



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ
ΤΗΣ ΠΕΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ"**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

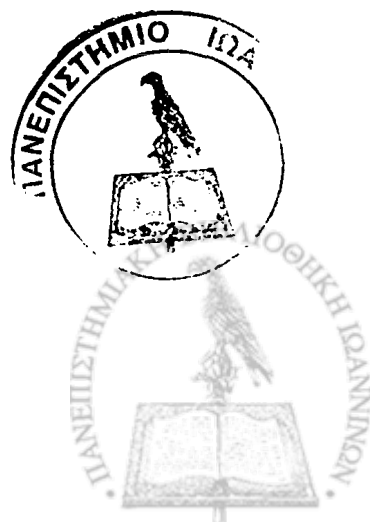
**ΤΟΜΕΑΣ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ
ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**"Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΟΡΙΩΝ ΠΡΟΣΚΟΛΗΣΗΣ ΣΕ ΚΑΡΚΙΝΟΥΣ
ΤΗΣ ΠΕΠΤΙΚΗΣ ΟΔΟΥ"**

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΣ ΧΑΡΑΛΑΜΠΟΠΟΥΛΟΣ
ΙΑΤΡΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2009



ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000321966

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΕΠΙΣΤΗΜΟΛΟΓΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα».

(Νόμος 5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2)



Ημερομηνία αίτησης του κ. Χαλαμπούλου Αλεξάνδρου: 21-4-2003

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 524^α/27-1-2004

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Καππάς Άγγελος, Καθηγητής Χειρουργικής

Μέλη

Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας

Αγνάντη Νίκη, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 6-4-2004

«Μόρια προσκόλλησης σε κακοήθεις όγκους της πεπτικής οδού»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 662^α/26-5-2009

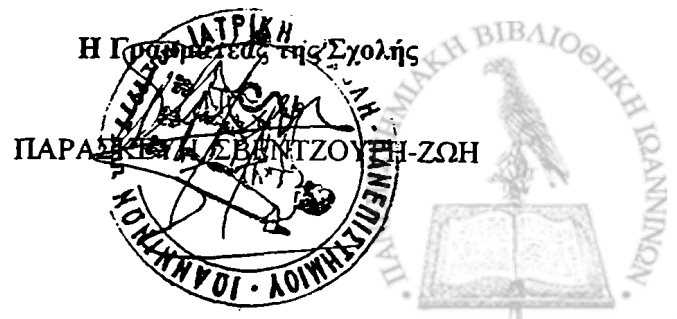
1. Αγνάντη Νίκη, τ. Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Ευαγγέλου Άγγελος, Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Καππάς Άγγελος, τ. Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Φατούρος Μιχαήλ Καθηγητής Χειρουργικής και Μεταμοσχεύσεων Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Μπαλτογιάννης Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Ξηροπόταμος Νικόλαος Αναπληρωτής Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Μπατιστάτου Άννα Επίκουρη Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομίας Ιατρικής Σχολής Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 26-6-2009

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Γουδέβενος Ιωάννης

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



στη Στεφάνια

The rest of the page contains extremely faint, illegible text, likely bleed-through or a very poor quality scan of the original document.

σου γονείς μου

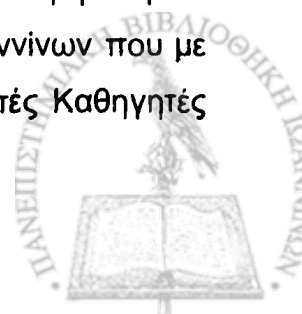
The bottom section of the page contains more illegible text, including what appears to be a signature area and possibly a date or reference number, but the characters are too faded to read.



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Μία έκρηξη γνώσεων στο γνωστικό πεδίο των μορίων προσκόλλησης και του ρόλου που αυτά διαδραματίζουν τόσο σε φυσιολογικές καταστάσεις, όσο και σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις με προεξάρχουσα την έρευνα γύρω από την καρκινογένεση, παρατηρείται την τελευταία κυρίως δεκαετία σε ολόκληρο τον κόσμο. Οι θεωρίες προσκολλητικών και αντιπροσκολλητικών δυνάμεων που συγκρατούν ή απωθούν καρκινικά και άλλα κύτταρα, έχουν διατυπωθεί εδώ και αρκετά χρόνια σε θεωρητικό επίπεδο. Η ταυτοποίηση μερικών δεκάδων μορίων προσκόλλησης, με γνωστά γενετικά, βιοχημικά, μορφολογικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά, έχει ανοίξει νέους ορίζοντες τόσο σε επίπεδο βασικής έρευνας, όσο και σε εφαρμοσμένο κλινικό επίπεδο. Ορισμένα μόρια προσκόλλησης αναδεικνύονται σε σημαντικούς βιοδείκτες που δυνατόν να χρησιμεύουν σαν καινούργια διαγνωστικά, προγνωστικά και ενδεχομένως θεραπευτικά εργαλεία, που συνεζευγμένα με ραδιοφάρμακα ή ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα δυνατόν να κατευθύνονται επιλεκτικά σε καρκινικά κύτταρα "στόχους". Η έρευνα βρίσκεται σε πλήρη εξέλιξη διεθνώς.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Χειρουργικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κύριο Άγγελο Καππά, όπως επίσης και τα δύο άλλα μέλη της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής Καθηγητές κκ. Νίκη Αγνάντη και Άγγελο Ευαγγέλου για την ανάθεση του παρόντος ερευνητικού έργου. Ιδιαίτερα ευχαριστώ και για μια ακόμη φορά τον Καθηγητή κ. Άγγελο Καππά, που διέθεσε την Κλινική και τους συνεργάτες του που με βοήθησαν σημαντικά στην συλλογή σημαντικού μέρους του παρόντος υλικού. Επίσης την Καθηγήτρια κα Νίκη Αγνάντη που έθεσε στη διάθεσή μου το αρχειακό υλικό του Παθολογοανατομικού Εργαστηρίου της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων. Τον Καθηγητή Φυσιολογίας κ. Άγγελο Ευαγγέλου, ευχαριστώ ιδιαίτερα για τις σωστές κατευθυντήριες οδηγίες και τον τρόπο προσέγγισης του όλου θέματος. Ιδιαίτερες ευχαριστίες οφείλω επίσης στον Καθηγητή Χειρουργικής κ. Μιχάλη Φατούρο και στους Αναπληρωτές Καθηγητές Χειρουργικής κκ. Γεώργιο Μπαλτογιάννη και Νικόλαο Ξηροπόταμο, καθώς και στους υπόλοιπους ιατρούς και στο μη ιατρικό προσωπικό της Χειρουργικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που με βοήθησαν σημαντικά στο έργο μου. Ευχαριστώ τους Διευθυντές Καθηγητές



κκ. Brandon Krijgsman και Massimo Pignatelli της Χειρουργικής Κλινικής του Peterborough and Stamford Hospitals του Cambridgeshire και του Division of Adhesion Molecules, Histopathology Department, Hammersmith Hospital, Imperial College School of Medicine του Λονδίνου της Αγγλίας για την χρησιμοποίηση στην παρούσα μελέτη υλικού από τα τμήματα τους. Ακόμα, ευχαριστώ τον Καθηγητή κ. Setsuo Hirohashi του Pathology Division, National Cancer Center Research Institute, του Τόκιο της Ιαπωνίας για την βοήθειά του με το χρησιμοποιηθέν αντίσωμα έναντι του μορίου της dysadherin. Ιδιαίτερες ευχαριστίες και ευγνωμοσύνη οφείλω στην κα Άννα Μπατιστάτου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, που ακούραστα όχι μόνο εκτίμησε τα ιστολογικά παρασκευάσματα, αλλά και κατά πολύ με εμπύησε στον κόσμο της ανοσοϊστοχημείας, της επιστημονικής προσέγγισης και του καρκίνου γενικότερα. Τέλος, τον πατέρα μου κ. Κωνσταντίνο Χαραλαμπόπουλο, τον ευχαριστώ πολύ για πάρα πολλούς λόγους, επιστημονικούς και μη, που άπτονται πολλών πτυχών της ζωής μου.



ΕΡΓΑΣΙΕΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΕΝΕΣ ΩΣ ΑΠΟΡΡΟΙΑ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Πλήρη Άρθρα

1. Batistatou A, Charalabopoulos A, Scopa CD, Nakanishi Y, Kappas A, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K. Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* 2006; 448:763-767

Δημοσιευμένες σε Ελληνικά Συνέδρια

1. Χαραλαμπόπουλος Α, Μπατιστάτου Α, Χαραλαμπόπουλος Κ, Krijgsman Β, Kun W, Pignatelli M, Hirohashi S, Ευαγγέλου Α, Καππάς Α, Αγκάντη Ν. Έκφραση και κυτταρική εντόπιση του συμπλέγματος Ε-καντερίνης/κατενινών και της προσφάτως ταυτοποιηθείσης dysadherin σε πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος. 6^ο Πανελλήνιο συνέδριο δεικτών καρκίνου και στοχευμένης θεραπείας. Προφορική Ανακοίνωση. Αθήνα, Νοεμβρίου 23-26, 2006

Δημοσιευμένες σε Διεθνή Συνέδρια

1. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K, Peschos D, Krijgsman B, Kun W, Pignatelli M, Hirohashi S, Kappas A, Agnantis NJ. Expression and cellular localization of E-cadherin/catenin complex and the recently identified dysadherin in hepatocellular carcinomas and cholangiocarcinomas. 1st Hellenic - Jordanian congress of pathology. Poster Presentation. Heraklio-Crete, April 29-30, 2007

2. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K, Nakanishi Y, Hirohashi S, Kappas A, Agnantis NJ. E-cadherin/catenin complex and the recently identified dysadherin are differentially expressed in primary liver tumours. 21st European congress of pathology. Poster and Oral Presentation. Istanbul, September 08-13, 2007

3. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalampopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Evaggelou A, Kappas A. Expression of E-cadherin and the lately identified dysadherin in gastric cancer patients. 20th ICACT (International Congress on Anti Cancer Treatment), Paris, France, February 3-6, 2009.



4. Charalabopoulos A, Charalabopoulos A, Batistatou A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Evaggelou A, Kappas A. Soluble E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin as markers in gastric cancer patients. 20th ICACT (International Congress on Anti Cancer Treatment), Paris, France, February 3-6, 2009.

Βραβεία

1. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K, Peschos D, Krijgsman B, Kun W, Pignatelli M, Hirohashi S, Kappas A, Agnantis NJ. Expression and cellular localization of E-cadherin/catenin complex and the recently identified dysadherin in hepatocellular carcinomas and cholangiocarcinomas. 1st Hellenic - Jordanian congress of pathology. Poster Presentation - 1st Award. Heraklio-Crete, April 29-30, 2007

2. Χαραλαμπόπουλος Α, Μπατιστάτου Α, Χαραλαμπόπουλος Κ, Krijgsman Β, Kun W, Pignatelli M, Hirohashi S, Ευαγγέλου Α, Καππάς Α, Αγκάντη Ν. Έκφραση και κυτταρική εντόπιση του συμπλέγματος Ε-καντερίνης/κατενινών και της προσφάτως ταυτοποιηθείσης dysadherin σε πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος. 6^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Δεικτών Καρκίνου και Στοχευμένης Θεραπείας. Προφορική Ανακοίνωση - 2^ο Βραβείο. Αθήνα, Νοέμβριος 23-26, 2006



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

I.1. Στόμαχος	8
I.2. Ήπαρ	28
I.3. Παχύ Έντερο	41
I.4. Καρκίνος Στομάχου	51
I.5. Πρωτοπαθείς Όγκοι Ήπατος	64
I.6. Καρκίνος Παχέος Εντέρου	82

II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ

II.1. Γενικά	94
II.2. Καντερίνες	100
II.3. Ιντεγκρίνες	106
II.4. Σελεκτίνες	111
II.5. Γονιδιακή Υπεροικογένεια Ανοσοσφαιρινών	116
II.6. CD44	123

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

III.1. Υλικό και Μέθοδοι	127
III.1.A. Καρκίνος Στομάχου	141
III.1.B. Πρωτοπαθείς Όγκοι Ήπατος	145
III.1.Γ. Καρκίνος Παχέος Εντέρου	149
III.2. Αποτελέσματα	155
III.2.A. Καρκίνος Στομάχου	157
III.2.B. Πρωτοπαθείς Όγκοι Ήπατος	172
III.2.Γ. Καρκίνος Παχέος Εντέρου	190
III.3. Συζήτηση	210
III.4. Συμπεράσματα	226

IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ 230

V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ 234

VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 238

VII. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ 261



I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1.1. ΣΤΟΜΑΧΟΣ

1.1.1. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (1,2)

Ο στόμαχος είναι τόσο εξωκρινές, όσο και ενδοκρινές όργανο που βοηθά στην πέψη των τροφών και εκκρίνει ορμόνες. Αποτελεί διατεταμένη μοίρα του πεπτικού σωλήνα, της οποίας η κύρια λειτουργία είναι η συνέχιση της πέψης των υδατανθράκων που έχει ήδη ξεκινήσει στο στόμα, η προσθήκη όξινου υγρού στην τροφή, η δημιουργία αυτής μέσω των κινήσεων του οργάνου σε άμορφη μάζα (χυμός) και η έναρξη της πέψης των πρωτεϊνών από το ένζυμο πεψίνη. Ακόμα παράγει το ένζυμο γαστρική λιπάση που με την βοήθεια της γλωσσικής λιπάσης, βοηθά στην πέψη των τριγλυκεριδίων. Μακροσκοπικά αναγνωρίζονται τέσσερα τμήματα. Η καρδία, ο θόλος, το σώμα και ο πυλωρός. Παρόλα ταύτα, επειδή ο θόλος και το σώμα είναι πανομοιότυπα μικροσκοπικά, μόνο τρία ιστολογικά μέρη αναγνωρίζονται. Ο βλεννογόνος και ο υποβλεννογόνιος στον μη ευρισκόμενο σε διάταση στόμαχο, εξαπλώνονται παράλληλα σχηματίζοντας αναδιπλώσεις, γνωστές ως γαστρικές πτυχές (rugae). Όταν ο στόμαχος πληρωθεί με τροφές, οι πτυχώσεις αυτές εξαφανίζονται.

1.1.1.1. Βλεννογόνος

Ο βλεννογόνος του στομάχου αποτελείται από το επιθήλιο που καταδύεται σε άλλοτε άλλο βάθος στο χόριο, σχηματίζοντας έτσι τα γαστρικά βοθρία. Στα γαστρικά βοθρία, διανοίγονται διακλαδιζόμενα σωληνώδη αδένια (καρδιακά, γαστρικά και πυλωρικά), χαρακτηριστικά κάθε μοίρας του στομάχου. Το χόριο του στομάχου αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό, με διάσπαρτες λείες μυϊκές ίνες και λεμφοκύτταρα. Το βλεννογόνο από τον υποκείμενο υποβλεννογόνο, χωρίζει ένα στρώμα λείων μυϊκών ινών, η βλεννογόνιος μυϊκή στοιβάδα. Το επιθήλιο που καλύπτει την επιφάνεια του οργάνου είναι μονόστοιβο κυλινδρικό και κύτταρα του επιθηλίου αυτού παράγουν βλέννα. Η βλέννα, σχηματίζει παχύ στρώμα που προστατεύει τα επιφανειακά κύτταρα



από τις ενέργειες του δυνατού οξέος που εκκρίνεται από κύτταρα του στομάχου. Στον προστατευτικό αυτό φραγμό, φαίνεται ότι σημαντικό ρόλο παίζουν και οι στεγανές συνδέσεις (tight junctions) μεταξύ των κυττάρων.

1. Καρδιακή μοίρα

Η καρδία του στομάχου είναι μια στενή κυκλωτερής ζώνη, πλάτους 1,5-3 εκ. στην μετάπτωση μεταξύ του οισοφάγου και του στομάχου. Το χόριό της περιέχει απλά ή διακλαδιζόμενα σωληνώδη καρδιακά αδένια. Τα τελικά τμήματα αυτών των αδενίων, είναι συχνά σπειροειδή, συνηθέστερα με μεγάλους αυλούς. Τα περισσότερα από τα εκκριτικά κύτταρα παράγουν βλέννα και λυσοζύμη, αλλά και μικρός αριθμός τοιχωματικών κυττάρων μπορεί να ανεβρεθεί.

2. Θόλος και σώμα

Το χόριο του τμήματος αυτού του στομάχου βρίθεται διακλαδιζόμενων, σωληνωδών γαστρικών αδενίων, τρία με επτά από τα οποία εκστομούνται σε κάθε γαστρικό βοθρίο. Ο αυχένας των αδενίων αυτών περιέχει αρχέγονα μητρικά κύτταρα, τοιχωματικά και βλεννοπαραγωγά κύτταρα. Η βάση των αδενίων περιέχει τοιχωματικά, κύρια και εντεροενδοκρινή κύτταρα.

Αρχέγονα μητρικά κύτταρα (stem cells)

Ευρισκόμενα στην περιοχή του αυχένα των αδενίων αλλά λίγα σε αριθμό, αυτά τα κύτταρα είναι χαμηλά κυλινδρικά κύτταρα με οβάλ πυρήνες κοντά στην βάση των κυττάρων. Αυτά τα κύτταρα παρουσιάζουν αυξημένο αριθμό μιτώσεων. Μερικά από αυτά τα κύτταρα, μετακινούνται προς την επιφάνεια για να αναπληρώσουν τα βλεννοπαραγωγά κύτταρα που αναγενώνονται κάθε 4-7 ημέρες. Άλλα θυγατρικά κύτταρα μεταναστεύουν βαθύτερα στα αδένια και διαφοροποιούνται σε βλεννοπαραγωγά κύτταρα του αυχένα των αδενίων, σε τοιχωματικά, κύρια και εντεροενδοκρινή κύτταρα. Αυτά τα κύτταρα αντικαθίστανται με πολύ αργότερο ρυθμό σε σχέση με τα επιφανειακά βλεννοπαραγωγά κύτταρα.

Βλεννοπαραγωγά κύτταρα

Τα κύτταρα αυτά ανευρίσκονται είτε σε αθροίσεις κυττάρων είτε ως μεμονωμένα κύτταρα μεταξύ των τοιχωματικών κυττάρων στον αυχένα των γαστρικών αδενίων. Παρόλο που είναι βλεννοπαραγωγά κύτταρα, έχουν μορφολογικά και ιστοχημικά χαρακτηριστικά που κάνουν την βλέννα που



παράγουν διαφορετική από αυτή των επιφανειακών επιθηλιακών βλεννοπαραγωγών κυττάρων. Έχουν ακανόνιστο σχήμα, με τον πυρήνα στη βάση των κυττάρων.

Καλυπτήρια κύτταρα

Βρίσκονται κυρίως στο άνω ήμισυ των γαστρικών αδενίων και σπανιότερα στη βάση. Τα στρογγυλά ή πυραμοειδή αυτά κύτταρα παρουσιάζουν έναν κεντρικά ευρισκόμενο σφαιρικό πυρήνα με έντονα ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμα. Τα κύρια χαρακτηριστικά τους, που φαίνονται με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, είναι η πληθώρα μιτοχονδρίων και η βαθιά εγκόλπωση του κορυφαίου τμήματος της κυτταρικής μεμβράνης, που σχηματίζει έτσι ένα ενδοκυττάριο σωληνάριο. Στο αδρανές κύτταρο, αριθμός σωληνοκυστικών δομών αναγνωρίζεται στο κορυφαίο τμήμα του κυττάρου, αμέσως κάτω από την κυτταρική μεμβράνη. Σε αυτή τη φάση το κύτταρο παρουσιάζει ελάχιστες μικρολάχνες. Όταν διεγείρεται προς παραγωγή υδροχλωρικού οξέος, οι σωληνοκυστικές αυτές δομές συντήκονται με την κυτταρική μεμβράνη και σχηματίζουν έτσι περισσότερες μικρολάχνες αυξάνοντας κατά πολύ με αυτόν τον τρόπο την επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Νημάτια ακτίνης που ανευρίσκονται μεταξύ των σωληνοκυστικών αυτών δομών, θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στην μετακίνηση και σύντηξη των δομών αυτών με την μεμβράνη του κυττάρου. Στο ηωσινοφιλικό κυτταρόπλασμά τους ανευρίσκονται μεγάλος αριθμός μιτοχονδρίων, ευδιάκριτο σύμπλεγμα Golgi κοντά στη βάση του κυττάρου και καθόλου εκκριτικά κυστίδια. Τα τοιχωματικά κύτταρα εκκρίνουν υδροχλωρικό οξύ, χλωριούχο κάλιο, ίχνη άλλων ηλεκτρολυτών και ενδογενή παράγοντα. Η κύρια έκκριση των κυττάρων αυτών είναι το H^+ , το οποίο προέρχεται από τον διαχωρισμό του H_2CO_3 , με τη δράση της καρβονικής ανυδράσης, ένζυμο σε αφθονία σε αυτά τα κύτταρα. Η παρουσία μεγάλου αριθμού μιτοχονδρίων σε αυτά τα κύτταρα, υποδηλώνει ότι οι μεταβολικές τους διεργασίες απαιτούν κατανάλωση υψηλών ποσοτήτων ενέργειας.

Θεμέλια κύτταρα

Κυριαρχούν στα χαμηλότερα τμήματα των σωληνωδών αδενίων και έχουν όλα τα χαρακτηριστικά των κυττάρων που παράγουν και εκκρίνουν πρωτεΐνες. Η βασεοφιλία τους οφείλεται στο πλούσιο κοκκιώδες ενδοπλασματικό δίκτυο. Τα



κυστίδια που τα χαρακτηρίζουν, περιέχουν το αδρανές προένζυμο πεψινογόνο. Από τα κύτταρα αυτά παράγεται επίσης το ένζυμο λιπάση.

Εντεροενδοκρινή κύτταρα

Τα κύτταρα αυτά ανήκουν σε μια ευρύτερη ομάδα κυττάρων που ανευρίσκονται σε πολλά σημεία του γαστρεντερικού συστήματος και ονομάζονται κύτταρα DNES (diffuse neuroendocrine system - διάχυτο νευροενδοκρινικό σύστημα) ή τα παλαιότερα ονομαζόμενα κύτταρα APUD (amide precursor uptake and decarboxylase). Ανευρίσκονται κοντά στην βάση των αδενίων και εκκρίνουν διάφορες πρωτεΐνες-ορμόνες με κυριότερες την γαστρίνη, σεροτονίνη αλλά και σωματοστατίνη.

3. Πυλωρός

Ο πυλωρός παρουσιάζει βαθιά γαστρικά βοθρία στα οποία διανοίγονται τα διακλαδιζόμενα σωληνώδη πυλωρικά αδένια. Τα αδένια αυτά είναι παρόμοια με τα αδένια της καρδιακής μοίρας του στομάχου. Τα αδένια αυτά εκκρίνουν βλέννα, αλλά και σημαντικές ποσότητες λυσοζύμης. Μεταξύ των βλενοπαραγωγών κυττάρων ανευρίσκονται κύτταρα G που εκκρίνουν γαστρίνη και κύτταρα D που εκκρίνουν σωματοστατίνη.

1.1.1.2. Λοιπές στοιβάδες του στομάχου

Ο υποβλεννογόσιος χιτώνας αποτελείται από πυκνό συνδετικό ιστό με αιμοφόρα αγγεία και λεμφαγγεία. Διηθείται από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και μαστοκύτταρα. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από λείες μυϊκές ίνες που διατάσσονται σε τρεις κατευθύνσεις. Η έξω στοιβάδα είναι επιμήκης, η μέση στοιβάδα είναι κυκλωτερής και η έσω στοιβάδα είναι λοξή. Στον πυλωρό, η μέση στοιβάδα παρουσιάζει πάχυνση, για να σχηματίσει τον πυλωρικό σφικτήρα. Ο ορογόνος χιτώνας είναι λεπτός και καλύπτεται από μεσοθήλιο.



Ι.1.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (3,4,5)

Ο στόμαχος ανήκει στα όργανα της άνω κοιλίας και καταλαμβάνει μέρος του ιδίως επιγαστρίου, αριστερού υποχονδρίου και της ομφαλικής χώρας. Επικοινωνεί προς τα πάνω με τον οισοφάγο μέσω της καρδιακής του μοίρας και προς τα κάτω με το δωδεκαδάκτυλο μέσω του πυλωρού. Έχει δύο επιφάνειες, πρόσθια και οπίσθια οι οποίες χωρίζονται με τα δύο χείλη του, το έλασσον και το μείζον τόξο, καθώς και δύο στόμια, την καρδία (οισοφαγικό στόμιο) και τον πυλωρό (πυλωρικό στόμιο). Το οισοφαγικό στόμιο εξωτερικά αντιστοιχεί στην καρδιακή εντομή που χωρίζει τον οισοφάγο από το θόλο του στομάχου και εσωτερικά στην οδοντωτή γραμμή (Z-line). Το πυλωρικό στόμιο που χωρίζει την πυλωρική μοίρα του στομάχου από το δωδεκαδάκτυλο, αφορίζεται εξωτερικά μεν από την κυκλοτερή πυλωρική αύλακα, στην οποία πορεύεται η πυλωρική φλέβα, εσωτερικά δε από ένα κυκλοτερές έπαρμα του βλεννογόνου, την πυλωρική βαλβίδα, στην οποία αντιστοιχεί πάχυνση της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας, ήτοι ο πυλωρικός σφικτήρας. Από τα δύο χείλη του στομάχου το άνω ή αριστερό (έλασσον τόξο) εκτείνεται από την καρδία μέχρι τον πυλωρό και περιγράφει τόξο, του οποίου το βαθύτερο σημείο σχηματίζει τη γωνιαία εντομή. Κατά μήκος του ελάσσονος τόξου προσφύεται το έλασσον επίπλουν. Το μείζον τόξο κατά πολύ επιμηκότερο του ελάσσονος, εκτείνεται από την καρδιακή εντομή ως τον πυλωρό και κατά μήκος του προσφύεται το μείζον επίπλουν. Η γωνιαία εντομή χωρίζει το στόμαχο σε δύο κύρια μέρη, τον ιδίως στόμαχο και τον πυλωρικό στόμαχο. Ο ιδίως στόμαχος χωρίζεται σε ένα ανώτερο τμήμα, τον θόλο και στο υπόλοιπο, το σώμα. Ο πυλωρικός στόμαχος υποδιαιρείται στο πυλωρικό άντρο και στον πυλωρικό σωλήνα που φτάνει ως τον πυλωρό. Στη στήριξη του οργάνου αυτού συμβάλλει κυρίως ο οισοφάγος και η δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου, που καλύπτονται έμπροσθεν από περιτόναιο και έτσι ακινητοποιούνται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Επιπλέον, πτυχές του περιτοναίου όπως το έλασσον επίπλουν, το μείζον επίπλουν, ο γαστροφρενικός και ο γαστροσπληνικός σύνδεσμος συμβάλλουν στη στήριξη του στομάχου. Το έλασσον επίπλουν εκτείνεται από τις πύλες του ήπατος μέχρι το έλασσον τόξο του στομάχου και τα δύο πρώτα εκατοστά του δωδεκαδακτύλου (ηπατογαστρικός και ηπατοδωδεκαδακτυλικός σύνδεσμος αντίστοιχα). Ανάμεσα στα δύο πέταλα



του ηπατοδωδεκαδακτυλικού συνδέσμου πορεύονται δεξιά μεν ο χοληδόχος πόρος, αριστερά η ηπατική αρτηρία, στο μέσο δε και εν τω βάθει η πυλαία φλέβα. Προς τα δεξιά και πίσω από τον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο βρίσκεται το επιπλοϊκό τμήμα (Winslow), πύλη εισόδου στον επιπλοϊκό θύλακο. Το μείζον επίπλων εκπορεύεται από το μείζον τόξο του στομάχου, κρεμιέται ελεύθερα προς τα κάτω και σκεπάζει το μεγαλύτερο μέρος του λεπτού εντέρου. Είναι πτυχή του περιτοναίου που περιέχει λίπος και τις γαλακτοειδείς κηλίδες (λεμφικός ιστός) και χρησιμεύει στην περιχαράκωση της φλεγμονής, αφού μετακινούμενο περιβάλλει τα σπλάχνα που φλεγμαίνουν και έτσι παρεμποδίζει την επέκταση της φλεγμονής μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Ο γαστροφρενικός σύνδεσμος εκτείνεται ανάμεσα στο θόλο του στομάχου και στο διάφραγμα, ενώ ο γαστροσπληνικός ανάμεσα στο θόλο του στομάχου και τις πύλες του σπληνός μεταφέροντας την αριστερή γαστρεπιπλοϊκή και τις βραχείες γαστρικές αρτηρίες του στομάχου. Ο θόλος του στομάχου είναι σε άμεση επαφή με τον αριστερό θόλο του διαφράγματος και έμμεσα με την καρδιά και τον αριστερό πνευμονα. Το μείζον τόξο, μέσω του γαστροκολικού συνδέσμου, έρχεται σε σχέση με το εγκάρσιο κόλο. Η πρόσθια επιφάνεια καλύπτεται δεξιά από το ήπαρ ενώ αριστερά από τον 6^ο-9^ο πλευρικό χόνδρο (χώρος του Traube). Η οπίσθια επιφάνεια μέσω μιας σχισμοειδούς κοιλότητας, του επιπλοϊκού θυλάκου, έρχεται σε σχέση με το πάγκρεας, το σπλήνα, το αριστερό νεφρό και επινεφρίδιο, τα σπληνικά αγγεία, την αριστερή κολική καμπή και την άνω επιφάνεια του εγκάρσιου μεσόκολου. Το τοίχωμα του στομάχου αποτελείται από τέσσερις χιτώνες. Ο εξωτερικός ορογόνος χιτώνας περιβάλλει το στόμαχο από παντού και προέρχεται από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου. Απουσιάζει μόνο κατά μήκος του μείζονος και ελάσσονος τόξου του στομάχου, όπου πορεύονται τα αγγεία του οργάνου. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από τρεις στοιβάδες λείων μυϊκών ινών, την έξω επιμήκη, τη μέση κυκλωτερή και την έσω λοξή. Οι δύο πρώτες παριστούν τη συνέχεια των ομώνυμων στοιβάδων του οισοφάγου και συνεχίζονται στο μυϊκό χιτώνα του εντέρου. Ο πυλωρικός σφικτήρας αντιστοιχεί σε πάχυνση της κυκλωτερής στοιβάδας, αντίστοιχα προς τον πυλωρό. Ο υποβλεννογόνιος χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και ο ενδότερος χιτώνας ή βλεννογόνος αποτελείται από τρεις στοιβάδες. Από



μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο που παράγει βλέννα, από χόριο, και από αδένες (παράγουν το γαστρικό υγρό) και από τη βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα που χωρίζει τον βλεννογόνο από τον υποβλεννογόνο. Από τους ιδίως γαστρικούς, τους πυλωρικούς και τους καρδιακούς αδένες, σπουδαιότεροι είναι οι πρώτοι που παρουσιάζουν τρία είδη κυττάρων, τα θεμέλια (παράγουν πεψινογόνο), τα καλυπτήρια (παράγουν υδροχλωρικό οξύ) και τα επικουρικά (βλεννογόνα). Οι αρτηρίες του στομάχου είναι η αριστερά γαστρική κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας, η δεξιά γαστρική και η δεξιά γαστρεπιπλοϊκή κλάδοι της ηπατικής αρτηρίας, η αριστερή γαστρεπιπλοϊκή και οι βραχείες γαστρικές, κλάδοι της σπληνικής αρτηρίας. Από αυτές, οι γαστρικές διανέμονται κατά μήκος του ελάσσονος τόξου, οι γαστρεπιπλοϊκές κατά μήκος του μείζονος τόξου, ενώ οι βραχείες γαστρικές διανέμονται στο θόλο του στομάχου. Οι φλέβες του στομάχου εκβάλλουν στην πυλαία φλέβα και εν μέρει στις κατώτερες οισοφαγικές. Τα λεμφαγγεία εκβάλλουν στα γαστρικά, ηπατικά και παγκρεατοσπληνικά λεμφογάγγλια. Τα νεύρα προέρχονται από το συμπαθητικό (κοιλιακό πλέγμα) και παρασυμπαθητικό (πνευμονογαστρικό). Το πρώτο αναστέλλει τις κινήσεις του στομάχου, ενώ το δεύτερο επιταχύνει τις κινήσεις και τις εκκρίσεις των αδένων. Η επίδραση των νεύρων αυτών είναι αντίθετη στους σφικτήρες του στομάχου. Τα νεύρα του στομάχου, σχηματίζουν το πρόσθιο και οπίσθιο γαστρικό πλέγμα, κάτω από το περιτόναιο του οργάνου, στις αντίστοιχες επιφάνειες αυτού, ενώ από τα πλέγματα αυτά σχηματίζονται δύο άλλα γαγγλιοφόρα πλέγματα, το μεντερικό (Auerbach) και το υποβλεννογόνο (Meissner). Το πρώτο βρίσκεται μέσα στο μυϊκό χιτώνα και ρυθμίζει τις κινήσεις του στομάχου και το δεύτερο στον υποβλεννογόνο χιτώνα και ρυθμίζει τις εκκρίσεις των αδένων.



Ι.1.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΣΤΟΜΑΧΟΥ (6,7,8,9)

Ι.1.3.1. Κινητικότητα του στομάχου

Ο στόμαχος αποτελεί το αποθηκευτικό τμήμα του πεπτικού σωλήνα, όπου η τροφή αναμιγνύεται με το γαστρικό υγρό για να σχηματίσουν το γαστρικό χυμό. Ο χυμός προωθείται στη συνέχεια στο δωδεκαδάκτυλο, για τη περαιτέρω πέψη της τροφής. Ο στόμαχος αποτελείται από τρεις λειτουργικές μονάδες, ήτοι τον εγγύς στόμαχο (θόλος και εγγύς τριτημόριο σώματος), τον άπω στόμαχο (άπω δυο τριτημόρια σώματος και άντρο) και τον πυλωρό. Ο εγγύς στόμαχος εκτός από την έξω επιμήκη και την έσω κυκλωτερή μυϊκή στοιβάδα, παρουσιάζει και εσωτερική λοξή μυϊκή στοιβάδα. Ο άπω στόμαχος και ο εγγύς στόμαχος, παρουσιάζουν διαφορές στην κινητικότητα, που οφείλονται στο γεγονός ότι το μυεντερικό πλέγμα του Auerbach του άπω στομάχου περιέχει περισσότερα γαγγλιακά κύτταρα και άφθονα κύτταρα Cajal, σε σχέση με τον εγγύς στόμαχο.

Γαστρική πλήρωση

Σε φάση νηστείας όπου ο στόμαχος είναι άδειος, ο όγκος του περιεχομένου του στομάχου δεν ξεπερνά τα 50-100ml και η διάμετρος του στομάχου είναι λίγο μεγαλύτερη από αυτή του λεπτού εντέρου. Η ενδογαστρική πίεση σε αυτή την περίπτωση είναι παρόμοια με την ενδοκοιλιακή και περί τα 7 mmHg. Ο στόμαχος έχει την ικανότητα, λόγω της πλαστικότητας των λείων μυϊκών ινών και του νόμου του Laplace ($P=T/r$), να προσαρμόζεται στη μεταβολή του όγκου του περιεχομένου του (με την είσοδο της τροφής), χωρίς ιδιαίτερη μεταβολή της ενδογαστρικής πίεσης. Επιπρόσθετα, με την έναρξη της κατάποσης, εκλύεται νευρικό αντανακλαστικό (κυρίως οφείλεται σε μακρό αντανακλαστικό μέσω των πνευμονογαστρικών νεύρων) με το οποίο προκαλείται χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών του εγγύς στομάχου, με αποτέλεσμα την αύξηση της χωρητικότητας έως 1,5 λίτρα. Το φαινόμενο αυτό, χάλαση υποδοχής (receptive relaxation), προκαλείται τόσο από διάταση του οισοφάγου/στομάχου, όσο και από ερεθίσματα όπως η θέα, η οσμή και η γεύση της τροφής. Ο τόνος του εγγύς στομάχου αυξάνεται από την μοτιλίνη, ενώ αναστέλλεται από τη γαστρίνη και τη χολοκυστοκίνη. Τα συμπαθητικά



νεύρα, επίσης αναστέλλουν τον τόνο του εγγύς στομάχου, μέσω αναστολής των νευρικών κυττάρων του Auerbach.

Ανάλογα με τη σύσταση της τροφής, ο χρόνος διόδου του γαστρικού χυμού από το στόμαχο ποικίλει. Βραδείες τονικές συσπάσεις ή κινήσεις μίξεως, προωθούν βαθμιαίως, ασκώντας σταθερή πίεση, το χυμό προς τον άνω στομάχο. Οι κινήσεις αυτές εκτός από την κένωση των υγρών από το στόμαχο, είναι υπεύθυνες και για την μίξη του χυμού, αφού μετακινούν τις εξωτερικές στοιβάδες του χυμού, έτσι ώστε να γίνεται καλή ανάμιξη αυτού με τις γαστρικές εκκρίσεις.

Γαστρική κινητικότητα

Η χάλαση υποδοχής του στομάχου συνεχίζεται, έως ότου οι καταποτικές κινήσεις σταματήσουν. Αμέσως μετά αρχίζουν να εμφανίζονται περισταλτικές κινήσεις οι οποίες ξεκινούν από το όριο μεταξύ εγγύς και άνω στομάχου. Στο σημείο αυτό, δηλαδή κάπου μεταξύ του θόλου και του σώματος του στομάχου, στη περιοχή του μείζονος τόξου, υπάρχει ο λεγόμενος βηματοδότης του στομάχου. Η περιοχή αυτή αποτελείται από λεία μυϊκά κύτταρα, που συσπώνται αυτόματα με συγκεκριμένο ρυθμό, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την κινητικότητα του άνω στομάχου. Τα περισταλτικά κύματα του στομάχου διακρίνονται σε τρεις τύπους. Στον τύπο I, τα κύματα οφείλονται στην ύπαρξη βραδέων ηλεκτρικών κυμάτων. Αυτά είναι απλά μονοφασικά κύματα διάρκειας 5-10 sec που προκαλούν μικρού εύρους διακυμάνσεις της ενδογαστρικής πίεσης (3-10 mmHg). Στον τύπο II, τα κύματα οφείλονται σε ομοβροντίες ολιγάριθμων δυναμικών δράσεως διάρκειας 12-60 sec και προκαλούν διακυμάνσεις της ενδογαστρικής πίεσης από 8 έως 40 mmHg. Στον τύπο III, τα κύματα οφείλονται σε ομοβροντίες πολυάριθμων δυναμικών δράσεως με διάρκεια έως και μερικών λεπτών και προκαλούν μεγάλες διακυμάνσεις της ενδογαστρικής πίεσης. Προκαλούν τα τελευταία, συντονισμένες συσπάσεις της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας, με συνεχώς αυξανόμενη ταχύτητα όσο η σύσπαση φτάνει προς το άντρο, που φτάνει τα 3-4 cm/sec και συχνότητα 3 ανά λεπτό. Με αυτά τα κύματα παρατηρείται σαφής αύξηση της ενδογαστρικής πίεσης. Η συχνότητα και η ένταση των περισταλτικών αυτών κυμάτων καθορίζεται από τον βασικό ηλεκτρικό ρυθμό και την δράση ορμονών και



νεύρων αντίστοιχα. Η γαστρίνη, η χολοκυστοκινίνη η μοτιλίνη και το παρασυμπαθητικό σύστημα αυξάνουν τόσο την ένταση όσο και την συχνότητα των κυμάτων αυτών, ενώ η σωματοστατίνη, το γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο η εκκριματίνη και η δράση του συμπαθητικού συστήματος την αναστέλλουν.

Όσο τα περισταλτικά κύματα προωθούνται από την γωνιαία εντομή προς το άντρο, γίνονται εντονότερα, με σκοπό την προώθηση του χυμού αλλά και την μίξη αυτού. Ο πυλωρικός σφικτήρας αφήνει μικρή ποσότητα χυμού (~7 ml) να περάσει προς το δωδεκαδάκτυλο και αμέσως πάλι συσπάται παράλληλα με την σύσπαση του άντρου, αυξάνοντας έτσι την ενδοαυλική πίεση της περιοχής. Ως αποτέλεσμα, ο χυμός ωθείται προς τον κλειστό πυλωρικό σφικτήρα και παλινδρομεί ξανά προς το άντρο. Έτσι επιτελείται ανάμιξη και θρυμματισμός του χυμού με αποτέλεσμα ως επί τω πλείστον μόνο τεμάχια τροφής μικρότερα των 2 mm να μπορούν να διέλθουν τον πυλωρικό σφικτήρα.

- Μετά από κάθε περισταλτικό κύμα (διάρκειας ~1,5sec), παρατηρείται χάλαση του σφικτήρα και άντρου, ως την άφιξη του επόμενου περισταλτικού κύματος. Αυτή η διαδοχή κινήσεων επαναλαμβάνεται μέχρι την καθολική κένωση του στομάχου (πυλωρική αντλία).

Η λειτουργία του πυλωρικού σφικτήρα συνίσταται στην κατά ώσεις-βραδεία προώθηση του περιεχομένου στο δωδεκαδάκτυλο με τέτοιο ρυθμό ώστε να προλάβει το δωδεκαδάκτυλο να προωθήσει το χυλό περαιτέρω και στην μείωση της παλινδρομήσεως δωδεκαδακτυλικού υγρού στο στόμαχο. Με την λειτουργία αυτή του πυλωρικού σφικτήρα αποτρέπεται η δημιουργία τοπικών φλεγμονών και ελκών αφού το όξινο γαστρικό υγρό είναι ερεθιστικό στο δωδεκαδακτυλικό βλεννογόνο, και η αλκαλική χολή στο βλεννογόνο του στομάχου.

Ο πυλωρικός σφικτήρας βρίθεται αυτόνομης νεύρωσης. Το συμπαθητικό αυξάνει τον τόνο του σφικτήρα και το παρασυμπαθητικό έχει διεγερτικές και ανασταλτικές ίνες. Η χολοκυστοκινίνη, το γαστρικό ανασταλτικό πεπτιδίο, η εκκριματίνη, η εγκεφαλίνη, προκαλούν σύσπαση του σφικτήρα. Στις κινήσεις του στομάχου συμπεριλαμβάνονται και οι κινήσεις πείνας. Αυτές αρχίζουν συνήθως λίγες ώρες μετά την λήψη τροφής, όταν ο στόμαχος είναι επί μακρόν κενός, και αυξάνουν σε ένταση ώστε τελικά να δημιουργούν συνεχή/τετανική συστολή, διάρκειας πλέον των 2 λεπτών. Οι ρυθμικές αυτές περισταλτικές



κινήσεις, που παρατηρούνται συχνότερα σε νεαρά άτομα και συνδυάζονται με αίσθημα πείνας, φτάνουν στη μέγιστη έντασή τους σε 48-72 ώρες, εφόσον ο στόμαχος παραμείνει κενός περιεχομένου.

Γαστρική κένωση

Η ταχύτητα κένωσης των στερεών από το στομάχο εξαρτάται από την αντίσταση που παρουσιάζεται στον πυλωρό η οποία σχετίζεται με το μέγεθος των σωματιδίων, ενώ των υγρών εξαρτάται κυρίως από τη γαστροδωδεκαδακτυλική βαθμίδωση πίεσεως. Μετά από ένα γεύμα στερεών και υγρών, τα υγρά κενώνονται πρώτα. Τα λίπη κενώνονται αργότερα σε σύγκριση με τα υδατικά διαλύματα, παρ' όλο που υδροποιούνται εύκολα, διότι επιπλέουν στην επιφάνεια των υγρών του στομάχου. Τα στερεά κενώνονται αργότερα από τα υγρά και στην πρώτη ώρα μετά το γεύμα έχει κενωθεί περίπου το 30% των πέψιμων στερεών. Τα υπόλοιπα στερεά ρευστοποιούνται όσο το δυνατόν περισσότερο και ακολουθούν την κινητική των υγρών, ενώ τα εναπομείναντα διασπώνται σε μικρότερα τμήματα. Τελικά ο ρυθμός κένωσης των στερεών εξαρτάται από την ευκολία με την οποία αυτά μετατρέπονται σε μικρότερα σωματίδια. Τα στερεά που δεν πέττονται, όπως τα οστά, οι ίνες και τα ξένα σώματα, παραμένουν στο στομάχο και κενώνονται μαζί με τις εκκρίσεις και τα αποπίπτοντα επιθήλια αυτού, με την βοήθεια του μεταναστευτικού κινητικού συμπλέγματος. Ο χρόνος που απαιτείται τελικά για την κένωση του στομάχου εξαρτάται τόσο από την ποσότητα, όσο και από την σύσταση του γεύματος. Τροφές πλούσιες σε υδαάνθρακες κενώνονται νωρίτερα από τροφές πλούσιες σε πρωτεΐνες. Αργότερα κενώνονται τροφές πλούσιες σε λίπη. Η πόση ύδατος δεν φαίνεται να επηρεάζει την κένωση του στομάχου, σε αντίθεση με την οξύτητα και την υπερωσμωτικότητα που επιβραδύνουν την γαστρική κένωση. Το παρασυμπαθητικό διεγείρει την συσταλτικότητα του πυλωρικού άντρου, επιταχύνοντας έτσι την κένωση των στερεών, ενώ επιβραδύνει την κένωση των υγρών, αφού προκαλεί χάλαση του θόλου του στομάχου. Το συμπαθητικό αναστέλλοντας κυρίως την αντίδραση των νευρώνων του πλέγματος του Auerbach στην ακετυλοχολίνη, επιβραδύνει την γαστρική κένωση. Συναισθηματικές αντιδράσεις, όπως ο πόνος, η οργή, η θλίψη, το άγχος, επηρεάζουν την γαστρική κένωση.



Οι νευρικοί και ορμονικοί μηχανισμοί που ελέγχουν την κένωση του περιεχομένου του στομάχου, είναι είτε διεγερτικοί που ελέγχονται από γαστρικούς υποδοχείς ή ανασταλτικοί που ελέγχονται από βλεννογονικούς υποδοχείς του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδος. Η διάταση του θόλου του στομάχου καθώς και η υψηλή “ενεργειακή” περιεκτικότητα των τροφών, επιταχύνουν την κένωση. Η διάταση διεγείρει τασεοϋποδοχείς που εντοπίζονται στις μυϊκές στοιβάδες (βραδεία διέγερση) ή στον βλεννογόνο του θόλου (ταχεία διέγερση). Παράλληλα με τη διάταση, η γαστρική κένωση επιταχύνεται από το υψηλό θερμοδικό περιεχόμενο των τροφών. Η γαστρίνη που επιτείνει τη δραστηριότητα της πυλωρικής αντλίας καθώς επίσης η διέγερση των πνευμονογαστρικών και τοπικών μεντερικών αντανακλαστικών είναι οι υπεύθυνοι μηχανισμοί για την επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης. Η επιβράδυνση της γαστρικής κένωσης προκαλείται από τη δράση λιπαρών οξέων, πεπτιδίων και αμινοξέων καθώς και όξινου ($\text{pH} < 3,5$), υπερωσμωτικού, ή χαμηλής θερμοκρασίας χυμού σε υποδοχείς του βλεννογόνου του δωδεκαδακτύλου και της νήστιδας. Έτσι το όξινο pH στο δωδεκαδάκτυλο, παράλληλα με την αύξηση της κινητικότητας του δωδεκαδακτύλου, επιβραδύνει την γαστρική κένωση, αφού αυξάνει τον τόνο του πυλωρικού σφικτήρα και ελατώνει τις συσπάσεις του άντρου του στομάχου. Οι μηχανισμοί πίσω από τον έλεγχο της κινητικότητας αυτής είναι τόσο νευρικοί, μέσω εντερογαστρικών αντανακλαστικών, όσο και ορμονικοί, μέσω της εκκριματίνης, η οποία επιπλέον διεγείρει και την έκκριση αλκαλικών υγρών, πλούσια σε διπτανθρακικά, από το ήπαρ και το πάγκρεας, προς την εξουδετέρωση του όξινου pH . Οι υποδοχείς που ανιχνεύουν το χαμηλό αυτό pH , βρίσκονται κυρίως στο βολβό του δωδεκαδακτύλου. Η ύπαρξη λιπαρών οξέων, μόνο- ή διγλυκεριδίων στην αρχή του λεπτού εντέρου, εκλύει επίσης εντερογαστρικό αντανακλαστικό και προκαλεί την έκκριση χολοκυστοκινίνης και γαστρικού ανασταλτικού πολυπεπτιδίου, που αναστέλλουν την γαστρική κένωση. Ακόμα, η γαστρική κένωση επιβραδύνεται με την παρουσία λιπαρών οξέων στον ειλεό (ειλεογαστρικό αντανακλαστικό). Η γαστρική κένωση επηρεάζεται ακόμα από την ωσμωτικότητα του χυμού, με τιμές μεταξύ 200-250 mosm/l , να επιφέρουν τον ταχύτερο ρυθμό κένωσης του στομάχου. Περιεχόμενο χαμηλότερης ωσμωτικότητας, όπως του νερού, αλλά και



μεγαλύτερης, επιβραδύνουν την γαστρική κένωση. Η τελική ωσμωτικότητα του χυλού είναι συνήθως μεταξύ 160 και 250 mosm/lit. Η ήδη υπάρχουσα, μεγάλη ποσότητα χυλού στο δωδεκαδάκτυλο καθώς και η πολύ χαμηλή θερμοκρασία του χυμού (<4 °C), επιβραδύνουν την κένωση του στομάχου. Όλες οι προαναφερθείσες εξελίξεις βασίζονται γενικά στη διέγερση αντίστοιχων υποδοχέων (τάσεως, ωσμωτικότητας, θερμότητας κτλ.) που οδηγεί σε εντερογαστρικό αντανακλαστικό, που στηρίζεται σε νευρικά κυκλώματα. Αυτά είναι i) τοπικά (του εντερικού νευρικού συστήματος), ii) βραχεία (του συμπαθητικού και κυρίως των προσπονδυλικών γαγγλίων) και iii) μακρά (διαμέσου αισθητικών και κινητικών ινών του πνευμονογαστρικού).

