFL+bevacizumab^{4*}. Προβλεπτικοί μοριακοί δείκτες ανταπόκρισης είναι υπό διερεύνηση χωρίς να είναι σίγουρο ότι θα επηρεάσουν άμεσα την κλινική μας πρακτική. Τα μέχρι τώρα στοιχεία δείχνουν ότι η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από σχήματα που περιέχουν bevacizumab στηρίζεται στα δεδομένα δραστηριότητας, όπως προέκυψαν από μεγάλες μελέτες.

Πολυπαραμετρική ανάλυση προτείνει ότι το bevacizumab βελτιώνει το κλινικό αποτέλεσμα σε όλες τις υπο-ομάδες ασθενών ανε-

ξάρτητα από την ύπαρξη μεταλλάξεων ή όχι στο k-ras, b-raf, P-5350.

Συμπεράσματα, ερωτήματα και προοπτικές

για τη χρήση anti VEGF και anti EGFR αντισωμάτων

Πολλά ερωτήματα παραμένουν ακόμη σχετικά με τη χρήση των μονοκλωνικών αντισωμάτων στη θεραπεία του ΜΚΟΚ. Ποιοι ασθενείς θα απαντήσουν καλύτερα στα σχήματα που περιέχουν bevacizumab και ποιοι σε αυτά που περιέχουν cetuximab ή panitumumab; Ποιος είναι ο καταλληλότερος συνδυασμός ή ακολουθία, ποια η ιδανικότερη χρήση διαφορετικών κυτταροτοξικών σε συνδυασμό με βιολογικούς παράγοντες; Για πόσο χρονικό διάστημα θα πρέπει να χορηγείται κάθε φάρμακο με κριτήριο τη δραστηριότητα, την ασφάλεια αλλά και το κόστος της θεραπείας;

Το bevacizumab αυξάνει την αποτελεσματικότητα δραστηρίων σχημάτων που χορηγούνται στην πρώτη ή δεύτερη γραμμή θεραπείας στο ΜΚΟΚ αλλά όχι ενός μη δραστηρικού σχήματος σε χημειοανθεκτικό ΜΚΟΚ.

Το cetuximab αναστέλλει την αντίσταση που συνδυάζεται με irinotecan σε ανθεκτικό στην ιρινοτεκάνη ΚΟΚ και, επίσης, έχει δραστηριότητα και ως μονοθεραπεία σε αυτή την περίπτωση.

Ετσι, με αυτή την πολλαπλή θεραπευτική συνδυαστική θα αυξηθεί η ανάγκη να προσδιοριστούν καλύτερα ποιοι ασθενείς θα ωφεληθούν και ποιοι όχι με τη χρήση προβλεπτικών δεικτών ανταπόκρισης.

Θεραπευτική στρατηγική με κυτταροτοξικούς

παράγοντες και βιολογικούς παράγοντες (Πίνακας 2)

- Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση 5-FU/LV είναι ο πιο ιδανικός τρόπος χορήγησης 5-FU/LV από ό,τι η bolus χορήγηση.
- Στη θεραπεία πρώτης γραμμής στον μεταστατικό κολοορθικό καρκίνο, ο συνδυασμός της τριπλέτας FOLFOXIRI δεν μπορεί να προταθεί, παρόλο που αυξάνει τη συνολική επιβίωση.
- Ο συνδυασμός 5-FU/LV/oxaliplatin και 5-FU/LV/irinotecan

έχουν την ίδια δραστικότητα, αλλά διαφορετικό προφίλ τοξικότητας.

- Οι από του στόματος fluoropyrimidines είναι το ίδιο δραστικές όσο η ενδοφλέβια συνεχής χορήγηση 5-FU/LV. Μελέτες έδειξαν παρόμοια δραστικότητα για τον συνδυασμό capecitabine/oxaliplatin και iv 5-FU/LV/oxaliplatin. Η ιδανική δοσολογία του συνδυασμού capecitabine και irinotecan μένει να προσδιοριστεί.
- Οι βιολογικοί παράγοντες cetuximab, bevacizumab και panitumumab είναι δραστικοί στο MKOK.

• Το bevacizumab αυξάνει τη δραστικότητα της μέχρι τώρα αποδεκτής πρώτης γραμμής θεραπείας στο MKOK.