I.1.3.2. Εκκρίσεις του στομάχου

I.1.3.2.1. Σύσταση του γαστρικού υγρού

Η γαστρική έκκριση διαχωρίζεται σε ενδοκρινή και εξωκρινή. Την ενδοκρινή αποτελεί κυρίως η γαστρίνη, ενώ την εξωκρινή το γαστρικό υγρό που παράγεται από τα εκκριτικά κύτταρα των αδένων του στομάχου. Η γαστρική έκκριση μπορεί ακόμα να υποδιαιρεθεί στη βασική (περίοδοι νηστείας) και στη διεγειρόμενη (πεπτική).

Η επιφάνεια του βλεννογόνου του στομάχου καλύπτεται από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, το οποίο εκκρίνει βλέννα και αλκαλικό υγρό, που προστατεύουν τα επιθηλιακά κύτταρα από μηχανική βλάβη και από τη διαβρωτική δράση του γαστρικού οξέος. Στην ελεύθερη επιφάνεια του βλεννογόνου εκβάλλουν πολυάριθμες χωνοειδείς καταδύσεις, τα γαστρικά βοθρία, στον πυθμένα των οποίων εκστομούνται οι γαστρικοί αδένες. Οι τελευταίοι διακρίνονται στους i) καρδιακούς, κοντά στην οισοφάγο-γαστρική συμβολή με βλεννοεκκριτικά κυρίως κύτταρα, ii) ιδίως γαστρικούς, από το θόλο έως τη γωνιαία εντομή. Εκτός από τα βλεννοεκκριτικά, οι αδένες αυτοί περιέχουν τα τοιχωματικά ή καλυπτήρια κύτταρα που εκκρίνουν το υδροχλωρικό οξύ και τον ενδογενή παράγοντα, τα κύρια ή θεμέλια κύτταρα που εκκρίνουν πεψινογόνο, καθώς και τα εντεροχρωμαφινικά ή αργυρόφιλα κύτταρα που εκκρίνουν σεροτονίνη. iii) Στους πυλωρικούς, στο πυλωρικό άντρο και πυλωρικό σωλήνα, οι οποίοι περιέχουν κυρίως βλεννοεκκριτικά και



θεμέλια κύτταρα αλλά επίσης και εντεροχρωμαφινικά, κύτταρα G που παράγουν γαστρίνη και λίγα καλυπτήρια κύτταρα. Τα επιθηλιακά κύτταρα βρίσκονται σε μια δυναμική κατάσταση αναπτύξεως, μεταναστεύσεως και αποφολιδώσεως. Προέρχονται τα κύτταρα αυτά, πιθανώς από ένα μητρικό κύτταρο του αυχένα των αδένων. Από εκεί τα ωριμάζοντα κύτταρα ανέρχονται προς την επιφάνεια του βλεννογόνου ή κατέρχονται στο βάθος του αδένου. Τα ανερχόμενα στην επιφάνεια, φτάνουν εκεί σε 2-3 ημέρες, ενώ τα γηρασμένα επιφανειακά κύτταρα αποφολιδώνονται στον αυλό του στομάχου με ρυθμό 500.000/min και πέπτονται. Τα κύτταρα που μεταναστεύουν προς το βάθος των αδένων αναπτύσσονται και ωριμάζουν προς θεμέλια ή καλυπτήρια κύτταρα. Η ημερήσια παραγωγή γαστρικού υγρού φτάνει τα 2-3 λίτρα την ημέρα. Κυρίως αποτελείται από ύδωρ, αλλά και ηλεκτρολύτες (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , H^+ , Cl^- , HPO_4^{2-} , SO_4^{2-} , HCO_3^- , κ.α.), ένζυμα, ενδογενή παράγοντα, γαστροφερίνες και βλέννα.

Η ηλεκτρολυτική σύσταση του γαστρικού υγρού εξαρτάται από το ρυθμό εκκρίσεώς του και ανάλογη με αυτόν είναι η συγκέντρωση των ιόντων H^+ , ενώ αντιστρόφως ανάλογη είναι η συγκέντρωση των ιόντων Na^+ . Το κύριο ανιόν του γαστρικού υγρού είναι το Cl^- . Οι τιμές της συγκεντρώσεως των ιόντων Na^+ , Cl^- και H^+ συνδέονται με τη σχέση $[\text{Na}^+] + [\text{H}^+] = [\text{Cl}^-]$. Σε υψηλό ρυθμό έκκρισης, η σύσταση του γαστρικού υγρού μοιάζει με ισότονο διάλυμα HCl , ενώ σε χαμηλό ρυθμό έκκρισης είναι υπότονο ως προς το πλάσμα. Η έκκριση H^+ στο γαστρικό υγρό, απαιτεί ενέργεια και δεν γίνεται με παθητική μεταφορά, πράγμα που γίνεται αντιληπτό από τη διαφορά συγκέντρωσης του H^+ μεταξύ πλάσματος (0,00005 mEq/Lt, pH ~7) και γαστρικού υγρού (150 mEq/Lt, pH ~1). Ο βλεννογόνος του στομάχου είναι πάντοτε ηλεκταρνητικός ως προς τον ορογόνο (-60 mV ως -80 mV σε κατάσταση ηρεμίας και -30 mV ως -50 mV όταν διεγείρεται προς έκκριση οξέος) και επομένως τα H^+ κινούνται μεν προς την κατεύθυνση της ηλεκτρικής βαθμίδωσης αλλά αντίθετα με προς τη βαθμίδωση συγκέντρωσης, ενώ τα Cl^- κινούνται από το εξωκυττάριο υγρό προς τον αυλό του οργάνου αντίθετα προς την υπάρχουσα ηλεκτρική και χημική βαθμίδωση. Έτσι απαιτείται κατανάλωση ενέργειας από τα καλυπτήρια κύτταρα για την μεταφορά τόσο του H^+ όσο και του Cl^- προς το αυλό του οργάνου.



Τα Cl^- εξωθούνται από το κυτταρόπλασμα προς τον αυλό των μικροπόρων διαμέσου ενός ηλεκτρογόνου-διαύλου που ενεργοποιείται από cAMP. Τα ιόντα H^+ προέρχονται από τη διάσπαση του H_2O . Τα προκύπτοντα παράλληλα OH^- συνδέονται με CO_2 με την παρουσία καρβονικής ανυδράσης σχηματίζοντας HCO_3^- . Η έκκριση H^+ οφείλεται στην $\text{H}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$, η οποία εξωθεί ένα H^+ προς τον αυλό, για κάθε K^+ που εισάγει στο κύτταρο. Η δραστηριότητα της αντλίας αυτής εξαρτάται από την ύπαρξη K^+ εξωκυτταρίως. Όταν το κύτταρο διεγείρεται προς έκκριση οι διάλυτοι K^+ στην προς τον αυλό μεμβράνη αυξάνουν και παρέχουν (παθητική μεταφορά) την απαιτούμενη εξωκυττάρια συγκέντρωση του K^+ για τη λειτουργία της αντλίας. Στην κατάσταση διεγέρσεως του κυττάρου με τη δράση του cAMP ενεργοποιούνται οι διάλυτοι Cl^- και αυξάνεται ο ρυθμός τους όπως και των αντλιών πρωτονίων. Ταυτόχρονα νερό ακολουθεί λόγω ώσμωσης προς τον αυλό. Παράλληλα τα σχηματισθέντα HCO_3^- εξέρχονται από την πλαγιοβασική πλευρά του κυττάρου με ανταλλαγή με Cl^- . Η πρόσληψη αυτή Cl^- από το κύτταρο είναι προϋπόθεση για την παθητική έξοδό του προς τον αυλό του οργάνου. Μόνο κατά την έκκριση H^+ λειτουργεί ο αντιμεταφορέας $\text{HCO}_3^- - \text{Cl}^-$. Η αυξημένη είσοδος HCO_3^- στο αίμα μεταγευματικά, παράλληλα με την έκκριση H^+ στον αυλό του οργάνου, αυξάνει το pH και δημιουργεί αλκαλικά ούρα. Στην πλαγιοβασική πλευρά υπάρχει και αντιμεταφορέας $\text{Na}^+ - \text{H}^+$, που χρησιμεύει για τη ρύθμιση του ενδοκυττάρου pH, καθώς και η $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPάση}$.

Το HCl βοηθά στην διάσπαση των τροφών, ενεργοποιεί το πεψινογόνο και παρέχει το βέλτιστο pH για την δράση της πεψίνης. Βοηθά επίσης στην άμυνα του οργανισμού καθώς είναι μικροβιοκτόνο και παρασιτοκτόνο, ενώ παράλληλα συμβάλλει στην απορρόφηση ασβεστίου και σιδήρου.

Τα κύρια ένζυμα του γαστρικού υγρού είναι οι πεψίνες που παράγονται από την υδρόλυση μεγαλύτερων πρόδρομων ανενεργών πρωτεϊνών των πεψινογόνων, που παράγουν τα θεμέλια κύτταρα. Αναγνωρίζονται πολλά είδη πεψινογόνων που στην πλειονότητά τους υπάγονται στα πεψινογόνα τύπου I και II. Το πεψινογόνο τύπου I εκκρίνεται από το σώμα του στομάχου, ενώ το τύπου II από ολόκληρο το στομάχο καθώς επίσης και από τους αδένες του Brunner του δωδεκαδακτύλου. Με την επίδραση του υδροχλωρικού οξέος τα πεψινογόνα μετατρέπονται σε πεψίνες. Η αντίδραση είναι αυτοκαταλυτική και



προχωρεί γρήγορα σε $pH < 2$, ενώ καθυστερεί σημαντικά καθώς το pH πλησιάζει το 5. Για τις πεψίνες τύπου I το βέλτιστο pH είναι 1,5-2, ενώ για τις πεψίνες τύπου II ελαφρώς υψηλότερο. Οι πεψίνες διασπούν 15-20% των πρωτεϊνών των τροφών, δρουν ως ενδοπεπτιδάσες και υδρολύουν τις πρωτεΐνες μερικώς σε πολυπεπτίδια ποικίλου μεγέθους. Τα πεψινογόνα ανευρίσκονται στο αίμα και στα ούρα (ουροπεψινογόνα).

Άλλα ένζυμα μικρότερης πεπτικής σημασίας είναι η λιπάση που δρά σε βέλτιστο pH 4,5-5,5 και διασπά τα λίπη, η αμυλάση που συμβάλλει ελάχιστα στη διάσπαση του αμύλου, η ουρεάση που διασπά την ουρία που εισέρχεται στο στομάχο από διάχυση από το αίμα ή με τις τροφές και η γελατινάση που διασπά μερικές πρωτεογλυκάνες.

Η βλέννα που παράγει ο στομάχος, είναι δύο ειδών. Η λεγόμενη διαλυτή βλέννα, που είναι διαυγής και παράγεται από τα βλεννογόνα κύτταρα του αυχένα των γαστρικών αδένων και εμφανίζεται όταν τα πνευμονογαστρικά νεύρα προάγουν την έκκριση οξέος και πεψινογόνου (όχι σε φάση ηρεμίας/νηστείας) και η λεγόμενη ορατή βλέννα, που είναι θολή και παράγεται από τα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα σε κατάσταση ηρεμίας/νηστείας είτε μετά από μηχανικά ερεθίσματα στον βλεννογόνο ή μετά από διέγερση των συμπαθητικών και παρασυμπαθητικών νεύρων του στομάχου. Η βλέννα αποτελείται από γλυκοπρωτεΐνες που περιέχουν 65-80% υδατάνθρακες και συνίστανται από τέσσερις υπομονάδες που ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Τα επιφανειακά βλεννογόνα κύτταρα εκτός από την ορατή βλέννα εκκρίνουν επίσης και διπτανθρακικά (από αντιμεταφορά με χλωριούχα και ενεργητική μεταφορά) που μαζί σχηματίζουν ένα βλεννώδες στρώμα πάχους 5-200 μm που εμποδίζει την καταστροφή του επιθηλίου από το υδροχλωρικό οξύ και την πεψίνη. Το προστατευτικό αυτό στρώμα βρίσκεται μεταξύ αυλού και κυτταρικής επιφάνειας, με pH βαθμιαία αυξανόμενο από 2 ως 7, εξουδετερώνοντας έτσι το ιόντα υδρογόνου που διαχέονται από τον αυλό προς τα κύτταρα και την πεψίνη η οποία χρειάζεται όξινο pH για να δράσει.

Τέλος, συστατικά του γαστρικού υγρού αποτελούν ο ενδογενής παράγοντας που βοηθά στην απορρόφηση της βιταμίνης B_{12} και οι γαστροφερρίνες, γλυκοπρωτεΐνες που δεσμεύουν μεγάλες ποσότητες σιδήρου.



1.1.3.2.2. Ρύθμιση της έκκρισης του γαστρικού υγρού

Η ιστομίνη, η ακετυλοχολίνη και η γαστρίνη διεγείρουν άμεσα τα καλυπτήρια κύτταρα προς έκκριση υδροχλωρικού οξέος και έτσι αποτελούν τα τρία φυσικά εκκριτογόνα. Η ιστομίνη εκκρίνεται από τα εντεροχρωμαφφινικά (ECL - enterochromaffin-like) κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου σε απάντηση στην παρουσία ακετυλοχολίνης ή/και γαστρίνης και διαχέεται προς τα καλυπτήρια κύτταρα (παρακρινική δράση) όπου προκαλεί την έκκριση υδροχλωρικού οξέος, αφού συνδεθεί με τους H_2 υποδοχείς. Η ακετυλοχολίνη προέρχεται από τις νευρικές απολήξεις των χολινεργικών νευρώνων και συνδεόμενη με τους M_3 μουσκαρινικούς υποδοχείς στη μεμβράνη του καλυπτήριου κυττάρου, προκαλεί την διάνοιξη διαύλων ασβεστίου. Έτσι και παράλληλα με την απελευθέρωση ασβεστίου από ενδοκυττάριας θέσεις διαμέσου της οδού της τριφωσφορικής ινοσιτόλης, προκαλείται αύξηση των ιόντων ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα, η οποία τελικά οδηγεί στη έκκριση υδροχλωρικού οξέος. Η γαστρίνη δρα και αυτή στα καλυπτήρια κύτταρα μέσω της ενδοκυττάριας αύξησης των ιόντων ασβεστίου, αλλά η δράση της στην έκκριση υδροχλωρικού οξέος είναι ασθενέστερη αυτής της ιστομίνης και της ακετυλοχολίνης. Η ιστομίνη θεωρείται ότι εκκρίνεται συνεχώς (βασική έκκριση) σε μικρές ποσότητες και έτσι ενισχύει την δράση της ακετυλοχολίνης και γαστρίνης όταν αυτές εκκρίνονται. Έτσι οι αναστολείς των H_2 - υποδοχέων (π.χ. η αρχική σιμετιδίνη) προκαλούν ισχυρή αναστολή της έκκρισης υδροχλωρικού οξέος. Οι δράσεις της ακετυλοχολίνης αναστέλλονται από την ατροπίνη και αυτές της γαστρίνης από την προγλουμίνη.

Οι προσταγλανδίνες E (PGE) και I (PGI), η σωματοστατίνη και διάφοροι αυξητικοί παράγοντες όπως ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF), ανήκουν στους ενδογενείς παράγοντες που αναστέλλουν την έκκριση υδροχλωρικού οξέος. Οι PGE και PGI, δρουν αναστέλλοντας έμμεσα την ενεργοποίηση της αδενυλοκυκλάσης, η σωματοστατίνη δρα με πολλούς μηχανισμούς αλλά κυρίως μέσω αναστολής της έκκρισης της ιστομίνης και οι αυξητικοί παράγοντες μέσω αναστολής της δράσης της ακετυλοχολίνης και της γαστρίνης. Η έκκριση πεψινογόνου διεγείρεται και αναστέλλεται ουσιαστικά από τους ίδιους παράγοντες που διεγείρουν και αναστέλλουν την έκκριση



υδροχλωρικού οξέος. Το HCl ερχόμενο σε επαφή με το γαστρικό βλεννογόνο διεγείρει περαιτέρω την έκκριση πεψινογόνου μέσω τοπικού αντανακλαστικού. Η ισταμίνη, είναι η μοναδική από τα τρία φυσικά εκκριτογόνα που δεν προκαλεί έκκριση πεψινογόνου, αφού υποδοχείς αυτής δεν ανευρίσκονται στα θεμέλια κύτταρα. Η έκκριση διπτανθρακικών διεγείρεται κυρίως από την ακετυλοχολίνη και πολύ λιγότερο από την ισταμίνη και τη γαστρίνη. Στην διέγερση της έκκρισης βλέννας και διπτανθρακικών συμβάλλουν επίσης ορισμένες προσταγλανδίνες, ενώ οι α-αδρενεργικοί αγωνιστές αναστέλλουν την έκκριση διπτανθρακικών και μπορούν έτσι να συμβάλλουν στις διαβρώσεις του βλεννογόνου του στομάχου προκαλώντας τα λεγόμενα stress ulcers. Σε κατάσταση νηστείας διατηρείται μια βασική έκκριση που αντιστοιχεί σε λίγα ml/h με περιεκτικότητα οξέος ~3 mEq/h, δηλαδή στο 10% περίπου της μέγιστης έκκρισης. Ακόμα εκκρίνεται βλέννα καθώς επίσης μικρή ποσότητα διπτανθρακικών και πεψινογόνου. Έντονες συναισθηματικές αντιδράσεις αυξάνουν τον όγκο της βασικής έκκρισης και την ποσότητα υδροχλωρικού οξέος και πεψινογόνου του γαστρικού υγρού. Η βασική έκκριση εμφανίζει ένα ελάχιστο περί την 9^η πμ ώρα και ένα μέγιστο περί τις 2300 μμ ώρα και σχετίζεται με τον συνεχόμενο τόνο των πνευμονογαστρικών νεύρων και με την κυκλοφορία μικρών ποσοτήτων γαστρίνης.

1.1.3.2.3. Φάσεις έκκρισης του γαστρικού υγρού

Η έκκριση του γαστρικού υγρού μπορεί να διακριθεί σε τρεις φάσεις που αλληλεπικαλύπτονται και φτάνει το μέγιστό της 90 λεπτά περίπου μετά την έναρξη του γεύματος, για να επιστέψει στα αρχικά επίπεδα περίπου 4-5 ώρες μετά το γεύμα. Οι φάσεις αυτές της γαστρικής εκκρίσεως είναι η κεφαλική, η γαστρική και η εντερική. Κατά την κεφαλική φάση η έκκριση γαστρικού υγρού συμβαίνει πριν ακόμα η τροφή εισέλθει στο στόμαχο και προκαλείται από οσφρητικά, οπτικά και γευστικά ερεθίσματα. Ακόμα όμως και η σκέψη τροφής μπορεί να διεγείρει την γαστρική έκκριση. 5-25% της συνολικής γαστρικής εκκρίσεως συμβαίνει κατά την διάρκεια της κεφαλικής φάσης. Τα διεγερόμενα φλοιώδη και υποφλοιώδη κέντρα κατά τη φάση αυτή διεγείρουν νευρωνικά τους ραχιαίους κινητικούς πυρήνες των πνευμονογαστρικών νεύρων που με τη σειρά τους, μέσω έκλυσης ακετυλοχολίνης απευθείας στα εκκριτικά κύτταρα ή



επενέργειας στα G κύτταρα που εκκρίνουν γαστρίνη, διεγείρουν την γαστρική έκκριση κατά τη φάση αυτή: Η νικοτίνη και η υπογλυκαιμία είναι επιπλέον ερεθίσματα που διεγείρουν την γαστρική έκκριση, μέσω επενέργειας του κεντρικού νευρικού συστήματος και των πνευμονογαστρικών. Κατά την είσοδο της τροφής στο στόμαχο, αρχίζει η γαστρική φάση που διαρκεί όσο ο στόμαχος παραμένει γεμάτος περιεχομένου (~ 3-4 ώρες) και κατά τη φάση αυτή παράγεται περίπου το 40-70% της γαστρικής έκκρισης. Η έκκριση οφείλεται στη διάταση του στομάχου, (που μέσω μακρών/πνευμονογαστρικών και βραχέων/τοπικών αντανεκλαστικών διεγείρουν είτε άμεσα τα εκκριτικά κύτταρα ή έμμεσα μέσω διέγερσης των κυττάρων G, προκαλούν την έκκριση γαστρικού υγρού), και σε παράγοντες που διεγείρουν την έκκριση γαστρίνης (συστατικά των τροφών, όπως ο ζυμός κρέατος, το γάλα και το κρασί, μέσω των μικρών πεπτιδίων και των αμινοξέων που περιέχουν δρουν απευθείας στα G κύτταρα και προκαλούν έτσι την έκκριση γαστρικού υγρού). Η εντερική φάση ξεκινά με την είσοδο του χυμού στο δωδεκαδάκτυλο που αρχικά προκαλεί έκκριση μικρής ποσότητας γαστρικού υγρού και στη συνέχεια αναστολή της έκκρισης. Η έκκριση γαστρικού υγρού διεγείρεται όταν το pH στο δωδεκαδάκτυλο είναι μεγαλύτερο του 3, ενώ αναστέλλεται όταν είναι μικρότερο του 2. Η έκκριση γαστρικού υγρού κατά την εντερική φάση, οφείλεται τόσο σε νευρικά αντανεκλαστικά, λόγω της διάτασης του δωδεκαδακτύλου όσο και σε ορμονικές απαντήσεις, κυρίως μέσω γαστρίνης που παράγεται από τα κύτταρα G του δωδεκαδακτύλου, λόγω της παρουσίας εκεί πεπτιδίων και αμινοξέων.

Αναστολή της γαστρικής έκκρισης παρατηρείται και στις τρεις φάσεις, με διαφορετικό κάθε φορά μηχανισμό. Κατά την κεφαλική φάση, ερεθίσματα όπως το stress και άλλες έντονες συναισθηματικές αντιδράσεις όπως ο φόβος, μπορούν να προκαλέσουν αναστολή της έκκρισης γαστρικού υγρού. Κατά την γαστρική φάση, η αύξηση της οξύτητας του περιεχομένου ($\text{pH} < 2$) αναστέλλει τη γαστρική έκκριση, ενώ και η διάταση του πυλωρικού άντρου, εκτός από διέγερση της έκκρισης, μπορεί κάτω από ορισμένες συνθήκες να προκαλέσει και αναστολή της γαστρικής έκκρισης. Κατά την εντερική φάση, συνθήκες όπως η παρουσία λιπών, υδατανθρακών, το χαμηλό pH, καθώς και η παρουσία υπερωσμωτικού χυλού στο δωδεκαδάκτυλο, αναστέλλουν την



γαστρική έκκριση. Αυτό συμβαίνει κυρίως με δύο μηχανισμούς. Με νευρωνικά κυκλώματα, είτε μέσω εντερογαστρικών αντανακλαστικών του εντερικού πλέγματος, ή του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ως απάντηση στο χημικό ή μηχανικό ερεθισμό του βλεννογόνου, και δεύτερον μέσω της εκκρίσεως ορμονών όπως η εκκριματίνη, το VIP, το GIP και άλλων που προκαλούν αναστολή της γαστρικής έκκρισης. Το ερέθισμα για την έκκριση των τελευταίων αυτών ορμονών είναι κυρίως η ύπαρξη στον εντερικό αυλό μονογλυκεριδίων και λιπαρών οξέων με περισσότερα από 10 άτομα άνθρακα.

1.1.3.3. Πέψη και απορρόφηση στο στόμαχο

Η πέψη των υδατανθρακών και λιπών στο στόμαχο είναι ελάχιστη και εξαρτάται από την δράση της σιελικής αμυλάσης που αδρανοποιείται όμως ταχέως από το χαμηλό pH του στομάχου, από την γαστρική λιπάση που περιορίζεται στη διάσπαση τριγλυκεριδίων με λιπαρά οξέα με λιγότερα από δέκα άτομα άνθρακα και στη περιορισμένη δράση της γλωσσικής λιπάσης. Η σημαντικότερη πέψη συστατικών που γίνεται στο στόμαχο, είναι αυτή των πρωτεϊνών. Τον κύριο ρόλο στη πέψη των πρωτεϊνών έχει η πεψίνη. Με τη διάσπαση των πρωτεϊνών σε μικρότερα τεμαχίδια διευκολύνεται η περαιτέρω πέψη και απορρόφηση αυτών στα επόμενα τμήματα του εντέρου. Επιπλέον, 10% των πρωτεϊνών που φτάνουν στο στόμαχο, πέπτονται τελείως εδώ.

Η απορρόφηση θρεπτικών ουσιών στο στόμαχο, είναι επίσης περιορισμένη. Ουσίες με υψηλή λιποδιαλυτότητα και η αιθυλική αλκοόλη απορροφώνται ταχύτατα και σε μεγάλο ποσοστό στο στόμαχο, καθώς και το νερό, το νάτριο, το κάλιο, η γλυκόζη, ορισμένα αμινοξέα, αλλά και το υδροκυάνιο, είναι όλα ουσίες που απορροφώνται σε σημαντικές ποσότητες.



1.2. ΗΠΑΡ

1.2.1. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ (1,2)

Το ήπαρ είναι το όργανο όπου τα θρεπτικά συστατικά που απορροφώνται στο σώμα, επεξεργάζονται και αποθηκεύονται για χρήση από τα υπόλοιπα όργανα του σώματος. Είναι επομένως, η ενδιάμεση στάση μεταξύ του πεπτικού συστήματος και του αίματος. Με εξαίρεση το δέρμα, το ήπαρ είναι τόσο το μεγαλύτερο όργανο στο σώμα, όσο και ο μεγαλύτερος αδένας, ζυγίζοντας περίπου 1500gr. Το μεγαλύτερο μέρος της αιματικής του ροής προέρχεται από την πυλαία φλέβα (70-80%). Το υπόλοιπο προέρχεται από την ηπατική αρτηρία. Όλα τα συστατικά που απορροφώνται στο έντερο φτάνουν στο ήπαρ με την πυλαία φλέβα, εκτός από τα σύμπλοκα λιπίδια (χυλομικρά), που μεταφέρονται κυρίως με το λεμφικό σύστημα. Η θέση του ήπατος στο κυκλοφορικό σύστημα είναι ιδανική για την συσσώρευση, μετατροπή και αποθήκευση των μεταβολιτών και για την εξουδετέρωση και αδρανοποίηση των τοξικών ουσιών. Η αδρανοποίηση αυτή συμβαίνει στη χολή, μια εξωκρινής έκκριση του ήπατος που είναι σημαντική στην πέψη και απορρόφηση των λιπών.

1.2.1.1. Ηπατική δομή

Στρώμα

Το ήπαρ περικλείεται από μια λεπτή κάψα συνδετικού ιστού (κάψα του Glisson), η οποία παχύνεται στις πύλες του ήπατος όπου η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία εισέρχονται στο ηπατικό παρέγχυμα, ενώ ο δεξιός και αριστερός ηπατικός πόρος μαζί με τα λεμφαγγεία εξέρχονται αυτού. Αυτά τα αγγεία και οι πόροι περικλείονται από συνδετικό ιστό έως τον τερματισμό τους (ή αφετηρία) στα πυλαία διαστήματα μεταξύ των κλασικών ηπατικών λοβίων. Σε αυτό το σημείο, ένα λεπτεπίλεπτο δίκτυο ινών σχηματίζεται, που υποστηρίζει τα ηπατοκύτταρα και κολπώδη ενδοθηλιακά κύτταρα των ηπατικών λόβιων.



Το ηπατικό λόβιο

Η βασική δομική μονάδα του ήπατος είναι το ηπατοκύτταρο. Τα κύτταρα αυτά στοιβάζονται σε μονάδες, που στο οπτικό μικροσκόπιο αναγνωρίζονται ως κλασσικά ηπατικά λόβια. Το ηπατικό λόβιο σχηματίζει πολυγωνική μάζα ιστού με μέγεθος περίπου $0,7 \times 2$ mm. Στο ανθρώπινο ήπαρ τα ηπατικά λόβια δεν χωρίζονται από στρώμα συνδετικού ιστού, όπως σε μερικά ζώα, πράγμα που κάνει δύσκολη την ακριβή διάκριση του ενός από το άλλο ηπατικό λόβιο. Σε μερικές περιοχές στην περιφέρεια των ηπατικών λοβίων, διακρίνεται συνδετικός ιστός που περικλείει χολαγγεία, λεμφαγγεία, νεύρα και αιμοφόρα αγγεία. Αυτές οι περιοχές, τα πυλαία διαστήματα, βρίσκονται στις γωνίες των λοβίων και σε αυτά βρίσκονται οι πυλαίες τριάδες. Το ήπαρ περιέχει τρεις με έξι πυλαίες τριάδες ανά λόβιο, καθεμία με ένα φλεβίδιο (κλάδος της πυλαίας φλέβας), ένα αρτηρίδιο (κλάδος της ηπατικής αρτηρίας), έναν πόρο (τμήμα του χοληφόρου δένδρου) και λεμφαγγεία. Το φλεβίδιο είναι συνήθως το μεγαλύτερο από τις δομές αυτές και περιέχει αίμα προερχόμενο από την άνω μεσεντέριο, κάτω μεσεντέριο και σπληνική φλέβα. Το αρτηρίδιο περιέχει αίμα προερχόμενο την κοιλιακή αρτηρία. Ο πόρος, που επαλείφεται από κυβοειδές επιθήλιο, μεταφέρει χολή προερχόμενη από τα ηπατοκύτταρα και τελικά εκβάλλει στον ηπατικό πόρο. Τα λεμφαγγεία, μεταφέρουν λέμφο που τελικά εισέρχεται στην κυκλοφορία. Τα ηπατοκύτταρα είναι ακτινωτά διατεταγμένα στο ηπατικό λόβιο και σχηματίζουν σειρές αποτελούμενες από ένα ή δύο στρώματα ηπατοκυττάρων. Οι κυτταρικές αυτές σειρές διατρέχουν από την περιφέρεια προς το κέντρο του ηπατικού λόβιου και αναστομώνονται, σχηματίζοντας έτσι μια λαβυρινθώδη και σπογγοειδή δομή. Ο χώρος μεταξύ αυτών των κυτταρικών σειρών αποτελεί τα ηπατικά κολποειδή, τα οποία είναι ακανόνιστα διατεταγμένα αγγεία (τριχοειδή) αποτελούμενα από ένα στρώμα θυριδωτών ενδοθηλιακών κυττάρων. Τα ενδοθηλιακά αυτά κύτταρα χωρίζονται από τα κάτωθεν ευρισκόμενα ηπατοκύτταρα με έναν υπενδοθηλιακό χώρο, το χώρο του Disse, που περιέχει τις μικρολάχνες των ηπατοκυττάρων. Τα συστατικά (μικρομοριακά αλλά και μακρομοριακά) του αίματος ρέουν με ευκολία, μέσω των ενδοθηλιακών κυττάρων, από τον αυλό των κολποειδών τριχοειδών στα ηπατοκύτταρα αλλά και αντίστροφα κάνοντας



έτσι εύκολη την ανταλλαγή ουσιών μεταξύ αίματος και ηπατοκυττάρου. Αυτό είναι σημαντικό όχι μόνο - για τον μεγάλο αριθμό μακρομορίων (π.χ. λιποπρωτεΐνες, λευκωματίνη, ινοδογόνο) που εκκρίνονται από τα ηπατοκύτταρα στο αίμα, αλλά επίσης και γιατί το ηπατοκύτταρο προσλαμβάνει και καταβολίζει πολλά από αυτά τα μακρομόρια. Επιπλέον, τα κολπώδη τριχοειδή, πέραν των ενδοθηλιακών κυττάρων, περιέχουν και μακροφάγα που βρίσκονται στην προς τον αυλό επιφάνεια των πρώτων, γνωστά ως κύτταρα Kupffer. Η κύριες λειτουργίες τους είναι ο μεταβολισμός των γηρασμένων ερυθροκυττάρων, της αιμοσφαιρίνης και η έκκριση πρωτεϊνών σχετιζόμενων με την ανοσολογική διαδικασία. Τέλος, στο χώρο του Disse ανευρίσκονται λιπο-αποθηκευτικά κύτταρα (κύτταρα Ito) που έχουν την ικανότητα να συσσωρεύουν την εξωγενώς χορηγούμενη βιταμίνη Α. Τα κολπώδη τριχοειδή ξεκινούν από την περιφέρεια των ηπατικών λοβίων, ως τελικοί κλάδοι των πυλαίων φλεβών και των ηπατικών αρτηριολίων. Πορεύονται προς το κέντρο του ηπατικού λοβίου, όπου εκβάλλουν στην κεντρική φλέβα που με τη σειρά της εκβάλλει τελικά στις ηπατικές φλέβες.

Παροχή αίματος

Το ήπαρ αρδεύεται με αίμα από δύο πηγές. Περίπου 80% του αίματος φτάνει από την πυλαία φλέβα η οποία μεταφέρει αίμα φτωχό σε οξυγόνο και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά., προερχόμενο από τα κοιλιακά σπλάχνα. Το υπόλοιπο 20% του αίματος είναι πλούσιο σε οξυγόνο και φτάνει στο ήπαρ με την ηπατική αρτηρία.

Πυλαίο σύστημα

Η πυλαία φλέβα διακλαδίζεται συνεχώς έως τα πυλαία φλεβίδια, στις πυλαίες τριάδες, που με τη σειρά τους διακλαδίζονται περαιτέρω ως τα κολπώδη τριχοειδή. Τα κολπώδη τριχοειδή πορεύονται ακτινοειδώς συγκλίνοντας στο κέντρο του ηπατικού λοβίου για να σχηματίσουν την κεντρική ή κεντρολοβιακή φλέβα. Το αγγείο αυτό έχει λεπτό τοίχωμα που αποτελείται μόνο από ενδοθηλιακά κύτταρα υποβασταζόμενα από μικρό αριθμό ινών κολλαγόνου. Καθώς η κεντρική φλέβα πορεύεται κατά μήκος του ηπατικού λοβίου δέχεται όλο και περισσότερα κολποειδή και συνεχώς αυξάνεται σε διάμετρο. Στο τέλος



της πορείας της, αφήνει το λόβιο στη βάση του, και συνενώνεται με τη μεγαλύτερη υπολοβιακή φλέβα. Οι υπολοβιακές φλέβες σταδιακά συγκλίνουν σχηματίζοντας δυο ή περισσότερες ηπατικές φλέβες που εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα. Το πυλαίο σύστημα συγκεντρώνει αίμα από το πάγκρεας και το σπλήνα καθώς και πλούσιο σε θρεπτικά συστατικά αίμα από το έντερο. Τα θρεπτικά αυτά συστατικά συγκεντρώνονται και μεταβολίζονται στο ήπαρ όπως επίσης αδρανοποιούνται και εξουδετερώνονται εκεί οι τοξικές ουσίες που συγκεντρώνονται από το έντερο.

Αρτηριακό σύστημα

Η ηπατική αρτηρία διακλαδίζεται συνεχώς και σχηματίζει τις διαλοβιακές αρτηρίες οι οποίες καταλήγουν στα κολπώδη τριχοειδή σε άλλοτε άλλη απόσταση από τα πυλαία διαστήματα, παρέχοντας έτσι ένα μείγμα αρτηριακού και πυλαίου αίματος στα κολπώδη τριχοειδή. Η κύρια λειτουργία του αρτηριακού συστήματος είναι να παρέχει ικανή ποσότητα οξυγόνου στα ηπατοκύτταρα. Όπως και το πυλαίο αίμα, έτσι και το αρτηριακό ρέει από την περιφέρεια προς το κέντρο του κλασσικού ηπατικού λοβίου. Συνεπώς, οξυγόνο και μεταβολίτες όπως επίσης και άλλες τοξικές ή μη τοξικές ουσίες που έχουν απορροφηθεί στο έντερο, φτάνουν πρώτα τα περιφερικά κύτταρα και μετά τα κεντρικά κύτταρα του λοβίου. Αυτό μερικώς εξηγεί γιατί η συμπεριφορά των περιφερικών λοβιακών κυττάρων διαφέρει από αυτή των κεντρολοβιακών. Η διαφορά αυτή της συμπεριφοράς των κυττάρων είναι ιδιαίτερα εμφανής σε παθολογικά δείγματα, όπου αλλοιώσεις ανευρίσκονται είτε στα κεντρικά, είτε στα περιφερειακά κύτταρα του λοβίου. Η περιγραφή αυτή του ηπατικού λοβίου με την αιμάτωσή του ανταποκρίνεται στην κλασσική θεωρία κατά την οποία η κεντρολοβιακή φλέβα αποτελεί τον άξονα του λοβίου. Παρόλα ταύτα, άλλες πιθανές λειτουργικές μονάδες του ήπατος μπορούν να ανεβρεθούν. Μία από αυτές, το πυλαίο λόβιο που έχει ως κέντρο του την πυλαία τριάδα και ως περιφέρειά του τις περιοχές των γειτονικών ηπατικών λοβίων, έχει αναγνωρισθεί. Το λόβιο αυτό αποχετεύει χολή στο χολαγγείο της κεντρικής πυλαίας τριάδας. Το πυλαίο λόβιο είναι τριγωνικό σε αντίθεση με την πολυγωνική εμφάνιση του κλασσικού ηπατικού λοβίου. Παρουσιάζει μια



κεντρική φλέβα στις κορυφές κάθε γωνίας του, και περιέχει τμήματα τριών γειτονικών ηπατικών λοβίων.·

Το ηπατοκύτταρο

Τα ηπατοκύτταρα είναι πολυεδρικά, με έξι ή περισσότερες επιφάνειες και έχουν διάμετρο περί τα 20-30 μm. Έχουν ηωσινόφιλο κυτταρόπλασμα, κυρίως λόγω του μεγάλου αριθμού μιτοχονδρίων και λείου ενδοπλασματικού δικτύου που περιέχουν. Η επιφάνεια κάθε ηπατοκυττάρου έρχεται σε επαφή με το τοίχωμα των κολποειδών τριχοειδών, μέσω του χώρου του Disse, και με την επιφάνεια άλλων γειτονικών ηπατοκυττάρων. Όπου δύο ηπατοκύτταρα έρχονται σε επαφή, οι κυτταροπλασματικές τους μεμβράνες αφορίζουν σωληνώδεις χώρους από όπου τα μικρά χολαγγεία (χολαγγειόλια) ξεκινούν. Η αρχή των μικρών χολαγγείων σχηματίζεται λοιπόν από τις κυτταροπλασματικές μεμβράνες δυο γειτονικών ηπατοκυττάρων και φέρει μικρό αριθμό μικρολαχνών στο εσωτερικό της. Οι κυτταρικές μεμβράνες στα μικρά αυτά χολαγγεία συνδέονται με στεγανές συνδέσεις. Τα αρχικά αυτά χολαγγεία σχηματίζουν πολύπλοκο αναστομωτικό δίκτυο, πορευόμενο μεταξύ των ηπατοκυτταρικών σειρών και τελειώνοντας στα πυλαία διαστήματα. Η ροή της χολής επομένως είναι αντίθετη αυτής του αίματος, δηλαδή από το κέντρο του κλασικού ηπατικού λοβίου προς την περιφέρεια. Τα χολαγγεία, με το κυβοειδές ή κυλινδρικό επιθήλιο που φέρουν, τελικά συνενούνται σχηματίζοντας όλο και μεγαλύτερα χολαγγεία (ηπατικούς πόρους) που τελικά εξέρχονται του ήπατος.

Τα ηπατοκύτταρα έχουν έναν ή δυο σφαιρικούς πυρήνες, μερικοί από τους οποίους είναι πολυπλοειδείς (δηλαδή περιέχουν ακόμα και πολλαπλάσια του απλοειδούς αριθμού των χρωμοσωμάτων). Το ηπατοκύτταρο φέρει άφθονο ενδοπλασματικό δίκτυο, τόσο λείο όσο και κοκκιώδες. Αρκετές πρωτεΐνες (π.χ. λευκωματίνη, ινωδογόνο) συντίθενται στα πολυριβοσώματα στις παραπάνω δομές. Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο είναι υπεύθυνο για τη διαδικασία της οξειδωσης, μεθυλίωσης και σύζευξης που απαιτείται για την απενεργοποίηση ή αδρανοποίηση διαφόρων προϊόντων πριν από την απέκκρισή τους από το σώμα.



1.2.1.2. Χοληφόρο δένδρο

Η χολή που παράγεται από δυο γειτονικά ηπατοκύτταρα ρέει στα χολαγγειόλια και χολαγγεία που με την σειρά τους συνενούνται για να σχηματίσουν τους χοληφόρους πόρους και τελικά τον δεξιό και αριστερό ηπατικό πόρο. Η συνένωση αυτών δημιουργεί τον κοινό ηπατικό πόρο, ο οποίος αφού με την σειρά του συνενωθεί με τον κυστικό πόρο που προέρχεται από την χοληδόχο κύστη, πορεύεται προς την δεύτερη μοίρα του δωδεκαδακτύλου ως κοινός χοληδόχος πόρος. Οι ηπατικοί, ο κυστικός και ο κοινός χοληδόχος πόρος αποτελούνται από μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο. Το χόριο είναι λεπτό και περιέχει στοιβάδα λείων μυϊκών ινών. Η στοιβάδα αυτή παχύνεται κοντά στον δωδεκαδάκτυλο και τελικά σχηματίζει, στην ενδοτοιχωματική του μοίρα, έναν σφιγκτήρα που ρυθμίζει την ροή της χολής (σφιγκτήρας του Oddi).

Χοληδόχος κύστη

Η χοληδόχος κύστη είναι ένα κοίλο, δίκειν αχλαδιού όργανο, προσκολλημένο στην κάτω επιφάνεια του ήπατος. Αποθηκεύει 30-50 ml χολής και επικοινωνεί με τον κοινό ηπατικό πόρο μέσω του κυστικού πόρου. Το τοίχωμα της χοληδόχου κύστεως συνίσταται από βλεννογόνο με μονόστοιβο κυλινδρικό επιθήλιο και χόριο, από στοιβάδα λείων μυϊκών ινών, από μια καλώς ανεπτυγμένη περιμυϊκή στοιβάδα συνδετικού ιστού και από ορογόνο χιτώνα. Ο βλεννογόνος φέρει άφθονες πτυχές ιδιαίτερα εμφανείς στην κενή περιεχομένου κύστη. Τα επιθηλιακά κύτταρα είναι πλούσια σε μιτοχόνδρια κι έχουν τους πυρήνες τους στο βασικό τριτημόριό τους. Τα κύτταρα αυτά είναι ικανά να εκκρίνουν μικρές ποσότητες βλέννας. Στο κορυφαίο τμήμα της κυτταρικής μεμβράνης ανευρίσκονται άφθονες μικρολάχνες. Ο μυϊκός χιτώνας είναι λεπτός με τα περισσότερα από τα λεία μυϊκά κύτταρά του διατεταγμένα επί της περιμέτρου της χοληδόχου κύστεως. Παχύ στρώμα συνδετικού ιστού συνδέει την άνω επιφάνεια της χοληδόχου κύστεως με την κάτω επιφάνεια του ήπατος. Η κάτω επιφάνεια της χοληδόχου κύστεως επικαλύπτεται από περιτόναιο.



1.2.2. ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΗΠΑΤΟΣ (3,4,5)

Το ήπαρ βρίσκεται στην άνω κοιλία και καταλαμβάνει ολόκληρο το δεξιό υποχόνδριο, καθώς και μέρος του ιδίως επιγαστρίου και αριστερού υποχονδρίου. Ζυγίζει περίπου 1400-1600gr. Έχει χρώμα καστανοκόκκινο, πολύ πλούσια αγγείωση, και θρυμματίζεται εύκολα. Το σχήμα του μοιάζει με σφήνα, με τη βάση προς τα δεξιά και την κορυφή προς τα αριστερά. Και σε οβελιαία διατομή, μοιάζει με σφήνα με τη βάση προς τα επάνω και πίσω και την κορυφή προς τα κάτω και εμπρός.

Έχει τρία χείλη (πρόσθιο, δεξιό και αριστερό) και τρεις επιφάνειες (άνω, κάτω και οπίσθια). Το πρόσθιο χείλος, φέρει δύο εντομές. Την ομφαλική εντομή προς τα αριστερά, η οποία υποδέχεται το στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος και την κυστική εντομή προς τα αριστερά που υποδέχεται τον πυθμένα της χοληδόχου κύστεως. Το δεξί και αριστερό χείλος φέρονται κάτω από τους πλευρικούς χόνδρους.

Η άνω επιφάνεια καλύπτεται από περιτόναιο και χωρίζεται στο μεγαλύτερο δεξιό και στο μικρότερο αριστερό λοβό με το δρεπανοειδή σύνδεσμο. Η κάτω επιφάνεια που επίσης καλύπτεται από περιτόναιο, είναι υπόκοιλη και φέρει δύο οβελιαίες αύλακες, τη δεξιά και την αριστερή, που προς τα πίσω ενώνονται με μία άλλη εγκάρσια αύλακα, τις πύλες του ήπατος. Η αριστερή οβελιαία αύλακα ξεκινά από την ομφαλική εντομή και υποδέχεται τον στρογγύλο σύνδεσμο του ήπατος. Η δεξιά οβελιαία αύλακα, η οποία ονομάζεται και κυστικός βόθρος, ξεκινά από την κυστική εντομή και υποδέχεται τη χοληδόχο κύστη. Οι πύλες του ήπατος χωρίζουν τον κερκοφόρο λοβό του ήπατος προς τα πάνω και πίσω από τον τετράπλευρο λοβό του ήπατος προς τα κάτω και εμπρός. Από τις πύλες του ήπατος εισδύουν μέσα στο ήπαρ η ηπατική αρτηρία, η πυλαία φλέβα και τα νεύρα του οργάνου και αναδύονται οι ηπατικοί πόροι και τα λεμφαγγεία αυτού. Με τις αύλακες αυτές η κάτω επιφάνεια του ήπατος χωρίζεται σε τρεις λοβούς. Τον αριστερό, το τετράπλευρο στη μέση και τον μεγαλύτερο δεξιό. Η οπίσθια επιφάνεια του ήπατος χωρίζεται με δύο οβελιαίες αύλακες, που παριστούν τη συνέχεια των δύο οβελιαίων αυλάκων της κάτω επιφάνειας, σε τρεις λοβούς.