- Τα anti-EGFR αντισώματα είναι δραστικά στον χημειοανθεκτικό MKOK.
- Ο συνδυασμός irinotecan/cetuximab είναι περισσότερο δραστικός από ό,τι το cetuximab στον χημειοθεραπευτικό MKOK
- Οι k-ras μεταλλάξεις προβλέπουν την ανταπόκριση με antiEGFR αντισώματα.

Summary

First Line Treatment in Patients With Metastatic Colorectal Cancer

Athina N. Christopoulou

Oncology Unit St Andrews General Hospital of Patras

*Decades of studying 5-fluorouracil (5-FU) schedules and modulators, from bolus to chronomodulated infusion¹² and from methotrexate to trimetrexate³⁴, have not resulted in a significant survival benefit for patients with advanced colorectal cancer over treatment with 5-FU alone and a bolus regimen of 5-FU with leucovorin (LV) has remained the standard choice for a long time'. However, significant progress has been made in the past 6-7 years by which we can now offer these patients three effective cytotoxic drugs (fluoropyrimidines, irinotecan and oxaliplatin) and two signal transduction inhibitors (cetuximab and bevacizumab). With this «abundance» of choices, the **obvious** question is how these agents can be optimally used to the benefit of the patient. Although the most urgent question appears to concern the choice of agents (i.e. which combination, which sequence), also the timing and duration of treatment are a matter of debate. The current data on which these choices may be based are reviewed.*

Key words

colorectal cancer, capecitabine, irinotecan, oxaliplatin, cetuximab, bevacizumab, panitumumab.

Corresponding Author

Athina N. Christopoulou

Oncology Unit

St Andrews General Hospital of Patras, Greece

26200 Patra

Tel.: +302610227971

Mob.: 6942 40 26 26

E-mail: atinachris@in.gr

Βιβλιογραφία

- Landis SH, Murray T, Bolden S et al. Cancer Statistics 1999. *A Cancer J Clin* 1999;49:8-31.
- Van Cutsem E, Geboes K. The integration of cytotoxics and biological in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best practice and research Clinical Gastroenterology* 2007; 21(6): 1089-1108.
- Meta-analysis Group in cancer: Efficacy of intravenous continuous infusion of fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16:301-308.
- Glimelins B, Jacobsen A, Graf W et al. Bolus injection (2-4min) versus short-term (10-20min) injection of 5-FU in patients with advanced colorectal cancer: a prospective randomized trial. *Eur. J Cancer* 1998; 34:674-678.
- Sobrero A, Aschele C, Bertino J. Fluorouracil in colorectal cancer: a tale of two drugs-implications for biochemical modulation. *J Clin Oncol* 1997; 15:368-371.
- The Meta-analysis Group in cancer. Toxicity of fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer: effect of administration and prognostic factors. *J Clin Oncol* 1998; 16:3537-3541.
- Grammont A, Bosset J, Milan C et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin-5-fluorouracil bolus continuous infusion for advanced colorectal cancer: a french intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15:808-815.
- Weh H, Zschaber R, Braumann D et al. A randomized phase III study comparing weekly folinic acid (FA) and high-dose 5-FU with monthly 5-FU/FA (days 1-5) in untreated patients with metastatic colorectal carcinoma. *Oncology* 1998; 21:403-407.
- Douillard JY, Cunningham D, Roth AD et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentric randomized trial. *Lancet* 2000; 355:1041-1047.
- Saltz LB, Cox JV, Blanke C et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer - Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343:905-914.
- Grammont A, Figer A, Seymour M, Homerin M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
- Giachetti S, Perpoint B, Zidani R et al. Phase III multicentric randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-147.
- Goldberg RM et al. N 9741: oxaliplatin (oxal) or CPT-11+5-FU/LV or oxal+CPT-11 in advanced colorectal cancer (CRC) - Initial toxicity and response data from a GI Intergroup study. *Proceedings of ASCO* 2002 (abstract 511).
- Tournigand C et al. FOLFIRI followed by FOLFOX versus FOLFOX fol-