Το δεξιό που δεν καλύπτεται από περιτόναιο και συμφύεται με συνδετικό ιστό με το διάφραγμα, τον αριστερό και τον κερκοφόρο (Srigelii). Η δεξιά αύλακα υποδέχεται την κάτω κοίλη φλέβα, από τον πτυθμένα της οποίας αναδύονται οι ηπατικές φλέβες, και η αριστερή αύλακα υποδέχεται το φλεβώδη σύνδεσμο (Arantii) που είναι κλάδος της αποφραχθήσας ομφαλικής φλέβας του εμβρύου, με τον οποίο μέρος του αίματος της ομφαλικής φλέβας φέρεται στην αριστερή ηπατική φλέβα, χωρίς να περάσει μέσα από το ήπαρ.

Στη στήριξη του ήπατος συμβάλλουν η κάτω κοίλη φλέβα, η σύμφυση της δεξιάς μοίρας της οπίσθιας επιφάνειας αυτού με το διάφραγμα και οι διάφορες περιτοναϊκές πτυχές, όπως i) ο δρεπανοειδής σύνδεσμος που φέρεται οβελιαία και συνδέει την άνω επιφάνεια του ήπατος με το πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα και το διάφραγμα, ii) ο στεφανιαίος σύνδεσμος που παριστά ανάκαμψη του περιτοναίου από το διάφραγμα στην άνω και στην οπίσθια επιφάνεια του ήπατος, iii) ο δεξιός και αριστερός τρίγωνος σύνδεσμος, οι οποίοι συνδέουν το ήπαρ με το διάφραγμα και iv) το έλασσον επίπλουν.

Η εκφορητική οδός της χολής αποτελείται από τους ενδοηπατικούς περιλόβιους και μεσολόβιους χοληφόρους πόρους που κατευθυνόμενοι προς τις πύλες του ήπατος αναστομώνονται μεταξύ τους και σχηματίζουν τους εξωηπατικούς αριστερό και δεξιό ηπατικό πόρο. Η συνένωση αυτών, δημιουργεί τον κοινό ηπατικό πόρο που αναστομώνεται με τον κυστικό πόρο (συνδέει τον αυχένα της χοληδόχου κύστης με τον ηπατικό πόρο) και έτσι σχηματίζουν τον κοινό χοληδόχο πόρο. Στην αρχική του μοίρα, πορεύεται μέσα στον ηπατοδωδεκαδακτυλικό σύνδεσμο, μαζί με την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία, ενώ στη συνέχεια φέρεται πίσω από την πρώτη μοίρα του δωδεκαδακτύλου και την κεφαλή του παγκρέατος για να εισδύσει μέσα στο τοίχωμα της δεύτερης μοίρας του δωδεκαδακτύλου και να εκβάλλει τελικά στο φύμα του Vater, με κοινό στόμιο τις περισσότερες φορές με τον μείζονα παγκρεατικό πόρο (Wirsung). Η χοληδόχος κύστη αποτελεί ανεύρυσμα της εκφορητικής οδού του ήπατος και διαιρείται στον πτυθμένα, το σώμα και τον αυχένα. Το τοίχωμα της αποτελείται από ορογόνο χιτώνα από ινομυώδη χιτώνα και από βλεννογόνο. Από το επιθήλιο του βλεννογόνου γίνεται απορρόφηση αλάτων και ύδατος και γι' αυτό η χολή μέσα στην κύστη γίνεται



πιο πυκνή και πλούσια σε βλέννα. Η αρτηρία της χοληδόχου κύστεως είναι η κυστική και η νεύρωσή της προέρχεται από το κοιλιακό πλέγμα.

Το ήπαρ εμφανίζει δύο προσαγωγά αγγεία, την ηπατική αρτηρία και την πυλαία φλέβα και πολλά απαγωγά, τις ηπατικές φλέβες. Η ηπατική αρτηρία είναι το τροφικό αγγείο του ήπατος. Είναι κλάδος της κοιλιακής αρτηρίας και εισερχόμενη στο ήπαρ από τις πύλες του, αποσχίζεται σε δύο κλάδους, τον δεξιό και τον αριστερό. Οι κλάδοι αυτοί διακλαδίζονται μέσα στο ήπαρ, για να καταλήξουν στα μεσολόβια διαστήματα από τα οποία παίρνουν και το όνομά τους ως μεσολόβιοι κλάδοι. Η πυλαία φλέβα είναι το λειτουργικό αγγείο του ήπατος που φέρνει στο ήπαρ αίμα από το στόμαχο, το λεπτό και παχύ έντερο, το σπλήνα και το πάγκρεας. Από το έντερο παίρνει τα προϊόντα της πέψης από το σπλήνα τα προϊόντα καταστροφής των ερυθροκυττάρων και από το πάγκρεας την ινσουλίνη, προϊόντα από τα οποία τα ηπατοκύτταρα θα παρασκευάσουν τα εκκρίματά τους. Η πυλαία φλέβα αφού περάσει από τις πύλες του ήπατος, αποσχίζεται στο δεξιό και αριστερό κλάδο της, οι οποίοι διακλαδίζονται περαιτέρω για να δώσουν τους μεσολόβιους κλάδους που πορεύονται στα μεσολόβια διαστήματα. Οι ηπατικές φλέβες αρχίζουν από τις κεντρικές φλέβες (ενδολόβιες) που εκβάλλουν στις υπολόβιες και αυτές στις ηπατικές. Οι τελευταίες είναι συνήθως τρεις και αναδυόμενες από την οπίσθια επιφάνεια του ήπατος, εκβάλλουν στην κάτω κοίλη φλέβα. Τα νεύρα του ήπατος (ηπατικό πλέγμα) αποτελούνται από κλάδους του συμπαθητικού του πνευμονογαστρικού και του δεξιού φρενικού νεύρου. Τα λεμφαγγεία του ήπατος εκβάλλουν στα ηπατικά, στα κοιλιακά και στα πρόσθια μεσοπνευμόνια λεμφογάγγλια.



1.2.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΗΠΑΤΟΣ (6,7,8,9)

1.2.3.1. Γενικά

Η λειτουργική μονάδα του ήπατος είναι το εξάγωνο ηπατικό λόβιο, που οργανώνεται γύρω από μια ηπατική φλέβα. Από τα πυλαία διαστήματα, στην περιφέρεια του ηπατικού λοβίου, όπου βρίσκονται κλάδοι της πυλαίας φλέβας και τις ηπατικής αρτηρίας, το αίμα ρέει κεντρικά μέσω των πυλαίων κολποειδών τριχοειδών προς την κεντρική φλέβα. Τα πυλαία κολπώδη τριχοειδή διέρχονται μεταξύ των ηπατικών κυττάρων ενώ στην εκ διαμέτρου αντίθετη προς αυτά πλευρά βρίσκονται μεταξύ των ηπατικών κυττάρων τα χολαγγειόλια όπου η χολή ρέει με αντίθετη φορά προς τους χοληφόρους πόρους. Τα πυλαία κολπώδη τριχοειδή λόγω του διακοπτόμενου ενδοθηλιακού τοιχώματός τους, επιτρέπουν την ανταλλαγή τόσο μικρομοριακών όσο και μεγαλομοριακών ουσιών από το αίμα στα ηπατοκύτταρα, αλλά και αντίθετα. Στο ήπαρ το υγρό ρέει άνετα προς τον εξωκυττάριο χώρο του Disse, όπου υπάρχουν άφθονα λεμφαγγεία με τα οποία επιστρέφει στην κυκλοφορία. Σε συνθήκες ηρεμίας από το ήπαρ παράγεται περίπου το 30-50% της ολικής λέμφου του σώματος. Από τις κυριότερες λειτουργίες του ήπατος είναι η έκκριση της χολής. Ακόμα κυρίαρχο ρόλο το ήπαρ παίζει: 1) στο μεταβολισμό των υδατανθράκων. Είναι το κύριο όργανο αποθήκευσης του γλυκογόνου και της δημιουργίας γλυκόζης από άλλες ουσίες όπως αμινοξέα (νεογλυκογένεση). Ειδικές λειτουργίες αποτελούν η μετατροπή της γαλακτόζης και φρουκτόζης σε γλυκόζη, καθώς και ο σχηματισμός διαφόρων σημαντικών χημικών ενώσεων από τα διάφορα προϊόντα του μεταβολισμού των υδατανθράκων. 2) Στο μεταβολισμό των λιπών. Στο ήπαρ σχηματίζονται μεγάλες ποσότητες χοληστερόλης (1-2g/24h), λιποπρωτεϊνών και φωσφολιπιδίων. Επιτελείται η οξειδωση λιπαρών οξέων και ο σχηματισμός λίπους από υδατάνθρακες και πρωτεΐνες. 3) Στο μεταβολισμό των πρωτεϊνών. Στο ήπαρ γίνεται η σύνθεση πρωτεϊνών, όπως των πρωτεϊνών του πλάσματος, παραγόντων πήξης, απαμινώσεις και τρανσαμινώσεις αμινοξέων και ο σχηματισμός της ουρίας (κύκλος της ουρίας).



4) Στην αποθήκευση ουσιών, όπως η φερριτίνη, ο χαλκός, οι βιταμίνες (φολικό οξύ, νικοτιναμίδιο, B₁, B₆, B₁₂, A, D, K), το γλυκογόνο. Επίσης στο ήπαρ, μέσω του ενζύμου οξειδάση της ξανθίνης, σχηματίζεται ουρικό οξύ από πουρίνες και συντίθεται 25-υδροξυχοληκαλσιφερόλη από τη βιταμίνη D. 5) Στην αδρανοποίηση και αποικοδόμηση πολλών ορμονών, φαρμάκων και τοξικών ουσιών, τις οποίες μετατρέπει στις περισσότερες περιπτώσεις σε ανενεργές μορφές, είτε με ποικιλία οξειδώσεων, αναγωγών, υδρολύσεων, μεθυλιώσεων ή ακετυλιώσεων, είτε με σύνδεση με γλυκουρονικό, γλυκίνη ή γλουταθειόνη. 6) Στη κάθαρση των αντιγόνων, αμέσως μετά την απορρόφησή τους από το γαστρεντερικό σωλήνα, μέσω των κυττάρων του Kupffer.

1.2.3.2. Έκκριση και δράσεις χολής

Η χολή (600-1200ml/24h) σχηματίζεται στα ηπατοκύτταρα και μέσω των χοληφόρων σωληναρίων προχωρά σε όλο και μεγαλύτερους χοληφόρους πόρους για να φτάσει τελικά στον κοινό ηπατικό και τον κοινό χοληδόχο πόρο μέσω του οποίου εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο, ή μέσω του κυστικού πόρου στη χοληδόχο κύστη, όπου και αποθηκεύεται προσωρινά. Αποτελείται από νερό (90-95%), ηλεκτρολύτες (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺², HCO₃⁻) και οργανικά συστατικά με κυριότερα τα χολικά οξέα και άλατα, τις χολοχρωστικές, τη χοληστερόλη, τη λεκιθίνη και τα ελεύθερα λιπαρά οξέα. Περιέχει ακόμα απολιποπρωτεΐνες, αλκαλική φωσφατάση, IgA, στεροειδείς ορμόνες χρωστικές ή φάρμακα. Από τα ηπατοκύτταρα εκκρίνεται υγρό παρόμοιας ηλεκτρολυτικής συστάσεως με αυτής του πλάσματος και όσο η χολή φέρεται προς τα χολαγγεία η σύστασή της αλλάζει και γίνεται πλουσιότερη σε HCO₃⁻ που εκκρίνουν τα κύτταρα των χολαγγείων. Η χολοκυστοκίνη (CCK) διεγείρει την έκκριση από τα ηπατοκύτταρα και η εκκριματίνη διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων προς έκκριση υγρού πλούσιου σε διττανθρακικά.

Το χολικό και χηνοδεοξυχολικό οξύ, που σχηματίζονται στα ηπατοκύτταρα από χοληστερόλη, αποτελούν τα πρωτογενή χολικά οξέα. Στον εντερικό αυλό, με την επίδραση των μικροβίων, προκύπτουν, μετά από 7α-αφυδροξυλίωση των πρωτογενών, τα δευτερογενή χολικά οξέα δεοξυχολικό και λιθοχολικό αντίστοιχα. Τόσο τα πρωτογενή, όσο και τα δευτερογενή χολικά οξέα που περιέχει η χολή, συνδέονται κυρίως με γλυκίνη και λιγότερο με ταυρίνη. Έτσι



καθιστώνται αυτά πιο ευδιάλυτα, ώστε να μην καθιζάνουν με την επίδραση οξέων ή ιόντων ασβεστίου. Η σύνδεση αυτών με ιόντα νατρίου και καλίου, συνιστά τα χολικά άλατα. Τα χολικά άλατα, λόγω τις στερεοδιάταξης τους, είναι αμφιπαθή μόρια. Κυριότερες λειτουργίες τους αποτελούν: 1) Η ελάτπωση τις επιφανειακής τάσης των σωματιδίων του λίπους (γαλακτωματοποίηση του λίπους). 2) Η διευκόλυνση της απορρόφησης του λίπους στο βλεννογόνο του λεπτού εντέρου, μέσω του σχηματισμού των μικυλλίων. 3) Η χολεκκριτική δράση, όπου μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας, διεγείρουν την έκκριση χολικών αλάτων από το ηπατοκύτταρο, ενώ αναστέλλουν την σύνθεσή τους. Έτσι μέσα στα χοληφόρα σωληνάρια, τα χολικά οξέα με ωσμωτικό τρόπο αυξάνουν την ποσότητα της εκκρινόμενης χολής (προσέλκυση νερού).

1.2.3.3. Λειτουργία της χοληδόχου κύστης

- Ο όγκος της χοληδόχου κύστεως είναι 20-60 ml. Παρόλα αυτά χολή έως και 450 ml μπορεί να αποθηκευτεί (ποσότητα 12ώρου έκκρισης χολής), διότι κατά την παραμονή της χολής στη χοληδόχο κύστη παρατηρείται συμπύκνωση της χολής κατά 5-15 φορές, λόγω της συνεχούς απορρόφησης νερού και ηλεκτρολυτών από το βλεννογόνο της. Η απορρόφηση αυτή οφείλεται κυρίως στην ενεργητική μεταφορά Na^+ (και τη συνακόλουθη παθητική μεταφορά Cl^- και HCO_3^-) και την ωσμωτική διακίνηση νερού που ακολουθεί. Το επιθήλιο της κύστης απορροφά εν μέρει Na^+ ανταλλάσσοντάς το με H^+ , το οποίο οξινίζει τη χολή. Η χοληδόχος κύστη λοιπόν αποθηκεύει, συμπυκνώνει και οξινίζει τη χολή. Κατά την συμπύκνωση της χολής, τα χολικά άλατα, η χοληστερόλη και η λεκιθίνη συμπυκνώνονται επίσης, αλλά η χοληστερόλη διατηρείται σε διάλυση μόνον όταν η λεκιθίνη και τα χολικά άλατα ευρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Όταν οι συγκεντρώσεις αυτές ελαττωθούν σημαντικά ή όταν η συγκέντρωση της χοληστερόλης αυξηθεί σημαντικά, τότε δημιουργούνται οι κατάλληλες συνθήκες για το σχηματισμό κρυστάλλων χοληστερόλης και τελικά χολόλιθων.

Κατά την κένωση της χοληδόχου κύστεως, αρκετά λεπτά μετά την έναρξη ενός γεύματος, παρατηρείται χάλαση του σφικτήρα του Oddi και συσπάσεις του τοιχώματος της κύστεως. Κατά την κεφαλική και γαστρική φάση της πέψεως, το φαινόμενο αυτό προκαλείται από την επίδραση των χολινεργικών



ινών του παρασυμπαθητικού (πνευμονογαστρικών), ενώ κατά την εντερική φάση, προκαλείται από την χολοκυστοκινίνη (ερέθισμα για την έκκρισή της, ο πλούσιος σε λίπος χυμός που εισέρχεται στο δωδεκαδάκτυλο). Παρόμοια με την δράση της χολοκυστοκινίνης έχει και η γαστρίνη, κατά την διάρκεια της κεφαλικής και γαστρικής φάσης. Κατά την πρώτη ώρα της πέψης η χοληδόχος κύστη αδειάζει περίπου το 65% του περιεχομένου της, και έπειτα παραμένει σε σύσπαση για όσο διαρκεί η πέψη, έτσι ώστε η χολή που κατέρχεται από το ήπαρ να μεταφέρεται κατευθείαν στο δωδεκαδάκτυλο. Για την αποθήκευση της χολής, χρειάζεται να γίνει χάλαση της χοληδόχου κύστεως, η οποία κατά τα μεσογευμάτια διαστήματα, προκαλείται από την διέγερση του συμπαθητικού, το αγγειοενεργό εντερικό πολυπεπτίδιο (VIP) και το παγκρεατικό πολυπεπτίδιο (PP). Αραιές συσπάσεις της κύστεως συμβαίνουν και κατά τα μεσογευμάτια διαστήματα που οδηγούν σε μερική κένωσή της, και έτσι αποτρέπεται η συσσώρευση μικροκρυστάλλων στη κύστη και ελαττώνεται συνεπώς ο κίνδυνος καθιζήσεως της χοληστερόλης και δημιουργίας χολόλιθων. Οι μεσογευμάτιες αυτές συσπάσεις, συσχετίζονται με το μεταναστευτικό μυοηλεκτρικό σύμπλεγμα.



Ι.3. ΠΑΧΥ ΕΝΤΕΡΟ

Ι.3.1. ΙΣΤΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (1,2)

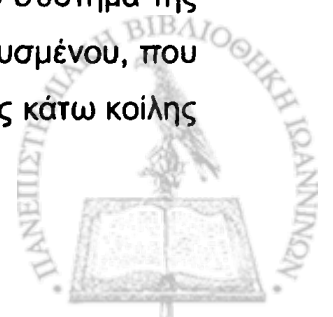
Το παχύ έντερο αποτελείται από βλεννογόνο χωρίς πτυχές εκτός από το άπω τμήμα του (ορθό). Σε αυτό το τμήμα του εντέρου δεν ανευρίσκονται λάχνες. Τα εντερικά αδένια χαρακτηρίζονται από πληθώρα βλεννοπαραγωγών και απορροφητικών κυττάρων, καθώς επίσης και από μικρό αριθμό εντεροενδοκρινών κυττάρων. Τα απορροφητικά κύτταρα είναι κυλινδρικά και έχουν κοντές και ακανόνιστες μικρολάχνες. Το όργανο αυτό παρουσιάζει την κατάλληλη κατασκευή για τις κύριες λειτουργίες του: απορρόφηση ύδατος, σχηματισμός της κοπρανώδους μάζας και παραγωγή βλέννας. Το χόριο είναι πλούσιο σε λεμφοκύτταρα και λεμφοζίδια που συχνά επεκτείνονται στον υποβλεννογόνο. Η πλειάδα αυτή λεμφικού ιστού είναι πιθανώς το αποτέλεσμα του άφθονου μικροβιακού πληθυσμού του παχέος εντέρου. Ο μυϊκός χιτώνας αποτελείται από έξω επιμήκη και έσω κυκλωτερή στοιβάδα. Ο χιτώνας αυτός διαφέρει από αυτόν του λεπτού εντέρου, καθώς οι ίνες της έξω επιμήκους στοιβάδας συγκεντρώνονται σε τρεις παχίες επιμήκεις λωρίδες, τις αποκαλούμενες κολικές ταινίες. Στο ενδοπεριτοναϊκό τμήμα του παχέος εντέρου ο ορογόνος χιτώνας χαρακτηρίζεται από μικρές, μισχωτές προεξοχές αποτελούμενες από λιπώδη ιστό, τις επιπλοϊκές αποφύσεις. Στην πρωκτική περιοχή ο βλεννογόνος σχηματίζει σειρές από επιμήκεις πτυχές, τις πρωκτικές στήλες του Morgagni. Περίπου 2 εκατοστά πάνω από την είσοδο στον πρωκτό, ο εντερικός βλεννογόνος αντικαθίσταται από πολύστοιβο πλακώδες επιθήλιο. Σε αυτή ακριβώς την περιοχή το χόριο περιέχει ένα πλέγμα μεγάλων φλεβών το οποίο όταν υπέρμετρα διατείνεται και κίρσοειδώς διευρύνεται, παράγει τις αιμορροΐδες.

Η σκωληκοειδής απόφυση αποτελεί εκκόλπιση του τυφλού και χαρακτηρίζεται από ένα σχετικά μικρό, στενό και ακανόνιστο αυλό, που προκύπτει από την παρουσία άφθονων λεμφοζιδίων στο τοίχωμα της. Παρόλο που η γενικότερη δομή της ομοιάζει με αυτή του παχέος εντέρου, περιέχει λιγότερα και βραχύτερα εντερικά αδένια χωρίς να παρατηρούνται οι κολικές ταινίες.



1.3.2. ANATOMIA ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (3,4,5)

Το παχύ έντερο έχει μήκος περίπου 1,50μ και εκτείνεται από την ειλεοκολική βαλβίδα μέχρι τον πρωκτό. Αποτελείται από τρεις μοίρες. Το τυφλό μαζί με τη σκωληκοειδή απόφυση, το κόλον (ανιόν, εγκάρσιο, κατιόν και σιγμοειδές) και το ορθό ή απευθυσμένο. Εξωτερικά το παχύ έντερο χαρακτηρίζεται από τις κολικές ταινίες, τα εκκολπώματα και τις επιπλοϊκές αποφύσεις. Οι κολικές ταινίες είναι τρεις, ήτοι η επιπλοϊκή, η μεσοκολική και η ελεύθερη. Αρχίζουν από τη βάση της σκωληκοειδούς απόφυσης και σχηματίζονται από πάχυνση της επιμήκους μυϊκής στοιβάδας. Στο σιγμοειδές λιγοστεύουν σε δύο και στο απευθυσμένο εξαφανίζονται. Τα εκκολπώματα χωρίζονται μεταξύ τους από τις κυκλοτερείς περισφίξεις. Οι επιπλοϊκές αποφύσεις είναι λιπώδεις προσεκβολές του περιτοναίου και φέρονται κατά μήκος των κολικών ταινιών. Στο ανιόν, κατιόν και σιγμοειδές κόλο υπάρχουν δύο στοίχοι επιπλοϊκών αποφύσεων, στο εγκάρσιο ένας και απουσιάζουν τελείως από το τυφλό και το απευθυσμένο. Στην εσωτερική επιφάνεια του παχέος εντέρου διαγράφονται οι κολικές ταινίες, ενώ στα εξωτερικά εκκολπώματα αντιστοιχούν οι κολικές κυψέλες και στις εξωτερικές περισφίξεις οι μηννοειδείς πτυχές. Από το παχύ έντερο, απουσιάζουν οι λάχνες και οι πλάκες του Peyer, γνωρίσματα του λεπτού εντέρου. Το τοίχωμα του παχέος εντέρου αποτελείται από τον εξώτατο ορογόνο χιτώνα, προερχόμενο από το περισπλάχνιο πέταλο του περιτοναίου, το μυϊκό χιτώνα με την έξω επιμήκη και έσω κυκλοτερή στοιβάδα λείων μυϊκών ινών, τον υποβλεννογόνο χιτώνα αποτελούμενο από χαλαρό συνδετικό ιστό και τον βλεννογόνο. Ο τελευταίος εμφανίζει επιθήλιο μονόστιβο κυλινδρικό με άφθονα καλυκοειδή κύτταρα, χόριο με μονήρη λεμφοζίδια, αδένες που μοιάζουν με τους αδένες του Lieberkuhn και βλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα. Οι αρτηρίες του παχέος εντέρου προέρχονται από την άνω μεσεντέρια (τυφλό, ανιόν, εγγύς 2/3 εγκαρσίου), από την κάτω μεσεντέρια (άπω 1/3 εγκαρσίου, κατιόν, σιγμοειδές, άνω μοίρα απευθυσμένου) και από την έσω λαγόνια αρτηρία (κατώτερο μέρος απευθυσμένου). Οι φλέβες είναι αντίστοιχες των αρτηριών και είναι η άνω και η κάτω μεσεντέρια (εκβάλλουν στο σύστημα της πυλαίας), καθώς και οι φλέβες της κατώτερης μοίρας του απευθυσμένου, που εκβάλλουν στην έσω λαγόνια φλέβα (εκβάλλουν στο σύστημα της κάτω κοίλης



φλέβας). Τα λεμφαγγεία εκβάλλουν στα μεσοκολικά λεμφογάγγλια. Με το άνω και κάτω μεσεντέριο πλέγμα, φέρονται τα συμπαθητικά και παρασυμπαθητικά νεύρα του παχέος εντέρου, για να καταλήξουν στο μυεντερικό πλέγμα του Auerbach και στο υποβλεννογόνο πλέγμα του Meissner. Έως τα 2/3 του εγκάρσιου κόλου, η παρασυμπαθητική νεύρωση προέρχεται από το πνευμονογαστρικό νεύρο (σημείο Bohm's-Gannon), ενώ από εκεί και περιφερικότερα προέρχεται από τα πυελικά νεύρα.

Η πρώτη μοίρα του παχέος εντέρου και η πιο ανευρυσματική, το τυφλό, βρίσκεται στο δεξιό λαγόνιο βόθρο. Προς τα πάνω συνεχίζεται στο ανιόν με εσωτερικό όριο την εκβολή της ειλεοκολικής βαλβίδας (Bauchin). Το περιτόναιο που το περιβάλλει εντελώς, είναι το κύριο στήριγμά του, που συνήθως το ενώνει με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα με περιτοναϊκή πτυχή, το μεσότυφλο. Από τον πυθμένα του τυφλού μεταξύ του έσω και του οπισθίου τοιχώματος αυτού και περί τα δύο εκατοστά κάτωθεν της ειλεοκολικής βαλβίδας κρέμεται η σκωληκοειδής απόφυση, η οποία παρουσιάζει τη βάση, το σώμα και την κορυφή. Καλύπτεται πλήρως από περιτόναιο, είναι ευκίνητη και κρέμεται από πτυχή του περιτοναίου, το μεσεντερίδιο, στο ελεύθερο χείλος του οποίου πορεύεται η σκωληκοειδική αρτηρία. Στερείται κολικών ταινιών και το μήκος της κυμαίνεται από 7-9 εκ. (μπορεί να ποικίλλει από 0,5-33 εκ.). Η σκωληκοειδής απόφυση παρουσιάζει όλους τους χιτώνες του παχέος εντέρου, αλλά το κύριο γνώρισμά της είναι η παρουσία άφθονων λεμφοζιδίων στο βλεννογόνο της, που έτσι την καθιστούν ένα εξειδικευμένο λεμφοκυτογόνο όργανο, χρήσιμο στην άμυνα του οργανισμού.

Το κόλον διακρίνεται στο ανιόν, στο εγκάρσιο, στο κατιόν και στο σιγμοειδές. Το ανιόν κόλο έχει μήκος περί τα 15 εκ. και αρχίζει από το τυφλό και φερόμενο προς τα επάνω, κάμπτεται αριστερά (δεξιά ή ηπατική καμπή) για να μεταπέσει στο εγκάρσιο κόλο. Στις πλείστες των περιπτώσεων καλύπτεται από περιτόναιο από εμπρός και τα πλάγια, ενώ από πίσω ενώνεται με χαλαρό συνδετικό ιστό με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα. Το εγκάρσιο κόλο έχει μήκος περί τα 50 εκ., αρχίζει από την δεξιά κολική καμπή και φερόμενο προς τα αριστερά και άνω, φτάνει ως το κάτω άκρο του σπλήνα (αριστερά ή σπληνική καμπή) για να μεταπέσει στο κατιόν κόλο. Κατά την πορεία του αυτή σχηματίζει τόξο με το κυρτό προς τα κάτω. Περιβαλλόμενο από περιτόναιο,



κρέμεται από το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα από περιτοναϊκή πτυχή, το εγκάρσιο μεσόκολο. Στη στήριξη του εγκάρσιου κόλου, συμβάλλει επίσης και το άνω όριο του μείζονος επιπλόου που φέρεται μεταξύ του μείζονος τόξου του στομάχου και της επιπλοϊκής ταινίας του εγκαρσίου κόλου, ο λεγόμενος και γαστροκολικός σύνδεσμος. Από την αριστερή κολική καμπή, φερόμενο προς τα κάτω με συνολικό μήκος περί τα 25 εκ., έως και το άνω στόμιο της ελάσσονος πυέλου, όπου μεταπίπτει στο σιγμοειδές, φέρεται το κατιόν κόλο. Όπως και στο ανιόν, έτσι και στο κατιόν, στις πλείστες των περιπτώσεων το περιτόναιο καλύπτει το πρόσθιο και τα πλάγια τοιχώματά του, ενώ το οπίσθιο συνδέεται με το οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα με χαλαρό συνδετικό ιστό. Το σιγμοειδές κόλο έχει μήκος περί τα 40 εκ., αρχίζει από το άνω στόμιο της ελάσσονος πυέλου και φτάνει μέχρι μπροστά από τον τρίτο ιερό σπόνδυλο, όπου μεταπίπτει στο απευθυσμένο. Καλύπτεται από παντού από περιτόναιο, είναι αρκετά ευκίνητο και κρέμεται από πτυχή του περιτοναίου, το μεσοσιγμοειδές. Το απευθυσμένο (ή ορθό, ή ευθύ) είναι η τελευταία μοίρα του παχέος εντέρου, αρχίζει εμπρός από τον τρίτο ιερό σπόνδυλο και τελειώνει στον αιμορροϊδικό δακτύλιο, παρουσιάζοντας έτσι την πρώτη ενδοπυελική και την δεύτερη περινεϊκή μοίρα. Κύριο στήριγμά του είναι το περίνεο, αλλά επίσης συμβάλλουν το περιτόναιο που καλύπτει τα άνω 2/3 αυτού, η περιτονία του απευθυσμένου και τα αγγεία αυτού. Η ενδοπυελική μοίρα, με μήκος περί τα 12εκ., εκτείνεται από τον τρίτο ιερό σπόνδυλο ως την κορυφή του κόκκυγα και προς τα κάτω είναι ανευρυσμένη και σχηματίζει την κοπροδόχο λήκυθο, όπου μαζεύονται τα αέρια και τα κόπρανα πριν την αφόδευση. Η περινεϊκή μοίρα έχει μήκος περί τα 2-3 εκ., αρχίζει από την κορυφή του κόκκυγα, μέσα από τους μύς του περιναίου, ως τον πρωκτό. Στην εσωτερική της επιφάνεια βρίσκονται 8-10 επιμήκεις πτυχές βλεννογόνου, οι πρωκτικοί στύλοι (Morgagni), που φτάνουν μέχρι τον αιμορροϊδικό δακτύλιο. Μεταξύ των πρωκτικών στύλων βρίσκονται οι πρωκτικοί κόλποι (Morgagni). Στο τέλος της περινεϊκής μοίρας παρατηρείται κυκλοτερές έπαρμα του βλεννογόνου, ο αιμορροϊδικός δακτύλιος, που έχει σαν υπόθεμα τον έσω σφικτήρα του πρωκτού, πάχυνση της έσω κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας (τμήμα του πρωκτού). Ο πρωκτός πέραν του αιμορροϊδικού δακτυλίου αποτελείται και από μια κατάδυση του δέρματος, τον λεγόμενο πρόδομο του πρωκτού, που



φέρει τριχωτό δέρμα με σμηγματογόνους και οσμηγόνους αδένες. Οι αρτηρίες του απευθυσμένου είναι η άνω αιμορροϊδική, μονοφυής κλάδος της κάτω μεσεντερίου, η μέση αιμορροϊδική, διφυής κλάδος της έσω λαγονίου και η κάτω αιμορροϊδική, διφυής κλάδος της έσω αιδοϊκής. Οι φλέβες του απευθυσμένου αρχίζουν από το αιμορροϊδικό πλέγμα, ευρισκόμενο κάτω από το βλεννογόνο της περινεϊκής μοίρας. Από το πλέγμα αυτό ξεκινούν οι άνω αιμορροϊδικές φλέβες (εκβάλλουν στην κάτω μεσεντέρια και έτσι πυλαία φλέβα), οι μέσες και οι κάτω αιμορροϊδικές φλέβες (εκβάλλουν στις έσω λαγόνιες φλέβες και έτσι στην κάτω κοίλη φλέβα). Τα λεμφαγγεία εκβάλλουν στα τελικά στα έσω λαγόνια και κάτω μεσεντέρια λεμφογάγγλια. Τα του προδόμου του πρωκτού, εκβάλλουν στα επιπολής βουβωνικά λεμφογάγγλια. Τα συμπαθητικά νεύρα προέρχονται από το άνω και μέσω αιμορροϊδικό πλέγμα, ενώ τα παρασυμπαθητικά νεύρα προέρχονται από το 3^ο-4^ο ιερό νεύρο.

1.3.3. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ (6,7,8,9)

1.3.3.1. Κινητικότητα του παχέος εντέρου

Στο παχύ έντερο ο χυλός που φτάνει από τον ειλεό, μετατρέπεται σε κόπρανα, που αποθηκεύονται μέχρι την αφόδευση. Πιο συγκεκριμένα στο τυφλό κυριαρχεί η επίδραση των μικροβίων στο υδαρές περιεχόμενο του λεπτού εντέρου και γίνεται η απορρόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών. Στο ανιόν, εγκάρσιο και κατιόν κόλο οι παραπάνω διεργασίες συνεχίζονται, το περιεχόμενο γίνεται συνεχώς όλο και λιγότερο υδαρές και προωθείται περιφερικότερα. Στο σιγμοειδές και ορθό, το μεγαλύτερο μέρος των υγρών και ηλεκτρολυτών έχει απορροφηθεί, τα κόπρανα έχουν πάρει στερεά μορφή και εκεί αποθηκεύονται. Ο χρόνος διέλευσης του περιεχομένου από το τυφλό μέχρι το ορθό, σε δίαιτα δυτικού τύπου, αντιστοιχεί κατά μέσο όρο σε 2 με 3 ημέρες. Όσο το περιεχόμενο μεταφέρεται από την ειλεοκολική βαλβίδα προς το ορθό, τόσο ο χρόνος μεταφοράς μεγαλώνει. Από το ορθό μέχρι τον πρωκτό, παρατηρείται η βραδύτερη μεταφορά του περιεχομένου. Το 70% ενός γεύματος αποβάλλεται με τα κόπρανα μέσα σε 3 ημέρες, ενώ για να αποβληθεί το 100% ενός γεύματος απαιτούνται τουλάχιστον 7 ημέρες. Όταν αυξάνεται το ποσοστό των φυτικών ινών στην τροφή, τότε παράλληλα με την



αύξηση του βάρους των κοπράνων, παρατηρείται και μείωση του χρόνου διέλευσης της τροφής από το τυφλό ως τον πρωκτό, χρόνος που μπορεί να φτάσει και τις 36 ώρες.

Οι κινήσεις του παχέος εντέρου μπορούν να διακριθούν σε κινήσεις κατατμήσεως ή μίξεως, σε περισταλτικές και αντιπερισταλτικές κινήσεις και σε μαζικές κινήσεις. Με τις κινήσεις κατάτμησης, το περιεχόμενο του εντέρου αναμιγνύεται και έτσι επιτυγχάνεται η καλύτερη απορρόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών. Είναι οι συνηθέστερες των κινήσεων του παχέος εντέρου και αντιστοιχούν σε έντονες συσπάσεις της κυκλοτερούς μυϊκής στοιβάδας που πολλές φορές αποφράσσουν πλήρως τον αυλό του εντέρου. Η ταυτόχρονη σύσπαση της επιμήκους μυϊκής στοιβάδας (κολικών ταινιών), προκαλεί την προς τα έξω προβολή των ενδιάμεσων, μη συσπασμένων τμημάτων του εντερικού τοιχώματος υπό μορφή σάκκων (εκκολπώσεων). Οι συσπάσεις αυτές παρουσιάζουν ένα μέγιστο εντάσεως 30 δευτερολέπτων μετά την έναρξή τους και σβήνουν μέσα στα επόμενα 60 δευτερόλεπτα. Μετά από λίγα λεπτά εμφανίζονται νέες συσπάσεις σε διαφορετικές θέσεις από τις προηγούμενες και έτσι η θέση των εκκολπώσεων μεταβάλλεται. Με τις εκκρεμοειδείς αυτές κινήσεις, επιτυγχάνεται παλινδρομική κίνηση του περιεχομένου. Οι συχνότητα των κινήσεων αυτών ποικίλλει ακόμα και στο ίδιο άτομο από 2-12 ανά λεπτό και εμφανίζεται κυρίως στο νησικό άτομο, ενώ διακόπτεται με την είσοδο τροφής στο στόμαχο. Συχνότερα μετά από γεύμα, παρατηρούνται αυτές οι δακτυλιοειδείς συσπάσεις ιδίως στο τυφλό και ανιόν και κινούμενες με βραδύ ρυθμό, προοδευτικά μεταφερόμενες προς τον πρωκτό, έχουν ως στόχο την προώθηση του περιεχομένου (κατατμητική προώθηση). Άτομα με περισσότερες κενώσεις ημερησίως, παρουσιάζουν πολλαπλάσια συχνότητα προωθητικών κινήσεων. Το σιγμοειδές εμφανίζει τονική και φασική κινητική δραστηριότητα, η οποία συντελεί στην κατακράτηση του κοπρανώδους περιεχομένου στο κατιόν ώστε να επιτευχθεί βαθμιαίως η στερεοποίησή του. Άτομα με διάρροια, παρουσιάζουν σχεδόν ανύπαρκτη δραστηριότητα σιγμοειδούς, σε αντίθεση με δυσκοιλια άτομα που παρουσιάζουν αυξημένη δραστηριότητα σιγμοειδούς. Το ορθό από την άλλη μεριά παρουσιάζει μεγαλύτερη συχνότητα τέτοιων συσπάσεων σε σύγκριση με το σιγμοειδές, με αποτέλεσμα το περιεχόμενο του ορθού να παλινδρομεί προς το σιγμοειδές και



έτσι το πρώτο να μένει κενό περιεχομένου. Επιπλέον, στο παχύ έντερο παρουσιάζονται περισταλτικές κινήσεις, με συχνότητα μικρότερη από αυτή που παρουσιάζονται στο λεπτό έντερο και που προωθούν το περιεχόμενο με ρυθμό 1-2 cm/min. Μετά την πάροδο του περισταλτικού κύματος παρατηρείται παρατεταμένη σύσπαση, η οποία διατηρεί το συσπασμένο τμήμα του εντέρου κλειστό και κενό περιεχομένου για 8-60 λεπτά. Στο ανιόν κόλο παρατηρείται με συχνότητα περίπου 6 ανά λεπτό και διάρκεια 2-8 λεπτά, το λεγόμενο αντιπερισταλτικό κύμα, το οποίο δεν είναι τίποτε άλλο από μία τονική δακτυλιοειδή σύσπαση που κινείται βραδέως με φορά προς την ειλεοκολική βαλβίδα, χωρίς να έχει προηγηθεί χάλαση. Η κίνηση αυτή έχει ως σκοπό την καλύτερη μίξη του περιεχομένου και την παραμονή αυτού για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο ανιόν, γεγονός που συντελεί στην καλύτερη απορρόφηση ύδατος και ηλεκτρολυτών. Ο συνδυασμός περισταλτικών και αντιπερισταλτικών κινήσεων έχει ως αθροιστικό αποτέλεσμα, την προώθηση του περιεχομένου με ρυθμό 5 ως 10 cm/h. Οι κινήσεις που συντελούν περισσότερο στη προώθηση του περιεχομένου κατά μήκος του παχέος εντέρου, είναι οι λεγόμενες μαζικές κινήσεις. Εμφανίζονται μία με τρεις φορές την ημέρα, συνήθως μετά το πρόγευμα και ευθύνονται για την μαζική προώθηση του κοπρανώδους υλικού από το εγκάρσιο προς το σιγμοειδές. Οι κινήσεις αυτές ξεκινούν με μια δακτυλιοειδή περίσφιξη σε κάποιο τμήμα του εγκαρσίου, η οποία εξαπλώνεται περιφερικότερα σε περίπου 20 εκ. μήκος, με αποτέλεσμα την μαζική προώθηση του περιεχομένου προς το κατιόν και σιγμοειδές. Η μαζική αυτή κίνηση, διαρκεί περί τα 30 δευτερόλεπτα, ενώ μετά από περίπου 2-3 λεπτά χάλαση, ακολουθεί μια νέα μαζική κίνηση με τελικό αποτέλεσμα την συσσώρευση κοπράνων στο ορθό και την δημιουργία επιθυμίας για αφόδευση. Η συνολική διάρκεια των μαζικών κινήσεων δεν υπερβαίνει τα 20 λεπτά, αλλά επανέρχονται μετά από 12-24 ώρες. Συνήθως οι μαζικές κινήσεις συμβαίνουν μετά από διάταση του στομάχου ή του δωδεκαδακτύλου, λόγω της εισόδου τροφής στα όργανα αυτά (γαστροκολικό και δωδεκαδακτυλοκολικό αντανεκλαστικό). Ο μηχανισμός γενέσεως των κινήσεων (αντανεκλαστικών) αυτών είναι μέσω ορμονικών αλλά και νευρικών κυκλωμάτων. Οι ορμόνες που φαίνεται να παίζουν κύριο ρόλο, είναι η χολοκυστοκίνη και η γαστρίνη. Σημαντικότερο ρόλο από αυτόν των ορμονών



στη δημιουργία αυτών των αντανακλαστικών, φαίνεται να παίζουν τα νευρικά κυκλώματα και κυρίως αυτά του παρασυμπαθητικού συστήματος που αυξάνουν γενικότερα την κινητικότητα του παχέος εντέρου.

1.3.3.2. Έκκριση και απορρόφηση στο παχύ έντερο

Ο όγκος του χυλού που φτάνει στο παχύ έντερο κάθε 24 ώρες είναι περίπου 1,5Lt. Από αυτά το 90% απορροφάται και έτσι μόνο περίπου 100 ml ύδατος ανά 24ωρο παραμένει στα κόπρανα και τελικά αποβάλλεται. Το παχύ έντερο μπορεί να απορροφήσει περί τα 5-6Lt νερού ανά 24ωρο. Ποσότητα μεγαλύτερη από αυτή, όταν εισέρχεται στο παχύ έντερο, είτε από το λεπτό ή εκκριθεί από το ίδιο το παχύ, εκδηλώνεται με διάρροια.

Οι στερεές συνδέσεις (tight junctions) του επιθηλίου του παχέος, έχουν σχετικά μικρότερους πόρους από αυτές του λεπτού εντέρου. Έτσι το ύδωρ μετακινείται με σχετική βραδύτητα από τον αυλό του εντέρου στο μεσοκυττάριο χώρο, ο οποίος είναι υπερωσμωτικός και ελάχιστα μόνο αραιώνεται. Το τελικό αποτέλεσμα είναι το απορροφώμενο υγρό να είναι υπέρτονο σε σχέση με το πλάσμα και το υγρό των κοπράνων υπότονο. Λόγω των στερεών αυτών συνδέσεων το νάτριο αλλά και το ύδωρ, δυσκολεύονται να παλινδρομήσουν από το μεσοκυττάριο χώρο στον αυλό του εντέρου. Έτσι το παχύ έντερο μπορεί να απορροφά νάτριο ακόμα και όταν το διάλυμα στον αυλό είναι υπότονο. Το νάτριο απορροφάται από το εντερικό επιθήλιο είτε μέσω του διαύλου Na^+ , είτε με αντιμεταφορά με υδρογόνο (αντλία $\text{Na}^+ - \text{H}^+$), η οποία εμφανίζει λειτουργική σύνδεση με τον αντιμεταφορέα $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$. Το νάτριο από το κύτταρο προς τον μεσοκυττάριο χώρο μεταφέρεται μέσω της αντλίας $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ της πλαγιοβασικής μεμβράνης. Το επιθήλιο του παχέος εντέρου απορροφά αλλά και εκκρίνει K^+ . Όταν η συγκέντρωση του καλίου στον αυλό είναι μικρότερη από περίπου 25 mEq/Lt, τότε το επιθηλιακό κύτταρο εκκρίνει κάλιο, ενώ στην αντίθετη περίπτωση απορροφά. Στο πλείστο των περιπτώσεων το παχύ έντερο εκκρίνει K^+ . Το κάλιο εκκρίνεται διαμέσου των στερεών συνδέσεων αλλά και διακυτταρικά με διευκολυνόμενη διάχυση. Η απορρόφηση καλίου γίνεται με αντιμεταφορά με υδρογόνο. Τα διπτανθρακικά εκκρίνονται στον αυλό με αντιμεταφορά με χλωριούχα. Έτσι τα όξινα προϊόντα



της μικροβιακής δράσης εξουδετερώνονται. Ενώ τελικά εισέρχονται στο παχύ έντερο καθημερινά περίπου 150 mEq Na⁺, 5-10 mEq K⁺ και 60 mEq Cl⁻, οι ποσότητες που εμφανίζονται στα κόπρανα είναι περίπου 2-4 mEq Na⁺, 10-15 mEq K⁺ και 2 mEq Cl⁻. Τα αυξημένα επίπεδα ακετυλοχολίνης, προσταγλανδινών και VIP, αυξάνουν την έκκριση Cl⁻, HCO₃⁻ και ύδατος, ενώ η αύξηση των χολικών αλάτων στο παχύ έντερο (π.χ. λόγω μειωμένης απορρόφησης στο λεπτό έντερο από παθολογία του τελικού ειλεού), προκαλεί έκκριση ύδατος και ηλεκτρολυτών, λόγω της αλλοίωσης της ακεραιότητας των στερεών συνδέσεων που προκαλούν. Τέλος, η βλέννα αποτελεί το κύριο έκκριμα των αδενικών κυττάρων. Παράγεται σε μεγάλες ποσότητες στο παχύ έντερο και είναι πλούσια σε διπτανθρακικά, στα οποία οφείλεται η τάση προς αλκαλοποίηση του όξινου pH των κοπράνων που δημιουργείται από τα όξινα προϊόντα του μεταβολισμού των μικροβίων του εντέρου. Ο ρυθμός έκκρισης της βλέννας εξαρτάται από τοπικά ερεθίσματα στα αδενικά κύτταρα, μηχανικά ή χημικά και από νευρικά αντανεκλαστικά. Το παρασυμπαθητικό προκαλεί άφθονη έκκριση βλέννας. Η βλέννα στο παχύ έντερο χρησιμεύει για την μηχανική προστασία του βλεννογόνου από εκδορές (π.χ. ξένα σώματα, σκληρά κόπρανα), για την συγκόλληση των κοπράνων μεταξύ τους, καθώς και για την χημική προστασία του βλεννογόνου, αφού το αλκαλικό περιβλημά βλέννας που επικάθεται στο βλεννογόνο, προστατεύει αυτόν από τα όξινα τελικά προϊόντα της μικροβιακής χλωρίδας του εντέρου.

Τα οργανικά συστατικά που φτάνουν στο παχύ έντερο, φτάνουν είτε γιατί δεν πρόλαβαν να πεφθούν στο λεπτό έντερο, είτε γιατί δεν είναι δυνατόν να πεφθούν (π.χ. φυτικές ίνες, κυτταρίνες), από τα ένζυμα του πεπτικού σωλήνα. Μέρος των ουσιών αυτών όμως, διασπώνται από την μικροβιακή χλωρίδα του παχέος εντέρου και απορροφώνται με τη μορφή των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου. Τα οξέα αυτά διεγείρουν την κινητικότητα το παχέος εντέρου, την αύξηση των επιθηλιακών κυττάρων του βλεννογόνου, την απορρόφηση νατρίου και νερού, και αυξάνουν την έκκριση χλωρίου. Τέλος η ουρία που προκύπτει από την διάσπαση των πρωτεϊνών στον αυλό του εντέρου, διασπάται περαιτέρω σε αμμωνία με την δράση των μικροβίων του εντέρου, η οποία με τη σειρά της διαχέεται με ευκολία από τα κύτταρα του βλεννογόνου προς το αίμα και με το αίμα στο ήπαρ.