- lowed by FOLFIRI in metastatic colorectal cancer (MCRC). Final results of a phase III study. *Proceedings of ASCO* 2001 (abstract 494).
- 15 Souglakds J, Androulakis N, Syrigos K et al. FOLFOXIRI (folinic acid, 5-fluorouracil, oxaliplatin and irinotecan) vs FOLFIRI (folinic acid, 5-fluorouracil and irinotecan) as first-line treatment in metastatic colorectal cancer (MCC): a multicenter randomised phase III trial from the Hellenic Oncology Research Group (HORG). *Br J Cancer* 2006; 94:798-805.
 - 16 Falcone A, Ricci S, Brunetti I et al. Phase III trial of infusional fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and irinotecan (FOLFOXIRI) compared with infusional fluorouracil, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol* 2007; 25:1670-1676.
 - 17 Holl P, Ansari R, Batist G et al. Comparison of oral capecitabine in intravenous 5-FU plus leucovorin (Mayo Clinic regimen) as first-line treatment in 605pts with metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:2282-2292.
 - 18 Van Cutsem E, Trelves C, Cassidy J et al. Oral capecitabine compared with intravenous 5-FU plus LV (Mayo Clinic regimen) in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19:4097-4106.
 - 19 Cassidy J, Tanertero J, Twelves C et al. XELOX (capecitabine plus oxaliplatin): active first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19:2084-2091.
 - 20 Kohne C, Greve J, Bokemeyer C et al. Capecitabine plus irinotecan versus 5-FU/FA/irinotecan/celecoxib in first line treatment of metastatic colorectal cancer. Safety results of the prospective multicenter EORTC phase III study EORTC 4(X)15. *ASCO Annual Meeting* 2005, <http://www.asco.org>. (abstract 3525).
 - 21 Fuchs C, Marshall J, Mitchell E et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C study. *J Clin Oncol* 2007; 25:4779-4786.
 - 22 Koopman M, Antonini N, Douma J et al. Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a randomized controlled trial. *Lancet* 2007; 370:135-1342.
 - 23 Berry SR, Cunningham D, Michael M et al. Preliminary safety of bevacizumab with first-line folfox, capox, folfiri and capecitabine for mCRC - First BEA Trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstr 3534).
 - 24 Kozloff M, Hainsworth J, Badarinarath S et al. Efficacy of bevacizumab plus chemotherapy as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated results from a large observational registry in the US (BRiTE). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstr 3537).
 - 25 Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 350:2335-42.
 - 26 Kabbinavar F, Hurwitz H, Fehrenbacher L et al. Phase II randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:60-5.
 - 27 Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005; 23:3697-705.
 - 28 Kabbinavar FF, Hambleton J, Robert D et al. Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:3706-12.
 - 29 Sobrero A, Ackland S, Carrion RP et al. Efficacy and safety of bevacizumab in combination with irinotecan and infusional 5-FU as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstr 3544).
 - 30 Kopetz S, Abbruzzese JL, Eng C et al. Preliminary results from a phase II study of infusional 5-FU, leucovorin and irinotecan (FOLFIRI) plus bevacizumab as first-line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstr 3579).
 - 31 Fuchs CS, Marshall J, Mitchell EP et al. Updated results of BICC-C study comparing first-line irinotecan/fluoropyrimidine combination/celecoxib in mCRC: clinical data cut-off September 1, 2006. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007 (abstract 276).
 - 32 Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK et al. Safety and efficacy of oxaliplatin/fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC): final analysis of the TREE-study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstr 3510).
 - 33 Saltz L, Clarke S, Diaz-Rubio E et al. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX-4: updated efficacy results from XELOX-1/NO 16966, a randomized phase III trial in first-line metastatic colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:18s (abstract 4028).
 - 34 Kozloff M, Hainsworth J, Badarinarath S et al. Survival of patients (pts) with mCRC treated with bevacizumab in combination with chemotherapy: results from the BRiTE registry. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007 (abstract 375).
 - 35 Van Cutsem E, Michael M, Berry S et al. Preliminary safety and efficacy of bevacizumab with first-line FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and capecitabine for mCRC: first BEATrial. *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007 (abstract 346).
 - 36 Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:337-45.
 - 37 Tejpar S, Peeters M, Humblet Y et al. Phase I/II study of cetuximab dose escalation in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with no or slight skin reactions on cetuximab standard dose treatment (EVEREST): pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and efficacy data. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:18s (abstract 4037).
 - 38 Venook A, Niedzwiecki D, Hollis D et al. Phase III study of irinotecan/5-FU/LV (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/LV (FOLFOX) ± cetuximab for patients (pts) with untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (MCRC): CALGB 80203 preliminary results. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstract 3509).
 - 39 Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I et al. Randomized phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2007; 25:18s (abstract 4000).
 - 40 Tabernero J, Cervantes A, Martinelli E et al. Optimal dose of cetuximab (C) given every 2 weeks (q2w): a phase I pharmacokinetic (PK) and pharmacodynamic (PD) study of weekly (qlw) and q2w schedules in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *Proc Am Soc Clin Oncol* 2006; 24:18s (abstract 3085).
 - 41 Benvenuti S, Sartore-Bianchi A, Nicolantonio F et al. Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer Res* 2007; 67(6): 2643-2648.
 - 42 Esteller M, Gonzalex S, Risques RA et al. k-ras and plft aberrations confer poor prognosis in human colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2001; 19(2): 299-304.
 - 43 Conlin A, Smith G, Carey FA, Wolf CR, Steele RJ. The prognostic significance of k-ras, p53 and ARC mutations in colorectal carcinoma. *Gut* 2005; 54(9): 1283-1286.
 - 44 Barbacid M. ras GENES. *Ann Rev Biochem*. 1987; 56:779-827.
 - 45 Schubert S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive ras in developmental disorders and cancer. *Nature Rev Cancer* 2007; 7(4): 295-308.
 - 46 Lievre A, Bachet J-B, Le Corre OT et al. KRAS mutation status is predictive of response to cetuximab therapy in colorectal cancer. *Cancer Res* 2006; 66(8): 3992-3995.
 - 47 Khambata-Ford S, Garrett CR, Meropol NJ et al. Expression of epiregulin and amphiregulin and k-ras mutation status predict disease control in metastatic colorectal cancer patients treated with cetuximab. *J Clin Oncol* 2007; 25(22): 3230-3237.
 - 48 Jubb A, Hurwitz H, Bai W et al. Impact of vascular endothelial growth factor-A expression, thrombospondin-2 expression and microvessel density on the treatment effect of bevacizumab in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:217-227.
 - 49 Ince W, Jubb A, Holden S et al. Association of k-ras, b-raf and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Clin Oncol Cancer Inst* 2005; 97:981-989.
 - 50 Once W. *Lancet* 2005, Jul 6; 366(9513): 981-9.

Εξελίξεις στη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ογκολογία Πεπτικού 3,139-140, 2008

RF στην Ηπατική Μετάσταση: Ενδείξεις-Αντενδείξεις

Μιχαήλ Γλυνός

Διαγνωστικό και Θεραπευτικό Κέντρο Αθήνας «ΥΓΕΙΑ»

Το ήπαρ αποτελείτο δεύτερο όργανο σε οα, ^ότητα συμμετοχής σε μεταστατική νόσο, μετά τους λεμφαδένες. Στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ, μία εστιακή ηπατική αλλοίωση είναι πιθανότερο να οφείλεται σε μεταστατική νόσο. Οι περισσότερες μεταστάσεις είναι πολλαπλές με εντόπιση και στους δύο λοβούς στο 77% των ασθενών και μόνο στο 10% είναι μονήρεις.

Το 50% επίσης των ασθενών με μεταστατική νόσο του ήπατος έχουν μη ειδικά κλινικοεργαστηριακά ευρήματα.

Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών αυτών βρίσκεται ήδη κατά την πρώτη διάγνωση σε ανεγχείρητο στάδιο, ενώ η πλήρης χειρουργική εξαίρεση παραμένει ακόμη η θεραπεία εκλογής για ασθενείς με μεταστατική νόσο περιορισμένη στο ήπαρ. Τα μεγαλύτερα εμπόδια στη χειρουργική αντιμετώπιση αποτελούν το μικρό προσδόκιμο υπολειπόμενου ηπατικού παρεγχύματος, μετά την εκτομή, η γειτνίαση ή η διήθηση μεγάλων αγγείων και η παρουσία εστιών και στους δύο λοβούς.