1.3.3.3. Η σύσταση των κοπράνων

Τα κόπρανα αποτελούνται κατά 75% από ύδωρ και 25% από στερεά συστατικά. Τα τελευταία αποτελούνται ως επί το πλείστον από νεκρά μικρόβια και λιγότερο από λίπος, ανόργανα συστατικά, πρωτεΐνες, άπεπτα υπολείμματα τροφών, χολοχρωστικές, βλέννα, μικρή ποσότητα πεπτικών ενζύμων και αποπίπτοντα επιθηλιακά κύτταρα. Το καφεοειδές χρώμα τους οφείλεται στις χολοχρωστικές κοπροχολίνη και ουροχολίνη, η οσμή τους σε προϊόντα μικροβιακής αποσύνθεσης πρωτεϊνών (ινδόλη, σκατόλη, μερκαπτάνες, υδρόθειο) και το pH τους (5-7) σε οργανικά οξέα από την μικροβιακή ζύμωση των υδατανθρακών. Η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου εγκαθίσταται λίγες μέρες μετά την γέννηση του ατόμου. Ο αριθμός των μικροβίων αυξάνεται όσο πάμε περιφερικότερα στο έντερο. 99% των μικροβίων είναι υποχρεωτικά αναερόβια (π.χ. *bacteroides species*, βακτηρίδια αεριογόνου γάγγραινας κ.α.). Το υπόλοιπο 1%, είναι αερόβια και κυρίως κολοβακτηρίδια, εντεροβακτηριοειδή, εντερόκοκκοι και γαλακτοβάκιλλοι. Τα μικρόβια του εντέρου είναι υπεύθυνα τόσο για την κατανάλωση χρήσιμων συστατικών όπως η βιταμίνες C, B₁₂, όσο και για τον σχηματισμό βιταμινών όπως η K, B₁, B₂. Η φυσιολογική χλωρίδα του εντέρου, αποτρέπει την ανάπτυξη άλλων μικροβίων (μέσω ανταγωνισμού για την πρόσληψη θρεπτικών ουσιών ή μέσω παραγωγής τοξικών ουσιών), δυνητικά παθογόνων για τον οργανισμό, όπως η σιγκέλλα, η σαλμονέλλα κ.α.



Ι.4. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ι.4.1. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου

Ι.4.1.1. Επιδημιολογία ^(10,11,12)

Ο καρκίνος του στομάχου αποτελεί παγκοσμίως το δεύτερο αίτιο θανάτου, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα. Η συχνότητά του έχει ελαττωθεί για άγνωστους λόγους κατά τα δύο τρίτα κατά τα τελευταία 30 έτη στις Η.Π.Α. σε 20.000 περιπτώσεις ετησίως. Σχεδόν 800.000 νέες περιπτώσεις ανακαλύπτονται παγκοσμίως κάθε χρόνο. Πάνω από 95% των κακοηθειών του στομάχου αντιπροσωπεύονται από το αδενοκαρκίνωμα. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι τα 63 έτη και είναι σπάνιος σε ηλικίες κάτω των 40 ετών. Οι άνδρες προσβάλλονται δύο φορές συχνότερα από τις γυναίκες. Η συχνότητα είναι υψηλότερη σε άτομα Ισπανικής καταγωγής, τους Αφρικανο-Αμερικάνους και τους Ασιο-Αμερικάνους. Περιοχές όπως η Χιλή, η Κολομβία, η Κεντρική Αμερική και η Ιαπωνία, έχουν υψηλές συχνότητες, με συχνότερη την Ιαπωνία που ο καρκίνος του στομάχου παρουσιάζεται σε περίπου 80 άτομα ανά 100.000 πληθυσμό. Αν και οι περισσότεροι καρκίνοι του στομάχου εντοπίζονται στο άντρο, η συχνότητα των κεντρικών όγκων, του καρδιακού στομίου και του θόλου, αυξάνεται σημαντικά.

Ι.4.1.2. Προκαρκινικές καταστάσεις ^(10,12)

1. Ατροφική γαστρίτιδα

Η χρόνια ατροφική γαστρίτιδα συναντάται συχνά σε ασθενείς που έχουν ταυτόχρονα και καρκίνο του στομάχου. Συνδέεται επίσης με την κακοήθη αναιμία και αυξάνεται σε συχνότητα με την πάροδο της ηλικίας. Σε σοβαρή χρόνια ατροφική γαστρίτιδα με υποχλωρυδρία ή αχλωρυδρία, μπορεί να συμβεί εντερική μετάπλαση του βλεννογόνου. Η κακοήθης αναιμία εντάσσεται στην κατηγορία της αυτοάνοσης χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας με συσχετιζόμενες εκδηλώσεις όπως η θυρεοειδίτιδα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η νόσος του Addison και η λεύκη. Πρόσφατες όμως μελέτες δείχνουν ότι δεν παρατηρείται πλέον ο παλαιότερα παρατηρούμενος κίνδυνος του καρκίνου του



στομάχου σε ασθενείς με κακοήθη αναιμία. Με την ατροφική γαστρίτιδα, συνδέεται και η λοίμωξη με το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο νόσησης από καρκίνο του στομάχου (13). Ακόμα υπάρχουν μελέτες που δείχνουν ότι ο καρκίνος του στομάχου είναι συχνότερος σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε υφολική γαστρεκτομή για έλκος, στο σημείο του γαστρικού κολοβώματος. Είναι συχνότερος σε ασθενείς με Billroth II υφολική γαστρεκτομή και μπορεί αιτιολογικά να συσχετισθεί με την αναρρόφηση χολής και παγκρεατικού υγρού διαμέσου της γαστρονηστιδοστομίας.

2. Πολύποδες στομάχου

Οι συχνότεροι πολύποδες του στομάχου και σε ποσοστό 75-90% είναι υπερπλαστικοί και δεν αποτελούν προκαρκινωματώδεις βλάβες. Ένα 10-25% όμως των πολυπόδων του στομάχου είναι αδενωματώδεις και έχουν πιθανότητα κακοήθους εξαλλαγής. Είναι συχνότεροι στο άντρο του στομάχου και εμφανίζονται είτε ως μεμονωμένοι ή στα πλαίσια γενικευμένης πολυποδίασης του γαστρεντερικού συστήματος (π.χ. σύνδρομο Gardner).

3. Ανοσακατασταλτικές διαταραχές

Έχει παρατηρηθεί αυξημένη επίπτωση καρκίνου του στομάχου σε ασθενείς με ποικίλου βαθμού ανοσοανεπάρκεια. Περίπου οι μισοί ασθενείς με συνήθη ανοσοκαταστολή εμφανίζουν αχλωρυδρία, ατροφική γαστρίτιδα και ένα σύνδρομο που μοιάζει με κακοήθη αναιμία (χωρίς αυτοαντισώματα). Ακόμα έχει παρατηρηθεί ότι άτομα με εκλεκτική ανεπάρκεια ανοσοσφαιρίνης A, εμφανίζουν συχνότερα από τον γενικό πληθυσμό καρκίνο του στομάχου.

1.4.1.3. Παθολογική ανατομική ^(10,11)

Πολλά σχήματα παθολογοανατομικής ταξινόμησης του καρκίνου του στομάχου έχουν προταθεί και παραμένουν σε χρήση σε ολόκληρο τον κόσμο. Η πρώτη μακροσκοπική ταξινόμηση, χρήσιμη ακόμα και σήμερα από ενδοσκοπικής απόψεως, ήταν αυτή του Borrmann το 1926, που διακρίνει τέσσερις τύπους καρκίνου (Borrmann I-IV: πολυποειδής, εξελκωμένο με σαφή όρια χωρίς διήθηση, εξελκωμένο με ασαφή όρια και διηθημένα και τέλος το διάχυτο και διηθητικό. Borrmann V: ο τύπος που δεν ταιριάζει σε κανέναν από



τους παραπάνω). Από την πρώτη ιστολογική ταξινόμηση του Broders το 1942, ως σήμερα, έχουν περιγραφεί πολλές μικροσκοπικές κατατάξεις του καρκίνου του στομάχου. Από τις πιο αποδεκτές και η ευρύτερα διαδεδομένη είναι η ιστοπαθολογική ταξινόμηση κατά Lauren, που διακρίνει τον καρκίνο του στομάχου στον εντερικό (επιδημικός, επεκτατικός, ή καλά διαφοροποιημένος) και στον διάχυτο τύπο (ενδημικός, διηθητικός, ή φτωχά διαφοροποιημένος). Ο εντερικός τύπος έχει αδενώδη δομή που μοιάζει με καρκίνωμα του παχέος εντέρου, ενώ ο παρακείμενος βλεννογόνος εμφανίζει διάχυτη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων και συχνή εντερική μεταπλασία. Ο διάχυτος τύπος, είναι περισσότερο εκτεταμένος σε όλο το βλεννογόνο, έχει μικρότερη φλεγμονώδη διήθηση και έχει φτωχότερη πρόγνωση. Μακροσκοπικά ο καρκίνος του στομάχου μπορεί να διακριθεί σε ανθοκραμβοειδή, ελκώδη, διάχυτο ή πλαστική λινίτιδα, πολυποειδή και επιφανειακό ή επιπολής καρκίνο.

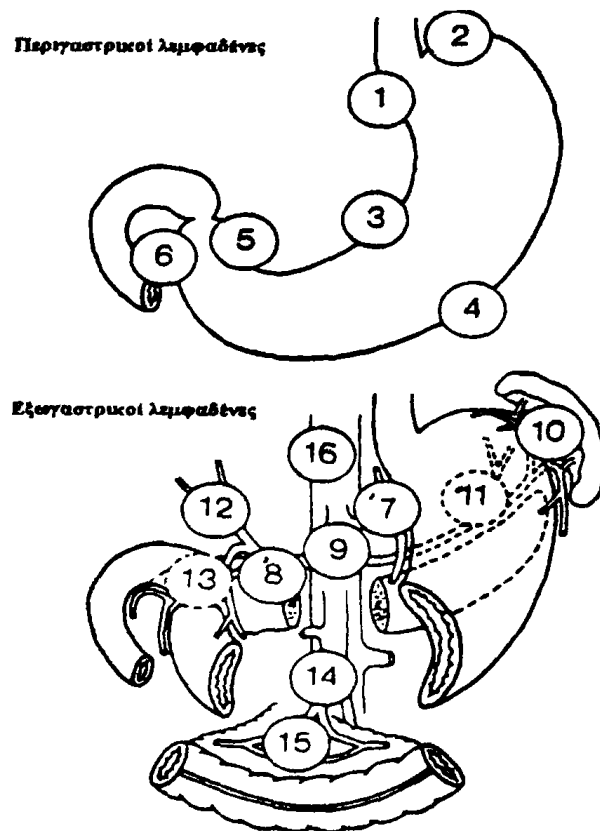
- Η WHO, από το 1990, πρότεινε την μικροσκοπική ταξινόμηση του καρκίνου του στομάχου σε περισσότερους τύπους, που χρησιμοποιείται ακόμα και σήμερα, έχοντας όμως αρκετά μειονεκτήματα και κυρίως το ότι έχει λίγα να προσφέρει όσον αφορά στην αντιμετώπιση των ασθενών. Βάση της κατατάξεως αυτής, οι πιο συχνοί τύποι του καρκίνου του στομάχου είναι ο θηλώδης, ο σωληνώδης, ο βλεννώδης και ο τύπος με κύτταρα τύπου σφραγιστήρα δακτυλίου.

1.4.1.4. Μεταστάσεις ⁽¹¹⁾

Οι όγκοι του στομάχου μεθίστανται με τέσσερις τρόπους. α) Στους επιχώριους λεμφαδένες που βρίσκονται γύρω από το όργανο, μέχρι της πύλης του ήπατος και του σπλήνα και το επίπλουν. Οι λεμφαδένες αυτοί παρουσιάζουν ιδιαίτερη σημασία, όσον αφορά στην ριζικότητα της γαστρεκτομής. Έχουν περιγραφεί δεκαέξι ξεχωριστές ανατομικές περιοχές των τοπικών λεμφαδένων και συνδυάζονται σε τέσσερις κατηγορίες (N1-N4, βάση της Ιαπωνικής σταδιοποίησης), ανάλογα με την ανατομική θέση και το σημείο του πρωτογενούς όγκου (εικόνα 1). Απομακρυσμένοι λεμφαδένες προσβάλλονται συχνά στον αριστερό υπερκλείδιο βόθρο (Virchow). β) Αιματογενώς και κυρίως μέσω της πυλαίας φλέβας γίνονται μεταστάσεις κυρίως στο ήπαρ, αλλά και στους πνεύμονες, εγκέφαλο, οστά. γ) Κατά συνέχεια ιστού, αφού ο όγκος



διηθήσει τον ορογόνο, μεθίσταται στο εγκάρσιο κόλο, πάγκρεας, περιτόναιο, ωθήκες (όγκοι Krukenberg), επινεφρίδια και οπισθοπεριτοναϊκό χώρο. δ) Διαμέσου του τοιχώματος του στομάχου, ο καρκίνος του οργάνου αυτού, επεκτείνεται σε αρκετά εκατοστά από τον όγκο, καθώς και προς το τοίχωμα του οισοφάγου (συχνότερα σε καρκίνους της καρδιακής μοίρας) και του δωδεκαδακτύλου (συχνότερα σε καρκίνους προπυλωρικούς και άντρου).



Λεμφαδένες ομάδας N1

- 1. ΔΕ παρακαρδιακοί
- 2. ΑΡ παρακαρδιακοί
- 3. Ελάσσονος τόξου
- 4. Μείζονος τόξου
- 5. Υπερ-πυλωρικοί
- 6. Υπο-πυλωρικοί

Λεμφαδένες ομάδας N2

- 7. ΑΡ γαστρικής α.
- 8. Καινής ηπατικής α.

- 9. Κοιλιακής αρτηρίας

- 10. Πυλών σπληνός
- 11. Σπληνικής α.

Λεμφαδένες ομάδας N3

- 12. Ηπατο 12δακτυλικοί
- 13. Οπισθοπαγκρεατικοί
- 14. Ρίζας μεσεντερίου
- 15. Εγκάρσιου μεσοκόλου

Λεμφαδένες ομάδας N4

- 16. Παρα-αορτικοί

Εικόνα 1. Λεμφαδενικές ομάδες στομάχου



Ι.4.1.5. Σταδιοποίηση ⁽¹⁴⁾

Στον καρκίνο του στομάχου, όπως και σε άλλους καρκίνους, η σταδιοποίηση είναι απαραίτητη για να εκτιμηθεί η ανταπόκριση στη θεραπεία και να γίνει η πρόγνωση. Παρόλα αυτά, υπάρχουν δυσκολίες στο να υπάρξει ένα κοινό σύστημα σταδιοποίησης παγκοσμίως και έτσι για τον καρκίνο του στομάχου περιγράφονται πολλές ταξινομήσεις. Από τις πιο ευρέως αποδεκτές ταξινομήσεις του καρκίνου του στομάχου, είναι αυτή που προσδιορίζεται σύμφωνα με το σύστημα TNM, στο οποίο οι όγκοι T1 διηθούν τον υποβλεννογόνο, οι T2 διηθούν τον μυϊκό χιτώνα, οι T3 διαπερνούν τον ορογόνο και οι T4 διηθούν παρακείμενες δομές. Οι λεμφαδένες σταδιοποιούνται ως N0 εάν δεν υπάρχει προσβολή, N1 εάν υπάρχει μετάσταση σε από 1 ως 6 τοπικούς λεμφαδένες, N2 σε από 7 ως 15 και N3 εάν υπάρχει μετάσταση σε περισσότερους από 15 τοπικούς λεμφαδένες. Το M1 σημαίνει την ύπαρξη μεταστατικής νόσου (πίνακας 1,2).



Πρωτοπαθής όγκος (T)

- Tx** Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- T0** Καμία ένδειξη παρουσίας πρωτοπαθούς όγκου
- Tis** Καρκίνωμα in situ: ενδοεπιθηλιακός όγκος χωρίς διήθηση εν τω βάθει
- T1** Ο όγκος διηθεί την υποβλεννογόνια μυϊκή στοιβάδα
- T2** Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα ή τον υποορογόνο
- T2a** Ο όγκος διηθεί τον μυϊκό χιτώνα
- T2b** Ο όγκος διηθεί τον υποορογόνο χιτώνα
- T3** Ο όγκος διαπτραινει τον ορογόνο, χωρίς διήθηση παρακείμενων οργάνων
- T4** Ο όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα

Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

- Nx** Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- N0** Δεν παρατηρούνται μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες
- N1** Μετάσταση σε 1 έως 6 επιχώριους λεμφαδένες
- N2** Μεταστάσεις σε 7 έως 15 επιχώριους λεμφαδένες
- N3** Μεταστάσεις σε περισσότερους από 15 επιχώριους λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

- Mx** Απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- M0** Δεν παρατηρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M1** Μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα

Πίνακας 1. Ταξινόμηση του καρκίνου του στομάχου κατά TNM (AJCC)



Σταδιοποίηση			
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο IA	T1	N0	M0
Στάδιο IB	T1	N1	M0
	T2a/b	N0	M0
Στάδιο II	T1	N2	M0
	T2a/b	N1	M0
	T3	N0	M0
Στάδιο IIIA	T2a/b	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4	N0	M0
Στάδιο IIIB	T3	N2	M0
Στάδιο IV	T4	N1-3	M0
	T1-3	N3	M0
	Όποιο T	Όποιο N	M1

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση του καρκίνου του στομάχου



1.4.1.6. Πρώιμος γαστρικός καρκίνος ⁽¹¹⁾

Πρόκειται για οντότητα που ήλθε στο προσκήνιο το 1962 από την Ιαπωνική Ενδοσκοπική Κοινότητα, μετά από μαζικό screening σε εκατομμύρια ασυμπτωματικά άτομα, λόγω του ιδιαίτερου επιδημιολογικού προβλήματος που υπάρχει στη χώρα αυτή. Ο πρώιμος γαστρικός καρκίνος αποτελεί μορφή διηθητικού γαστρικού καρκίνου που περιορίζεται στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα, ανεξάρτητα από το εάν υπάρχει αγγειακή προσβολή ή λεμφαδενική μετάσταση (σε 20% των ατόμων, παρατηρείται μετάσταση στους επιχώριους λεμφαδένες). Αποτελεί διαφορετική οντότητα από το in situ καρκίνωμα του στομάχου, το οποίο εντοπίζεται στο επιθήλιο του βλεννογόνου και δεν διασπά την βασική μεμβράνη. Είναι κατά κανόνα ασυμπτωματικός και η διάγνωση γίνεται με ενδοσκόπηση και κυτταρολογικό έλεγχο του γαστρικού υγρού και βιοψία.

1.4.1.7. Κλινικές εκδηλώσεις ⁽¹⁵⁾

Ο καρκίνος του στομάχου σε αρχικά στάδια είναι ασυμπτωματικός. Όταν η νόσος γίνει αρκετά προχωρημένη, τότε συνήθως ξεκινούν τα συμπτώματα, τα οποία είναι συχνότερα μη ειδικά και εξαρτώνται εν μέρει από την εντόπιση του όγκου. Το βύθιο επιγαστρικό άλγος, η απώλεια βάρους, ο εύκολος κορεσμός, η ανορεξία, η προοδευτική δυσφαγία, ο έμετος, οι μέλαινες κενώσεις και η αιματέμεση είναι από τα συχνότερα συμπτώματα που ανευρίσκονται στο πλείστο των περιπτώσεων. Η φυσική εξέταση σπανίως βοηθά και συνήθως υποδηλώνει προχωρημένη νόσο. Στο 30% περίπου των ασθενών ψηλαφάται επιγαστρική μάζα, ενώ περίπου στο 5% ανευρίσκονται ψηλαφητές μεταστάσεις, όπως ο αριστερός υπερκλειδίου λεμφαδένας (Virchow), το ομφαλικό οζίδιο (Sister Mary Joseph), ένας σκληρός όγκος στο ορθό (όγκος του Blumer) και οι ωθηκικές μεταστάσεις (όγκοι Krukenberg). Ψηλαφητό ήπαρ, ασκίτης και υπεζωκοτική συλλογή είναι σημεία επίσης προχωρημένης νόσου. Αναιμία και κόπρανα θετικά στην αιμοσφαιρίνη είναι διαγνωστικά σημεία που πρέπει στη διαφορική διάγνωση να βάζουν τον καρκίνο του στομάχου.



1.4.1.8. Διάγνωση ⁽¹⁵⁾

Από τα βασικά στοιχεία που απαιτούνται για την διάγνωση του καρκίνου του στομάχου, είναι ο υψηλός βαθμός καχυποψίας. Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα και οι εργαστηριακές εξετάσεις (απλές βιοχημικές εξετάσεις όπως η αλκαλική φωσφατάση και η χολερυθρίνη, αλλά και πιο εξειδικευμένες όπως οι καρκινικοί δείκτες CEA, α-FP, β-HCG) οφείλουν να ακολουθούνται από πιο εξειδικευμένες εξετάσεις όπως η ακτινολογική απεικόνιση του ανώτερου γαστρεντερικού με ακτινοσκοπικά υλικά, η ενδοσκόπηση με βιοψία και κυτταρολογική εξέταση, η υπολογιστική τομογραφία (CT) και το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS). Η ενδοσκόπηση του ανώτερου γαστρεντερικού είναι η καλύτερη εξέταση για την διάγνωση του καρκίνου του στομάχου, αφού μπορεί ταυτόχρονα να συνοδεύεται από παθολογοανατομική επιβεβαίωση. Η υπολογιστική τομογραφία χρησιμοποιείται σήμερα για την προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου, αφού μπορεί να αναδείξει την τοπική επέκταση, αλλά και την ύπαρξη μεταστάσεων. Το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα προσφέρει χρήσιμες πληροφορίες και συγκριτικά ανώτερες από την υπολογιστική τομογραφία, όσον αφορά στην επέκταση του όγκου στο τοίχωμα (βάθος διήθησης), και στη διήθηση των επιχώριων λεμφαδένων.

1.4.1.9. Θεραπεία ⁽¹⁵⁾

A) Θεραπευτική χειρουργική εκτομή

Μέχρι σήμερα, η μόνη θεραπεία στον καρκίνο του στομάχου που μπορεί να προσφέρει ίαση, είναι η χειρουργική εκτομή. Με την προεγχειρητική σταδιοποίηση, τα δύο τρίτα περίπου των ασθενών βρίσκονται να έχουν εξαιρέσιμη νόσο σταδίου I ως III. Από αυτούς, το ένα τέταρτο περίπου βρίσκεται κατά την διάρκεια του χειρουργείου να έχει μη εξαιρέσιμους όγκους, ή περιτοναϊκές μεταστάσεις, ή ηπατικές μεταστάσεις, ή απομακρυσμένες λεμφαδενικές μεταστάσεις, καθιστώντας έτσι αδύνατη τη θεραπευτική χειρουργική εκτομή. Οι υπόλοιποι ασθενείς με τελικά επιβεβαιωμένη τοπική νόσο, πρέπει να υποβάλλονται σε ριζική χειρουργική εκτομή με σκοπό την ίαση. Για τον καρκίνο του στομάχου που ανευρίσκεται στο εγγύς και στο μέσο τριτημόριο, καθώς και για την διάχυτη διηθητική νόσο, η εκτομή είναι ολική



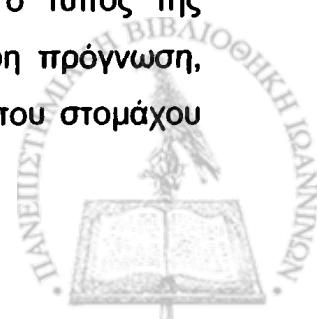
γαστρεκτομή, ενώ για τον καρκίνο του περιφερικού 1/3, η εκτομή είναι υφολική γαστρεκτομή. Όσον αφορά στο επίπεδο του λεμφαδενικού καθαρισμού, ακόμα και σήμερα, είναι υπό συζήτηση και συνεχιζόμενη διαφωνία σχετικά με το αν χρειάζεται εκτεταμένη (περιγαστρική και επιχώρια - D2) ή περιορισμένη λεμφαδενική εκτομή (D1). Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει μεγαλύτερη βραχυπρόθεσμη νοσηρότητα και κανένα μακροπρόθεσμο όφελος στην επιβίωση της εκτεταμένης D2 λεμφαδενικής εκτομής. Σύγχρονες μελέτες έχουν δείξει ότι η περιεγχειρητική χημειοθεραπεία έχει παράσχει όφελος στην επιβίωση από την χειρουργική εκτομή και μόνο⁽¹⁶⁾.

B) Παρηγορητικές θεραπείες

Ακόμα και ασθενείς με καρκίνο στομάχου που δεν είναι δυνατόν να έχουν θεραπευτική εκτομή, μπορεί να επωφεληθούν από μια παρηγορητική εκτομή. Αυτό ισχύει κυρίως σε ασθενείς με αιμορραγία ή απόφραξη, όπου η εκτομή βελτιώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Για ασθενείς όπου η εκτομή είναι αδύνατη, λύσεις όπως η παράκαμψη του κωλύματος με γάστρο-έντερο αναστόμωση ή η τοποθέτηση μεταλλικών stent, μπορούν να βοηθήσουν. Η αιμορραγία μπορεί να αντιμετωπισθεί ενδοσκοπικά ή με αγγειογραφικό εμβολισμό. Αν και δεν έχει φανεί ότι η χημειοθεραπεία παρατείνει την επιβίωση στους ασθενείς της κατηγορίας αυτής, οι μονοθεραπείες ή οι συνδυαστικές θεραπείες με χημειοθεραπευτικά, παρέχουν ανακούφιση σε ποσοστό έως 30%.

1.4.1.10. Πρόγνωση ⁽¹⁵⁾

Η πρώιμη διάγνωση του καρκίνου του στομάχου έχει καλύτερη πρόγνωση. Αυτό συμβαίνει γιατί όσο νωρίτερα γίνει η διάγνωση, τόσο λιγότερο πιθανό είναι να έχει γίνει λεμφογενής διασπορά. Ίαση της τάξης του 90-95% είναι πιθανή όταν ο καρκίνος είναι περιορισμένος στο βλεννογόνο. Ποσοστό επιβίωσης που φτάνει το 70%, παρατηρείται μετά από εκτομή καρκίνου περιορισμένου στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώννα. Η ύπαρξη μεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες ρίχνει την 5ετή επιβίωση χαμηλότερα από 15% παρά την χειρουργική εκτομή, ενώ ο τύπος της πλαστικής λινίτιδας και οι διηθητικές βλάβες, έχουν φτωχότερη πρόγνωση, συγκρινόμενες με αυτή των εξωφυτικών βλαβών. Ο καρκίνος του στομάχου



που εμφανίζεται ως πεπτικό έλκος συνδέεται με 5ετή επιβίωση της τάξης του 25-35%.

1.4.2. Λέμφωμα στομάχου ⁽¹⁵⁾

Αποτελεί τη δεύτερη σε συχνότητα κακοήθεια του στομάχου, μετά το αδενοκαρκίνωμα, αποτελώντας το 3-6% των καρκίνων του οργάνου αυτού. Πάνω από 95% των όγκων αυτών είναι non-Hodgkin λεμφώματα από κύτταρα Β. Είναι είτε πρωτοπαθή, περιορισμένα στο στομάχο, ή αποτελούν σπλαχνική εντόπιση γενικευμένης νόσου, με το τελευταίο να είναι και το συχνότερο. Πολλά από τα πρωτοπαθή λεμφώματα του στομάχου πιστεύεται ότι προέρχονται από το λεμφικό ιστό του βλεννογόνου (MALT). Η λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη πρωτοπαθούς λεμφώματος του στομάχου, αυξάνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφώματος κατά 7 φορές σε άτομα με χρόνια λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο. Η κλινική και ενδοσκοπική εικόνα, είναι παρόμοια με αυτή του αδενοκαρκινώματος και η διάγνωση τίθεται με βιοψία. Τα συστηματικά λεμφώματα με προσβολή του στομάχου, συνήθως παρουσιάζονται σε προχωρημένο στάδιο με ευρέως διάσπαρτη νόσο και σπανίως είναι ιάσιμα. Αντίθετα, τα πρωτοπαθή λεμφώματα χαμηλής κακοήθειας συνήθως εντοπίζονται στο τοίχωμα ή στους παρακείμενους λεμφαδένες και έχουν εξαιρετική πρόγνωση. Οι ασθενείς με MALT, πρέπει να θεραπεύονται για λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, εφόσον αυτό βρεθεί θετικό. Στη θεραπεία των λεμφωμάτων του στομάχου, ρόλο παίζουν η ακτινοθεραπεία και η χημειοθεραπεία. Η χειρουργική εξαίρεση η οποία σπάνια απαιτείται, χρησιμοποιείται κυρίως σε επιπλοκές, όπως ρήξη μετά ακτινοθεραπεία. Η πρόγνωση εξαρτάται από το κλινικό στάδιο και τον ιστολογικό τύπο. Είναι πάντως σαφώς καλύτερη από αυτή του αδενοκαρκινώματος, αφού η 5ετής επιβίωση φτάνει το 30-60%.

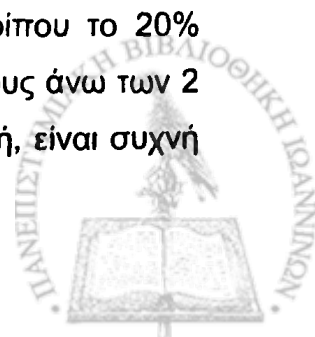


1.4.3. Στρωματικοί όγκοι στομάχου ⁽¹⁵⁾

Οι στρωματικοί όγκοι (GISTs, Gastrointestinal Stromal Tumors) του στομάχου είναι σπάνια νεοπλάσματα. Συνήθως εμφανίζονται στην 5^η-7^η δεκαετία της ζωής. Το 60% όλων των στρωματικών όγκων του πεπτικού συστήματος, απαντούνται στο στόμαχο. Προέρχονται από τα κύτταρα του τοιχώματος του στομάχου και είναι κυρίως υποβλεννογόνιοι (60%) ή υποορογόνιοι (30%) όγκοι. Με βάση τα μικροσκοπικά φαινοτυπικά τους χαρακτηριστικά διακρίνονται σε α) νεοπλάσματα με διαφοροποίηση προς λεία μυϊκά κύτταρα, β) νεοπλάσματα με διαφοροποίηση προς νευρικά κύτταρα, γ) νεοπλάσματα με διπλή διαφοροποίηση, προς λεία μυϊκά και νευρικά κύτταρα και δ) νεοπλάσματα χωρίς διαφοροποίηση. Κατά την αρχική διάγνωση, περίπου το 25-30% των GIST είναι κακοήθη, δηλαδή έχουν ήδη δώσει μεταστάσεις ή διηθούν παρακείμενα όργανα. Για τα υπόλοιπα είναι δύσκολο να προβλεφτεί η βιολογική τους συμπεριφορά και πιστεύεται ότι κανένα GIST δεν είναι σίγουρα καλόηθος, καθώς ακόμα και πολύ μικρά νεοπλάσματα, χωρίς ατυπία ή μιτώσεις είναι δυνατόν, σε σπάνιες περιπτώσεις, να δώσουν μεταστάσεις. Εκδηλώνονται συνήθως, σαν ανώδυνη μάζα στο επιγάστριο με πιθανότητα αιμορραγίας. Η αξονική τομογραφία αποτελεί χρήσιμο εργαλείο στην σταδιοποίηση αφού η ενδοσκόπηση μπορεί να μη θέσει ακριβή διάγνωση, λόγω της υποβλεννογονίας ανάπτυξης του όγκου. Μέχρι πρόσφατα η μόνη θεραπευτική προσέγγιση για τα GIST ήταν η χειρουργική αντιμετώπιση. Η μεγάλη πρόοδος έγινε με την χρήση του imanitib mesylate, ενός από του στόματος χορηγούμενου μονοκλωνικού αντισώματος που αναστέλλει ειδικά μερικές κινάσες της τυροσίνης, ανάμεσα σε αυτές και την πρωτεΐνη kit που εκφράζεται στα GIST. Η επιβίωση εξαρτάται από τον ιστολογικό τύπο, των αριθμό των μιτώσεων αλλά και από το μέγεθος του όγκου.

1.4.4. Καρκινοειδές στομάχου ⁽¹⁵⁾

Αποτελούν σπάνιους όγκους του στομάχου και συναντώνται σε ποσοστό μικρότερο του 1%. Είναι είτε σποραδικά, ή εμφανίζονται δευτεροπαθώς μετά από χρόνια υπεργαστραιμία. Τα σποραδικά, αποτελούν περίπου το 20% των καρκινοειδών του στομάχου, είναι συνήθως μονήρη, μεγέθους άνω των 2 εκ. με ισχυρό μεταστατικό δυναμικό. Στα σποραδικά καρκινοειδή, είναι συχνή



η παρουσία καρκινοειδούς συνδρόμου κατά την διάγνωση. Αντίθετα τα δευτεροπαθή καρκινοειδή που εμφανίζονται μετά από χρόνια υπεργαστρική αιμία, που είναι και τα συχνότερα (80%), συνδυάζονται κυρίως με κακοήθη αναιμία, αλλά και με το σύνδρομο Zollinger-Ellison (MEN 1). Είναι συχνότερα πολυκεντρικά, με μέγεθος <1εκ., με μικρό μεταστατικό δυναμικό και ανάπτυξη καρκινοειδούς συνδρόμου. Η χειρουργική εκτομή (ριζικότερη στο σποραδικό τύπο), είναι μέθοδος εκλογής και στους δύο τύπους καρκινοειδών.



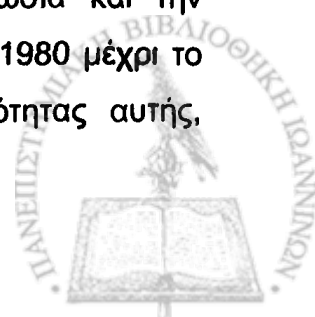
1.5. ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΗΠΑΤΟΣ

Τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος είναι δυνατόν να προέρχονται από όλα τα δομικά στοιχεία του ήπατος, με συνέπεια την αντίστοιχη παθολογοανατομική εικόνα. Τα κακοήγη νεοπλάσματα που προέρχονται από τα κύτταρα του παρεγχύματος ονομάζονται ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και είναι τα συνηθέστερα. Από τα ηπατοκύτταρα προέρχεται και ο σπάνιος όγκος που απαντάται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών, το ηπατοβλάστωμα. Δεύτερα σε συχνότητα είναι εκείνα που προέρχονται από τα επιθηλιακά κύτταρα των χοληφόρων πόρων και ονομάζονται χολαγγειοκαρκινώματα. Ηπατοχολαγγειοκαρκινώματα ή μικτοί όγκοι καλούνται οι όγκοι του ήπατος που προέρχονται τόσο από τα ηπατικά κύτταρα όσο και από το επιθήλιο των χοληφόρων πόρων. Οι σπανιότεροι όλων είναι οι μεσεγχυματικής προέλευσης όγκοι του ήπατος μεταξύ των οποίων συχνότερα εμφανίζεται το αγγειοσάρκωμα.

1.5.1. ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

1.5.1.1. Επιδημιολογία ^(10,11,12)

Το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (ΗΚΚ) αποτελεί την έβδομη πιο συχνή κακοήθεια στον κόσμο, η οποία προκαλεί τον θάνατο σε 1,25 εκατομμύρια άτομα κάθε χρόνο. Είναι το συχνότερο από τα πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος στους ενήλικες, αποτελώντας το 90-95% των πρωτοπαθών καρκίνων του οργάνου. Η μέση ηλικία κατά την διάγνωση βρίσκεται στην έκτη δεκαετία της ζωής, ενώ η αναλογία ανδρών:γυναικών είναι 7:1, εκτός από την ομάδα χωρίς προϋπάρχουσα ηπατική νόσο, στην οποία η αναλογία είναι 1:1. Το ηπάτωμα είναι κατά πολύ συχνότερο σε περιοχές όπως η Νοτιοανατολική Ασία, η Αφρική κάτω από τη Σαχάρα, και τα Νησιά του Ειρηνικού, από ότι στη Βόρειο και Κεντρική Αμερική, τη Μεγάλη Βρετανία την Ρωσία και την Αυστραλία. Η συχνότητα του ηπατώματος στις Η.Π.Α. από το 1980 μέχρι το 2000, έχει τουλάχιστον διπλασιαστεί. Η αύξηση της συχνότητας αυτής,



αποδίδεται κυρίως στην αυξημένη επίπτωση της ηπατίτιδας C. Υπολογίζεται πως σήμερα 3 με 4 εκατομμύρια άνθρωποι έχουν προσβληθεί από τον ιό της ηπατίτιδας C και πως εξ αυτών 5-30% θα αναπτύξουν χρόνια ηπατική ανεπάρκεια και 30% θα καταλήξουν σε κίρρωση του ήπατος. Ο κίρρωτικός ασθενής παρουσιάζει 1-2% ετήσιο κίνδυνο ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι περισσότεροι από τους ασθενείς που αναπτύσσουν ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε έδαφος χρόνιας ηπατίτιδας C, πάσχουν από ιστολογικά διαπιστωμένη κίρρωση ή βαριά ενεργό ηπατίτιδα. Η λανθάνουσα χρονική περίοδος μεταξύ έκθεσης στον ιό της ηπατίτιδας B ή C και ανάπτυξης ηπατώματος ποικίλλει και κυμαίνεται μεταξύ 30 και 50 ετών. Η χρόνια κατανάλωση αλκοόλης σε ασθενείς με ηπατίτιδα μπορεί να μειώσει σημαντικά την περίοδο αυτή.

1.5.1.2. Αιτιολογία ^(10,12)

Η οποιασδήποτε αιτιολογίας χρόνια νόσος του ήπατος, φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη δημιουργία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Οι επιδημιολογικές αλλά και εργαστηριακές μελέτες αναδεικνύουν μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας B. Στην Ασία και στην Αφρική έχει βρεθεί ότι 70-80% των ασθενών που πάσχουν από ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, παρουσιάζουν τον ιό της ηπατίτιδας B. Άλλοι παράγοντες που παρουσιάζουν ισχυρή συσχέτιση με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα είναι η εμμένουσα λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C, η αλκοολική κίρρωση, το αδένωμα του ήπατος, η ομάδα αίματος B, η χρόνια πρόσληψη αφλατοξίνης (ιδίως B₁ που παράγεται από τον *Aspergillus fungus*), η οποιαδήποτε τύπου κίρρωση και η χρόνια ενεργός ηπατίτιδα. Επιπλέον, παράγοντες κινδύνου αποτελούν η τυροσιναιμία, η νόσος του Wilson, η ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης, η αιμοχρωμάτωση, η νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου, διάφορα αλκαλοειδή των φυτών, τα από του στόματος αντισυλληπτικά, το βινυλοχλωρίδιο, διάφορα παράσιτα και φυτοφάρμακα, το thorotrast, καθώς επίσης και το κάπνισμα τσιγάρων. Ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες κινδύνου έχουν συσχετιστεί αιτιολογικά με συγκεκριμένες ιστολογικές μορφές



ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, όπως π.χ. τα από του στόματος αντισυλληπτικά με τον ινοπεταλιώδη τύπο. Η έκθεση στους παραπάνω παράγοντες κινδύνου σχετίζεται εν μέρει και με την γεωγραφική κατανομή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος που παρατηρείται ανά τον κόσμο.

1.5.1.3. Κλινική εικόνα ⁽¹⁷⁾

Η κλινική εικόνα είναι ουσιαστικά ίδια για όλες τις παθολογοανατομικές μορφές των όγκων του ήπατος. Αξίζει να αναφερθεί ότι στα αρχικά στάδια της νόσου τα συμπτώματα και σημεία είναι τελείως άτυπα, προερχόμενα κυρίως από το δεξιό υποχόνδριο, αν όχι τελείως απόντα. Τα συμπτώματα συνήθως σχετίζονται με την όψιμη διάγνωση της νόσου και από τα συνηθέστερα είναι η αδιαθεσία, η καταβολή, η ανορεξία η απώλεια βάρους και τα άτυπα κοιλιακά άλγη του δεξιού υποχονδρίου. Λιγότερο συχνά κατά την διάγνωση του όγκου, παρουσιάζονται ο ασκίτης, η ηπατομεγαλία - ψηλαφητή μάζα του δεξιού υποχονδρίου, ο ίκτερος, ο πυρετός, η ναυτία και οι έμετοι. Σε μικρό ποσοστό (<5%) των ασθενών η αρχική παρουσίαση οφείλεται σε κάποια εκδήλωση των μεταστατικών βλαβών (συνηθέστερες οι πνευμονικές). Σπάνια ο όγκος παρουσιάζεται με συμπτώματα οξείας κοιλίας που οφείλονται σε ρήξη - αιμορραγία του όγκου και συνοδεύεται από κακή πρόγνωση. Με το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σχετίζονται και πολλές παρανεοπλασματικές εκδηλώσεις όπως η υπογλυκαιμία, η ερυθροκυττάρωση, το καρκινοειδές σύνδρομο, η υπερτροφική πνευμονική οστεοαρθροπάθεια (ηπατοπνευμονικό σύνδρομο), οι σεξουαλικές μεταβολές, η δευτερογενής υπέρταση, η υπερχοληστερολαιμία, η υπερασβεστιαίμια και ο υπερθυρεοειδισμός. Αξίζει ακόμα να σημειωθεί η συμβολή υποκείμενης συνυπάρχουσας ηπατικής νόσου (π.χ. κίρρωσης) στην έκλυση συμπτωματολογίας από το ήπαρ.

1.5.1.4. Διάγνωση ⁽¹⁸⁾

Καθώς το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα εκδηλώνεται με μη ειδικά συμπτώματα και σημεία, ο έλεγχος σε τακτά χρονικά διαστήματα των ασθενών σε κίνδυνο για ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β και C), είναι επιβεβλημένος. Έτσι η πρώιμη διάγνωση συντελεί στην αύξηση



του ποσοστού των ασθενών με αρχόμενη και δυνητικά θεραπεύσιμη νόσο. Εργαστηριακά αλλά και απεικονιστικά μέσα είναι στη διάθεση των ιατρών για την πρώιμη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Το επίπεδο της αφετοπρωτεΐνης (AFP) στο αίμα είναι αυξημένο στο 60-90% των ασθενών με ηπάτωμα. Στις Η.Π.Α. αυξημένα επίπεδα AFP βρέθηκαν στο 75% των ασθενών με ηπάτωμα σε έδαφος κίρρωσης από HBV και στο 65% των ασθενών με ηπάτωμα σε έδαφος αλκοολικής κίρρωσης, ενώ μόνο στο 33% των ασθενών με ηπάτωμα που αναπτύχθηκε σε μη κίρρωτικό ήπαρ βρέθηκαν αυξημένες τιμές AFP. Η AFP μπορεί να επιστρέψει στο φυσιολογικό μετά από επιτυχημένη χειρουργική εξαίρεση και αποτελεί χρήσιμο δείκτη παρακολούθησης της νόσου. Η δ-γάμμα-καρβόξυ προθρομβίνη (DGCP) και η άλφα L-φουκοζιδάση (ALF) είναι άλλοι δύο δείκτες του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος περισσότερο ειδικοί για όγκους με μέγεθος > 5 εκ., που όμως - δεν χρησιμοποιούνται σήμερα ευρέως. Από τις απεικονιστικές μεθόδους, μεγάλη χρησιμότητα παρέχει το υπερηχογράφημα (διακοιλιακό αλλά και διεγχειρητικό) το οποίο αποκαλύπτει > 70% των όγκων που δημιουργήθηκαν σε ασθενείς με χρόνια ηπατική νόσο που υποβάλλονται σε τακτική παρακολούθηση. Άλλες μέθοδοι περιλαμβάνουν την υπολογιστική τομογραφία (CT), την μαγνητική τομογραφία (MRI), την ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία (DSA) και το σπινθηρογράφημα ήπατος. Είναι σήμερα γενικώς αποδεκτό ότι σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη ηπατώματος, συνιστάται US ήπατος ανά 3-6 μήνες και προσδιορισμός των τιμών AFP, αλβουμίνης και αλκαλικής φωσφατάσης. Μια δεύτερη κατηγορία ασθενών, με προοδευτικά αυξανόμενα επίπεδα AFP, χωρίς καρκίνωμα από germ cells (π.χ. σεμίνωμα) και αρνητικά ευρήματα από την απεικόνιση του ήπατος με US, CT ή MRI, οφείλουν να ελέγχονται απεικονιστικά ανά 3 μήνες.



1.5.1.5. Ταξινόμηση – Σταδιοποίηση ⁽¹⁴⁾

Για το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα έχουν περιγραφεί διάφορες ταξινομήσεις, οι οποίες συγχέουν κατά κάποιο τρόπο την κατανόηση της παθολογοανατομίας του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Από τις πρώτες ταξινομήσεις είναι αυτή του Eggeί, σύμφωνα με την οποία το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα περιλαμβάνει τρεις μακροσκοπικούς τύπους. Τον οζώδη τύπο που αναφέρεται σε μεμονωμένο οζίδιο ή αρκετά οζίδια διαφορετικού μεγέθους, τον ογκώδη που αναφέρεται σε έναν μεμονωμένο μεγάλο όγκο και τον διάχυτο τύπο που αναφέρεται σε οζίδια όγκου σε όλη την έκταση του ήπατος. Οι διάφορες ταξινομήσεις διαιρούνται περαιτέρω μικροσκοπικά. Ο συνηθέστερος ιστολογικός τύπος είναι ο δοκιδώδης. Άλλους ιστολογικούς τύπους, λιγότερο συχνά απαντώμενους, αποτελούν ο συμπαγής, ο σωληνώδης (ψευδοαδενικός ή κυψελιδώδης) ο συμπυκνός, ο σκιρρώδης, ο διαυγοκυτταρικός, ο γιγαντοκυτταρικός, και ο σαρκωματώδης τύπος. Σημαντικότερη όμως από τις ταξινομήσεις του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, είναι η αναγνώριση των χαρακτηριστικών παραλλαγών του ηπατώματος καθώς και η παρουσία ή απουσία κίρρωσης. Σε έδαφος κίρρωσεως, το ηπάτωμα είναι συνήθως πολυοζώδες, ενώ το ηπάτωμα στο μη κίρρωτικό ήπαρ παρουσιάζεται συνήθως ως μονήρης μάζα, που αργότερα μπορεί να αναπτύξει δορυφόρες βλάβες. Βάσει του συστήματος TNM, το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σταδιοποιείται αναλόγως του πρωτοπαθούς όγκου σε T1 όταν ο όγκος είναι μονήρης χωρίς αγγειακή διήθηση, T2 όταν υπάρχει μονήρης όγκος με αγγειακή διήθηση ή πολλαπλοί όγκοι με διάμετρο <5εκ., T3 όταν υπάρχουν πολλαπλοί όγκοι διαμέτρου > 5εκ., ή όταν ο όγκος διηθεί μεγάλο κλάδο της πυλαίας φλέβας ή τις ηπατικές φλέβες. Ως T4 χαρακτηρίζεται ο όγκος που διηθεί κατά συνέχεια ιστού γειτονικά όργανα άλλα από τη χοληδόχο κύστη ή το σπλαχνικό περιτόναιο. Η απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων στους επιχώριους λεμφαδένες χαρακτηρίζεται ως N0, ενώ η παρουσία ως N1. M1 χαρακτηρίζεται η παρουσία μεταστάσεων σε απομακρυσμένα όργανα (πίνακας 3,4).



Πρωτοπαθής όγκος (T)

- Tx** Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- T0** Καμία ένδειξη πρωτοπαθούς όγκου
- T1** Μονήρης όγκος χωρίς αγγειακή διήθηση
- T2** Μονήρης όγκος με αγγειακή διήθηση ή πολλαπλοί όγκοι με διάμετρο $\leq 5\text{cm}$
- T3** Πολλαπλοί όγκοι με διάμετρο $>5\text{cm}$ ή όγκος που διηθεί μεγάλο κλάδο της πυλαίας φλέβας/ ηπατικών φλεβών
- T4** Όγκος που διηθεί κατά συνέχεια ιστού γειτονικά όργανα άλλα από τη χοληδόχο κύστη ή το σπλαχνικό περιτόναιο

Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

- Nx** Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- N0** Δεν παρατηρούνται μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες
- N1** Μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

- Mx** Απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- M0** Δεν παρατηρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M1** Μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα

Πίνακας 3. Ταξινόμηση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος κατά TNM (AJCC)



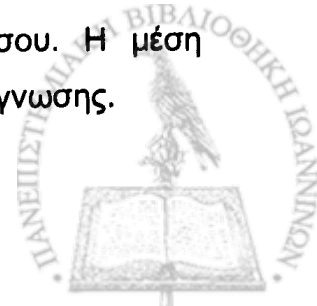
Σταδιοποίηση			
Στάδιο I	T1	N0	M0
Στάδιο II	T2	N0	M0
Στάδιο IIIA	T3	N0	M0
Στάδιο IIIB	T4	N0	M0
Στάδιο IIIC	Όποιο T	N1	M0
Στάδιο IV	Όποιο T	Όποιο N	M1

Πίνακας 4. Σταδιοποίηση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος

1.5.1.6. Παραλλαγές ^(10,11)

Ινοπεταλιώδες ΗΚΚ

Εδώ και πάνω από 20 έτη, το ινοπεταλιώδες (fibrolamellar) ΗΚΚ παρουσιάστηκε σαν ιδιαίτερη κλινική και παθολογοανατομική οντότητα. Είναι συχνότερο σε ασθενείς <35 ετών, χωρίς προϋπάρχουσα κίρρωση και έχει ευνοϊκότερη πρόγνωση από το συνηθισμένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Αντίθετα από το κλασσικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, το ινοπεταλιώδες παρατηρείται σε ίδια αναλογία μεταξύ ανδρών και γυναικών, εάν όχι συχνότερα σε γυναίκες. Αποτελεί το 1-2% του συνόλου των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων και στο 60% περίπου των περιπτώσεων ανευρίσκεται στον αριστερό λοβό του ήπατος. Προϋπάρχουσα χρόνια λοίμωξη από HBV ή κίρρωση ανευρίσκεται σε ποσοστό <6% και η AFP παραμένει συνήθως χαμηλή στο 93% των περιπτώσεων. Η αιτιολογία του όγκου, παρόλο που διάφορες θεωρίες έχουν προταθεί παραμένει αβέβαια. Σε ένα μεγάλο ποσοστό, κατά την διάγνωση το ινοπεταλιώδες καρκίνωμα παραμένει καλά εντοπισμένο, παρέχοντας έτσι ποσοστό εξαιρεσιμότητας 50-70%, το οποίο και δικαιολογεί την επιθετική χειρουργική αντιμετώπιση της νόσου. Η μέση επιβίωση κυμαίνεται από 32 ως 68 μήνες από την στιγμή της διάγνωσης.



Μη ινοπεταλιώδες καλά διαφοροποιημένο ΗΚΚ

Αποτελεί παραλλαγή του ΗΚΚ με ίσως λίγο καλύτερη πρόγνωση από το κλασσικό ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Πρόκειται για καλά διαφοροποιημένο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα χωρίς ινοπεταλιώδη στοιχεία. Η επιθετική χειρουργική εξαίρεση δικαιολογείται μιας και η πρόγνωση είναι πιθανώς καλύτερη.

ΗΚΚ της παιδικής ηλικίας

Ο τύπος αυτός του ΗΚΚ διακρίνεται ως ξεχωριστή οντότητα για τον λόγο ότι οι ηπατικές ανωμαλίες που παρατηρούνται στα παιδιά που αναπτύσσουν τον τύπο αυτό του καρκινώματος, προεξάρχουν και είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη της νόσου. Οι ανωμαλίες αυτές περιλαμβάνουν την ατροφία των χοληφόρων, νοσήματα αποθήκευσης γλυκογόνου, την τυροσιναιμία και την λοίμωξη με HBV. Οι πλειονότητα των όγκων αυτών εμφανίζεται μετά τα 10 έτη ζωής και οι όγκοι είναι κυρίως ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και ηπατοβλαστώματα.

ΗΚΚ ατρακτοειδών κυττάρων

Οι όγκοι αυτοί παρουσιάζουν στοιχεία του ΗΚΚ και του καρκινώματος ατρακτοειδών κυττάρων. Παρόλο που οι μεταστάσεις είναι συχνότερες στους όγκους αυτούς σε σχέση με το συνηθισμένο ΗΚΚ, φαίνεται ότι τελικά η επιβίωση είναι καλύτερη.

Διαυγοκυτταρικό ΗΚΚ

Αποτελεί ιδιαίτερη οντότητα ΗΚΚ, αφού ομοιάζει με το μεταστατικό καρκίνωμα του νεφρού με το οποίο και συγχέεται στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε πολλούς ασθενείς οι δύο όγκοι μπορεί να συνυπάρχουν. Η πρόγνωση είναι παρόμοια με αυτή του ΗΚΚ.



Γιγαντοκυτταρικό ΗΚΚ

Αποτελεί παραλλαγή του ΗΚΚ, στο οποίο >50% του πρωτοπαθούς όγκου ανευρίσκονται πολυπύρρηνα ή πολύμορφα γιγάντια κύτταρα. Το κύτταρο προέλευσης θεωρείται το ηπατοκύτταρο και η πρόγνωση των όγκων αυτών είναι παρόμοια με αυτή του κλασικού ΗΚΚ.

Συνδιασμένο ΗΚΚ

Πρόκειται για τον λεγόμενο μικτό όγκο του ήπατος που προέρχεται από τα ηπατοκύτταρα αλλά και από τα χολαγγεία. Έχει αναφερθεί και αριθμός ασθενών που παρουσιάζουν ταυτόχρονα και τους δύο όγκους ως ξεχωριστές νοσολογικές οντότητες. Η πρόγνωση είναι παρόμοια με αυτή του ΗΚΚ.

1.5.1.7. Θεραπεία ⁽¹⁸⁾

Η μόνη οριστική θεραπεία του ΗΚΚ είναι η πλήρης αφαίρεση του όγκου. Στον μη κίρρωτικό ασθενή η τυπική ή άτυπη ηπατεκτομή με ελεύθερο νόσου όριο εκτομής >1εκ. θεωρείται θεραπεία εκλογής. Στον κίρρωτικό ασθενή την καλύτερη ένδειξη εκτομής αποτελεί ο μικρός και περιφερικός όγκος, σταδίου Α κατά Child-Pugh. Η ασφάλεια εκτομής θα πρέπει να βασιστεί στην ηπατική λειτουργία (στάδια κατά Child-Pugh), το δείκτη ίνωσης του ήπατος (με διαδερμική βιοψία με λεπτή βελόνη του μη νεοπλασματικού ηπατικού παρεγχύματος) και τον προσδιορισμό του προβλεπόμενου μεγέθους του ηπατικού κολοβώματος. Σε ασθενείς με μη εξαιρέσιμη νόσο η καταστροφή του όγκου με ραδιοσυχνότητες, έγχυση αλκοόλης, κρυοθεραπεία και μικροκύματα, καθώς και ο χημειοεμβολισμός, η χημειοθεραπεία (συστηματική ή ενδαρτηριακή), η ακτινοθεραπεία και η έγχυση ραδιοθεραπευτικών μικροσφαιριδίων είναι οι εναλλακτικές λύσεις που σήμερα υπάρχουν στα περισσότερα κέντρα. Ο προεγχειρητικός εμβολισμός της πυλαίας φλέβας με σκοπό την πρόκληση υπερτροφίας του προβλεπόμενου ηπατικού κολοβώματος μετά από μείζονα ηπατεκτομή, δίνει την δυνατότητα εκτέλεσης ασφαλών και δυνητικά θεραπεύσιμων ηπατεκτομών σε ορισμένους κίρρωτικούς ασθενείς με ΗΚΚ που θα ήταν οριακοί υποψήφιοι για εκτομή λόγω της χρόνιας ηπατικής τους νόσου. Από 20ετίας τουλάχιστον έχει αρχίσει



να εφαρμόζεται σε εξειδικευμένες περιπτώσεις η μεταμόσχευση ήπατος ως θεραπεία του ΗΚΚ. Οι ενδείξεις είναι συγκεκριμένες και τα καλύτερα ποσοστά επιβίωσης μετά μεταμόσχευση φαίνεται να έχουν οι ασθενείς με ΗΚΚ ινοπεταλιώδους τύπου (30-40% μονοετή επιβίωση συγκριτικά με το 10% των ασθενών με μη ινοπεταλιώδεις όγκους). Οι περισσότεροι θάνατοι μετά από μεταμόσχευση για όγκους αποδίδονται στην υποτροπή των όγκων.

1.5.1.8. Πρόγνωση ⁽¹⁷⁾

Η συνήθης κλινική πορεία του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος είναι ταχύτατη με πλήρη απορύθμιση και θάνατο. Η μέση επιβίωση μετά την διάγνωση είναι 6 μήνες. Η καχεξία, η λοίμωξη, η αιμορραγία από το πεπτικό και η ηπατική ανεπάρκεια είναι η συνήθεις αιτίες θανάτου. Η θρόμβωση της πυλαίας φλέβας δεν είναι σπάνια και επιπλέκει την πυλαία υπέρταση με αποτέλεσμα την μαζική κίρσορραγία. Η ρήξη του όγκου με την συνακόλουθο δημιουργία αιμοπεριτοναίου συμβαίνει στο 10% περίπου και συνήθως προκαλεί τον θάνατο. Μεταστάσεις στους λεμφαδένες, στους πνεύμονες και στα οστά είναι συχνές και έρχονται γρήγορα στην πορεία της νόσου.



1.5.2. ΧΟΛΑΓΓΕΙΟΚΑΡΚΙΝΩΜΑ

1.5.2.1. Επιδημιολογία ^(10,12,17)

Το χολαγγειοκαρκίνωμα ενοχοποιείται για το 3% όλων των θανάτων από καρκίνο στις Η.Π.Α.. Προσβάλλει εξίσου και τα δύο φύλα και επικρατεί στις ηλικίες 60-70 ετών. Υποδιαιρείται σε ενδοηπατικό και σε εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα και στις περισσότερες περιπτώσεις πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα. Η συχνότητά του έχει την τάση να αυξάνεται παγκοσμίως, παρόλο που αποτελεί μόνο το 10-15% των καρκίνων του ήπατος. Η αύξηση αυτή της συχνότητας του χολαγγειοκαρκινώματος φαίνεται ότι οφείλεται στην αύξηση της συχνότητας του ενδοηπατικού σε βάρος του εξωηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος. Η συχνότητα του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος ποικίλει ανά τον κόσμο και είναι μεγαλύτερη στην Ασία και ιδίως στην Βορειοανατολική Ταϊλάνδη, πιθανώς λόγω της αυξημένης λοίμωξης των χολαγγείων από έλμινθες.

1.5.2.2. Αιτιολογία ^(10,12)

Παρόλο που η ακριβής αιτιολογία του χολαγγειοκαρκινώματος παραμένει ασαφής μέχρι σήμερα, συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου έχουν σαφώς αναγνωρισθεί, με τους περισσότερους να σχετίζονται πιθανώς αιτιολογικά με την χρόνια φλεγμονή του επιθηλίου των χολαγγείων. Η λιθίαση των ενδοηπατικών χολαγγείων έχει σαφώς συσχετισθεί με την ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος και μάλιστα ενδοηπατικού. Η χολολιθίαση παρόλο που ανευρίσκεται περίπου στο 1/3 των ασθενών με χολαγγειοκαρκίνωμα, δεν φαίνεται να σχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με τους όγκους αυτούς. Στην νοτιοανατολική Ασία, η λοίμωξη από έλμινθες (*Clonorchis sinensis*, *Opisthorchis viverrini* και *Fasciola hepatica*) σχετίζεται με χρόνια χολαγγειίτιδα και αυξημένο κίνδυνο χολαγγειοκαρκινώματος. Συγγενείς ανωμαλίες του χοληφόρου δένδρου του τύπου των κύστεων του χοληδόχου πόρου, της νόσου Caroli (συγγενής διάταση των ενδοηπατικών χοληφόρων) και της συγγενούς ηπατικής ίνωσης, έχουν κίνδυνο ανάπτυξης αδενοκαρκινώματος της τάξης του 15% στα πρώτα 20 χρόνια, γεγονός που στις κύστες του



χοληδόχου πόρου τουλάχιστον, επιβάλλει την χειρουργική εκτομή αυτών. Στον Δυτικό κόσμο η πρωτοπαθής σκληρυντική χολαγγειίτιδα είναι ο πιο συχνός παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος. Περίπου τα δύο τρίτα των ασθενών με σκληρυντική χολαγγειίτιδα παρουσιάζουν ταυτόχρονα και ελκώδη κολίτιδα και συσχετισμός αυτής με το χολαγγειοκαρκίνωμα έχει επίσης προκύψει σύμφωνα με ορισμένους συγγραφείς. Χημικά καρκινογόνα όπως το thorostrast, οι διοξίνες και οι νιτροζαμίνες έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη χολαγγειοκαρκινώματος. Η λοίμωξη με HBV και HCV έχει δείξει αυξημένη επίπτωση χολαγγειοκαρκινώματος στους ασθενείς αυτούς, σύμφωνα με ορισμένες μελέτες.

1.5.2.3. Κλινική Εικόνα ⁽¹⁷⁾

Το χολαγγειοκαρκίνωμα είναι αρχικώς ασυμπτωματικό για μακρό χρονικό διάστημα. Από τα πρώτα συμπτώματα που μπορούν να παρουσιαστούν είναι η ανορεξία, η κακουχία και η μέτρια απώλεια βάρους. Ιδίως για το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα τα συμπτώματα είναι λιγότερο ειδικά και συνιστούν την σιδηροπενική αναιμία (συνεχής αιμορραγία), τον διαλείποντα πυρετό και την ψηλαφητή κοιλιακή μάζα. Μερικοί ασθενείς αν και κατά τα άλλα ασυμπτωματικοί διαγιγνώσκονται πρώιμα, εν μέσω διερεύνησης των αυξημένων τιμών αλκαλικής φωσφατάσης στο αίμα. Όσον αφορά στο εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, κυρίαρχο σύμπτωμα αποτελεί ο ανώδυνος ίκτερος συνοδευόμενος από αποχρωματισμό των κοπράνων, υπέρχρωση των ούρων και κνησμό. Παρόλο που ο προοδευτικά αυξανόμενος ανώδυνος ίκτερος είναι το κυρίαρχο σύμπτωμα, σε ασθενείς με περιληκυθικούς όγκους ο ίκτερος μπορεί να είναι διαλείπων. Σπάνια, επεισόδια χολαγγειίτιδας μπορεί να είναι η αρχική εκδήλωση της νόσου. Βύθιος πόνος είναι σπάνιος στα χολαγγειοκαρκινώματα, πλην αυτών του άπω χοληδόχου πόρου. Χολολιθίαση ή και χοληδοχολιθίαση μπορεί να συνυπάρχουν και η καλή προεγχειρητική εκτίμηση είναι ανεκτίμητη σε κάθε αποφρακτική βλάβη.



1.5.2.4. Εντόπιση (11,17)

Το χολαγγειοκαρκίνωμα, βάση της εντόπισής του διακρίνεται σε ενδοηπατικό και σε εξωηπατικό. Το ενδοηπατικό (20-25% όλων των χολαγγειοκαρκινωμάτων) προέρχεται από τα μικρά ενδοηπατικά χολαγγεία και το εξωηπατικό από τα εξωηπατικά χολαγγεία που εκτείνονται από τους κύριους ηπατικούς πόρους ως την τελική μοίρα του κοινού χοληδόχου πόρου. Το εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα υποδιαιρείται περαιτέρω σε περιπυλαίους ή όγκους του Klatskin (50-60%), σε όγκους της μεσότητας και σε όγκους του άπω τμήματος του χοληδόχου πόρου (20-25%). Περίπου 5% των όγκων είναι πολυεστιακοί. Οι ταξινόμηση κατά Bismuth-Corlette χωρίζει περαιτέρω τους όγκους στο διχασμό των ηπατικών πόρων σε 4 τύπους. Στον τύπο I ο όγκος εντοπίζεται στον κοινό ηπατικό πόρο, στον τύπο II ο όγκος προσβάλλει τον κοινό ηπατικό πόρο και τη συμβολή του δεξιού και αριστερού ηπατικού πόρου. Στον τύπο III ο όγκος προσβάλλει τον κοινό ηπατικό πόρο και διηθεί τον αριστερό ή δεξιό ηπατικό πόρο. Τέλος ο τύπος IV προσβάλλει τον διχασμό των ηπατικών πόρων και μαζί τον αριστερό και δεξιό ηπατικό πόρο ή αφορά πολυεστιακούς όγκους.

1.5.2.5. Διάγνωση (17,18)

Στη διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος σημαντικό ρόλο παίζουν το ιστορικό η κλινική εξέταση, οι εργαστηριακές εξετάσεις και ο απεικονιστικός έλεγχος. Διάφοροι καρκινικοί δείκτες ανευρίσκονται αυξημένοι στο χολαγγειοκαρκίνωμα, αλλά σε καμία περίπτωση η διάγνωση δεν βασίζεται στον προσδιορισμό των καρκινικών αυτών δεικτών. Το CA 19-9 είναι αυξημένο στο 85% των χολαγγειοκαρκινωμάτων, αλλά μη ειδικό, αφού αυξάνεται επίσης στον αποφρακτικό ίκτερο μη νεοπλασματικής αιτιολογίας, στον καρκίνο του παγκρέατος καθώς και στον καρκίνο του στομάχου. Το CEA είναι αυξημένο στο 30% και το CA-125 στο 40-50% των χολαγγειοκαρκινωμάτων, το τελευταίο δε, φαίνεται ότι σχετίζεται με περιτοναϊκή διασπορά. Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει το υπερηχογράφημα, την υπολογιστική τομογραφία, την μαγνητική τομογραφία και την χολαγγειογραφία μέσω ERCP (ενδοσκοπική παλίνδρομος



χολαγγειοπαγκρεατογραφία), MRCP (μαγνητική χολαγγειοπαγκρεατογραφία) ή PTC (διαδερμική διηπατική χολαγγειοπαγκρεατογραφία). Το US ως εργαλείο πρώτης γραμμής, αναδεικνύει την διάταση των χοληφόρων πόρων, και τη λιθίαση του χοληφόρου δένδρου, αδυνατώντας όμως να αναδείξει στις περισσότερες περιπτώσεις τον ίδιο τον όγκο ή την εντόπιση και έκταση μικρών όγκων. Η υπολογιστική τομογραφία βοηθά επιπλέον στην ανάδειξη του πρωτοπαθούς όγκου και στις πιθανές λεμφαδενικές διογκώσεις, αλλά αδυνατεί να αναδείξει στο σύνολό της την πραγματική έκταση της νόσου. Η μαγνητική τομογραφία είναι πιο ευαίσθητη από την υπολογιστική τομογραφία για την ανάδειξη μικρών όγκων και σε συνδυασμό με την μαγνητική αγγειογραφία (MRA) και την χολαγγειογραφία, αποτελούν σήμερα τις εξετάσεις εκλογής για την ανάδειξη του χολαγγειοκαρκινώματος. Από τις διάφορες χολαγγειογραφίες η ERCP χρησιμοποιείται κυρίως για την ανάδειξη των όγκων του τελικού χοληδόχου πόρου, ενώ σε όγκους του διχασμού των ηπατικών πόρων η PTC έχει μεγαλύτερη διαγνωστική ακρίβεια. Η MRCP προσδιορίζει την έκταση της διήθησης των χολαγγείων, χωρίς τις επεμβατικές επιπλοκές της ERCP. Η ERCP και η PTC ως επεμβατικές μέθοδοι παρέχουν την δυνατότητα τοποθέτησης ενδοπροθέσεων (stents) σε όγκους μη εξαιρεσίμους για παρηγορητικούς λόγους, αλλά και την δυνατότητα για λήψη υλικού για κυτταρολογική εξέταση (χολή αλλά και επιθηλιακά κύτταρα – ERCP και PTC) και βιοψία (ERCP) που σε συνδυασμό αυξάνουν κατά πολύ την διαγνωστική ακρίβεια. Τελευταία το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα (EUS-FNA), με τη λήψη βιοψιών, έχει αρχίσει να χρησιμοποιείται ευρύτατα στην διάγνωση του χολαγγειοκαρκινώματος και την ανάδειξη τοπικών λεμφαδενικών διογκώσεων. Επιπρόσθετα, τα τελευταία χρόνια το PET scan (εκπομπή ποζιτρονίων), έχει χρησιμοποιηθεί παρέχοντας μεταβολικές πληροφορίες των όγκων, παρά ανατομικές πληροφορίες για την εντόπιση αυτών. Τέλος στη διάγνωση της νόσου, ρόλο έχει και η ερευνητική λαπαροσκόπηση, ικανή να αναδείξει (με ή χωρίς την χρήση διεγχειρητικού υπερηχογραφήματος) μικρές ηπατικές μεταστάσεις ή περιτοναϊκές εμφυτεύσεις, που δεν απεικονίζονται με τις συνήθεις απεικονιστικές τεχνικές.



1.5.2.6. Ταξινόμηση – Σταδιοποίηση (10,14)

Πολλοί ιστολογικοί τύποι του χολαγγειοκαρκινώματος έχουν κατά καιρούς αναφερθεί. Σε πάνω από 95% των περιπτώσεων όμως, πρόκειται για αδενοκαρκίνωμα, ανεξαρτήτως ενδοηπατικής ή εξωηπατικής εντόπισης. Άλλοι ιστολογικοί τύποι που έχουν αναφερθεί είναι το θηλώδες καρκίνωμα, το αδενοκαρκίνωμα εντερικού τύπου, το βλεννώδες, το καρκίνωμα από διαυγή κύτταρα, το καρκίνωμα από κύτταρα δίκην σφραγιστήρα δακτυλίου, το κυσταδενοκαρκίνωμα, το αδеноπλακώδες, το πλακώδες, το μικροκυτταρικό, το βλεννοεπιδερμοειδές, το ραβδομυοσάρκωμα, και το λειομυοσάρκωμα. Η σταδιοποίηση του χολαγγειοκαρκινώματος βασίζεται στα περισσότερα κέντρα στο σύστημα TNM. Η σταδιοποίηση του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος είναι ίδια με αυτή του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκινώματος. Όσον αφορά στο εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, ως T1 χαρακτηρίζονται οι *in situ* όγκοι, ως T2 οι όγκοι που περιορίζονται στο χολαγγείο, ως T3 οι περιπτώσεις που ο όγκος διηθεί πέραν του τοιχώματος του χολαγγείου και ως T3 όταν ο όγκος διηθεί το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη, το πάγκρεας, ή/και τον ετερόπλευρο κλάδο της πυλαίας φλέβας ή της ηπατικής αρτηρίας. Οι όγκοι που διηθούν το στέλεχος της πυλαίας ή και τους δυο κύριους κλάδους της, την κοινή ηπατική αρτηρία ή γειτονικό όργανο όπως το κόλον, το στόμαχο, το δωδεκαδάκτυλο ή το κοιλιακό τοίχωμα χαρακτηρίζονται ως T4 όγκοι. Η διήθηση επιχώριων λεμφαδένων χαρακτηρίζεται ως N1, ενώ η μη διήθηση ως N0. M1 χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις όπου υπάρχει μετάσταση σε απομακρυσμένα όργανα (πίνακας 5,6).



Ταξινόμηση – Σταδιοποίηση

- A1** Κατά το σύστημα TNM της American Joint Committee on Cancer (AJCC)-6 Ed, η σταδιοποίηση του ενδοηπατικού χολαγγειοκαρκινώματος είναι όμοια με αυτή του πρωτοπαθούς ηπατοκυτταρικού καρκίνου.
- A2** Κατά το σύστημα TNM της American Joint Committee on Cancer (AJCC)-6 Ed, το εξωηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα σταδιοποιείται ως εξής:

Πρωτοπαθής όγκος (Tα)

- Tx** Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- T0** Καμία ένδειξη του πρωτοπαθούς όγκου
- Tis** Καρκίνωμα in situ
- T1** Ο όγκος περιορίζεται ιστολογικά στο χολαγγείο
- T2** Ο όγκος επεκτείνεται έξω από το τοίχωμα του χολαγγείου
- T3** Ο όγκος διηθεί το ήπαρ, τη χοληδόχο κύστη, το πάγκρεας, ή/και τον ετερόπλευρο κλάδο της πυλαίας φλέβας ή της ηπατικής αρτηρίας
- T4** Ο όγκος διηθεί κάποιο από τα ακόλουθα: κύριο στέλεχος της πυλαίας φλέβας ή τους κλάδους της άμφω, κοινή ηπατική αρτηρία ή γειτονικό όργανο όπως το κόλον, το στόμαχο, το δωδεκαδάκτυλο ή το κοιλιακό τοίχωμα.

Επιχώριοι λεμφαδένες (N)

- Nx** Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- N0** Δεν παρατηρούνται μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες
- N1** Μεταστάσεις σε επιχώριους λεμφαδένες

Απομακρυσμένες μεταστάσεις (M)

- Mx** Απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- M0** Δεν παρατηρούνται απομακρυσμένες μεταστάσεις
- M1** Μεταστάσεις σε απομακρυσμένα όργανα

Πίνακας 5. Ταξινόμηση του χολαγγειοκαρκινώματος κατά TNM (AJCC)



Σταδιοποίηση			
Στάδιο 0	Tis	N0	M0
Στάδιο IA	T1	N0	M0
Στάδιο IB	T2	N0	M0
Στάδιο IIA	T3	N0	M0
Στάδιο IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Στάδιο III	T4	Όποιο N	M0
Στάδιο IV	Όποιο T	Όποιο N	M1

Πίνακας 6. Σταδιοποίηση του χολαγγειοκαρκινώματος

1.5.2.7. Θεραπεία ⁽¹⁸⁾

Η θεραπεία που δυνητικά μπορεί να προσφέρει ίαση στο χολαγγειοκαρκίνωμα είναι η χειρουργική εξαίρεση σε υγιή όρια. Η μέση πενταετής επιβίωση μετά χειρουργική εξαίρεση είναι της τάξης του 10-18% στους ασθενείς με όγκους πυλών, 20-30% σε αυτούς με όγκους άπω χοληδόχου πόρου και περίπου 40% σε αυτούς με ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα. Το χολαγγειοκαρκίνωμα του άπω χοληφόρου δένδρου αντιμετωπίζεται με παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή, και αυτό των πυλών αντιμετωπίζεται αναλόγως του τύπου του όγκου κατά Bismuth-Corlette και εκτείνεται από en bloc εκτομή των εξωηπατικών χοληφόρων μαζί με την χοληδόχο κύστη και περιοχικούς λεμφαδένες στον τύπο I, ως και την συνοδό ηπατεκτομή στον τύπο IV. Το ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα αντιμετωπίζεται με εκτομή των προσβεβλημένων τμημάτων ή λοβού του ήπατος, στα πλαίσια μιας τυπικής ή



άτυπης ηπατεκτομής. Λόγω του υψηλού ποσοστού πρώιμης υποτροπής του όγκου, η μεταμόσχευση ήπατος στο χολαγγειοκαρκίνωμα δεν συνιστάται. Παρόλα αυτά, έχουν αναφερθεί ποσοστά πενταετούς επιβίωσης ως και 62% σε ασθενείς με μονήρες, ενδοηπατικό χολαγγειοκαρκίνωμα, που υπεβλήθησαν είτε σε μεταμόσχευση, είτε σε εξαίρεση του όγκου, με υγιή όρια εκτομής και απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων. Η συμβολή της επικουρικής θεραπείας με την μορφή της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας, εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την νόσο αυτή καθ' αυτή (στάδιο νόσου) και την χειρουργική εκτομή, αλλά έχει λίγα να προσφέρει στο σύνολό της. Παρηγορητικά έχουν εφαρμοστεί η παροχέτευση των χοληφόρων (με ή χωρίς χρήση ενδοπροθέσεων), η χημειοθεραπεία μόνη ή σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία και άλλες μέθοδοι με αμφίβολα αποτελέσματα όπως η φωτοδυναμική θεραπεία στην ανακούφιση των ασθενών αυτών από τον πόνο.

1.5.2.8. Πρόγνωση ⁽¹⁷⁾

Η επιβίωση στους ασθενείς με χολαγγειοκαρκίνωμα καθορίζεται από το στάδιο της νόσου, την απουσία λεμφαδενικών μεταστάσεων, τα υγιή όρια εκτομής και την απουσία περινευρικής διήθησης. Πλήρης εξαίρεση του όγκου, δίνει την δυνατότητα σε 30% με 40% των ασθενών να επιβιώσουν για τουλάχιστον 5 χρόνια, με την πιθανότητα της πλήρους ίασης. Σε περιπτώσεις μη πλήρους εξαίρεσης του όγκου, η πιθανότητα ίασης είναι γενικά μηδαμινή. Στις περιπτώσεις αυτές, με θεραπεία, περίπου το 50% των ασθενών επιβιώνουν για ένα έτος, ενώ το υπόλοιπο 50% ξεπερνούν το έτος. Γενικά η πρόγνωση είναι κακή, με λίγους ασθενείς να επιβιώνουν 12 μήνες μετά την χειρουργική επέμβαση.



1.6. ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

1.6.1. Επιδημιολογία (11,12,19)

Έντονο χαρακτηριστικό του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελεί η γεωγραφική διακύμανση στη συχνότητά του. Οι Δυτικές προηγμένες βιομηχανικά χώρες φαίνεται να έχουν μεγαλύτερη εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου σε σχέση με αναπτυσσόμενες και Ανατολικές χώρες. Στην Ιαπωνία παρόλο που η συχνότητα του καρκίνου του οργάνου αυτού συνεχώς αυξάνεται, παραμένει σε συγκριτικά πολύ χαμηλά επίπεδα. Οι Ιάπωνες που μεταναστεύουν στις ΗΠΑ, παρουσιάζουν μετά από μια γενιά, ρυθμό εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου παρόμοιο με αυτό του γενικού Αμερικάνικου πληθυσμού. Είναι σπάνιος σε ηλικίες κάτω των 40 ετών, ενώ μετά τα 40 η συχνότητά του αυξάνει συνεχώς, φθάνοντας στη μεγαλύτερη μεταξύ 70 και 80 ετών. Στις ΗΠΑ ο καρκίνος του κόλου και του ορθού αποτελεί τη δεύτερη κύρια αιτία θανάτου λόγω κακοήθειας. Το 5% περίπου του Αμερικάνικου πληθυσμού, θα αναπτύξει καρκίνο του παχέος εντέρου και το 40% περίπου από αυτούς θα πεθάνει από την νόσο. Οι νέες περιπτώσεις ανά έτος υπολογίζονται στις ΗΠΑ σε 134.000 και 55.000 οι θάνατοι. Σχεδόν πάντα οι καρκίνοι του παχέος εντέρου είναι αδενοκαρκινώματα, με το ήμισυ περίπου αυτών να εντοπίζονται στο ορθοσιγμοειδές. Στις μέρες μας πιστεύεται ότι η πλειοψηφία των καρκίνων αυτού του οργάνου προέρχονται από την κακοήθη εξαλλαγή ενός αδενωματώδους πολύποδα.

1.6.2. Παράγοντες κινδύνου (12)

Παρόλο που σήμερα έχουν αναγνωριστεί πολλοί παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου, στο 75% των νέων περιπτώσεων με καρκίνο παχέος εντέρου, δεν ανευρίσκεται κανένας από τους γνωστούς αυτούς προδιαθεσικούς παράγοντες.

A) Ηλικία

Η ηλικία αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του κόλου. Σε ηλικίες κάτω των 40 ετών ο καρκίνος του παχέος εντέρου αποτελεί σπάνια οντότητα. Άνω των 40 ετών όμως, η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου



παχέος εντέρου αυξάνεται ραγδαίως. 90% των καρκίνων του οργάνου αυτού παρουσιάζονται σε ηλικίες άνω των 50 ετών.

Β) Ατομικό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου

Τα άτομα που στο παρελθόν είχαν παρουσιάσει καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν σχετικό κίνδυνο 1,45 να αναπτύξουν δεύτερο καρκίνο του παχέος εντέρου σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Άτομα με ιστορικό αδενωμάτων πολυπόδων, ιδίως εάν αυτοί ήταν μεγαλύτεροι του 1εκ. και πολλαπλοί, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νέων αδενωμάτων πολυπόδων και καρκίνου του παχέος εντέρου. Οι αμαρτωματώδεις και οι υπερπλαστικοί πολύποδες θεωρείται ότι δεν αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα ανάπτυξης καρκίνου του κόλου.

Γ) Οικογενειακό ιστορικό

Άτομα με συγγενείς πρώτου βαθμού που εμφάνισαν καρκίνο του κόλου, αλλά και αδενωμάτωση πολύποδα πριν την ηλικία των 60 ετών, έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του οργάνου αυτού. Όσους περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού με καρκίνο παχέος εντέρου έχει κανείς, τόσο μεγαλύτερος είναι ο σχετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου. Ηλικία εμφάνισης καρκίνου του κόλου κάτω των 55 ετών σε συγγενή πρώτου βαθμού, κάνει τον σχετικό κίνδυνο ακόμα μεγαλύτερο.

Δ) Οικογενής πολυποδίαση

Το σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης (Familial Adenomatous Polyposis - FAP), παρόλο που αυξάνει σε πολύ μεγάλο βαθμό την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου, ευθύνεται για λιγότερο από 1% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου. Πρόκειται για αυτοσωμική επικρατούσα νόσο, που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αδενωμάτων πολυπόδων (>100) από την εφηβική ηλικία και οφείλεται σε μετάλλαξη του APC γονιδίου που εδράζεται στο χρωμόσωμα 5. Οι πολύποδες εμφανίζονται κατά μέσο όρο στην ηλικία των 16 ετών, ανευρίσκονται και σε άλλα μέρη του γαστρεντερικού σωλήνα και έως την ηλικία των 50 ετών, οι πάσχοντες θα έχουν αναπτύξει με πιθανότητα σχεδόν 100% καρκίνο του παχέος εντέρου. Το σύνδρομο συνδυάζεται και με εξωεντερικές εκδηλώσεις, όπως οστεώματα, όγκους μαλακών μορίων δέρματος, δερμοειδείς όγκους και συγγενή υπερτροφία αμφιβληστροειδούς. Όγκοι άλλων οργάνων, π.χ. του κεντρικού νευρικού συστήματος (σ. Turcot)



μπορεί να συνυπάρχουν. Όλοι οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενούς με FAP, πρέπει να υποβάλλονται σε γενετικό έλεγχο στην ηλικία των 10-12 ετών (ανίχνευση APC γονιδίου) και σε κολonosκοπικό έλεγχο για ανίχνευση πολυπόδων από την ηλικία των 12 ετών και επανάληψη κάθε 1-2 έτη.

Ε) Κληρονομικός μη-πολυποδιασικός ορθοκολικός καρκίνος

Υπολογίζεται ότι 3-6% των κολο-ορθικών καρκίνων οφείλεται στον κληρονομικό μη-πολυποδιασικό ορθοκολικό καρκίνο (Hereditary Non - Polyposis Colon Cancer ή HNPCC). Μεταδίδεται με αυτοσωμική κυρίαρχη κληρονομικότητα και οφείλεται σε μετάλλαξη σε γονίδια επισκευής του DNA (η μικροδορυφορική αστάθεια είναι θετική στο 90% των ατόμων με HNPCC). Ο HNPCC, έχει την τάση να εκδηλώνεται σε μικρότερη ηλικία σε σχέση με τον σποραδικό καρκίνο του κόλου (μέση ηλικία εμφάνισης τα 44 έτη έναντι 70 ετών) και εμφανίζει προτίμηση για το δεξιό κόλο. Αντίθετα με τους ασθενείς με FAP, οι ασθενείς με HNPCC έχουν λίγους ή καθόλου πολύποδες και πιστεύεται ότι συντελείται ταχεία εξαλλαγή του φυσιολογικού βλεννογόνου σε άμισχο με ευρεία βάση πολύποδα και στη συνέχεια σε καρκίνο. Από τους ασθενείς με HNPCC, μερικοί παρουσιάζουν καρκίνο μόνο του παχέος εντέρου (σύνδρομο Lynch I) και οι υπόλοιποι καρκίνο άλλων οργάνων όπως μήτρας και εξαρτημάτων, ουροποιητικού, στομάχου, χοληφόρων, πέρα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου (σύνδρομο Lynch II). Το κύριο σημείο για τη διάγνωση της νόσου είναι το λεπτομερές οικογενειακό ιστορικό (κριτήρια Amsterdam και Bethesda). Οι οικογένειες με HNPCC, πρέπει να ελέγχονται κολonosκοπικά κάθε 2 έτη, ξεκινώντας στην ηλικία των 25 ετών ή 10 έτη νωρίτερα από τον πρωιμότερα διαγνωσμένο καρκίνο του κόλου στην οικογένεια. Εάν ανεβρεθεί καρκίνος, η επέμβαση εκλογής είναι η ολική κολεκτομή με ειλεο-ορθική αναστόμωση ακολουθούμενη από ετήσιο ενδοσκοπικό έλεγχο για ανάπτυξη μετάχρονου καρκίνου του ορθού.

ΣΤ) Φλεγμονώδης νόσος εντέρου

Ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου αρχίζει να αυξάνεται μετά από διάστημα 7-10 ετών, μετά την έναρξη της νόσου σε ασθενείς με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn. Ο αθροιστικός κίνδυνος φτάνει το 5-10% μετά από 20 έτη και 20% μετά από 30 έτη.

Ζ) Άλλοι παράγοντες κινδύνου



Μέτρια αύξηση κινδύνου για ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου έχουν οι ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη ή ατομικό - οικογενειακό ιστορικό γυναικολογικής κακοήθειας.

1.6.3. Κλινικές εκδηλώσεις ⁽¹⁹⁾

A) Συμπτώματα και σημεία

Τα συμπτώματα του όγκου ποικίλουν αναλόγως της εντοπίσεως και του μεγέθους αυτού. Κόπωση και αδυναμία είναι εκδηλώσεις της σιδηροπενικής αναιμίας (χρόνια απώλεια αίματος) που συνήθως παρουσιάζεται σε όγκους του δεξιού κόλου. Δεκατική πυρετική κίνηση και απώλεια βάρους μπορεί να συνυπάρχει. Λόγω της μεγάλης διαμέτρου και της ρευστότητας του περιεχομένου του δεξιού κόλου, αποφρακτικά συμπτώματα παρουσιάζονται σπάνια. Αντίθετα, σε όγκους του μικρότερης διαμέτρου αριστερού κόλου, που συνήθως περιβάλλουν κυκλωτερώς τον αυλό, τα αποφρακτικά συμπτώματα και η αλλαγή των συνηθειών του εντέρου είναι συχνά. Η δυσκοιλιότητα μπορεί να εναλλάσσεται με περιόδους συχνών και χαλαρών κενώσεων και τα κόπρανα μπορεί να φέρουν γραμμώσεις αίματος, αν και η εκσεσημασμένη αιμορραγία είναι σπάνια. Οι όγκοι του ορθού παρουσιάζονται συχνότερα με τεινεσμό, έπείξη προς αφόδευση και υποτροπιάζουσα αιματοχεσία. Η κλινική εξέταση μπορεί να αναδείξει μάζα στην δακτυλική εξέταση, ψηλαφητή μάζα στην κοιλιά ή ηπατομεγαλία από δευτεροπαθείς εντοπίσεις.

B) Εργαστηριακά ευρήματα

Η γενική αίματος μπορεί να αναδείξει σημεία αναιμίας και η αύξηση των ηπατικών ενζύμων είναι ύποπτη για μεταστατική νόσο. Αύξηση του καρκινοεμβρυϊκού αντιγόνου (CEA) ανευρίσκεται περίπου στο 70% των ασθενών, χωρίς να σχετίζεται όμως με το στάδιο της νόσου. Μετά την θεραπευτική εξαίρεση του όγκου τα επίπεδα του CEA πρέπει να επανέλθουν σε φυσιολογικές στάθμες. Επίμονα υψηλά επίπεδα προδικάζουν κακή πρόγνωση, ενώ η αύξηση του μετά από περίοδο φυσιολογικών τιμών είναι ενδεικτική υποτροπής της νόσου.

Γ) Μελέτη του παχέος εντέρου

Εντόπιση των όγκων του παχέος εντέρου με υψηλό βαθμό αξιοπιστίας μπορεί να γίνει με τον υποκλυσμό με ακτινοσκιερή ουσία και την ενδοσκόπηση. Η



κολονοσκόπηση είναι η μέθοδος εκλογής για τον έλεγχο ύποπτης καρκινικής εστίας στο παχύ έντερο, αφού με την μέθοδο αυτή επιτρέπεται η λήψη βιοψιών. Στα περιστατικά όπου το κολονοσκόπιο αδυνατεί να αναδείξει όλο το μήκος του εντέρου ή είναι αδύνατο να διέλθει μέσα από έναν σχεδόν αποφρακτικό όγκο, ισχυρή ένδειξη έχει η εκτέλεση υποκλυσμού με ακτινοσκιερή ουσία.

Δ) Απεικόνιση

Για την προεγχειρητική σταδιοποίηση της νόσου, ένδειξη για τους περισσότερους κλινικούς γιατρούς έχει η υπολογιστική τομογραφία κοιλίας για ανάδειξη τοπικής επέκτασης του όγκου, λεμφαδενικής και ηπατικής συμμετοχής και η απλή ακτινογραφία θώρακα για την ανάδειξη πνευμονικών μεταστάσεων. Σε όγκους του ορθού η καλύτερη σταδιοποίηση γίνεται με την μαγνητική τομογραφία πυέλου και το ενδοσκοπικό υπέρηχο (EUS), που αναδεικνύουν καλύτερα από την υπολογιστική τομογραφία το βάθος διήθησης του καρκίνου δια του τοιχώματος και την προσβολή παραορθικών λεμφαδένων.

1.6.4. Μεταστάσεις ⁽¹¹⁾

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου επεκτείνεται με τους παρακάτω τρόπους.

A) Η συχνότερη οδός διασποράς του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι η λεμφογενής. Η μετάσταση στα λεμφογάγγλια δεν εξαρτάται από το μέγεθος της πρωτοπαθούς εστίας, αλλά από το ιστολογικό grade των κυττάρων (βαθμός διαφοροποίησης). Ο αριθμός και η ανατομική περιοχή των διηθημένων λεμφογαγγλίων έχει μεγάλη προγνωστική σημασία και επηρεάζει την επιβίωση και για το λόγο αυτό η εξαίρεση των λεμφογαγγλίων θα πρέπει να είναι όσο το δυνατόν ριζικότερη.

B) Αιματογενώς ο καρκίνος του παχέος εντέρου διασπείρεται συχνότερα στο ήπαρ, αλλά και στον πνεύμονα όπως και σε άλλα όργανα σπανιότερα. Μέσω κυρίως της διήθησης των φλεβών αρχικά, καρκινωματώδη κύτταρα μεταφέρονται μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ. Τα καρκινικά αυτά κύτταρα (έμβολα), ανευρίσκονται περίπου στο ένα τρίτο των ασθενών και συνιστούν κακό προγνωστικό σημείο για τις περιπτώσεις αυτές.



Γ) Κατά συνέχεια ιστού το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου επεκτείνεται επιμήκως και κυκλοτερώς στο έντερο, αλλά και έξω από τον αυλό του εντέρου, διηθώντας τους πέριξ ιστούς. Δεν είναι σπάνια η τήξη του όγκου και η διάτρηση του νεοπλάσματος, συχνότερα συγκεκαλυμμένη, με φλεγμονώδη διήθηση των γύρω οργάνων, καθιστώντας αδύνατο τις περισσότερες φορές τον διαχωρισμό της καρκινικής από την φλεγμονώδη διήθηση, τόσο κλινικά όσο και εγχειρητικά.

Δ) Διασπορά του καρκίνου του παχέος εντέρου με εμφύτευση κυττάρων παρατηρείται όταν ο όγκος διηθήσει τον ορογόνο και καρκινωματώδη κύτταρα αποφολιδώνονται και πέφτουν μέσα στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Τα κύτταρα αυτά μπορούν να προσκολληθούν στο περιτόναιο ή ακόμα και στο τοίχωμα οργάνων, όπως οι ωθήκες και η μήτρα, σχηματίζοντας δευτεροπαθείς εντοπίσεις. Συχνότερη εντόπιση τέτοιας διασποράς αποτελεί ο δουγλάσιος χώρος. Η διασπορά αυτή θεωρείται γενικευμένη καρκινωμάτωση της κοιλιάς και έχει αντίστοιχη κακή πρόγνωση.

1.6.5. Διάγνωση - Διαφορική διάγνωση ⁽¹⁹⁾

Συχνότερα χρησιμοποιούμενα εργαλεία στην διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου αποτελούν η ενδοσκόπηση του κατώτερου πεπτικού και οι ακτινολογικές εξετάσεις. Με την τεχνική της σκιαγράφησης διπλής αντιθέσεως (βαριούχο υποκλυσμό και εμφύσηση αέρα) οι ακτινολόγοι μπορούν να αναδείξουν μικρές λεπτομέρειες του βλεννογόνου και μικρές βλάβες. Η κολονοσκόπηση, που μπορεί να είναι πιο ευαίσθητη από την παραπάνω μέθοδο, χρησιμοποιείται αντί αυτής, ή για να επιβεβαιωθεί η παρουσία πιθανών καρκινωματωδών βλαβών που παρατηρούνται κατά τον βαριούχο υποκλυσμό και για να τεκμηριωθεί η φύση τους με βιοψία. Άλλες μέθοδοι, όπως η διερεύνηση για μεταλλαγμένα ογκογονίδια στο DNA των κοπράνων ως μέθοδος διαλογής και η αύξηση της τιμής του CEA, είναι λιγότερο ευαίσθητες και μη ειδικές εξετάσεις στη διάγνωση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα μη ειδικά συμπτώματα του καρκίνου του κόλου μπορεί να προκαλέσουν σύγχυση με εκείνα των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, της εκκολπωματίτιδος, του ευερέθιστου εντέρου, της ισχαιμικής κολίτιδας, της λοιμώδους κολίτιδας, των καλοηθών πολυποειδικών εξεργασιών του παχέος



εντέρου και της αιμορροϊδοπάθειας. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου πρέπει να αποκλείεται σε κάθε ασθενή άνω των 50 ετών που αναφέρει αλλαγή στις συνήθειες του εντέρου ή αιματοχέσια και που παρουσιάζει ανεξήγητη σιδηροπενική αναιμία ή λανθάνουσα αιμορραγία στα κόπρανα.

1.6.6. Σταδιοποίηση ⁽¹⁴⁾

Η σταδιοποίηση στον κολο-ορθικό καρκίνο είναι σημαντική, όχι μόνο γιατί σχετίζεται με την επιβίωση των ασθενών, αλλά και γιατί οριοθετεί την περαιτέρω θεραπεία που θα λάβει ο ασθενής. Αν και στο παρελθόν η ταξινόμηση κατά Dukes, έχει χρησιμοποιηθεί ευρύτατα, σήμερα χρησιμοποιείται συχνότερα η ταξινόμηση του συστήματος TNM. Άλλα συστήματα ταξινόμησης, έχουν κατά καιρούς προταθεί και χρησιμοποιηθεί (Πίνακας 7,8).