Στην προσπάθεια να αντιμετωπιστούν οι ανεγχείρητες περιπτώσεις αλλά και να αυξηθεί το ποσοστό εκείνων που μπορεί να χειρουργηθούν, έχουν χρησιμοποιηθεί η συστηματική συμπληρωματική (neoadjuvant) χημειοθεραπεία, ο χημειοεμβολισμός, ο προεγχειρητικός εμβολισμός του ενός κλάδου της πυλαίας και η θερμική νέκρωση.

Σήμερα, η πλέον διαδεδομένη τεχνική θερμικής νέκρωσης περιλαμβάνει τη χρήση ραδιοσυχνοτήτων (RF Thermal Ablation). Η τεχνική συνίσταται στην εισαγωγή ειδικής βελόνης εντός του όγκου. Η γεννήτρια παράγει υψίσυχο ρεύμα και το κύκλωμα κλείνει με την τοποθέτηση ηλεκτροδίων γείωσης σε άλλο σημείο του σώματος. Το ρεύμα προκαλεί δόνηση των ιόντων εντός του όγκου και εν τέλει θερμότητα τριβής. Η συνήθης θερμοκρασία που αναπτύσσεται, φτάνει τους 80-90°C, όπου η κυτταρική μεμβράνη τήκεται. Ακολουθεί αποδόμηση των πρωτεϊνών και κυτταρικός θάνατος. Με τις συνηθέστερα χρησιμοποιούμενες βελόνες και με τους συνηθείς αλγόριθμους, οι οποίοι ποικίλλουν ανάλογα με τη χρησιμοποιούμενη γεννήτρια, επιτυγχάνεται όγκος νέκρωσης με ακτίνα 3-3,5cm. Σε μεγαλύτερες εστίες απαιτούνται διαδοχικοί συμπληρωματικοί καυτηριασμοί ώστε να καλυφθεί η απαιτούμενη έκταση. Σκοπός της μεθόδου είναι η νέκρωση και 1cm γύρω από τη μεταστατική εστία.

Το άμεσο αποτέλεσμα της θερμικής νέκρωσης (RFTA) είναι δύσκολο να εκτιμηθεί απεικονιστικά καθώς η υπερηχογραφική εικόνα αλλοιώνεται από τη δημιουργία φυσαλίδων (κυρίως αζώτου), λόγω της ιστικής νέκρωσης, ενώ η άμεση υπεραιμία και το οίδημα περίξ της εστίας επηρεάζουν την εικόνα της αξονικής τομογραφίας. Με δεδομένο¹ ότι η διαδικασία κυτταρικής αποδόμησης διαρκεί έως και μερικές εβδομάδες, θεωρείται ότι η πρώτη απεικονιστική εκτίμηση του αποτελέσματος θα πρέπει να γίνεται μετά τις 4-6 εβδομάδες. Εξέταση εκλογής παραμένει η CT τριών φάσεων (early arterial, late arterial και venous). Η MRI παρουσιάζει ελαφρώς μεγαλύτερη ευαισθησία αλλά αρκετά μεγαλύτερο κόστος.

Στις περισσότερες δημοσιευμένες σειρές η RFTA επιτυγχάνει πλήρη νέκρωση του όγκου σε ποσοστό 95%. Στους αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες περιλαμβάνονται:

- το μεγάλο μέγεθος της εστίας (>3,5cm), το οποίο υπερβαίνει τη θεωρητική άλω της νέκρωσης. Η χρήση πολλαπλών αλληλοεπικαλυπτόμενων καυτηριασμών δεν έχει πάντοτε το επιθυμητό αποτέλεσμα, ενώ ο άμεσος έλεγχος του αποτελέσματος δεν είναι ουσιαστικά δυνατός

- η εντόπιση της εστίας πλησίον του διαφράγματος ενέχει τον κίνδυνο τραυματισμού του και τον παροδικό σχηματισμό αντιδραστικής υπεζωκοτικής συλλογής

- η εντόπιση του όγκου πλησίον της χοληδόχου κύστης απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή ώστε να μην δημιουργηθεί ισχαιμική ή θερμική νέκρωση της χοληδόχου. Ειδικές τεχνικές, όπως η έγχυση φυσιολογικού ορού στην κοίτη της χοληδόχου, έχουν δοκιμαστεί με επιτυχία.