Πρωτοπαθής όγκος

- Tx** Ο πρωτοπαθής όγκος δεν μπορεί να εκτιμηθεί
- T0** Καμία ένδειξη παρουσίας πρωτοπαθούς όγκου
- Tis** Καρκίνωμα in situ: ενδοεπιθηλιακός όγκος που διηθεί το χόριο
- T1** Ο όγκος διηθεί την υποβλεννογόνο μυϊκή στοιβάδα
- T2** Ο όγκος διηθεί τη μυϊκή στοιβάδα
- T3** Επί παρουσίας ορογόνου χιτώννα
Ο όγκος διηθεί όλο το πάχος της μυϊκής στοιβάδας, αλλά όχι τον ορογόνο
Ο όγκος διηθεί και τον ορογόνο χιτώννα, αλλά χωρίς να επεκτείνεται πέραν αυτού
Ο όγκος διηθεί το περικολικό λίπος εντός των πετάλων του μεσεντερίου
- Επί απουσίας ορογόνου χιτώννα
Ο όγκος διηθεί όλο το πάχος της μυϊκής στοιβάδας
- T4** Επί παρουσίας ορογόνου χιτώννα
Ο όγκος επεκτείνεται μέσω του ορογόνου στην ελεύθερη περιτοναϊκή κοιλότητα
Ο όγκος επεκτείνεται μέσω του ορογόνου σε παρακείμενο όργανο
- Επί απουσίας ορογόνου χιτώννα
Ο όγκος διηθεί κατά συνέχεια ιστού παρακείμενα όργανα (π.χ. κόλπος, προστάτης, ουροδόχος κύστη, νεφρός)

Επιχώριοι λεμφαδένες

- Nx** Οι επιχώριοι λεμφαδένες δεν είναι δυνατό να εκτιμηθούν
- N0** Χωρίς μεταστάσεις στους επιχώριους λεμφαδένες
- N1** Μετάσταση σε 1 έως 3 επιχώριους λεμφαδένες
- N2** Μεταστάσεις σε 4 ή περισσότερους επιχώριους λεμφαδένες
- N3** Διήθηση οποιουδήποτε λεμφαδένα κατά μήκος της πορείας μείζονος αγγειακού στελέχους

Απομακρυσμένες μεταστάσεις

- Mx** Οι απομακρυσμένες μεταστάσεις δεν μπορούν να εκτιμηθούν
- M0** Απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων
- M1** Παρουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων

Πίνακας 7. Ταξινόμηση του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά TNM (AJCC)



Σταδιοποίηση της νόσου και αντιστοίχιση των συστημάτων TNM, Dukes' και τροποποιημένο Astler-Coller (MAC)

ΣΤΑΔΙΟ	TNM	Dukes'	MAC
Στάδιο 0	Tis N0 M0	-	-
Στάδιο I	T1 N0 M0	A	A
	T2 N0 M0	A	B1
Στάδιο IIA	T3 N0 M0	B	B2
Στάδιο IIB	T4 N0 M0	B	B3
Στάδιο IIIA	T1-2 N1 M0	C	C1
Στάδιο IIIB	T3-4 N1 M0	C	C2/C3
Στάδιο IIIC	Tx N2 M0	C	C1/C2/C3
Στάδιο IV	Tx Nx M1	-	-

Πίνακας 8. Σταδιοποίηση του καρκίνου του παχέος εντέρου

1.6.7. Θεραπεία ⁽¹⁹⁾

Σε ασθενείς με βλάβες δυνάμενες να εκταθούν, η χειρουργική εκτομή είναι η θεραπεία εκλογής. Αφαίρεση των επιχώριων λεμφαδένων πρέπει να εκτελείται για να καθοριστεί το στάδιο, το οποίο κατευθύνει τις αποφάσεις σχετικά με την επικουρική θεραπεία. Έως το 20% των ασθενών με μεμονωμένες ηπατικές μεταστάσεις μπορεί να ιαθεί με την εκτομή ή την καυτηρίαση της ηπατικής βλάβης. Ακόμα και ασθενείς με τοπικά προχωρημένους ή μεταστατικούς



όγκους, μπορεί να ωφεληθούν από την εκτομή, για την αποφυγή απόφραξης του κόλου ή/και σοβαρής αιμορραγίας. Για τον καρκίνο του ορθού, η εκτομή εξαρτάται από το επίπεδο του όγκου πάνω από τον πρωκτικό δακτύλιο, την έκταση και το βάθος της διήθησης και την γενική κατάσταση του ασθενούς. Σε επιλεγμένους ασθενείς, με καλά διαφοροποιημένους όγκους που από το ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα και την μαγνητική τομογραφία πυέλου φαίνεται να είναι εντοπισμένοι στο τοίχωμα του ορθού, χωρίς ευρήματα συμβατά με λεμφαδενική μετάσταση και με όγκο κινητό μικρότερο των 3 εκ., που καταλαμβάνει λιγότερο από το 30% της περιμέτρου του εντερικού αυλού, που ταυτόχρονα απέχει λιγότερο από 8 εκ. από τον πρωκτικό δακτύλιο και που μπορεί να αφαιρεθεί με υγιές όριο εκτομής 3 χιλ., μπορεί να εκτελεστεί διαπρωκτική εκτομή. Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς θα χρειαστούν ανάλογα με το επίπεδο του όγκου από τον πρωκτικό δακτύλιο, είτε χαμηλή πρόσθια ή κοιλιοπερινεϊκή εκτομή. Όγκοι μη δυνάμενοι να εκταμούν, μπορεί να παρακαμφθούν με παρακαμπτήριο επέμβαση, καυτηρίαση με laser ή τοποθέτηση μεταλλικού stent.

A) Επικουρική θεραπεία για καρκίνο του κόλου

Στο στάδιο I, λόγω της 80-100% 5ετούς επιβίωσης, δεν συνιστάται επικουρική θεραπεία. Στο στάδιο II (νόσος με αρνητικούς λεμφαδένες) η 5ετής επιβίωση είναι 50-75%. Από μέχρι σήμερα μελέτες, δεν έχει καταδειχθεί σαφές όφελος από την επικουρική χημειοθεραπεία, για τον καρκίνο του κόλου σταδίου II. Ασθενείς με τοπικά προχωρημένη νόσο σταδίου II (T3-T4), πρέπει να εξετάζεται η συμμετοχή τους σε πρωτόκολλα μελέτης που εξετάζουν το ρόλο της επικουρικής χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας στον έλεγχο της τοπικής υποτροπής. Στο στάδιο III (νόσος με θετικούς λεμφαδένες) η 5ετής επιβίωση είναι 30-50% και η θνητότητα έχει φανεί ότι μπορεί να μειωθεί ως και 33% με την χρήση επικουρικής χημειοθεραπείας. Ασθενείς με νόσο σταδίου IV έχουν 5ετή επιβίωση < 5%, που μπορεί να φτάσει και το 35-50%, με εκτομή ή καυτηρίαση των ηπατικών ή πνευμονικών μεταστάσεων. Η συστηματική χημειοθεραπεία, μπορεί να ανακουφίσει μερικούς ασθενείς, αλλά δεν αυξάνει την επιβίωση.

B) Επικουρική θεραπεία για καρκίνο του ορθού



Για τους καρκίνους του ορθού σταδίου II-IV συνιστάται η συνδυασμένη επικουρική χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία πυέλου. Έχει καταφανεί ότι ο συνδυασμός της επικουρικής αυτής θεραπείας, βελτιώνει τόσο την συνολική, όσο και την ελεύθερη νόσου επιβίωση και ελαττώνει τις τοπικές υποτροπές. Από σύγχρονες μελέτες έχει επίσης φανεί ότι σε T4 όγκους ορθού, ρόλο μπορεί να έχει και η νεοεπικουρική συνδυασμένη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία, ώστε να καταστήσει ευκολότερη την μετέπειτα χειρουργική εκτομή του όγκου.

1.6.8. Πρόγνωση ⁽¹⁹⁾

Ο πιο καθοριστικός παράγοντας της μακροπρόθεσμης επιβίωσης σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου είναι το στάδιο της νόσου κατά την εκδήλωση. Στο στάδιο I η επιβίωση είναι > 90%, στο στάδιο II > 70%, στο στάδιο III με λιγότερους από τέσσερις θετικούς λεμφαδένες 33% και στο στάδιο IV <5%. Οι καρκίνοι του ορθού έχουν χειρότερη πρόγνωση για κάθε στάδιο. Όγκοι που έχουν σφάλματα αντιγραφής του DNA, λόγω αδρανοποίησης των επιδιορθωτικών γονιδίων σύζευξης (HNPCC και 15-20% των σποραδικών καρκίνων) φαίνεται ότι έχουν μια πιο ευνοϊκή πρόγνωση.



II. ΜΟΡΙΑ ΠΡΟΣΚΟΛΛΗΣΗΣ



II.1. ΓΕΝΙΚΑ

Κατά την τελευταία δεκαπενταετία έχουν κατηγοριοποιηθεί και χαρακτηριστεί προηγούμενα ταυτοποιημένες γλυκοπρωτεΐνες οι οποίες έχουν ενοχοποιηθεί στην κυτταρική προσκόλληση. Πρόσφατα, έγινε κατανοητό ότι η ποικιλία των μορίων αυτών είναι ακόμα ευρύτερη από ότι αρχικά πιστευόταν. Το 1889 ο Paget έθεσε το ερώτημα: "τι είναι αυτό που καθορίζει ποια όργανα θα πάσχουν στην περίπτωση ενός διάσπαρτου καρκίνου;" (20). Σήμερα, 120 χρόνια αργότερα, ο προβληματισμός αυτός περαμένει εν πολλοίς αναπάντητος. Για πρώτη φορά ο Coman το 1944 διατύπωσε την θεωρία των προσκολλητικών δυνάμεων: "οι προσκολλητικές δυνάμεις είναι εκείνες που συγκρατούν τα καρκινικά κύτταρα μεταξύ τους και η ελάτπωση αυτής της προσκολλητικής ικανότητας επιτρέπει στα καρκινικά κύτταρα να διασπείρονται μακράν της πρωτοπαθούς εστίας" (21). Ο πρώτος υπαινιγμός ότι τα μόρια προσκόλλησης (adhesion molecules) υφίστανται, ήρθε από τον Moscona το 1952, ο οποίος σημείωσε ότι σε πειράματα σε υπό ανάπτυξη έμβρυα κόππας, κύτταρα από τελείως διαλυμένους ιστούς μπορούσαν να συναρμολογηθούν και να επανασχηματίσουν την αρχική κυτταρική δομή. Υπαινίχθηκε ότι η ικανότητα των κυττάρων αυτών να συναθροίζονται ξανά οφειλόταν στην παρουσία μορίων προσκόλλησης που βρισκόταν στην κυτταρική μεμβράνη (22). Από την πρωτοποριακή μελέτη του Moscona, του Townes και του Holtfreter στη δεκαετία του 1950, σημαντικά βήματα έχουν γίνει στην ταυτοποίηση, περιγραφή και κατηγοριοποίηση διαφόρων ξεχωριστών συστημάτων κυτταρικής προσκόλλησης στα υπό ανάπτυξη έμβρυα (22,23). Τα συστήματα αυτά επιτρέπουν στα κύτταρα την δυναμική αλληλεπίδραση με τα γειτονικά προς αυτά κύτταρα (CAMs, cell-cell adhesion molecules) και την εξωκυτάρια θεμέλια ουσία (SAMs, substrate adhesion molecules). Μέχρι σήμερα πάνω από εκατό τέτοια μόρια έχουν ταυτοποιηθεί. Κυτταρική προσκόλληση συμβαίνει όταν ένας υποδοχέας προσκόλλησης της κυτταρικής μεμβράνης ενός κυττάρου, αλληλεπιδρά με κάποιο μόριο της εξωκυτάριας θεμέλιας ουσίας ή του γειτονικού κυττάρου, μέσω της αλληλεπίδρασης ενός άλλου μορίου που αναφέρεται ως προσδέτης (ligand) και όταν ο προσδεμένος



αυτός υποδοχέας αλληλεπιδρά με τον κυτταροσκελετό του ίδιου κυττάρου. Η αναστρεψιμότητα της διαδικασίας αυτής, η οποία μπορεί να ταλαντεύεται μέσω κύκλων προσκόλλησης και απόσπασσης, δίνει την δυνατότητα στα κύτταρα να μετακινούνται το ένα σε σχέση με το άλλο ή σε σχέση με την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Η όλη διαδικασία ελέγχεται από την έκφραση και λειτουργία των υποδοχέων προσκόλλησης και από την σύνδεση τους με τους αντίστοιχους προσδέτες. Σε μερικές περιπτώσεις οι προσδέτες αποτελούν και αυτοί μόρια προσκόλλησης, όπως στην περίπτωση της οικογένειας των σελεκτινών, των οποίων οι προσδέτες είναι μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, αλλά και αντίστροφα. Έτσι, η κυτταρική προσκόλληση αποτελεί μείζον θέμα στις φυσιολογικές βιολογικές διαδικασίες καθώς και στις παθολογικές διαταραχές που έχουν να κάνουν με κύτταρο προς κύτταρο και με κύτταρο προς συστατικά της θεμελίου ουσίας αλληλεπιδράσεις.

- Παραδείγματα αποτελούν η γονιμοποίηση, η εμβρυογένεση, η μορφογένεση, η ιστική δομή και αναγέννηση, η αιμόσταση, η ανοσολογική καθώς και η φλεγμονώδης αντίδραση ^(24,25). Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα μόρια προσκόλλησης έχουν σημαίνοντα ρόλο στην ικανότητα του οργανισμού να αντιστέκεται στην καρκινική διήθηση και μετάσταση ⁽²⁶⁾. Η κυτταρική προσκόλληση επιτρέπει στα κύτταρα την τοποθέτησή τους σε ένα συγκεκριμένο τόπο μέσα στους ιστούς ή στο σώμα. Επιπλέον, πολλά μηνυματικά μόρια (signaling molecules) βρίσκονται αγκυροβολημένα σε τόπους προσκόλλησης και από την ενεργοποίησή τους προκύπτει η δημιουργία μηνυμάτων που αλληλεπιδρούν με μηνυματικά κυτταρικά μονοπάτια (cell signaling pathways). Μελέτες έχουν επίσης δείξει ότι η προσκόλληση ρυθμίζει ποικιλία κυτταρικών λειτουργιών όπως την διαφοροποίηση, την αύξηση, την γονιδιακή έκφραση, την μετανάστευση και την απόπτωση. Λόγω της ευρείας σημαντικότητας των μορίων προσκόλλησης, δεν αποτελεί έκπληξη η ενοχοποίηση τους σε ποικίλες παθολογικές διαδικασίες, όπως η φλεγμονή, η επούλωση των τραυμάτων, η σηπτική καταπληξία, η απόρριψη μοσχεύματος, η αθηρωμάτωση και ο καρκίνος. Έτσι, η κυτταρική προσκόλληση έχει διπλή μορφογενετική και διαβιβαστική λειτουργία που εξηγεί τον ποικιλότροπο αντίκτυπο της τόσο στην φυσιολογική βιολογία, όσο και στην παθολογία. Οι λειτουργικές μονάδες των συστημάτων

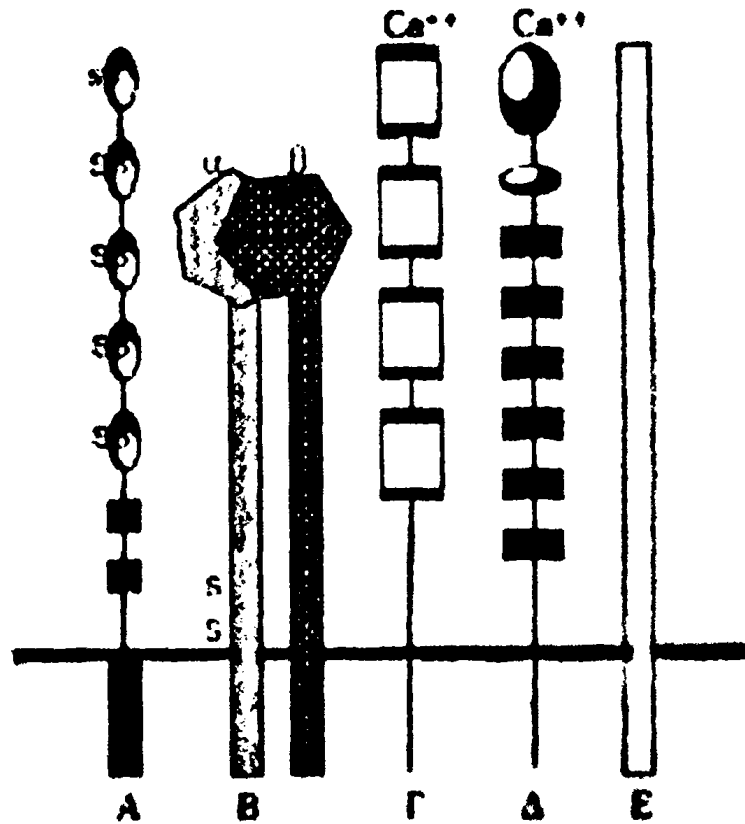


κυτταρικής προσκόλλησης είναι πολυπρωτεϊνικά συμπλέγματα. Πέντε κύριες υπεργονιδιακές οικογένειες διαμεμβρανικών υποδοχέων κυτταρικής προσκόλλησης έχουν αναγνωρισθεί, των οποίων η σύνθεση και η έκφραση στην κυτταρική μεμβράνη έχει μελετηθεί σε σχέση με το διηθητικό και μεταστατικό φαινότυπο. Οι καντερίνες (cadherins), που δρουν ως μεσολαβητές στις αλληλεπιδράσεις γειτονικών κυτάρων, οι ιντεγκρίνες (integrins), που δρουν ως μεσολαβητές σε αλληλεπιδράσεις κυτάρων με την θεμέλια εξωκυτάρια ουσία, οι σελεκτίνες (selectins), που ανευρίσκονται στα λευκά αιμοσφαίρια και στα ενδοθηλιακά κύτταρα, μέλη της γονιδιακής υπεροικογένειας ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin gene -IgG- superfamily) και η οικογένεια του CD44 αποτελούν τις κύριες οικογένειες μορίων προσκόλλησης ^(27,28) (εικόνα 2, πίνακας 9). Αποτελέσματα μελετών σχετικών με το μεταστατικό δυναμικό, έχουν δείξει ότι η κυτταρική προσκόλληση παίζει σημαντικό ρόλο στα διάφορα στάδια της μεταστατικής διαδικασίας και ότι η απορύθμιση των προσκολλητικών μηχανισμών συμβάλλει στο σχηματισμό της μετάστασης ⁽²⁹⁾. Από την μια μεριά, συγκεκριμένες προσκολλητικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να ελαττώσουν την μεταστατική διαδικασία. Για παράδειγμα, μόρια προσκόλλησης που επάγουν ομοτυπικές κυτταρικές προσκολλήσεις μεταξύ ομοτυπικών καρκινικών κυτάρων σε μια πρωτοπαθή θέση, πιθανώς θα ελαττώσουν το μεταστατικό δυναμικό της πρωτοπαθούς αυτής εστίας. Υπό αυτή την έννοια, ρύθμιση προς τα κάτω των συγκεκριμένων μορίων προσκόλλησης, έχει δείξει ότι σχετίζεται με μεγαλύτερη τάση των καρκινικών κυτάρων να αποσπώνται από την πρωτοπαθή θέση και να διασπείρονται. Από την άλλη μεριά, ρύθμιση προς τα πάνω άλλων μορίων προσκόλλησης σχετίζεται με μεγαλύτερη τάση των καρκινικών κυτάρων για μετάσταση. Σε πειραματικούς όγκους έχει φανεί προσκολλητική προτίμηση μεταστατικών καρκινικών κυτάρων σε αγγειακά ενδοθηλιακά κύτταρα συγκεκριμένων οργάνων και μερικώς εξηγείται από την όργανο-ειδική έκφραση μερικών μορίων προσκόλλησης ⁽³⁰⁾. Το μεταστατικό δυναμικό των κυτάρων έχει μελετηθεί πλειστάκις, από τον πρωτοπόρο Paget το 1889 που πρότεινε την θεωρία του περί σπόρου-εδάφους (seed and soil theory), μέχρι και τους Nicolson και de la Monte περίπου 100 χρόνια μετά όπου στήριξαν την ίδια θεωρία με τις μελέτες τους στο κακόηθες μελάνωμα ^(20,31,32). Σήμερα, η



καλύτερη κατανόηση του ρόλου των μορίων προσκόλλησης στις διάφορες διαδικασίες, έχει προτείνει την χρήση τους είτε ως διαγνωστικούς ή προγνωστικούς δείκτες, είτε ως δυνητικούς στόχους για θεραπευτική παρέμβαση. Το καλύτερο παράδειγμα αποτελεί ο καρκίνος. Απώλεια της κύτταρο προς κύτταρο προσκολλητικότητας, συμβάλλει στην διαδικασία της μετάστασης, όπου τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να διηθήσουν γειτονικούς ιστούς και να διασπαρούν σε απομακρυσμένα όργανα. Η κυτταρική προσκόλληση που μεσολαβείται από την επιθηλιακή E-καντερίνη (epithelial cadherin) έχει φανεί πως είναι σημαντική στη διατήρηση της κύτταρο προς κύτταρο προσκόλλησης και είναι συχνά διαταραγμένη στους επιθηλιακούς καρκίνους. Η απενεργοποίηση αυτή της E-καντερίνης μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις που επηρεάζουν άμεσα τα γονίδια για την E-καντερίνη ή μπορεί να συμβαίνει στα γονίδια που κωδικοποιούν τις κατενίνες, μια ομάδα μορίων που συνδέουν τις καντερίνες με τα νημάτια ακτίνης επιτυγχάνοντας σταθερή κύτταρο-κυτταρική προσκόλληση. Είναι γεγονός ότι η απώλεια της έκφρασης της E-καντερίνης αποτελεί κακό προγνωστικό παράγοντα σε διάφορα καρκινώματα, όπως αυτά του παχέος εντέρου, του στομάχου, του προστάτη και του μαστού ⁽³³⁾. Σε μερικές περιπτώσεις, όπως σε αυτή του καρκίνου του οισοφάγου, μεταβολές στην έκφραση μορίων προσκόλλησης συσχετίζονται με την πρόοδο του όγκου ⁽³⁴⁾.





Εικόνα 2. Σχηματική παράσταση των πέντε οικογενειών μορίων προσκόλλησης. (Α) Γονιδιακή υπεροικογένεια ανοσοσφαιρινών, (Β) Ιντεγκρίνες, (Γ) Καντερίνες, (Δ) Σελεκτίνες, (Ε) CD44.

Μόρια προσκόλλησης	Προσδέτες
Καντερίνες N-καντερίνη E-καντερίνη P-καντερίνη	Ομοτυπική σύνδεση Ομοτυπική σύνδεση Ομοτυπική σύνδεση
Ιντεγκρίνες $\alpha_1\beta_1$ $\alpha_2\beta_1$ $\alpha_3\beta_1$ $\alpha_4\beta_1$ $\alpha_5\beta_1$ $\alpha_6\beta_1$ $\alpha_L\beta_2$ $\alpha_M\beta_2$ $\alpha_X\beta_2$	Κολλαγόνα, λαμινίνη Κολλαγόνα, λαμινίνη, ινονεκτίνη Κολλαγόνο I, ινονεκτίνη Ινονεκτίνη, VCAM Ινονεκτίνη Λαμινίνη Ινοδογόνο, ICAM Ινοδογόνο, ICAM, παράγοντας X Ινοδογόνο, C3bi
IgG υπεροικογένεια ICAM-1 ICAM-2 ICAM-3 VCAM-1 LFA-2 LFA-3 N-CAM	$\alpha_L\beta_2$ $\alpha_L\beta_2$ $\alpha_L\beta_2$ $\alpha_4\beta_2$ LFA-3 LFA-2 Νευρώνες και νευρογλοιακά κύτταρα
Σελεκτίνες E-σελεκτίνη L-σελεκτίνη P-σελεκτίνη	Αντιγόνο Lewis X Υδατάνθρακες Αντιγόνο Lewis X
CD44 και ισομορφές	Υαλουρονικό οξύ, λαμινίνη, κολλαγόνα

Πίνακας 9. Κυτταρικά μόρια προσκόλλησης και οι προσδέτες τους



II.2. ΚΑΝΤΕΡΙΝΕΣ

Οι καντερίνες (cadherins) αποτελούν ομάδα ασβέστιο-εξαρτώμενων μορίων προσκόλλησης, που αρχικά συνιστούσαν μικρό αριθμό διαμεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών ^(35,36). Αποτελούνται από εξωκυττάριο αμινικό άκρο (-NH₂) που συνδέεται με ιόντα ασβεστίου, ένα μονήρες διαμεμβρανικό τμήμα και ένα ενδοκυττάριο καρβοξυλικό άκρο (-COOH) που συνδέεται με τον κυτταροσκελετό, το σύμπλεγμα των κατενινών και το ενδοκυττάριο σύστημα μεταφοράς μηνυμάτων ^(37,38) (εικόνα 3). Απουσία εξωκυττάρων ιόντων ασβεστίου, η λειτουργία των καντερινών παύει να υφίσταται αφού τα μόρια αυτά αποικοδομούνται ταχέως από ενδοκυτταρικές πρωτεάσες. Βρίσκονται σε αφθονία στα κύτταρα του οργανισμού, είναι τα καλύτερα μελετημένα ως τώρα μόρια προσκόλλησης και ο ρόλος τους είναι θεμελιώδης στην αλληλεπίδραση των επιθηλιακών κυττάρων, αφού όταν οι καντερίνες λειτουργούν φυσιολογικά, η αδρανοποίηση των υπόλοιπων μορίων προσκόλλησης δεν φαίνεται να έχει κάποια ιδιαίτερη βιολογική συνέπεια ⁽³⁹⁾. Μέχρι σήμερα, έχουν ανακαλυφθεί πάνω από τριάντα μέλη αυτής της υπεροικογένειας, όλα με παρόμοιο μοριακό βάρος και κοινή βασική δομή. Τα πιο σημαντικά από τα μόρια αυτά, που ανακαλύφθηκαν και πρώτα, είναι οι λεγόμενες κλασσικές καντερίνες. Σε αυτές ανήκει η επιθηλιακή E-καντερίνη (E-cadherin) ή LCAM ή uveomulin, η πλακουντιακή P-καντερίνη (P-cadherin) και η νευρωνική N-καντερίνη (N-cadherin). Άλλες καντερίνες αποτελούν η αγγειοενδοθηλιακή VE-καντερίνη (Vascular Endothelial-cadherin) η αμφιβληστροειδική R-καντερίνη (Retinal-cadherin) αλλά και άλλες λιγότερο μελετημένες ^(40,41) (πίνακας 10). Οι καντερίνες συνδέονται κατά κύριο λόγο με άλλους υποδοχείς της ίδιας υποκατηγορίας, διαδικασία γνωστή ως ομοτυπική σύνδεση ⁽²⁶⁾. Παρόλα ταύτα, παρουσιάζουν επίσης και μια ακόμα, αλλά ασθενέστερη έλξη, για σύνδεση με μέλη διαφορετικής υποκατηγορίας αλλά της ίδιας υπεροικογένειας, διαδικασία γνωστή ως ετεροτυπική σύνδεση ^(26,42). Παραδείγματος χάριν, η E-καντερίνη θα συνδεθεί κατά προτίμηση, με ομοτυπικό τρόπο με την E-καντερίνη ενός γειτονικού κυττάρου παρά με ετεροτυπικό τρόπο με την N-καντερίνη του ίδιου κυττάρου ^(26,43). Οι καντερίνες είναι ζωτικής σημασίας για την διαφοροποίηση

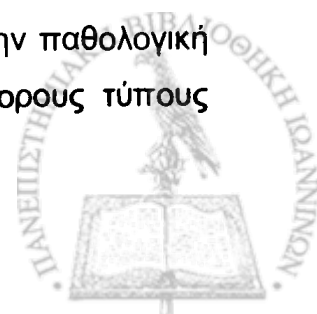


των ιστών. Η E-, N- και P-καντερίνη είναι αυτές που εκφράζονται ευρύτερα από την υπεροικογένεια των μορίων αυτών. Η E-καντερίνη είναι αυτή που έχει μελετηθεί περισσότερο σε φυσιολογικές βιολογικές λειτουργίες αλλά και σε ότι αφορά στον ρόλο της στην καρκινική διήθηση. Το γονίδιο της βρίσκεται στο χρωμόσωμα 16q22.1 και από το αρχικό πρόδρομο πολυπεπτιδίο που παράγεται, με πολλαπλές καρβοξυλιώσεις προκύπτει το τελικό μόριο το οποίο μεταναστεύει στην μεμβράνη του επιθηλιακού κυττάρου. Όλες οι καντερίνες φαίνεται ότι προέρχονται από τον ίδιο πρόδρομο μόριο. Οι τρεις κύριοι τύποι καντερινών σχετίζονται με τον κυτταροσκελετό της ακτίνης (καντερίνη N, P, R, B και E), τα δεσμοσώματα (δεσμογλεΐνες και δεσμοκολλίνες) ή την δομή της πρωτοκαντερίνης. Οι πρωτοκαντερίνες αποτελούν ιδιαίτερη υποοικογένεια των καντερινών και εκφράζονται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, όπου φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσκόλληση μεταξύ νευρώνων στις συνάψεις.

- Κάθε μέλος των καντερινών είχε βρεθεί ότι ρυθμίζει την κυτταρική προσκόλληση συγκεκριμένου τύπου κυττάρων και έτσι εθεωρείτο ότι έχει θεμελιώδη ρόλο για την οργάνωση του πολυκύτταρου οργανισμού. Έχει αποδειχθεί ότι εκτροπή στην έκφραση της N-καντερίνης (Neural cadherin), καταλήγει σε έμβρυα με βλάβες του νευρικού σωλήνα. Μετά την αρχική ανακάλυψη της N-καντερίνης στον νευρικό ιστό, βρέθηκε μεταγενέστερα ότι αυτή εκφραζόταν και σε μη-νευρικούς ιστούς (πνεύμονες, καρδιά, φακό οφθαλμών). Παρομοίως, η P-καντερίνη (Placental cadherin) βρέθηκε αρχικά στον πλακούντα επίμυων και η E- καντερίνη στα επιθηλιακά κύτταρα. Όσον αφορά στην E-καντερίνη, σημαντικό ρόλο στην λειτουργία της παίζουν μερικά κυτταροπλασματικά μόρια, οι ονομαζόμενες κατενίνες (α-, β- και γ-κατενίνη). Για να ασκηθεί η προσκολλητική δράση του συστήματος της E-καντερίνης, πρέπει οπωσδήποτε η ομάδα των κατενινών και το σταθερό σύμπλοκο που αυτές σχηματίζουν με την E-καντερίνη να έχει σχηματιστεί και να λειτουργεί εύρυθμα. Το σύμπλοκο E-καντερίνης-κατενινών ανευρίσκεται στα σημεία επαφής γειτονικών κυττάρων και σχηματίζει πολύπλοκες δομές δίκην "φερμουάρ" ⁽⁴⁴⁾. Η λειτουργική ή ανατομική απώλεια των κατενινών από το κύτταρο, οδηγεί σε αδρανοποίηση της E-καντερίνης μέσω φωσφορυλίωσης αυτής ^(45,46). Η α-κατενίνη (α-catenin), η β-κατενίνη (β-catenin) και η γ-κατενίνη (γ-catenin) ή πλακοσφαιρίνη (plakoglobin) αποτελούν τα μόρια της ομάδας



των κατενινών. Σήμερα έχει αποδειχθεί ότι η β- και η γ-κατενίνη βρίσκονται στο κυτταρόπλασμα και στον πυρήνα των επιθηλιακών κυττάρων, ανεξαρτήτως της συμμετοχής της E-καντερίνης. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου φαίνεται ότι η β- και γ-κατενίνη συνδέονται και καταστέλλουν τους υποδοχείς τυροσινικής κινάσης, όπως ο υποδοχέας του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα EGFR (epidermal growth factor receptor) και το ογκογονίδιο c-erbB-2, που υπερεκφράζονται στον ανωτέρω αλλά και σε άλλους καρκίνους, ασκώντας έτσι δράση ογκοκατασταλτικού γονιδίου (47,48). Επιπρόσθετα, όσον αφορά στο παχύ έντερο, οι κατενίνες συνδέονται και με το προϊόν του γονιδίου APC (adenomatous polyposis coli), το οποίο είναι υπεύθυνο για την φυσιολογική ανάπτυξη του επιθηλίου του οργάνου. Μετάλλαξη του APC γονιδίου παρατηρείται σε ασθενείς με σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης. Το γονίδιο αυτό ανταγωνίζεται με την E-καντερίνη για την σύνδεσή του με τις κατενίνες και προκαλεί ρύθμιση προς τα κάτω στα επίπεδα της β-κατενίνης (49). Η μείωση της έκφρασης των κατενινών έχει ως αποτέλεσμα τη μη φυσιολογική προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων μεταξύ τους και τη δημιουργία πολυπόδων, μέσω του ανεξέλεγκτου πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων που προκαλεί. Αξίζει να σημειωθεί ότι απώλεια του συστήματος προσκόλλησης της E-καντερίνης μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη όγκων εξορμούμενων από τα επιθηλιακά κύτταρα, καθώς και στην αυξημένη τάση των κυττάρων αυτών για διασπορά σε διάφορα σημεία του σώματος (αυξημένο μεταστατικό δυναμικό), καταδεικνύοντας έτσι τη σημασία των κύτταρο προς κύτταρο αλληλεπιδράσεων στον έλεγχο της κυτταρικής συμπεριφοράς (50). Από in vitro μελέτες έχει δειχθεί ότι ελαττωμένη ή απύσχα έκφραση του συμπλόκου E-καντερίνης – κατενινών προσδίδει στα καρκινικά κύτταρα μεγαλύτερη αυτονομία και ανεξαρτησία από την πρωτοπαθή εστία, ενώ η επανέκφραση του συμπλόκου προηγείται του δευτεροπαθούς αποικισμού. Σε in vivo μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η παθολογική έκφραση του συμπλόκου E-καντερίνης – κατενινών οδηγεί σε καρκίνους επιθετικότερου τύπου. Το προχωρημένο στάδιο της νόσου, η χαμηλή διαφοροποίηση των όγκων, η μεγαλύτερη συχνότητα υποτροπών, η ελαττωμένη επιβίωση, αλλά και η μικρή ανταπόκριση στη θεραπεία, έχουν συσχετιστεί με την παθολογική έκφραση του συμπλόκου E-καντερίνης – κατενινών σε διάφορους τύπους



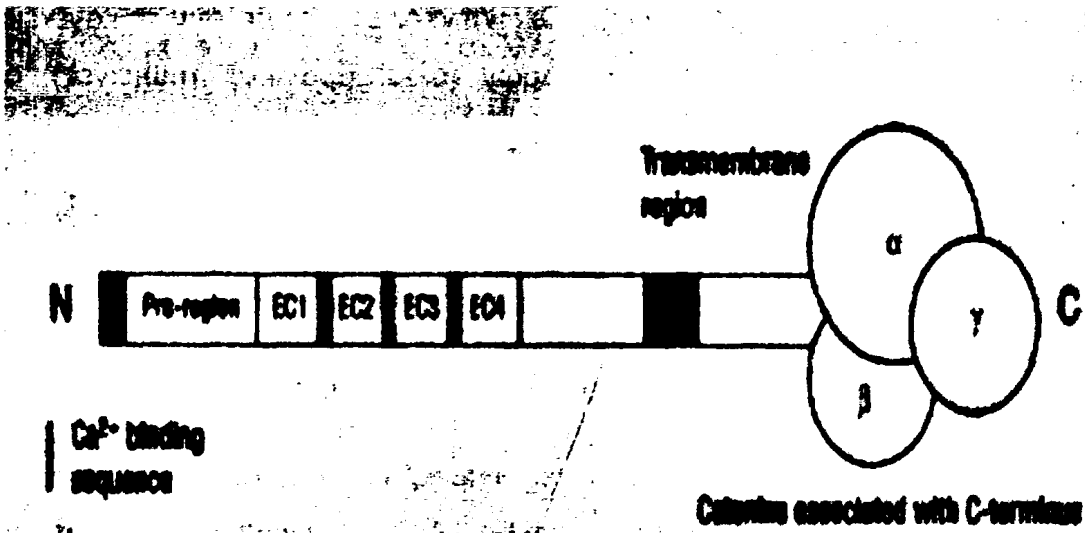
καρκίνων ^(51,52,53,54). Η απώλεια της E-καντερίνης αποτελεί χαρακτηριστικό των διηθητικών κυττάρων και αυτός ο διηθητικός καρκινικός φαινότυπος μπορεί να ανασταλεί μέσω διαμόλυνσης (transfection) των διηθητικών κυττάρων με E-καντερίνη ⁽⁵⁵⁾. Επιπρόσθετα, η διαμόλυνση με E-καντερίνη, καθιστά τα καρκινικά κύτταρα λιγότερο διηθητικά, ενώ διαμόλυνση με E-καντερίνη antisense RNA, αυξάνει το διηθητικό δυναμικό των κυττάρων ⁽⁵⁶⁾. Ακόμα, μερικές καρκινικές κυτταρικές σειρές αποκτούν διηθητική ικανότητα, στη θεραπεία με αντισώματα κατά της E-καντερίνης ⁽⁵⁶⁾. Η έκφραση της E-καντερίνης έχει φανεί να συσχετίζεται ακόμα και με την διαφοροποίηση των όγκων. Σε *in vivo* μελέτες σε καλώς διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα παρουσιάζεται αυξημένη έκφραση της E-καντερίνης, ενώ σε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα χαμηλής διαφοροποίησης έχει βρεθεί χαμηλή έκφραση E-καντερίνης ⁽⁵⁷⁾. Μείωση της E-καντερίνης έχει συσχετιστεί με το στάδιο του όγκου σε διάφορα νεοπλάσματα της πεπτικής οδού, όπως του παχέος εντέρου, του στομάχου και του οισοφάγου. Στον καρκίνο του οισοφάγου, ρύθμιση προς τα κάτω των υποδοχέων της E-καντερίνης αλλά και της κυτταροπλασματικής πρωτεΐνης α-κατενίνης, συσχετίζεται με την διαφοροποίηση των όγκων, το διηθητικό δυναμικό καθώς και την λεμφαδενική διασπορά ⁽⁵⁸⁾. Στον καρκίνο του στομάχου, ελάττωση της έκφρασης της E-καντερίνης παρατηρείται στους όγκους διαχύτου τύπου ⁽⁵⁹⁾. Η συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων έκφρασης της E-καντερίνης και του μεταστατικού δυναμικού των καρκινικών κυττάρων, συνάδει με την δυνητική αντι-διηθητική και μεταστασο-κατασταλτική λειτουργία της E-καντερίνης. Κατά παρόμοιο τρόπο, απώλεια της E-καντερίνης έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με διάφορες κακοήθειες ^(60,61,62). Έχει ακόμα παρατηρηθεί ότι μεταστατικά καρκινικά κύτταρα συχνά μπορεί να παρουσιάζουν φυσιολογικά επίπεδα έκφρασης E-καντερίνης, αλλά από αυτά να απουσιάζει η προσκολλητική λειτουργία του συστήματος E-καντερίνης, λόγω βλαβών των κατενινών που φυσιολογικά ρυθμίζουν την λειτουργία των καντερινών ⁽⁶³⁾. Έτσι, καταστολή της δράσης της καντερίνης συμβαίνει είτε μέσω καταστολής της έκφρασης του γονιδίου της καντερίνης είτε μέσω απώλειας της λειτουργικότητας του εκφραζόμενου μορίου της καντερίνης.



Καντέρινες	Καντέρινες	Πρωτότυπος	Καντέρινες (Μέγεθος)	Χαρακτηριστικά
Κλασικές καντέρινες	Ε-καντέρινες	Αδάρια κίτρι	120	Πρώτη εμφάνιση και εμφάνιση
	Δ-καντέρινες	Αδάρια κίτρι	135-140	Λαμπρά και μεσοδερμάτινα ιστία
	Ρ-καντέρινες	Αδάριας σιπας	115	Πλακώδεις, όμοια σπύλια ενδόβλητο
	L-CAM	Ορνέο	120	Ήλιο
	Η καντέρινες (καντέρινες-6)	Ορνέο	125	Αφιδίονομοις
	Β καντέρινες (X-CAM)	Ορνέο	120-122	Εμφάνιση, αδάρια ήλιο ιστία
	ΕΡΧ-καντέρινες	Χαλαρά	125	Ομοίως, πρώτο ήλιο ενδόβλητο
Καντέρινες ασήμαντες με τις ιδιότητες	XB.U-καντέρινες	Χαλαρά	125	Ομοίως, πρώτο ήλιο ενδόβλητο
	Η καντέρινες	Επίμας	130	Ήλιο
	Κ καντέρινες (καντέρινες-8)	Επίμας, αδάριας		Πρώτη εμφάνιση σπύλια, εμφάνιση
	αδ καντέρινες (καντέρινες-11)	Επίμας, αδάριας		Ομοίως, αδάρια μεσοδερμάτινα ιστία
	Καντέρινες 5	Αδάριας	140	Ενδόβλητο
Καντέρινες 7 10	Αδάριας		Εμφάνιση ιστία	
VE καντέρινες (αφιδίονομοις)	Επίμας, αδάριας		Ανεμοιά ενδόβλητο	
Αποδομοιογενείς καντέρινες	DSC 1	Αδάριας, βοοειδή	120	Πλακώδη σπύλια
	DSC 2	Αδάριας, βοοειδή	120	Όμοια οι ιστία που έχουν διασπασμένα
	DSC 3	Αδάριας, βοοειδή	117	Πλακώδη σπύλια
	Day 1-PF-αίμα	Αδάριας, βοοειδή	150-160	Πλακώδη σπύλια, σπυρτίνα όμοια
	Day 2	Αδάριας, βοοειδή	150-160	Όμοια οι ιστία που έχουν διασπασμένα, κεντρικά κελιά
	Day 3-PV-αίμα	Αδάριας, βοοειδή	130	Πλακώδη σπύλια σπυρτίνα όμοια
Υποδομοιογενείς καντέρινες	U καντέρινες	Επίμας	125	Ήλιο, ήλιο
	T καντέρινες (καντέρινες-12)	Ορνέο, αδάριας	95	Εμφάνιση
	DE-καντέρινες	Ορνέο	150	Εξιδερμάτινα σπύλια
	Pr42	Αδάριας	170	Ήλιο ιστία
	Pr43	Αδάριας	150	Ήλιο ιστία
	Fat	Ορνέο		Δίπλα σπυρτίνα
	Rat	Αδάριας, σιπας	140-150	Περιφερικά νεφρικές σπυρτίνα ιστία

Πίνακας 10. Γνωστές καντέρινες και μερικά χαρακτηριστικά τους.





Εικόνα 3. Βασική δομή καντερίνης

II.3. ΙΝΤΕΓΚΡΙΝΕΣ

Τα κύτταρα πρέπει να αλληλεπιδρούν με συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (extracellular matrix - ECM) έτσι ώστε να καθίσταται δυνατή η μετακίνηση αυτών, αλλά και η διατήρηση της θέσης τους στον ιστό. Οι κύριες αυτές αλληλεπιδράσεις λαμβάνουν χώρα μέσω πρωτεϊνικών υποδοχέων, που ονομάζονται ιντεγκρίνες (integrins). Οι ιντεγκρίνες αποτελούν οικογένεια υποδοχέων στην επιφάνεια των κυττάρων (διαμεμβρανικές πρωτεΐνες), οι οποίες συνδέονται με ποικίλα συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας (SAM). Μερικά από αυτά τα γλυκοπρωτεϊνικά διαμεμβρανικά μόρια συμμετέχουν επίσης και στην κύτταρο-κύτταρο προσκόλληση (CAM). Οι περισσότερες ιντεγκρίνες εκφράζονται σε μια ποικιλία κυττάρων και πολλά κύτταρα εκφράζουν διαφορετικές ιντεγκρίνες, καθιστώντας έτσι δυνατή την σύνδεση αυτών των κυττάρων με διαφορετικά μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Επιπλέον, ξεχωριστές ιντεγκρίνες συχνά συνδέονται με περισσότερους του ενός προσδέτες και ξεχωριστά μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας, συχνά συνδέονται με περισσότερες της μιας ιντεγκρίνες. Οι ιντεγκρίνες είναι ετεροδιμερή, αποτελούμενες από μη-ομοιοπολικά συνδεδεμένες α (άλφα) και β (βήτα) υπομονάδες με τον επίτοπο (ligand-binding site) να αποτελείται από τμήματα και των δυο υπομονάδων. Οι α αλυσίδες συνήθως υφίστανται πρωτεολυτική διάσπαση στο εξωκυττάριο τμήμα τους και τα δυο προκύπτοντα τμήματα παραμένουν συνδεδεμένα μέσω δισουλφιδικού δεσμού. Κάθε β αλυσίδα περιέχει τέσσερις πλούσιες σε κυστεΐνη επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες και κάθε α αλυσίδα προσδένει κατιόντα όπως το μαγνήσιο (εικόνα 4). Έως σήμερα, έχουν ανευρεθεί πάνω από 21 ετεροδιμερή ιντεγκρινών, αποτελούμενα από τουλάχιστον 16 α και 9 β υπομονάδες. Μια β αλυσίδα μπορεί να αλληλεπιδράσει με περισσότερες της μιας α αλυσίδες, σχηματίζοντας ιντεγκρίνες που συνδέονται με διαφορετικούς προσδέτες. Ενώ η αρχική ταξινόμηση των ιντεγκρινών γινόταν με βάση την β υπομονάδα, τελευταία και κυρίως επειδή ορισμένες α υπομονάδες είναι δυνατόν να συνδέονται με περισσότερες του ενός τύπου β υπομονάδες, η ταξινόμηση των ιντεγκρινών είναι πλέον λειτουργική και γίνεται με βάση τα

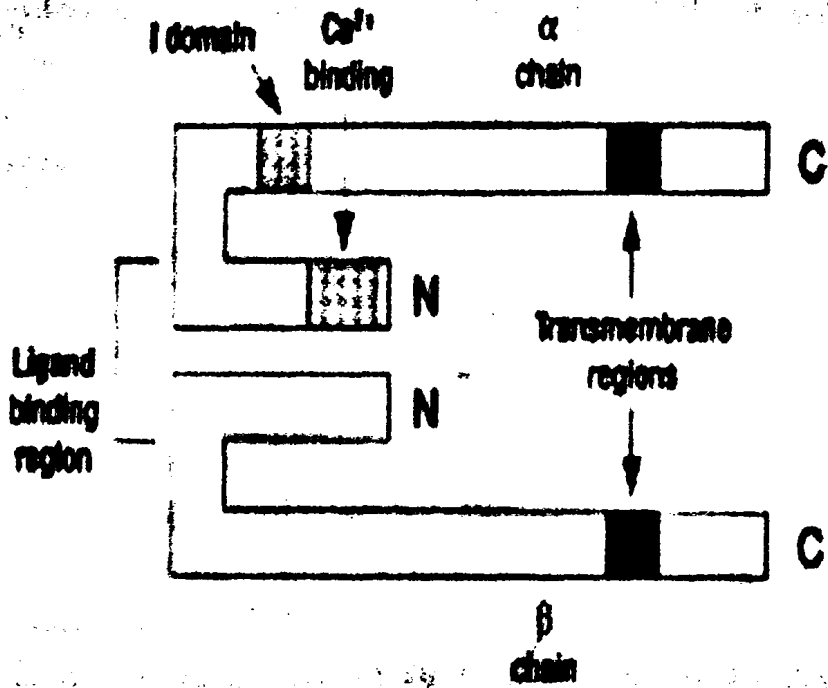


μόρια της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας με τα οποία οι ιντεγκρίνες συνδέονται (πίνακας 11). Γενικά, οι ιντεγκρίνες που αποτελούνται από την β_1 υπομονάδα, συνδέονται με συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Παραδείγματος χάριν, η β_1 υποοικογένεια αποτελείται από έξι ετεροδιμερή (VLA-1 έως VLA-6) που λειτουργούν ως υποδοχείς για συστατικά της εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας όπως η λαμινίνη, το κολλαγόνο και η ινονεκτίνη ^(64,65,66,67). Το VLA-4 όμως, δρά και ως κύτταρο-κύτταρο μόριο προσκόλλησης αναγνωρίζοντας το αγγειακό μόριο κυτταρικής προσκόλλησης (vascular cell adhesion molecule 1 – VCAM 1). Εν αντιθέσει, η β_2 υποοικογένεια εκφράζεται αποκλειστικά στα λευκά αιμοσφαίρια μαζί με τρεις ειδικές για τα λευκά αιμοσφαίρια α υπομονάδες. Αυτές οι ιντεγκρίνες είναι υπεύθυνες για κύτταρο-κύτταρο αλληλεπιδράσεις, παρά για κύτταρο-θεμέλιο ουσία αλληλεπιδράσεις. Στις κύτταρο-κύτταρο αλληλεπιδράσεις η προσκόλληση είναι ετεροτυπικού χαρακτήρα, με τις ιντεγκρίνες να συνδέονται με μόρια κυρίως της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών και των σελεκτινών ⁽⁶⁸⁾. Αρχικά πιστευόταν ότι μια συγκεκριμένη αλληλουχία αμινοξέων ήταν πάντα παρούσα στον προσδέτη που συνδεόταν με τις ιντεγκρίνες. Η πρώτη αλληλουχία που αναγνωρίστηκε ήταν η Αργινίνη-Γλυκίνη-Ασπαρτικό (Arg-Gly-Asp ή RGD), ενώ αργότερα αναγνωρίστηκε μια παρόμοια αλληλουχία, η Λευκίνη-Ασπαρτικό-Βαλίνη (Leu-Asp-Val ή LDV). Πρόσφατα καταδείχτηκε ότι όλα τα μόρια της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών που προσδένονται με τις ιντεγκρίνες, φέρουν αλληλουχίες παρόμοιες της LDV. Όσον αφορά τον καρκίνο, μια έκρηξη γνώσεων παρατηρείται ειδικά τα τελευταία χρόνια σε σχέση με τις ιντεγκρίνες, μιας και είναι ένα κεφάλαιο που έχει προσελκύσει την συνεχή προσοχή πολλών επιστημόνων για μεγάλη χρονική περίοδο. Η έκφραση των ιντεγκρινών μελετάται τόσο *in vivo*, όσο και *in vitro* ⁽⁶⁹⁾. Τα καρκινικά κύτταρα εκφράζουν διάφορες ιντεγκρίνες, όμως αυτές που εκφράζονται συχνότερα είναι η β_1 , η β_4 και η β_7 ιντεγκρίνη. Διαταραχές στην έκφραση των ιντεγκρινών έχουν παρατηρηθεί σε ποικιλία καρκίνων, όπως του ήπατος και των χοληφόρων, του στομάχου, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος, αλλά επίσης σε καρκίνο πνεύμονα και σε όγκους κεφαλής και τραχήλου ^(70,71,72,73,74,75). Ανώμαλη έκφραση β_1 ιντεγκρίνης έχει συσχετιστεί με αυξημένο μεταστατικό δυναμικό των κυττάρων του όγκου ⁽⁷⁶⁾. Πιο συγκεκριμένα,



έκφραση της VLA-2 και της VLA-3 ιντεγκρίνης έχει συσχετιστεί με τη μεταστατική συμπεριφορά σε ορισμένα νεοπλάσματα. Η VLA-4 εκφράζεται κυρίως σε λεμφικά και κύτταρα του μυελού, όπως επίσης και σε ορισμένα νεοπλασματικά κύτταρα, όπου μπορεί να δράσει σαν υποδοχέας για την ινονεκτίνη (fibronectin) και το VCAM-1 (77). Λόγω του ότι η VLA-4 εμπλέκεται στη φυσιολογική μετακίνηση των λευκών αιμοσφαιρίων, πιστεύεται ότι καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν την VLA-4, μπορούν να χρησιμοποιήσουν αυτόν τον υποδοχέα για αιματογενή διασπορά. Πεπτίδια που φέρουν την αλληλουχία RGD ή και άλλοι παράγοντες που είναι γνωστό ότι αναστέλλουν την προσκόλληση μέσω ιντεγκρινών, είναι δυνατόν να εμποδίσουν την αιματογενή διασπορά. Αυτό δείχτηκε με την χορήγηση πεπτιδίων που περιείχαν την αλληλουχία RGD και πρόλαβαν τις πνευμονικές μεταστάσεις σε επίμυες με μελάνωμα (78,79,80,81). Έτσι, φαίνεται ότι οι ιντεγκρίνες παίζουν σημαντικό ρόλο σε κάποιο σημείο της μεταστατικής διαδικασίας. Παρόλα αυτά, κλινικές στατιστικές συνήθως αποτυγχάνουν να αναδείξουν κάποια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βαθμού έκφρασης των ιντεγκρινών και της συχνότητας των μεταστάσεων ή της πρόγνωσης σε ασθενείς με καρκίνο, ανεξαρτήτως του μοριακού είδους της ιντεγκρίνης. Η σύνδεση των ιντεγκρινών με τον προσδέτη τους μπορεί να οδηγήσει ακόμα και σε αλλαγές στην γονιδιακή έκφραση και τελικά να επηρεάσει έτσι την κυτταρική ανάπτυξη και διαφοροποίηση (82). Συνεπώς, η λειτουργία των ιντεγκρινών δεν περιορίζεται στην κυτταρική προσκόλληση, αλλά αυτές αποτελούν πραγματικούς υποδοχείς που συμμετέχουν στην μεταβίβαση του σήματος (signal transduction) σε σχέση με την γονιδιακή έκφραση και την κυτταρική ανάπτυξη (59).





Εικόνα 4. Βασική δομή ιντεγκρίνης.

Υποδοχείς λαμινίνης	β1-α1, α2, α3, α6, α7 β3-αν β4-α6
Υποδοχείς ινονεκτίνης	β1-α3, α4, α5 β3-αν, allb β6-αν β7-α4
Υποδοχείς κολλαγόνου	β1-α1, α2, α3, αν
Υποδοχείς βιτρονεκτίνης	β1-αν, β3-αν, allb β5-αν
Μη προσδιορισμένα	β1-α8, α9 β8-αν

Πίνακας 11. Λειτουργική ταξινόμηση των ιντεγκρινών με βάση την συνδυαστική τους εξειδίκευση. Σύνδεση ιντεγκρινών με στοιχεία της εξωκυτταρικής θεμέλιας ουσίας



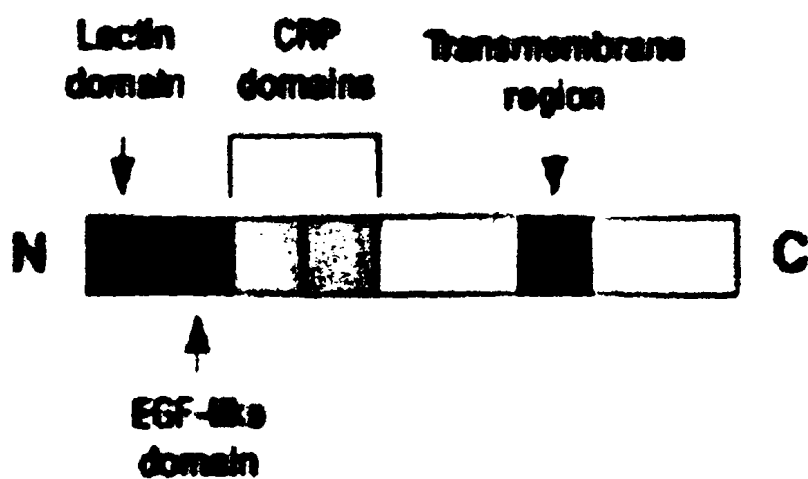
II.4. ΣΕΛΕΚΤΙΝΕΣ

Οι σελεκτίνες (selectins) αποτελούν οικογένεια διαμεμβρανικών μορίων προσκόλλησης που αναγνωρίζουν υδατάνθρακες και τα οποία εκφράζονται στην επιφάνεια των λευκών αιμοσφαιρίων, των αιμοπεταλίων και των ενεργοποιημένων ενδοθηλιακών κυττάρων των αιμοφόρων και λεμφικών αγγείων. Όλα αυτά τα αγγειακά μόρια προσκόλλησης περιέχουν ένα αμινοτελικό εξοκυττάριο τμήμα με δομική ομολογία με τις ασβεστιοεξαρτώμενες λεκτίνες (lectins). Η N-τελική λεκτίνη αποτελεί το τμήμα που αναγνωρίζει υδατάνθρακες (carbohydrate recognition domain - CRD), όπως το αντιγόνο Lewis A και Lewis X. Ακολουθείται από τμήμα ομόλογο του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (epidermal growth factor - EGF) και από δύο ως εννέα επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων, παρόμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Κάθε ένας από αυτούς τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς καταφύεται στην κυτταρική μεμβράνη μέσω ενός υδρόφοβου διαμεμβρανικού τμήματος και εισέρχεται στο κυτταρόπλασμα με ένα μικρό ενδοκυττάριο τμήμα. Έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα τρία μέλη της οικογένειας των σελεκτινών. Η L-σελεκτίνη (L-selectin) είναι το μικρότερο από τα μόρια των σελεκτινών, με 2 επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων και ανευρίσκεται στα περισσότερα λευκά αιμοσφαίρια (εικόνα 5). Η P-σελεκτίνη (P-selectin) είναι το μεγαλύτερο από τα μόρια των σελεκτινών, περιέχοντας το μέγιστο των εννέα επαναλαμβανόμενων αλληλουχιών αμινοξέων και εκφράζεται στα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια και ενδοθηλιακά κύτταρα (εικόνα 6). Η E-σελεκτίνη (E-selectin ή ELAM-1 / endothelial leukocyte adhesion molecule 1) εκφράζεται στο ενεργοποιημένο ενδοθήλιο μετά από χημικό ή μέσω κυτταροκινών ερέθισμα για φλεγμονή (από τα ενδοκυττάρια κυστίδια που βρίσκεται μεταβαίνει στην μεμβράνη του κυττάρου) (εικόνα 7). Και οι τρεις τύποι σελεκτινών δρουν συνεργικά και βοηθούν στην διαπίδυση και στη μετανάστευση καθώς και στις αλληλεπιδράσεις των λευκών αιμοσφαιρίων τόσο μεταξύ τους όσο και με το ενδοθήλιο (με ετεροτυπικό τρόπο), ως μέρος του ευρύτερου μηχανισμού που οδηγεί τα κύτταρα, μέσω των κενών μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων, στον υπενδοθηλιακό χώρο από όπου μέσω της βαθμίδωσης συγκέντρωσης των κυτταροκινών φτάνουν

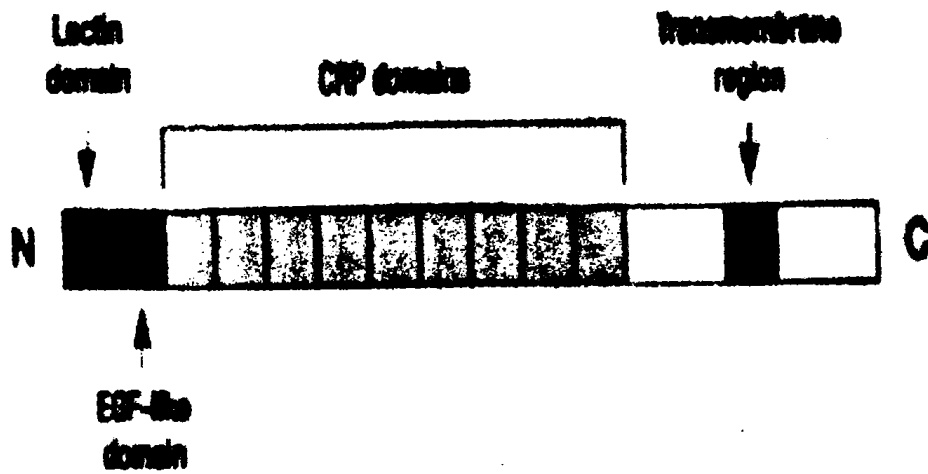


τελικά στο σημείο της φλεγμονής ⁽⁸³⁾. Ο ρόλος των μορίων αυτών προσκόλλησης όπως είναι φυσιολογικό λόγω της λειτουργίας τους, έχει μελετηθεί εκτενέστερα στην διαδικασία της φλεγμονής και λιγότερο στον καρκίνο. Μελέτες σε καρκινικά κύτταρα παχέος εντέρου που φέρουν το αντιγόνο Lewis έχουν δείξει ότι αντισώματα έναντι της Ε-σελεκτίνης ανέστειλαν ισχυρά την προσκόλληση καρκινικών κυττάρων, ενώ άλλα αντισώματα δεν παρουσίαζαν καμία δράση ^(84,85). Μελέτες που ανέδειξαν παρόμοια αποτελέσματα έγιναν και σε όγκους του στομάχου, του ήπατος, αλλά και του παγκρέατος. Το εύρημα αυτό υποδεικνύει τη σημαντική συμμετοχή της Ε-σελεκτίνης σε αυτή την κυτταρική προσκόλληση μεταξύ καρκινικών και ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αλληλεπίδραση των περισσότερων επιθηλιακών καρκινικών κυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα έχειδειχθεί ότι είναι εξαρτώμενη από την Ε-σελεκτίνη ^(86,87). Έχει παρατηρηθεί ότι η αλληλεπίδραση αυτή μεταξύ των καρκινικών και των ενδοθηλιακών κυττάρων και κατά συνέπεια και η αιματογενής διασπορά, όχι μόνο εξαρτάται από την έκφραση της Ε-σελεκτίνης, αλλά και από την έκφραση προσδετών του μορίου αυτού προσκόλλησης, όπως είναι το αντιγόνο Lewis A. Αποτελέσματα μελετών σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, έχουν δείξει ότι από τους ασθενείς αυτούς, αυτοί που εκφράζουν σε μεγάλο βαθμό το αντιγόνο Lewis A, έχουν σημαντικά χειρότερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν εκφράζουν ή εκφράζουν ελάχιστα το παραπάνω αντιγόνο ⁽⁸⁸⁾. Έτσι όχι μόνο η έκφραση των σελεκτινών, αλλά και η έκφραση προσδετών αυτών σε καρκινικούς ιστούς, είναι πολύτιμη για τον προσδιορισμό του κινδύνου της μετάστασης αλλά ακόμη ίσως και της συνολικής πρόγνωσης των ασθενών με καρκίνο.

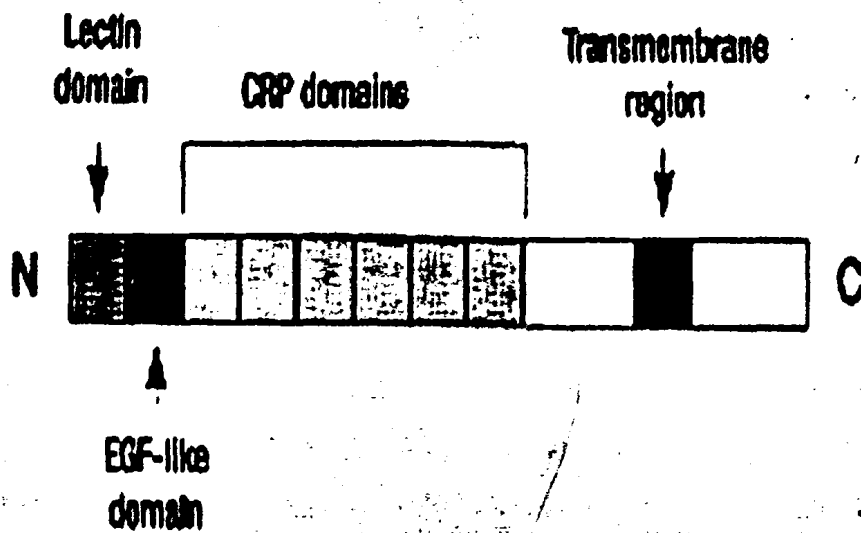




Εικόνα 5. Βασική δομή L-σελεκτίνης



Εικόνα 6. Βασική δομή Ρ-σελεκτίνης

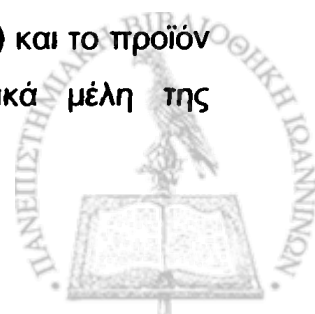


Εικόνα 7. Βασική δομή E-σελεκτίνης



II.5. ΓΟΝΙΔΙΑΚΗ ΥΠΕΡΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑ ΑΝΟΣΟΣΦΑΙΡΙΝΩΝ (Immunoglobulin gene superfamily-IgSF)

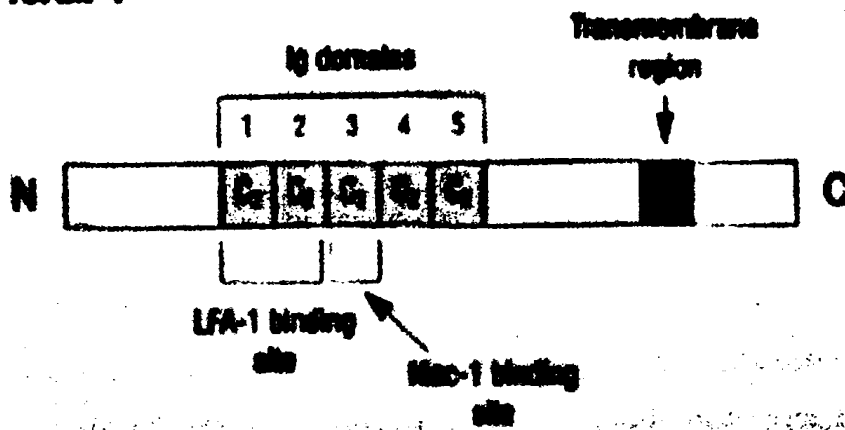
Τα ανοσοσφαιρινικά κυτταρικά μόρια προσκόλλησης (immunoglobulin cell adhesion molecules ή IgCAMs) αποτελούν μεγάλη, με εκτενή ιστική παρουσία, οικογένεια πρωτεϊνών κυτταρικής επιφανείας, που ως κοινό στοιχείο έχουν την βασική αρχιτεκτονική των ανοσοσφαιρινών. Η δομή του εξωκυτταρικού τμήματός τους αποτελείται από μια ή περισσότερες αναδιπλώσεις των 60 έως 110 αμινοξέων που την συγκροτούν ⁽⁸⁹⁾. Οι αναδιπλώσεις αυτές σχηματίζουν τόπους προσκολλησεως για άλλες παρόμοιες αναδιπλώσεις ενός άλλου ανοσοσφαιρινικού ή μη μορίου προσκόλλησης. Οι προσκόλληση μέσω IgCAMs μπορεί να είναι επομένως είτε ομοτυπική είτε ετεροτυπική, εξαρτώμενη από τον τύπο του ανοσοσφαιρινικού μορίου, με τις νευρωνικές ειδικές προσκολλήσεις να είναι τυπικά ομοτυπικές και τις συστηματικές προσκολλήσεις ετεροτυπικές. Οι προσκολλήσεις αυτές, σε αντίθεση με αυτές των καντερινών και των σελεκτινών δεν εξαρτώνται από τα ιόντα ασβεστίου. Έχουν αναγνωριστεί πάνω από εκατό μέλη της υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών, τα οποία διαμεσολαβούν σε ποικιλία κύτταρο-κυτταρικών αλληλεπιδράσεων. Στην υπεροικογένεια αυτή των ανοσοσφαιρινών ανήκουν μόρια όπως τα ICAMs (1 έως 4), VCAM-1, MadCAM, PECAM, τα οποία κυρίως εκφράζονται στα λευκά αιμοσφαίρια και στο ενδοθήλιο (εικόνες 8,9,10,11,12). Αυτά τα μόρια κυτταρικής προσκόλλησης είναι κυρίως προσδέτες ιντεγκρινών των λευκοκυττάρων. Το NCAM, με τις πάνω από είκοσι μορφές του που έχουν αναγνωριστεί, εκφράζεται σε ποικιλία κυττάρων, αλλά ο κύριος ρόλος της είναι στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος ^(90,91). Το μόριό του σχηματίζεται από επαναλαμβανόμενα τμήματα ινονεκτίνης III, επιπλέον των τμημάτων που προσομοιάζουν των ανοσοσφαιρινών. Συνδέονται κυρίως ομοτυπικά, αλλά παρόλα αυτά μερικές φορές συνδέονται και με τις ιντεγκρίνες. Άλλα μέλη της γονιδιακής υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών αποτελούν τα αντιγόνα μείζονος ιστοσυμβατότητας (MHC antigens), το καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο (CEA), ο υποδοχέας του εκ των αιμοπεταλίων ορμώμενου παράγοντα αύξησης (PDGF receptor) και το προϊόν του γονιδίου DCC (deleted in colon cancer) ⁽⁹²⁾. Μερικά μέλη της



υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών έχουν ενοχοποιηθεί στην καρκινική διαδικασία. Το πιο σημαντικό μόριο που εκφράζεται σε καρκίνους της γαστρεντερικής οδού φαίνεται να είναι το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης 1 (ICAM-1). Το ICAM-1 είναι ένα γλυκοπρωτεϊνικό μόριο προσκόλλησης που εκφράζεται στα ενδοθηλιακά κύτταρα και σε μερικά λευκοκύτταρα. Η επιφανειακή έκφραση του ICAM-1 μπορεί να διεγερθεί και σε πολλούς άλλους κυτταρικούς τύπους μέσω της δράσης των κυτταροκινών που παράγονται κατά τη φλεγμονώδη διαδικασία. Τα κύτταρα που εκφράζουν το ICAM-1 βοηθούν στην προσκόλληση των λευκοκυττάρων μέσω ειδικών αλληλεπιδράσεων με την β2 υποοικογένεια των ιντεγκρινών. Ο δυνητικός ρόλος του ICAM-1 στις αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και καρκινικών κυττάρων σε όγκους της γαστρεντερικής οδού δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί. Σε ένα πειραματικό μοντέλο καρκίνου παχέος εντέρου, έχει φανεί ότι οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ λευκοκυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων από τα αγγεία του όγκου είναι μειωμένες. Παρόλα αυτά, η μεταβολή αυτή δεν φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα μιας χαμηλής έκφρασης του ICAM-1, αλλά το αποτέλεσμα μίας λειτουργικής διαταραχής των μικρών αγγείων του όγκου ⁽⁹³⁾. Η έκφραση του ICAM-1 έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο μετάστασης σε μερικά νεοπλασματικά κύτταρα ^(94,95). Παρά ταύτα, η ταυτότητα του ενδοθηλιακού προσδέτη για το ICAM-1 δεν είναι ακόμα σαφής. Ένας κυκλοφορών τύπος του μορίου ICAM-1 έχει ανευρεθεί σε υψηλά επίπεδα σε ασθενείς με καρκίνο ⁽⁹⁶⁾. Μένει ακόμα να αποσαφηνιστεί εάν αυτά τα υψηλά επίπεδα αντικατοπτρίζουν ένα μεγαλύτερο καρκινικό φορτίο ή εάν αντικατοπτρίζουν την εξέλιξη της κακοήθειας.

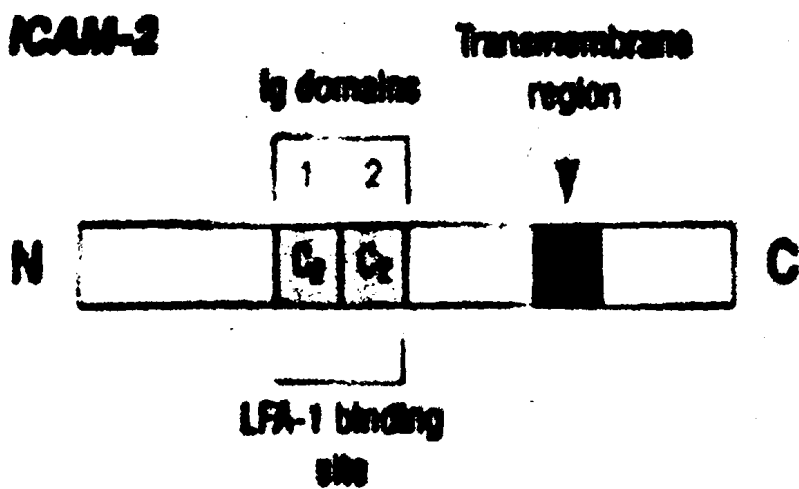


ICAM-1



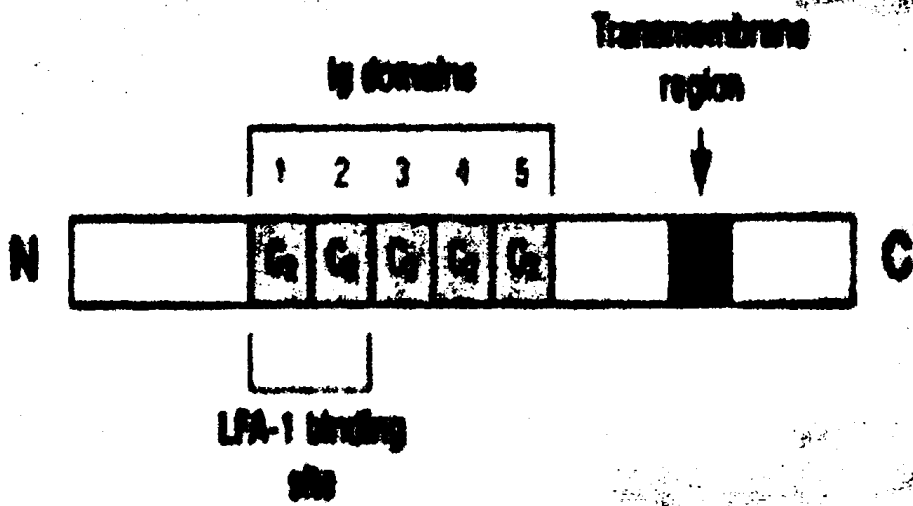
Εικόνα 8. Βασική δομή ICAM-1.





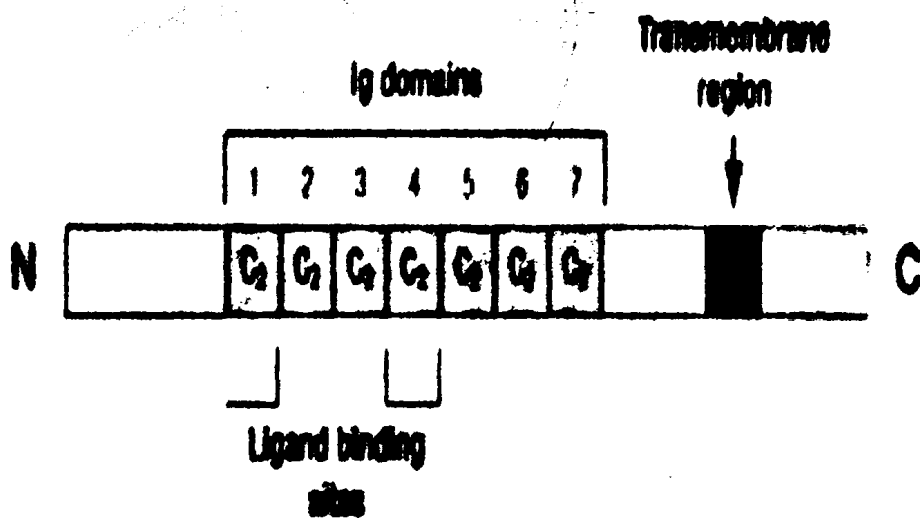
Εικόνα 9. Βασική δομή ICAM-2.



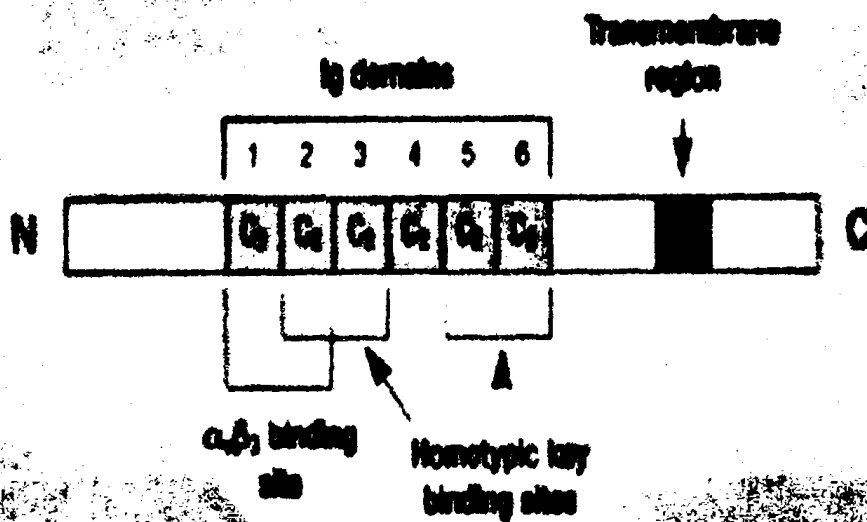


Εικόνα 10. Βασική δομή ICAM-3.





Εικόνα 11. Βασική δομή VCAM-1.



Εικόνα 12. Βασική δομή PECAM.

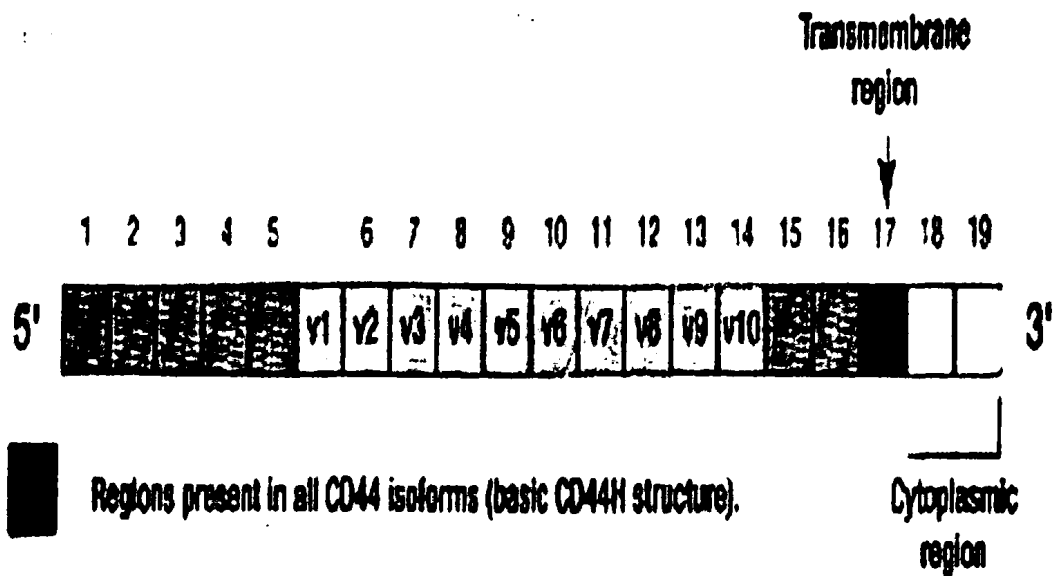
II.6. CD44

Το CD44 ανήκει σε μια ομάδα γλυκοπρωτεϊνών της κυτταρικής μζμβράνης, η οποία έχει μελετηθεί εκτενώς από πολλούς ερευνητές σε μια ποικιλία συστημάτων (εικόνα 13). Κατατάσσεται στα μόρια προσκόλλησης και παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στις κύτταρο-κύτταρο αλληλεπιδράσεις, όσο και στις κύτταρο-θεμέλια ουσία αλληλεπιδράσεις ⁽⁹⁷⁾. Βασικό ρόλο έχει φανεί ότι παίζει στην εμβρυϊκή ανάπτυξη, στην μετανάστευση των κυττάρων, στην ενεργοποίηση και τον αποικισμό των λεμφοκυττάρων, στην αγγειογένεση, καθώς και στην παρουσίαση χημικών παραγόντων και ορμονών. Το μόριο CD44 έχει βρεθεί ότι εκφράζεται ευρέως σε ποικίλους τύπους κυττάρων, με ιδιαίτερη έμφαση στα λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, ινοβλάστες, κερατινοκύτταρα και επιθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, έχει ανιχνευθεί σε ορισμένους τύπους κυττάρων όπως τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα ενδοθηλιακά κύτταρα, στα οποία συνήθως απουσιάζει. Περιορισμένος αριθμός κυττάρων όπως τα ηπατοκύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα των νεφρικών σωληναρίων, οι καρδιακές μυϊκές ίνες καθώς επίσης και μερικά κύτταρα του δέρματος και του όρχεως, στερούνται έκφρασης του μορίου CD44. Στον άνθρωπο το γονίδιο του μορίου CD44 εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 11p13 και αποτελείται από 21 τουλάχιστον εξώνια ⁽⁹⁸⁾. Έχουν περιγραφεί 10 τουλάχιστον ισότυποι του μορίου CD44 (μοριακού βάρους: 110-230 kDa), οι οποίοι εμπλέκονται κυρίως στην μεταστατική εξέλιξη ενός νεοπλασματος ⁽⁹⁹⁾. Ο πλέον συχνός τύπος του CD44 ο οποίος αναφέρεται σαν "σταθερός" ή "αιμοποιητικός τύπος" (CD44s ή CD44H αντίστοιχα), έχει μοριακό βάρος 80-90 kDa και ανευρίσκεται κυρίως σε λεμφοκύτταρα, σε ινοβλάστες και σε όγκους μεσεγχυματογενούς και νευροεκτοδερμικής προέλευσης. Το CD44 αρχικά περιγράφηκε σαν ένας υποδοχέας του αποικισμού των λεμφοκυττάρων με την μεσολάβηση στην απόσπαση των κυκλοφορούντων λεμφοκυττάρων και την είσοδό τους στον λεμφικό ιστό. Το μόριο αυτό προσέλκυσε το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών όταν ανακάλυψαν ότι η παρουσία ορισμένων ισότυπων του παρείχε μεταστατική δυνατότητα σε μη μεταστατικά κύτταρα σε πειραματικές εργασίες, από κυτταρικές σειρές όγκου παγκρέατος ⁽¹⁰⁰⁾. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των επιτόπιων αυτών μπλοκάρουν την



μετάσταση νεοπλασματικών κυττάρων ⁽¹⁰¹⁾. Το CD44 έχει ανιχνευθεί και στον ορό και τα επίπεδά του αντανακλούν την ενεργότητα της νόσου. Η πηγή προέλευσης του CD44 δεν είναι γνωστή, αλλά έχει βρεθεί ότι τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και όχι τα λεμφοκύτταρα, όταν διεγερθούν σε καλλιέργειες αποβάλλουν το μόριο CD44. Επιπλέον, διαλυτό CD44 έχει ανιχνευθεί και σε καλλιέργειες καρκινικών κυττάρων, χωρίς όμως να είναι γνωστή η βιολογική σημασία του ανιχνεύσιμου CD44 στον ορό. Αυξημένα επίπεδα CD44 στον ορό, έχουν βρεθεί σε διάφορα νοσήματα (π.χ. καρκίνος ουροδόχου κύστης, ρευματοειδή αρθρίτιδα), μεταξύ των οποίων οι προχωρημένοι καρκίνοι του στομάχου και του παχέος εντέρου ^(102,103,104). Προς το παρόν, παραμένει άγνωστο, εάν οι διαταραχές της έκφρασης του γονιδίου του CD44 μπορεί να εμπλέκονται στην παθογένεια του καρκίνου ή είναι το αποτέλεσμα της πολυσταδιακής διαδικασίας της καρκινογένεσης. Σε ορισμένους τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος κεφαλής και τραχήλου, έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα έκφρασης του γονιδίου του CD44, ενώ σε άλλα νεοπλάσματα, όπως αυτά του στομάχου και του παχέος εντέρου, οι περισσότερες δημοσιεύσεις αναφέρουν αυξημένα επίπεδα CD44 ^(105,106,107,108,109). Επιπρόσθετα, διαταραχές της έκφρασης του CD44 φαίνεται να επηρεάζουν τη βιολογική συμπεριφορά του νεοπλάσματος. Ειδικότερα, στον καρκίνο του στομάχου η έκφραση του CD44 σχετίζεται με την διαφοροποίηση και την μετάσταση ^(106,110). Επιπλέον, έχει παρατηρηθεί περισσότερη έκφραση του CD44v6 στο διάχυτο τύπο σε σύγκριση με τον εντερικό τύπο, προσδίδοντάς του μεγαλύτερη μεταστατική ικανότητα, υποστηρίζοντας τη διαφορετική βιολογική τους συμπεριφορά. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου, υπερέκφραση του CD44 σχετίζεται με δυσμενή πρόγνωση και μεταστατική συμπεριφορά ^(107,108). Στο ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα αυξημένη έκφραση του CD44, σχετίζεται με επιθετική συμπεριφορά του όγκου. Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι ο πιθανός ρόλος του CD44 στην διάγνωση και την πρόγνωση του καρκίνου θα χρειαστεί να επανεκτιμηθεί σε μεγαλύτερες μελέτες, στις οποίες η έκκριση των ισοτύπων του CD44 θα προσδιορίζεται με πιο ακριβείς μεθόδους όπως για παράδειγμα η αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και με την χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων των ισοτύπων του CD44.





Εικόνα 13. Βασική δομή CD44.

III. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



III.1. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Προκειμένου να διερευνηθεί ο ρόλος διαφόρων μορίων προσκόλλησης καθώς και μερικών άλλων σχετιζόμενων με αυτά πρωτεϊνών, σε περιπτώσεις καρκίνων της πεπτικής οδού, επελέγησαν τρεις συχνοί τύποι καρκίνων σε όργανα της πεπτικής οδού. Επελέγησαν σύμφωνα με το ερευνητικό πρωτόκολλο, ο καρκίνος του στομάχου που αποτελεί την κατηγορία I ασθενών, οι πρωτοπαθείς όγκοι του ήπατος (ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και χολαγγειοκαρκινώματα), που αποτελούν την κατηγορία II ασθενών και ο καρκίνος του παχέος εντέρου που αποτελεί την κατηγορία III ασθενών. Συγκεκριμένα, το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 54 ασθενείς με καρκίνο του στομάχου, 56 ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος και 78 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου. Το υλικό αυτό προέρχονταν από ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στη Χειρουργική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, την Χειρουργική Κλινική του Peterborough and Stamford Hospitals του Cambridgeshire της Αγγλίας, ενώ ένα μέρος του υλικού αυτού (πρωτοπαθείς όγκοι ήπατος) ήταν αρχειακό υλικό από το Εργαστήριο Παθολογικής Ανατομικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και από το Division of Adhesion Molecules, Department of Histopathology του Νοσοκομείου Hammersmith, της Ιατρικής Σχολής του Λονδίνου (London Imperial College School of Medicine - ICSM). Από όλους τους ασθενείς που εισάγονταν στην αντίστοιχη κλινική του Νοσοκομείου και πριν την χειρουργική ή/και άλλη θεραπευτική αντιμετώπισή τους, λαμβάνονταν όλα τα απαραίτητα δεδομένα από τον ιατρικό φάκελο του ασθενούς και συλλέγονταν δείγματα ορού αίματος για προσδιορισμό σταθμών των υπό διερεύνηση μορίων προσκόλλησης στο πλάσμα. Τα δείγματα των ορών, μετά την φυγοκέντρηση του αίματος στις 1000 rpm για 10 min, διατηρούνταν σε κατάψυξη στους -80 °C, μέχρι την εκτέλεση της ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay), με την οποία γινόταν ο ποσοτικός προσδιορισμός των σταθμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Μετά την χειρουργική εξαίρεση των όγκων του στομάχου και του παχέος εντέρου, λαμβάνονταν μέρος του εξαιρεθέντος υλικού για ανοσοϊστοχημική μελέτη. Ειδικότερα στην κατηγορία των όγκων του παχέος



εντέρου γίνονταν επιπλέον και ανοσοϊστοχημική έρευνα για την έκφραση των ιδίων αυτών μορίων προσκόλλησης και στους εξαιρεθέντες επιχώριους λεμφαδένες. Αναζητήθηκε ανοσοϊστοχημικά η έκφραση των μορίων E-καντερίνη και της προσφάτως ταυτοποιηθείσης από μέλη της παρούσης ερευνητικής ομάδος μορίου *dysadherin* και για τις τρεις κατηγορίες ασθενών. Όμως, στην κατηγορία των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων, έγινε επιπλέον και αναζήτηση της έκφρασης των κυτταροπλασματικών πρωτεϊνικών μορίων α-, β- και γ-κατενίνη, επειδή στο συγκεκριμένο αυτό πεδίο δεν υπήρχαν στη βιβλιογραφία αρκετές μελέτες με συνολική σφαιρική θεώρηση και αναζήτηση για την E-καντερίνη και τις τρεις κατενίνες ταυτόχρονα. Για την *dysadherin* ειδικότερα, δεν υπήρχε καμία μελέτη. Σε ό,τι αφορά τους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος, λόγω του μικρού αριθμού των νοσηλευόμενων ασθενών, χρησιμοποιήθηκε αρχαικό παθολογοανατομικό υλικό από τα προαναφερθέντα Εργαστήρια, ούτως ώστε η στατιστική επεξεργασία να γίνει σε αρκετά σημαντικό αριθμό περιπτώσεων, επιτρέποντας έτσι την εξαγωγή συμπερασμάτων. Το σύνολο του παθολογοανατομικού υλικού επεξεργάστηκε ανοσοϊστοχημικά με την μέθοδο αβιδίνης-βιοτίνης υπεροξειδάσης και με τη χρήση ειδικών μονοκλωνικών αντισωμάτων έναντι συγκεκριμένων αντιγόνων-μορίων προσκόλλησης καθώς και των σχετιζόμενων με αυτά κατενινών, που συνδέουν την E-καντερίνη με τον κυτταροσκελετό. Δηλαδή για τις περιπτώσεις των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος, δεν έγινε μελέτη σε ότι αφορά κυκλοφορούντα στο πλάσμα διαλυτά μόρια προσκόλλησης, αλλά μόνο ανοσοϊστοχημική διερεύνηση. Για όλο το αρχαικό υλικό υπήρχαν τα απαιτούμενα κλινικοπαθολογικά δεδομένα (λεπτομερής περιγραφή γίνεται παρακάτω ξεχωριστά σε κάθε κατηγορία καρκινοπαθών ασθενών). Στο τηρούμενο ερευνητικό πρωτόκολλο καταγράφονταν όλα τα στοιχεία του ιατρικού φακέλου του ασθενούς (ιστορικό, παρούσα νόσος, όλες οι αιματολογικές, βιοχημικές, μικροβιολογικές, απεικονιστικές και ιστολογικές εξετάσεις, καθώς και η θεραπευτική αγωγή, χειρουργική ή μη που ακολουθήθηκε). Η σταδιοποίηση της νόσου γίνονταν με ακτινολογικό-απεικονιστικό και παθολογοανατομικό ιστολογικό έλεγχο. Όλα τα δείγματα των ορών συλλέγονταν πριν την οποιαδήποτε ακολουθούσα θεραπευτική αντιμετώπιση. Ασθενείς με ίδιες διαγνώσεις, που όμως είχαν προηγουμένως



υποστεί κάποιας φύσεως θεραπευτική αντιμετώπιση, αποκλείονταν από την μελέτη. Οροί από εικοσιπέντε (25) υγιή άτομα με παρόμοια χαρακτηριστικά (matched control) χρησίμευσαν σαν ομάδα ελέγχου για την συγκριτική στατιστική αξιολόγηση των ανευρεθησομένων σταθμών διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Τα άτομα της ομάδας ελέγχου είχαν μέση ηλικία τα 60 έτη και το ηλικιακό τους εύρος κυμαίνονταν από 29 μέχρι 80 έτη. Η ομάδα αυτή ελέγχου χρησιμοποιήθηκε για την σύγκριση των τιμών τόσο στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο του στομάχου (μ.ο. ηλικίας 61 έτη), όσο και στην περίπτωση των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (μ.ο. ηλικίας 64 έτη). Δηλαδή, λήφθηκε μέριμνα οι δυο ομάδες των ασθενών και η ομάδα ελέγχου, να είναι ηλικιακά συμβατές και συγκρίσιμες. Τα μόρια προσκόλλησης που αναζητήθηκαν στον ορό ήταν η E-καντερίνη, το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης ICAM-1, το μόριο προσκόλλησης των αγγειακών κυττάρων VCAM-1 και η E-σελεκτίνη. Ο προσδιορισμός των μορίων προσκόλλησης στον ορό έγινε με τη μέθοδο ELISA (ενζυμοσυνδετική ανοσολογική δοκιμασία) με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο (R&D Systems) με ειδικά μονοκλωνικά αντισώματα έναντι των αναζητούμενων μορίων προσκόλλησης. Αυτό έγινε στις δυο ομάδες ασθενών (ασθενείς με καρκίνο στομάχου και ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου, δηλαδή στις κατηγορίες I και III) και στην ομάδα ελέγχου των υγιών εθελοντών.

Για την ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιήθηκε το EnVision System (DAKO, Denmark) και τα μονοκλωνικά αντισώματα CM170B (Biocare Medical, Philadelphia USA), έναντι της E-καντερίνης, έναντι της α-, β-, και γ-κατενίνης (Menarini, Hellas), που κυκλοφορούν στο εμπόριο, καθώς επίσης και το NCC-M53 αντίσωμα έναντι της dysadherin. Το αντίσωμα έναντι της dysadherin δεν κυκλοφορεί ακόμη στο εμπόριο και διατέθηκε δωρεάν με ευγενική προσφορά από το National Cancer Institute, Tokyo, Ιαπωνία, από τον Καθηγητή S. Hirohashi. Ο Καθηγητής S. Hirohashi ο οποίος και ταυτοποίησε πρώτος την dysadherin, συμμετέχει στην ερευνητική ομάδα και με άλλες ερευνητικές δραστηριότητες και με άλλα όργανα εκτός του πεπτικού συστήματος. Με τον συνεργάτη του Y. Nakanishi, έχει δημοσιεύσει ήδη από την ομάδα μας εργασία στο έγκριτο επιστημονικό περιοδικό Virchows Archives, που είναι μέρος της παρούσης διατριβής.



Ακολουθεί η περιγραφή της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας που εφαρμόστηκε για τον προσδιορισμό των διαλυτών μορίων προσκόλλησης, καθώς και η περιγραφή της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου που εφαρμόστηκε για την αναζήτηση μορίων προσκόλλησης στους χειρουργικά εξαιρεθέντες όγκους. Μετά την περιγραφή των μεθόδων αυτών, γίνεται στο κείμενο αναφορά σε κάθε ομάδα καρκινοπαθών ξεχωριστά.



Περιγραφή της Ενζυμοσυνδετικής Ανοσολογικής Δοκιμασίας (ELISA) για τον προσδιορισμό των επιπέδων ορού των υπό έλεγχο διαλυτών μορίων προσκόλλησης

Ελήφθησαν από τους ασθενείς δείγματα φλεβικού αίματος από την μεσοβασιλική φλέβα του άνω άκρου, τα οποία φυγοκεντρήθηκαν αμέσως για 10 λεπτά στις 1000 rpm. Με τον τρόπο αυτό κατέστη δυνατός ο διαχωρισμός του ορού ο οποίος διατηρήθηκε στους $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$. Πριν από την ανάλυση τα δείγματα ομογενοποιήθηκαν με απαλές κινήσεις. Τα επίπεδα των υπό μελέτη μορίων προσκόλλησης μετρήθηκαν με την μέθοδο ELISA (με τα kit που κυκλοφορούν στο εμπόριο από την R&D Systems). Αρχικά μεταφέρθηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού σε θερμοκρασία δωματίου πριν από οποιαδήποτε χρήση τους. Στη συνέχεια ετοιμάστηκαν όλα τα αντιδραστήρια και τα δείγματα ορού και οι ομάδες ελέγχου για το υπό έλεγχο μόριο προσκόλλησης. Σε κάθε θήκη φυγοκέντρησης τοποθετήθηκαν 100μl από την ουσία στανταρίσματος, το μόριο προσκόλλησης ελέγχου και το διάλυμα από τον ορό του δείγματος υπό εξέταση. Προηγουμένως είχε εξασφαλιστεί η απρόσκοπτη πρόσθεση του δείγματος μέσα σε δεκαπέντε λεπτά. Κλείστηκε το κάλυμμα και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα. Ακολούθως προστέθηκαν σε κάθε θήκη 100μl συνδεδεμένου μορίου προσκόλλησης με αρκετή δύναμη ώστε να επιτευχθεί ανάμειξη. Κλείστηκε εκ νέου το κάλυμμα και επαναλήφθηκε η επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Μετά έγινε αναρρόφηση του καθαρού υγρού πάνω από το ίζημα και πλύση. Η διαδικασία αυτή επαναλήφθηκε ακόμα πέντε φορές μέχρι δηλαδή να γίνουν έξι πλύσεις. Η πλύση της κάθε θήκης γινόταν με Wash Buffer (400μl) με πολυκάναλες πιπέτες. Η πλήρης απομάκρυνση του υγρού μετά από κάθε πλύση είναι ουσιώδης για καλά αποτελέσματα. Μετά την τελευταία πλύση, αφού απομακρύνθηκαν και τα τελευταία υπολείμματα του καθαριστικού υγρού, αντιστράφηκε η φυγόκεντρος και τινάχτηκε πάνω σε καθαρό χαρτί. Προστέθηκαν στη συνέχεια σε κάθε θήκη 100μl υποστρώματος και έγινε επώαση σε θερμοκρασία δωματίου για τριάντα λεπτά. Προστέθηκαν άλλα 100 μl Stop Solution (11 ml διαλύματος οξέος) κατά τον ίδιο τρόπο που προστέθηκε και το υπόστρωμα.