- η άμεση γειτνίαση με τον γαστρεντερικό σωλήνα

- η επαφή με μεγάλα αγγεία (heat sink effect) αλλοιώνει το σχήμα της νεκρωμένης περιοχής και ενίοτε έχει ως αποτέλεσμα την ελλιπή νέκρωση περιφερικών τμημάτων του όγκου. Νεότερες τεχνικές (roll-off, προσωρινή απόφραξη ηπατικών φλεβών, εμβολισμός) συμβάλλουν στην αντιμετώπιση του προβλήματος

- ο αριθμός των εστιών. Σε μελέτη των Bleicher et al¹ συμπεραίνεται ότι το μέγεθος της εστίας έχει τη μεγαλύτερη συσχέτιση με την πιθανότητα τοπικής υποτροπής, ακολουθούμενο από τον αριθμό των εστιών και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Σε μελέτη του MH Chen et al² το ποσοστό τοπικής υποτροπής ανέρχεται σε 14,9%, περιλαμβανομένων και εστιών μεγαλύτερων των 3,5cm,

Πίνακας. Σύγκριση της μεθόδου με τη χειρουργική εξαίρεση				
	Local Recurrence		Survival	
	RFTA	HR	RFTA	HR
Park et al	60%	56%	36m recurrence free	56m recurrence free
Aloia et al	37%	5%	37% 5y	71% 5y

πλησίον του διαφράγματος, του πεπτικού σωλήνα, της χοληδόχου και των μεγάλων αγγείων. Στην ίδια μελέτη το ποσοστό επιβίωσης σε 1,2 και 3 έτη ήταν 80,3%, 52,8% και 30,9% αντίστοιχα.

Σε σύγκριση της μεθόδου με τη χειρουργική εξαίρεση (Πίνακας)^{4*} η χειρουργική εξαίρεση φαίνεται να υπερτερεί της RFTA. Μειονέκτημα των μελετών αυτών αποτελεί η μη τυχαιοποίηση τους και η επιλογή προς RFTA των ανεγχείρητων ασθενών.

Οι Mullier et al⁵ σε ευρεία ανασκόπηση της βιβλιογραφίας καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι για όγκους μικρότερους ή ίσους με 3cm η RFTA και η χειρουργική εξαίρεση είναι ισοδύναμες, ειδικά όταν εφαρμόζονται από έμπειρους και σε μη περιαγγειακούς όγκους. Οι Hur H et al⁷ αναφέρουν ότι σε μικρούς (<3cm) όγκους η RFTA και η χειρουργική εξαίρεση έχουν παραπλήσια αποτελέσματα όσον αφορά στην πενταετή επιβίωση.

Μολονότι η σύγκριση της RFTA γίνεται κυρίως με τη χειρουργική εξαίρεση, μελέτες^{6*} συνηγορούν υπέρ της βελτίωσης των αποτελεσμάτων της RFTA με τη συνδυαστική χημειοθεραπεία.

Σε μία από τις γνωστότερες μέχρι σήμερα μελέτες, οι Abdalla et

al¹¹ διερεύνησαν τα ποσοστά τοπικής υποτροπής και επιβίωσης σε 418 ασθενείς έπειτα από ηπατεκτομή, RFTA ή συνδυασμό τους με ή χωρίς χημειοθεραπεία. Το συμπέρασμα είναι ότι η ηπατεκτομή υπερέχει στους τομείς της τοπικής υποτροπής και της συνολικής επιβίωσης. Ο αριθμός, όμως, των εστιών αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα, ενώ σε ασθενείς με περισσότερες από 3 εστίες με κατανομή και στους δύο λοβούς ο συνδυασμός ηπατεκτομής και RFTA φαίνεται να υπερέχει της ηπατεκτομής.

Οι ενδείξεις, εν κατακλείδι, της διαδερμικής θερμικής νέκρωσης μπορούν να συνοψισθούν ως εξής:

- ασθενείς μη υποψήφιοι για χειρουργική εξαίρεση
- ασθενείς με λιγότερες από 5 εστίες
- ασθενείς με εστίες μικρότερες των 5cm
- σε συνδυασμό με μερική ηπατεκτομή για περισσότερες ή μεγαλύτερες εστίες.

Στις αντενδείξεις της μεθόδου θα πρέπει να περιληφθούν:

Απόλυτες αντενδείξεις:

- μη αντιρροπούμενη αιμορραγική διάθεση
- αδυναμία προσπέλασης
- αδυναμία συνεργασίας του ασθενούς

Σχετικές αντενδείξεις:

- μεγάλο μέγεθος εστίας
- γειτνίαση με μεγάλα αγγεία, πεπτικό σωλήνα, διάφραγμα, χοληδόχο κύστη
- χολοπεπτική αναστόμωση
- ετερόπλευρη πνευμονεκτομή
- ασκίτης
- μεγάλος (>5) αριθμός εστιών

Βιβλιογραφία

1. Bleicher RJ, Allegra D, Nora DT, Wood TF, Foshag LJ, Bilchic A. Radiofrequency ablation in 447 complex unresectable liver tumors lessons learned. *Annals of Surgical Oncology* 2003; 10:52-58.
2. Min Hua Chen, Yang Wei, Kun Yan, Wen Gao, Ying Dai et al. Treatment strategy to optimize radiofrequency ablation for live malignancies MFI 2006; 4(17): 671-683.
3. Gillams A. Image guided tumour ablation. *Cancer Imaging* 2005; 1:103-109.
4. Park IJ, Kim HC, Yu CS et al. Radiofrequency ablation for metachronous liver metastasis for colorectal cancer after curative surgery. *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15:227-232.
5. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM et al. Solitary colorectal liver metastasis. *Arch Surg* 2006; 141:460-467.
6. Mullier S, Ni Y, Jamart J et al. Radiofrequency ablation versus resection for resectable colorectal liver metastases: time for a randomized trial? *Annals of Surgical Oncology* 2008; 15:144-157.
7. Hur H, Ko YT, Min BS, Kim KS et al. Comparative study of resection and radiofrequency ablation in the treatment of solitary colorectal liver metastases. *Am J Surg* 2008 (epub ahead of print).
8. Machi J, Oishi AJ, Sumida K et al. Long-term outcome of radiofrequency ablation for unresectable liver metastases from colon cancer: evaluation of prognostic factors and effectiveness in first- and second-line management. *The Cancer Journal* 2006; 12(4): 318-326.
9. Chemotherapy better than surgery alone in liver metastases from colon cancer. *Medscape Radiology* April 1 2008.
10. Abdalla EK, Vauthey JN, Ellis LM et al. Recurrence and outcomes following hepatic resection, radiofrequency ablation and combined resection/ablation for colorectal liver metastases. *Surg* 2004; 239(6): 818-827.



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ



Καρκίνος Οισοφάγου



ΣΥΝΤΟΝΙΣΤΗΣ ΕΚΔΟΣΗΣ
Ιωάννης Κ. Τριανταφυλλίδης

Το βιβλίο ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ, με συντονιστή έκδοσης τον γαστρεντερολόγο Ι. Κ. Τριανταφυλλίδη, περιλαμβάνει τις εισηγήσεις των Στρογγυλών Τραπέζων και τις διαλέξεις των προσκεκλημένων ομιλητών του 5ου Ελληνικού Συνεδρίου Ογκολογίας του Πεπτικού Συστήματος που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα στις 10 Δεκεμβρίου 2006, αναθεωρημένες σύμφωνα με την πλέον πρόσφατη βιβλιογραφία και επαυξημένες σε μέγεθος. Περιλαμβάνονται επίσης και κεφάλαια τα οποία δεν αναπτύχθηκαν στη διάρκεια του Συνεδρίου λόγω μη διαθέσιμου χρόνου.

Τα θέματα τα οποία αναπτύσσονται αναφέρονται στην επιδημιολογία, αιτιοπαθογένεια, διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση του οισο-

φαγικού καρκίνου, ενός θανατηφόρου κακοήθους νεοπλασματος με υψηλή θνητότητα καθώς και των προκαρκινωματωδών του καταστάσεων με κύριο εκπρόσωπο τον οισοφάγο Barrett.

Το βιβλίο κυκλοφορεί πανελλαδικά από την εταιρία:

«ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΔΙΚΤΥΝΝΑ»

Ευφρονίου 25, 116 34 Αθήνα

Τηλ.: 210 7228614, 210 7228624

Fax: 210 7228614

E-mail: dictynna@ath.forthnet.gr