Η μέθοδος αυτή προσδιορισμού των αντιγόνων βασίζεται στην ταυτόχρονη αντίδραση των διαλυτών μορίων προσκόλλησης του ορού του δείγματος με δυο αντιανθρώπινα αντισώματα μορίων προσκόλλησης. Το ένα από τα αντισώματα αυτά ενώνεται με το ένζυμο υπεροξειδάση του αλόγου (horseradish peroxidase). Η ένωση αυτή προκαλεί την εμφάνιση χρώσης, η πυκνότητα της οποίας είναι ανάλογη με τα επίπεδα των διαλυτών μορίων προσκόλλησης. Για τον ανοσοπροσδιορισμό της διαλυτής E-καντερίνης χρησιμοποιήθηκαν τα μονοκλωνικά αντισώματα HECD-1 και SHE13-6. Η συγγενειά τους για την διαλυτή E-καντερίνη έχει αποδειχθεί με ανάλυση Western blot. Η οπτική πυκνότητα αυτών υπολογίστηκε αμέσως στη συνέχεια με την μέθοδο ELISA (MR 5000, Dynatech, West Sussex) χρησιμοποιώντας διπλή διόρθωση του μήκους κύματος ($\lambda=450$ nm , $\lambda= 630$ nm για διόρθωση). Τα ειδικά αντισώματα για κάθε μόριο προσκόλλησης που χρησιμοποιήθηκαν ήταν της εταιρίας R&D Systems και διατηρούνταν σε θερμοκρασία 2°C - 8°C σε συνηθισμένο ψυγείο. Στο εύρος αυτό των θερμοκρασιών τα αντιδραστήρια διατηρούνται παραπάνω από ένα μήνα όταν χρησιμοποιούνται. Η χρήση τους κατά την εξέταση γίνονταν φυσικά σε θερμοκρασίες δωματίου. Όλα τα δείγματα ορού απαιτούσαν διάλυση σε τουλάχιστον εικοσαπλάσια έως εκατονταπλάσια αραιώση στο sample diluent ανάλογα με το υπό αναζήτηση μόριο προσκόλλησης σύμφωνα με τις οδηγίες της R&D Systems.

Κατά την συλλογή του υλικού των δειγμάτων ορού χρησιμοποιήθηκαν διάφοροι καταψύκτες, με θερμοκρασίες περίπου στους -80°C και πάντως πάντοτε σε θερμοκρασίες μικρότερες των -25°C ούτως ώστε να διατηρείται μη καταστρεφόμενο το αντιγόνο-μόριο προσκόλλησης. Όταν χρειαζόταν να γίνει μεταφορά από καταψύκτη σε καταψύκτη, αυτή γίνονταν όσο το δυνατόν συντομότερα με μεταφερόμενο ψυγείο και τη βοήθεια ειδικών παγοκυψελών.

Στον πίνακα 12 παρουσιάζεται σχηματικά η διαδικασία εκτέλεσης της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας. Στον πίνακα 13 καταγράφονται τα χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια και μερικές οδηγίες που πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν. Στον πίνακα 14 εμφανίζονται άλλα υλικά που απαιτούνται για την εκτέλεση της μεθόδου.



1. Προετοιμασία αντιδραστηρίων, δειγμάτων και «X» control

⇒

2. Προσθήκη 100μl Standard, «X» Control σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου

⇒

3. Προσθήκη 100μl «X» Conjugate (Συνεζευγμένο-Συζυγές) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Επώαση για 1 ώρα σε θερμοκρασία δωματίου

⇒

4. Αναρρόφηση και πλύση 6 φορές

⇒

5. Προσθήκη 100μl Substrate (Υποστρώματος) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Επώαση για 30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου

⇒

6. Προσθήκη 100μl Stop Solution (Διάλυμα Διακοπής) σε κάθε κυψέλη-φρέαρ.

Ανάγνωση στα 450 nm μέσα σε 30 λεπτά

Πίνακας 12. Σχηματική διαδικασία εκτέλεσης της ενζυμοσυνδεδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας (ELISA – R&D Systems). Όπου «X», είναι το αντίστοιχο μόριο προσκόλλησης. Τα διαλυτά «X» control και τα δείγματα χρησιμοποιούνται σε διάλυση



- Μη ανοιγμένα kit: αποθηκεύονται για διατήρηση στους 2°- 8°C. Δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται μετά την ημερομηνία λήξης
- Διάλυμα «X» Conjugate (Diluted «X» Conjugate)
- Διάλυμα ρυθμιστικού έκπλυσης (Diluted Wash Buffer)
- Υπόστρωμα (Substrate)
- Διάλυμα Διακοπής (Stop Solution)
- Standards
- «X» Control
- Μικροδίσκοι κυψελών-φρεάτων (Microplate Wells)

Πίνακας 13. Χρησιμοποιούμενα υλικά-αντιδραστήρια για την εκτέλεση της μεθόδου ELISA (R&D Systems)

- Αναγνώστης μικροδίσκων ικανός να μετρήσει απορρόφηση στα 450 nm με διόρθωση του μήκους κύματος λ στα 620 nm ή στα 650 nm
- Πιπέτες και tips πιπετών
- Απιονισμένο ή απεσταγμένο νερό
- Πολυκαναλική πιπέττα ή αυτόματη συσκευή έκπλυσης των μικροδίσκων
- Διαβαθμισμένος κύλινδρος 500 ml



Πίνακας 14. Άλλα απαιτούμενα υλικά

Τα s «X» Control (soluble «X» Control) περιέχουν ανθρώπινο ορό που έχει ελεγχθεί σε επίπεδο δότου σύμφωνα με τις οδηγίες για την παροχή άδειας από τον FDA των Η.Π.Α. (Food and Drug Administration, Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων, ΕΟΦ, με επιπλέον αρμοδιότητα και για τις τροφές) και δεν έχει αντιδραστικότητα για anti-HIV και HBsAg (για AIDS ή Ηπατίτιδα Β). Η αραίωση των δειγμάτων γίνεται σε εικοσαπλάσια διάλυση και είναι 15μl sample (δείγμα) + 285 μl Sample Diluent (Διαλυτικό Δείγματος). Όλα τα αντιδραστήρια πριν την χρήση τους μεταφέρονται από το χώρο διατήρησής τους και χρησιμοποιούνται σε θερμοκρασία δωματίου. Για τον υπολογισμό των μετρήσεων χρησιμοποιείται καμπύλη (standard curve), με τη χρήση software υπολογιστή τεσσάρων λογιστικών παραμέτρων (four parameter logistic, 4-PL, curve-fit). Εναλλακτικά, σχεδιάζεται καμπύλη με βάση τη μέση απορρόφηση για κάθε Standard στον άξονα των y έναντι της συγκεντρώσεως στον άξονα των x και καταγράφονται οι σημειακές τιμές.

Στατιστική αξιολόγηση αναφορικά με τα διαλυτά μόρια προσκόλλησης

Οι συσχετίσεις και η στατιστική ανάλυση μεταξύ των τιμών των δειγμάτων του ορού των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη έγιναν με την εκτίμηση των συντελεστών συσχέτισης χρησιμοποιώντας το ειδικό λογισμικό "Minitab for Windows" (Release 9). Οι τιμές παρουσιάστηκαν σαν μέσες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Οι επιμέρους αναλογίες συγκρίθηκαν με το Fisher's exact test. Τέλος, το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0.05$ σε κάθε περίπτωση. Η στατιστική αυτή μεθοδολογία είναι σήμερα η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη διεθνώς και ακολουθήθηκε για λόγους συγκριτικής αξιολόγησης δημοσιευμένων ήδη ή δημοσιευθεισών στο μέλλον εργασιών.



Περιγραφή Ανοσοϊστοχημικής Μεθόδου

Γενικότερα, το προς εξέταση υλικό ήταν μονιμοποιημένο σε διάλυμα ουδέτερης φορμόλης (neutral buffered formalin, 10%) και εμβυθισμένο σε κύβο παραφίνης κατά τον συμβατικό τρόπο. Κόπηκαν τομές παραφίνης πάχους 5μm. Η ανίχνευση αντιγόνων σε τομές παραφίνης καθίσταται δυνατή εφόσον προσδεθεί στο αντιγόνο το αντίστοιχο του αντίσωμα και ακολούθως σε αυτό προσδεθεί ένας ιστοχημικά γνωστός δείκτης, η χρώση του οποίου αποκαλύπτει εμμέσως την παρουσία του αναζητούμενου αρχικού αντιγόνου. Στην παρούσα μελέτη η ανοσοϊστοχημεία πραγματοποιήθηκε με την μέθοδο της υπεροξειδάσης και τη χρήση του HRP-EnVision kit της εταιρείας DAKO (Denmark). Τα βασικά από τα βήματα που περιγράφονται πιο κάτω (antigen retrieval, συγκέντρωση αντισώματος, χρόνος επώασης) προτυπώθηκαν και τυποποιήθηκαν για τα δείγματά μας, με επανειλημμένες δοκιμές (standardization). Αναλυτικά, τα βήματα της τεχνικής περιγράφονται παρακάτω:

Χρώση με ένα αντίσωμα (monostaining)

- Τοποθέτηση των πλακιδίων με τις τομές παραφίνης πάχους 5μm σε κλίβανο θερμοκρασίας 60°C για 24 ώρες, ώστε να αποξηρανθούν.
- Αποπαραφίνωση με εμβύθιση των τομών σε ξυλόλη για 20 λεπτά.
- Ενυδάτωση των τομών σε διαδοχικώς αραιούμενα (κατιόντα) διαλύματα αιθυλικής αλκοόλης.
- Έκπλυση των τομών με απεσταγμένο νερό.
- Διαδικασία επεξεργασίας και αποκάλυψης του αναζητούμενου αντιγονικού επιτόπου (antigen retrieval). Η διαδικασία αφορούσε την εμβύθιση των τομών σε ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού οξέος (citrate buffer) και την τοποθέτησή τους σε φούρνο μικροκυμάτων στα 300 W, για δύο κύκλους των 15 λεπτών έκαστος.
- Αναστολή της δραστηριότητας της ενδογενούς υπεροξειδάσης με την τοποθέτηση των τομών σε διάλυμα H₂O₂ σε απόλυτη μεθανόλη (0.01M), για 30 λεπτά.
- Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα tris-buffer-saline (TBS).



- Επικάλυψη της κάθε τομής με το αντίστοιχο αντίσωμα στην κατάλληλη αραιώση και επώαση του για τον απαιτούμενο χρόνο.
- Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα tris-buffer-saline (TBS).
- Επικάλυψη των τομών με το δευτεροταγές αντίσωμα (Envision/HRP) και επώασή τους για 30 λεπτά, σε θάλαμο υγρασίας (humid chamber) σε θερμοκρασία δωματίου.
- Ξέπλυμα των τομών με ρυθμιστικό διάλυμα tris-buffer-saline (TBS).
- Εφαρμογή χρωμογόνου (διαμινοβενζιδινοτετραϋδροχλωρίδιο - DAB). Έλεγχος των πλακιδίων με τις τομές σε κοινό μικροσκόπιο μέχρις ότου εμφανιστεί η επιθυμητή ειδική καφέ χρώση των κυττάρων.
- Έκπλυση των τομών με απεσταγμένο νερό.
- Χρώση των τομών με αιματοξυλίνη Harris για 3 λεπτά.
- Έκπλυση των τομών με απεσταγμένο νερό.
- Αφυδάτωση των τομών σε διαλύματα αιθυλικής αλκοόλης διαδοχικώς αυξανόμενης συγκέντρωσης (ανιόντα).
- Έκπλυση των τομών σε ξυλόλη.
- Επικάλυψη των τομών.

Η περιγραφείσα αυτή ανοσοϊστοχημική τεχνική είναι πολύ αξιόπιστη και με την μέθοδο αυτή μετουσιώνονται οι πρωτεΐνες, επιτρέποντας έτσι στους επιτόπους των πρωτεϊνικών μορίων προσκόλλησης να εκτίθενται πλήρως κατά τις μεθόδους που επιζητούν ανοσιακή αποκάλυψη.

Η εκτίμηση των αποτελεσμάτων έγινε με την χρήση μικροσκοπίου φωτός από δύο ανεξάρτητους ερευνητές, οι οποίοι δεν είχαν καμία γνώση των κλινικοπαθολογικών δεδομένων και την έκβαση των ασθενών (blind). Υπήρξε μεγάλος βαθμός σύμπτωσης (περίπου 95%) και στις τρεις κατηγορίες ασθενών συνολικά. Σε περίπτωση διαφωνίας -όπου αυτή υπήρχε- η τελική απόφαση λαμβάνονταν από κοινού (consensus).

Στην κατηγορία των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος (κατηγορία II) ειδικότερα, η ανοσοϊστοχημική χρώση εκτιμήθηκε με την χρήση κλίμακας από 0 έως 3 κατά τρόπο ημιποσοτικό. Για κάθε αντίσωμα το ποσοστό των θετικών νεοπλασματικών κυττάρων καθώς και η ένταση και ο εντοπισμός (θέση) της ανοσοχρώσης καταγράφηκε ως ακολούθως: για το ποσοστό των θετικών



(νεοπλασματικών) κυττάρων η βαθμολογία μηδέν δίνονταν όταν δεν υπήρχε καμία χρώση, δηλαδή 0=καμία χρώση, η βαθμολογία +1 δίνονταν για ποσοστό από 1% μέχρι 33% θετικότητα, δηλαδή +1=1%-33% θετικά, η βαθμολογία +2 δίνονταν για θετικότητα από 34% μέχρι 66%, δηλαδή +2=34%-66% θετικά και η βαθμολογία +3 δίνονταν σε περιπτώσεις θετικότητας από 67% μέχρι 100%, δηλαδή +3=67%-100% θετικών κυττάρων. Σε ό,τι αφορά στην ένταση της χρώσης ο βαθμός μηδέν δίνονταν όταν δεν υπήρχε ανοσοδραστικότητα, δηλαδή 0=καμία ανοσοδραστικότητα, ο βαθμός έντασης +1 δίνονταν όταν υπήρχε χαμηλής έντασης ανοσοχρώση, δηλαδή +1=χαμηλής έντασης χρώση, ο βαθμός +2 δίνονταν όταν υπήρχε μέσης έντασης χρώση, δηλαδή +2=μέσης έντασης χρώση και ο βαθμός +3 δίνονταν όταν υπήρχε έντονη ανοσοδραστικότητα, δηλαδή +3=έντονη χρώση. Για τις πρωτεΐνες E-καντερίνη, α-, β- και γ-κατενίνη, οι οποίες εκφράζονται και φυσιολογικά στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα των χοληφόρων πόρων, εκτιμήθηκε ο καρκινικός (καρκινικό score) και ο περιβάλλον μη νεοπλασματικός ιστός (μη καρκινικό score). Το τελικό αποτέλεσμα ισούται με το καρκινικό score μείον το μη καρκινικό score. Τιμή μεγαλύτερη του μηδενός (>0) ονομάστηκε υπερέκφραση, τιμή ίση με το μηδέν (=0) ονομάστηκε κανονική έκφραση και τιμή μικρότερη του μηδενός (<0) ονομάστηκε υποέκφραση. Για την dysadherin η οποία δεν εκφράζεται στα μη νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα και στα μη νεοπλασματικά κύτταρα των χοληφόρων πόρων, πλήρης μεμβρανική ανοσοχρώση σε ποσοστό μεγαλύτερο του 50% των νεοπλασματικών κυττάρων θεωρήθηκε θετική. Η αποδοχή αυτού του βαθμολογικού συστήματος (scoring system) έγινε επειδή η ανοσοδραστικότητες μπορεί να διαφέρουν από τη μια περίπτωση στην άλλη λόγω τεχνικών artifacts συμπεριλαμβανομένων σε αυτά διαφορετικών χρονικών περιόδων διαλειμμάτων μεταξύ χειρουργικής εξαίρεσης και μονιμοποίησης καθώς και διαφορετικών περιόδων μονιμοποίησης. Επιπλέον είναι λογική η χρήση ενός μη νεοπλασματικού ιστού για εσωτερικό έλεγχο (internal control – εσωτερικός θετικός μάρτυρας). Η περιγραφείσα αξιολόγηση ακολουθήθηκε για τις περιπτώσεις των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος, επειδή ο τρόπος αυτός ακολουθείται από την συντριπτική πλειονότητα των



ερευνητών στο συγκεκριμένο ερευνητικό πεδίο, ούτως ώστε να είναι τα συμπεράσματα της μελέτης αυτής διεθνώς συγκρίσιμα και αναγνώσιμα.

Ο ουδός (cut off) στις κατηγορίες του καρκίνου του στομάχου και του καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν τα διεθνώς παγιωμένα και χρησιμοποιούμενα σχετικά με την ανώμαλη έκφραση των μορίων προσκόλλησης.

Στην κατηγορία των ασθενών με καρκίνο του στομάχου (κατηγορία I), ως cut off χρησιμοποιήθηκε το 50%. Δηλαδή, τόσο για την E-καντερίνη, όσο και για την dysadherin, όταν πάνω από 50% των καρκινικών κυττάρων ήταν θετικά, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “διατηρών την έκφραση E-καντερίνης, E-cad(+)” ή “dysadherin θετικός, Dys(+)” αντίστοιχα. Όταν λιγότερα από 50% των καρκινικών κυττάρων ήταν θετικά, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “μειωμένης έκφρασης E-καντερίνη, E-cad(-)” ή “dysadherin αρνητικός, Dys(-)”, αντίστοιχα.

Στην κατηγορία των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (κατηγορία III), για λόγους στατιστικής ανάλυσης, όταν πάνω από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “θετικός στην έκφραση dysadherin (Dys(+))”. Όταν λιγότερα από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “αρνητικός στην έκφραση dysadherin (Dys(-))”. Αναφορικά με την E-καντερίνη, όταν πάνω από 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “διατηρών την έκφραση της E-καντερίνης (E-cad(+))”. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή λιγότερο από το 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “μειωμένης έκφρασης E-καντερίνης (E-cad(-))”.

Στατιστική αξιολόγηση αναφορικά με την ανοσοϊστοχημεία

Η έκφραση της κάθε πρωτεΐνης ποσοτικοποιήθηκε με τους τρόπους που περιγράφησαν προηγουμένως και τα δείγματα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το εάν υπερέκφραζαν ή όχι τη συγκεκριμένη πρωτεΐνη. Η ομαδοποιημένη πλέον ποσοτική έκφραση της κάθε πρωτεΐνης εισήχθη σε πίνακες 2x2 μαζί με τους λοιπούς κλινικοπαθολογοανατομικούς παράγοντες και η συσχέτιση τους έγινε με την δοκιμασία chi-square (χ^2) κατά Pearson και με το Fisher-exact test. Για τη συσχέτιση των κατηγοριοποιημένων



μεταβλητών με ποσοτικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκε η δοκιμασία One-way Anova. Όλες οι στατιστικές δοκιμασίες θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές αν η τιμή του p ήταν μικρότερη του 0.05 ($p < 0.05$). Οι παρουσιαζόμενες τιμές p είναι αμφίπλευρες (two-tailed). Για την εκτέλεση των στατιστικών δοκιμασιών χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα ανάλυσης SPSS 15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



III.1.A. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ι

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Μελετήθηκαν 54 ασθενείς με μη αντιμετωπισθέν προηγουμένως καθ' οιονδήποτε τρόπο αδενοκαρκίνωμα του στομάχου διαχύτου ή εντερικού τύπου κατά Lauren. Η διάγνωση ετέθη με ενδοσκοπικές, απεικονιστικές και ιστολογικές μεθόδους. Βάσει του συστήματος TNM, εννέα (9) ασθενείς ήταν σταδίου II, είκοσι (20) ήταν σταδίου III και εικοσιπέντε (25) ήταν σταδίου IV. Από το σύνολο των ασθενών, 37 ήταν άνδρες και 17 γυναίκες, με μέση ηλικία τα 61 έτη και ηλικιακό εύρος κυμαινόμενο μεταξύ 32 και 78 ετών (πίνακας 15,16). Η διάγνωση του αδενοκαρκινώματος του στομάχου τέθηκε ιστολογικά. Σύμφωνα με την κατά Lauren ταξινόμηση, από το σύνολο των ασθενών εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα είχαν οι 38 ασθενείς (38/54 ή 70,3% με 25 άρρενες και 13 θήλεις), ενώ διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα είχαν 16 ασθενείς (16/54 ή 29,6% με 12 άρρενες και 4 θήλεις). Τα δεδομένα αυτά παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 15.

Η ορολογική αναζήτηση των τιμών των διαλυτών μορίων προσκόλλησης έγινε σύμφωνα με την ήδη παραπάνω περιγραφείσα ενζυμοσυνδεδετική ανοσολογική δοκιμασία. Πιο συγκεκριμένα, ελήφθησαν τιμές ορού από 46 ασθενείς (από το σύνολο των 54 ασθενών της μελέτης), επειδή για τους υπόλοιπους 8 ασθενείς δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός των τιμών αυτών για πρακτικούς και τεχνικούς λόγους.

Για την ανοσοϊστοχημεία χρησιμοποιήθηκε το EnVision System (DAKO, Denmark) και τα μονοκλωνικά αντισώματα CM170B (Biocare Medical, Philadelphia USA – αραιώση 1: 50), έναντι της E-καντερίνης και το NCC-M53 (αραιώση 1:1000) έναντι της dysadherin. Εκτιμήθηκε η φυσιολογική ή ανώμαλη έκφραση των μορίων με ημιποσοτική μέθοδο. Η βασική περιγραφή της ανοσοϊστοχημικής μεθόδου έγινε ήδη αμέσως παραπάνω.



	Άρρενες	Θήλεις	Ιστολογικός τύπος (%)
Εντερικού τύπου	25	13	70,3 (38/54)
Διαχύτου τύπου	12	4	29,6 (16/54)
Σύνολο	37	17	100 (54/54)

Πίνακα 15. Ταξινόμηση ασθενών με αδenoκαρκίνωμα του στομάχου με βάση το φύλο και τον ιστολογικό τύπο

α/α	Φύλο	Ηλικία	Ιστολογικός τύπος	Στάδιο νόσου
1	A	72	E	III
2	Θ	45	Δ	IV
3	Θ	58	E	III
4	A	54	Δ	II
5	A	49	Δ	IV
6	Θ	57	E	IV
7	A	78	E	III
8	A	55	E	II
9	Θ	69	E	III
10	Θ	77	E	IV
11	A	64	E	IV
12	Θ	51	Δ	IV
13	A	55	Δ	IV
14	A	78	E	IV

15	A	59	E	III
16	A	56	E	III
17	Θ	68	E	III
18	A	53	Δ	IV
19	A	75	E	IV
20	A	40	Δ	IV
21	Θ	60	Δ	II
22	A	53	E	III
23	A	75	E	IV
24	A	32	Δ	III
25	Θ	74	E	IV
26	A	63	E	III
27	A	58	E	IV
28	A	50	Δ	IV
29	A	73	E	IV
30	Θ	58	E	II
31	Θ	37	Δ	III
32	A	58	E	II
33	A	73	Δ	IV
34	A	63	E	IV
35	A	72	E	III
36	Θ	51	E	IV
37	A	57	Δ	II
38	A	75	E	III
39	A	58	Δ	IV
40	Θ	61	E	III
41	Θ	65	E	III
42	A	73	E	III



43	A	70	E	IV
44	A	69	E	III
45	A	46	E	IV
46	A	74	E	IV
47	Θ	54	E	II
48	A	52	Δ	III
49	A	60	E	II
50	Θ	71	E	IV
51	A	67	E	IV
52	A	75	E	III
53	Θ	64	E	III
54	A	59	Δ	II

Πίνακας 16. Κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Δ=Διαχύτου τύπου, E=Εντερικού τύπου. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη και το ηλικιακό εύρος κυμαίνονταν από 32 έτη έως 78 έτη)



III.1.B. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΗΠΑΤΟΣ

Στην κατηγορία αυτή των ασθενών μελετήθηκαν 56 περιπτώσεις πρωτοπαθών όγκων του ήπατος σε τομές παραφίνης, δειγμάτων μονιμοποιηθέντων με φορμόλη. Από αυτές 39 περιπτώσεις αφορούσαν σε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και 17 σε χολαγγειοκαρκινώματα. Από τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, 7 ήταν grade 1, 24 περιπτώσεις ήταν grade 2 και 8 ήταν grade 3.

Σε κάθε μία από τις 56 αυτές περιπτώσεις, νεοπλασματικός και μη νεοπλασματικός ηπατικός ιστός λαμβάνονταν για παθολογοανατομική ιστολογική εξέταση. Οι χειρουργικές εκτομές έγιναν σε όλες τις περιπτώσεις για θεραπευτικό σκοπό. Από το σύνολο των ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος, 45 ήταν άνδρες και 11 ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη και το ηλικιακό εύρος κυμαίνονταν από 27 έτη έως 82 έτη (πίνακας 17).

Χρησιμοποιήθηκε το EnVision System (DAKO, Denmark) και τα μονοκλωνικά αντισώματα CM170B (Biocare Medical, Philadelphia USA), έναντι της E-καντερίνης, έναντι της α-, β-, και γ-κατενίνης (Menarini, Hellas), καθώς επίσης και το αντίσωμα NCC-M53 έναντι της dysadherin. Η χρώση εκτιμήθηκε με ημιποσοτική μέθοδο. Για κάθε αντίσωμα, το ποσοστό των θετικών νεοπλασματικών κυτάρων, καθώς επίσης η ένταση και η εντόπιση της χρώσης καταγράφηκαν ως ακολούθως: Ποσοστό νεοπλασματικών κυτάρων: 0=καμία χρώση, +1=1%-33% θετικών, +2=34%-66% θετικών, +3=67%-100% θετικών κυτάρων. Ένταση χρώσης: 0=καμία ανοσοδραστικότητα, +1=χαμηλή ένταση, +2=μέση ένταση, +3=έντονη χρώση. Για την E-καντερίνη, α-, β-, και γ-κατενίνη, που φυσιολογικά εκφράζονται στα ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα των χοληφόρων πόρων εκτιμήθηκε ένα "καρκινικό score" και ένα "μη-καρκινικό score". Το "τελικό score" ισούται με το "καρκινικό score" μείον το "μη-καρκινικό score". Τιμή score>0 ονομάστηκε "υπερέκφραση", τιμή score=0 ονομάστηκε "φυσιολογική έκφραση" και τιμή score<0 ονομάστηκε "υποέκφραση". Για την dysadherin, η οποία δεν εκφράζεται φυσιολογικά στα μη-νεοπλασματικά ηπατικά κύτταρα και στα κύτταρα των χολαγγείων, μεμβρανική ανοσοχρώση σε ποσοστό >50% των νεοπλασματικών κυτάρων, θεωρήθηκε ως "θετική".



Στους πίνακες 17 και 27 παρουσιάζονται τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των διερευνηθεισών περιπτώσεων και η ανοσοϊστοχημική έκφραση των μορίων Ε-καντερίνη, α-, β-, γ- κατενινών και dysadherin.

α/α	Φύλο	Ηλικία	Ιστολογικός Τύπος
1	A	48	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
2	A	69	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
3	Θ	75	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
4	Θ	61	Χολαγγειοκαρκίνωμα
5	A	68	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
6	A	59	Χολαγγειοκαρκίνωμα
7	A	55	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
8	A	74	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
9	A	47	Χολαγγειοκαρκίνωμα
10	A	75	Χολαγγειοκαρκίνωμα
11	A	60	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
12	Θ	71	Χολαγγειοκαρκίνωμα
13	A	50	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
14	A	58	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
15	A	65	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
16	A	74	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
17	A	80	Χολαγγειοκαρκίνωμα
18	A	49	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
19	Θ	64	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
20	A	59	Χολαγγειοκαρκίνωμα
21	A	62	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα



22	A	58	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
23	A	58	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
24	Θ	65	Χολαγγειοκαρκίνωμα
25	A	77	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
26	A	63	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
27	Θ	27	Χολαγγειοκαρκίνωμα
28	A	58	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
29	A	72	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
30	A	68	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
31	A	73	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
32	A	74	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
33	A	39	Χολαγγειοκαρκίνωμα
34	A	54	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
35	A	48	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
36	A	43	Χολαγγειοκαρκίνωμα
37	A	64	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
38	Θ	77	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
39	Θ	57	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
40	A	67	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
41	A	33	Χολαγγειοκαρκίνωμα
42	A	56	Χολαγγειοκαρκίνωμα
43	Θ	62	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
44	A	54	Χολαγγειοκαρκίνωμα
45	A	82	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
46	A	71	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
47	A	53	Χολαγγειοκαρκίνωμα
48	Θ	66	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
49	A	44	Χολαγγειοκαρκίνωμα



50	A	67	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
51	A	59	Ήπατοκυτταρικό καρκίνωμα
52	A	45	Χολαγγειοκαρκίνωμα
53	A	68	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
54	Θ	65	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
55	A	60	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα
56	A	66	Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Πίνακας 17. Χαρακτηριστικά ασθενών με πρωτοπαθή όγκο ήπατος. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη και το ηλικιακό εύρος κυμαίνονταν από 27 έτη έως 82 έτη)



III.1.Γ. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ III

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Μελετήθηκαν 78 περιπτώσεις μετρίως διαφοροποιημένου αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου, σταδίου C κατά Dukes. Από τους 78 συνολικά ασθενείς, 45 ήταν άρρενες και 33 θήλεις, με μέσο όρο ηλικίας τα 64 έτη και ηλικιακό εύρος κυμαινόμενο από 39 έτη μέχρι 82 έτη (πίνακας 18). Οι ασθενείς δεν είχαν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Στους ασθενείς προσδιορίστηκαν οι στάθμες στον ορό των διαλυτών μορίων προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνη, αμέσως μετά τη διάγνωση και πριν από οποιαδήποτε χειρουργική ή άλλη θεραπευτική (π.χ. ακτινοβολία) αντιμετώπιση. Πιο συγκεκριμένα, ελήφθησαν τιμές ορού από 64 ασθενείς (από το σύνολο των 78 ασθενών της μελέτης), επειδή για τους υπόλοιπους 14 ασθενείς δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός των τιμών αυτών για πρακτικούς και τεχνικούς λόγους.

Ανοσοϊστοχημικά μελετήθηκε η έκφραση των μορίων E-καντερίνη και *dysadherin* στον εξαιρεθέντα όγκο της πρωτοπαθούς εστίας, καθώς και στους επιχώριους λεμφαδένες σε ισότιμο αριθμό. Το κεντρικό τμήμα του όγκου καθώς και το περιφερικό τμήμα του όγκου πάντοτε συμπεριλαμβάνονταν στα blocks από τον πρωτοπαθή όγκο. Ακολουθήθηκαν οι ήδη αναφερθείσες μέθοδοι ενζυμοσυνδετικής ανοσολογικής δοκιμασίας και ανοσοϊστοχημείας. Ειδικότερα, περιγράφεται με συντομία η ανοσοϊστοχημική μέθοδος που ακολουθήθηκε για την εξέταση των δειγμάτων των ιστών των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, η οποία δεν διαφέρει από την γενικώς περιγραφείσα ανοσοϊστοχημική μέθοδο που αναφέρεται στο κεφάλαιο "Υλικό και Μέθοδοι", παρουσιάζοντας μικρές τροποποιήσεις. Συγκεκριμένα, η εξέταση έγινε σε μονιμοποιημένα με φορμόλη και εμβυθισμένα σε παραφίνη δείγματα ιστών με την χρήση του EnVision System (DAKO) και τα μονοκλωνικά αντισώματα: NCC-M53 έναντι της *dysadherin* (αραίωση 1:1000) και έναντι της E-καντερίνης (CM170B, Biocare Medical – αραιώση 1:50). Ιστικές τομές πάχους 5 μm αποπαραφινοποιήθηκαν σε ξυλένιο. Επανυδάτωση των ιστικών τομών μέσω αυξανόμενων συγκεντρώσεων αλκοόλης και θέρμανση αυτών σε φούρνο μικροκυμάτων για 2 κύκλους των 15 λεπτών έκαστος στα 300 W, σε



ρυθμιστικό διάλυμα κιτρικού οξέος, για την πρόσκτηση (retrieval) του αντιγόνου. Η δράση της ενδογενούς υπεροξειδάσης σταματούσε με τη χρήση διαλύματος υπεροξειδίου του υδρογόνου σε μεθανόλη, μοριακότητας 0.01 M, για 30 λεπτά. Μετά από έκπλυση με PBS (phosphate buffer saline) για 5 λεπτά, τα πρωτογενή αντισώματα, NCC-M53 (αραίωση 1:1000) και CM170B (αραίωση 1:50), τοποθετήθηκαν για επώαση (30 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου και καθ' όλη την διάρκεια της νύχτας στους 4°C αντίστοιχα). Κατόπιν, ακολουθούσε έκπλυση των αντικειμενοφόρων πλακών με PBS για 10 λεπτά και στη συνέχεια επεξεργάζονταν με το EnVision System, χρησιμοποιώντας τη DAB (3,3-diaminobenzidine-tetrahydrochloride) ως χρωμογόνο. Επιπλέον, σε όλες τις ιστικές τομές γινόταν χρώση με διάλυμα αιματοξυλίνης. Η θετική χρώση των ενδοθηλιακών κυττάρων και των λεμφοκυττάρων χρησιμοποιούνταν ως εσωτερικοί θετικοί μάρτυρες για την dysadherin. Η θετική χρώση των φυσιολογικών επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου χρησιμοποιήθηκε ως εσωτερικός θετικός μάρτυρας για την E-καντερίνη. Σαν αρνητικό control, το αρχικό αντίσωμα υποκαταστάθηκε από φυσιολογική ανοσοσφαιρίνη επιμύων της ίδιας τάξης.

Εκτίμηση της ανοσοχρώσης

Δύο ερευνητές, εξέτασαν ανεξάρτητα τα δείγματα, και εκτίμησαν τη χρώση. Υπήρξε σε μεγάλο βαθμό σύμπτωση απόψεων. Στις περιπτώσεις που υπήρχε διαφωνία, τα δείγματα εξεταζόταν ταυτόχρονα από τους δύο ιατρούς, οι οποίοι έπαιρναν μια κοινή τελική απόφαση. Γινόταν καταγραφή τόσο του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων με θετική μεμβρανική ανοσοχρώση, όσο και της έντασης της χρώσης. Για λόγους στατιστικής ανάλυσης, όταν πάνω από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "θετικός στην έκφραση dysadherin (Dys(+))". Όταν λιγότερα από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "αρνητικός στην έκφραση dysadherin (Dys(-))". Αναφορικά με την E-καντερίνη, όταν πάνω από 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως



“διατηρών την έκφραση της E-καντερίνης (E-cad(+))”. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή λιγότερο από το 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως “μειωμένης έκφρασης E-καντερίνης (E-cad(-))”.

Στατιστική ανάλυση

Στις περιπτώσεις εκτίμησης ανοσοϊστοχημικής έκφρασης, η στατιστική ανάλυση έγινε με το σύστημα SPSS software version 11.0 (SPSS, Chicago,IL). Για συγκρίσεις μεταξύ της έκφρασης των αντισωμάτων και των κλινικοπαθολογικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε το χ^2 τέστ. Όλες οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν $p < 0.05$. Η στατιστική αυτή μεθοδολογία είναι η συνηθέστερα χρησιμοποιούμενη διεθνώς σήμερα και φυσικά ακολουθήθηκε για λόγους συγκριτικής αξιολόγησης των διαφόρων δημοσιευμένων ή δημοσιευθεισών επί του θέματος μελετών.

α/α	Φύλο	Ηλικία	Ιστολογικός Τύπος
1	A	78	Αδενοκαρκίνωμα
2	A	64	Αδενοκαρκίνωμα
3	Θ	82	Αδενοκαρκίνωμα
4	A	65	Αδενοκαρκίνωμα
5	Θ	72	Αδενοκαρκίνωμα
6	A	43	Αδενοκαρκίνωμα
7	A	71	Αδενοκαρκίνωμα
8	Θ	58	Αδενοκαρκίνωμα
9	Θ	57	Αδενοκαρκίνωμα



10	Θ	54	Αδενοκαρκίνωμα
11	Θ	67	Αδενοκαρκίνωμα
12	Θ	39	Αδενοκαρκίνωμα
13	A	51	Αδενοκαρκίνωμα
14	A	68	Αδενοκαρκίνωμα
15	A	49	Αδενοκαρκίνωμα
16	Θ	60	Αδενοκαρκίνωμα
17	Θ	82	Αδενοκαρκίνωμα
18	A	68	Αδενοκαρκίνωμα
19	A	79	Αδενοκαρκίνωμα
20	Θ	56	Αδενοκαρκίνωμα
21	A	69	Αδενοκαρκίνωμα
22	A	78	Αδενοκαρκίνωμα
23	A	72	Αδενοκαρκίνωμα
24	Θ	61	Αδενοκαρκίνωμα
25	A	70	Αδενοκαρκίνωμα
26	Θ	77	Αδενοκαρκίνωμα
27	A	80	Αδενοκαρκίνωμα
28	A	55	Αδενοκαρκίνωμα
29	Θ	68	Αδενοκαρκίνωμα
30	A	61	Αδενοκαρκίνωμα
31	Θ	53	Αδενοκαρκίνωμα
32	A	60	Αδενοκαρκίνωμα
33	Θ	70	Αδενοκαρκίνωμα
34	A	57	Αδενοκαρκίνωμα
35	A	61	Αδενοκαρκίνωμα
36	A	79	Αδενοκαρκίνωμα
37	Θ	49	Αδενοκαρκίνωμα



38	Θ	58	Αδενοκαρκίνωμα
39	A	62	Αδενοκαρκίνωμα
40	A	61	Αδενοκαρκίνωμα
41	A	70	Αδενοκαρκίνωμα
42	A	68	Αδενοκαρκίνωμα
43	Θ	60	Αδενοκαρκίνωμα
44	Θ	72	Αδενοκαρκίνωμα
45	A	45	Αδενοκαρκίνωμα
46	A	77	Αδενοκαρκίνωμα
47	A	50	Αδενοκαρκίνωμα
48	Θ	58	Αδενοκαρκίνωμα
49	A	64	Αδενοκαρκίνωμα
50	Θ	67	Αδενοκαρκίνωμα
51	A	74	Αδενοκαρκίνωμα
52	A	77	Αδενοκαρκίνωμα
53	A	55	Αδενοκαρκίνωμα
54	Θ	65	Αδενοκαρκίνωμα
55	A	82	Αδενοκαρκίνωμα
56	A	73	Αδενοκαρκίνωμα
57	Θ	58	Αδενοκαρκίνωμα
58	A	50	Αδενοκαρκίνωμα
59	Θ	69	Αδενοκαρκίνωμα
60	A	56	Αδενοκαρκίνωμα
61	A	63	Αδενοκαρκίνωμα
62	Θ	55	Αδενοκαρκίνωμα
63	Θ	81	Αδενοκαρκίνωμα
64	A	61	Αδενοκαρκίνωμα
65	Θ	67	Αδενοκαρκίνωμα



66	A	72	Αδενοκαρκίνωμα
67	Θ	48	Αδενοκαρκίνωμα
68	Θ	60	Αδενοκαρκίνωμα
69	A	63	Αδενοκαρκίνωμα
70	Θ	61	Αδενοκαρκίνωμα
71	Θ	70	Αδενοκαρκίνωμα
72	A	59	Αδενοκαρκίνωμα
73	A	54	Αδενοκαρκίνωμα
74	Θ	74	Αδενοκαρκίνωμα
75	A	56	Αδενοκαρκίνωμα
76	A	60	Αδενοκαρκίνωμα
77	A	81	Αδενοκαρκίνωμα
78	Θ	63	Αδενοκαρκίνωμα

Πίνακας 18. Χαρακτηριστικά ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου.
(Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών τα 64 έτη.
Ηλικιακό εύρος από 39 έτη μέχρι 82 έτη)



III.2. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι τιμές στον ορό των ασθενών, όλων των αναζητηθέντων μορίων προσκόλλησης είναι σε ng/ml. Ο πίνακας 19 παρουσιάζει τις ανευρεθείσες φυσιολογικές μέσες τιμές των υπό διερεύνηση διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα ελέγχου. Η ομάδα αυτή αποτελούνταν από 25 υγιή άτομα (17 άρρενες και 8 θήλειες) μέσης ηλικίας 60 ετών και ηλικιακού εύρους μεταξύ 29 ετών και 80 ετών και ήταν συμβατή συγκριτικά κατά ηλικία και φύλο και με τις δυο ομάδες ασθενών (με καρκίνο του στομάχου και καρκίνο του παχέος εντέρου, δηλ. κατηγορίες I και III, αντίστοιχα) (πίνακας 20). Ο πίνακας 20 παρουσιάζει αναλυτικά τις ανευρεθείσες τιμές σε όλα τα υπό ορολογική διερεύνηση μόρια προσκόλλησης.

Μόριο προσκόλλησης	Στάθμες στον ορό της ομάδας ελέγχου
E-καντερίνη	2415 (1005-4092)
ICAM-1	210 (140-286)
VCAM-1	410 (345-524)
E-σελεκτίνη	42,2 (39-45,2)

Πίνακας 19. Ανευρεθείσες στάθμες στον ορό των υγιών εθελοντών της ομάδας ελέγχου (control group) σε ng/ml

α/α	Φύλο	Ηλικία	E-καντερίνη	ICAM-1	VCAM-1	E-σελεκτίνη
1	A	68	1900	184	370	43.2
2	A	58	2413	210	465	42
3	A	46	2350	256	385	39.7
4	A	48	1715	140	390	41.2



5	Θ	55	2004	200	351	42.3
6	A	73	3120	268	428	39,6
7	Θ	29	4010	143	348	44.7
8	A	63	3722	280	362	42.1
9	A	79	2108	195	517	40
10	Θ	56	1646	271	396	39
11	A	35	1904	175	410	40
12	A	52	2256	217	505	43.4
13	Θ	61	1784	166	403	45
14	A	49	1005	226	385	42.6
15	A	80	2370	275	352	41.5
16	Θ	72	1102	191	345	43
17	A	73	2416	153	411	44.8
18	Θ	38	3205	234	505	42.6
19	Θ	69	2373	224	369	45.2
20	A	79	2402	157	371	44
21	A	59	3502	202	443	43.1
22	A	78	4092	244	346	41
23	Θ	42	2591	286	500	40.5
24	A	80	2185	189	371	44.9
25	A	51	2200	164	524	39.6

Πίνακας 20. Ανευρεθείσες τιμές σε όλα τα υπό ορολογική διερεύνηση μόρια προσκόλλησης, στην ομάδα ελέγχου. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέση ηλικία 60 έτη, ηλικιακό εύρος 29 έτη μέχρι 80 έτη)



III.2.A. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ι

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Στους πίνακες 21 και 22 παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου καθώς και οι μέσες τιμές και το εύρος τιμών των αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις ομάδες των ασθενών και ελέγχου.

ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ

α/α	Φύλο	Ηλικία	Στάδιο νόσου	E-καντερίνη	ICAM-1	VCAM-1	E-σελεκτίνη
1	A	72	III	3302	278	741	40.4
2	Θ	45	IV	5241	366	860	44.8
3	Θ	58	III	2655	222	653	38.8
4	A	54	II	3150	275	735	39.2
5	A	49	IV	3963	331	832	44.3
6	Θ	57	IV	5026	400	906	48.1
7	A	78	III	4105	285	747	40.6
8	A	55	II	-	-	-	-
9	Θ	69	III	5011	312	802	42
10	Θ	77	IV	-	-	-	-
11	A	64	IV	4005	335	804	44.2
12	Θ	51	IV	5121	372	851	46.6
13	A	55	IV	3702	403	922	50.1
14	A	78	IV	5193	345	765	55.3
15	A	59	III	4102	321	813	42.4
16	A	56	III	3297	260	736	40.7



17	Θ	68	III	4805	295	779	41.3
18	A	53	IV	-	-	-	-
19	A	75	IV	4326	370	759	46.2
20	A	40	IV	4832	419	872	51
21	Θ	60	II	2895	289	631	41.1
22	A	53	III	2812	210	776	39.3
23	A	75	IV	6107	424	904	50.8
24	A	32	III	3127	338	782	42.8
25	Θ	74	IV	-	-	-	-
26	A	63	III	5900	234	688	39.6
27	A	58	IV	4209	352	820	45
28	A	50	IV	4132	368	786	47.7
29	A	73	IV	3791	410	887	51.6
30	Θ	58	II	3024	205	620	40.1
31	Θ	37	III	5127	253	714	42
32	A	58	II	3103	249	691	39
33	A	73	IV	4066	400	903	48.3
34	A	63	IV	5073	426	980	52.7
35	A	72	III	-	-	-	-
36	Θ	51	IV	4085	304	716	42.4
37	A	57	II	2709	251	615	39.8
38	A	75	III	3393	323	841	42
39	A	58	IV	5137	397	869	45.7
40	Θ	61	III	3027	270	660	40
41	Θ	65	III	3122	313	719	41.5
42	A	73	III	4228	387	817	46.3
43	A	70	IV	4303	480	955	53.2
44	A	69	III	-	-	-	-



45	A	46	IV	-	-	-	-
46	A	74	IV	3827	328	758	44.3
47	Θ	54	II	2702	302	653	40
48	A	52	III	3167	321	782	41.9
49	A	60	II	2690	283	684	39.8
50	Θ	71	IV	-	-	-	-
51	A	67	IV	5106	405	926	50.7
52	A	75	III	3802	280	735	43
53	Θ	64	III	3009	301	759	42.5
54	A	59	II	2710	304	632	41.4

Πίνακας 21. Τιμές διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου (τιμές ορού από 46 ασθενείς, καθώς για τους υπόλοιπους 8 ασθενείς της μελέτης δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός των τιμών για πρακτικούς και τεχνικούς λόγους). (Συντομογραφίες: A=Αρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών 61 έτη. Ηλικιακό εύρος 32 μέχρι 78 έτη)

E-καντερίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-καντερίνη στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου ήταν 3961 (2655-6107) ng/ml και για την ομάδα ελέγχου 2415 (1005-4092) ng/ml. Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$). Αξιοσημείωτα, στατιστικά σημαντική διαφορά παρατηρήθηκε μεταξύ των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου σταδίου II συγκριτικά με τους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου σταδίων III και IV ($p < 0.01$).



ICAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου ήταν 326 ng/ml (205-480) και για την ομάδα ελέγχου 210 ng/ml (140-286). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

VCAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης VCAM-1 στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου ήταν 780 ng/ml (615-980) και για την ομάδα ελέγχου 410 ng/ml (345-524). Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

E-σελεκτίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου ήταν 44,1 ng/ml (39-55,3) και για την ομάδα ελέγχου 42.2 ng/ml (39-45.2). Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

Διαλυτό μόριο προσκόλλησης	Ασθενείς με αδenoκαρκίνωμα στομάχου	Ομάδα ελέγχου	p-value
E-καντερίνη	3961 (2655-6107)	2415 (1005-4092)	$p < 0.05$
ICAM-1	326 (205-480)	210 (140-286)	$p < 0.05$
VCAM-1	780 (615-980)	410 (345-524)	$p < 0.05$
E-σελεκτίνη	44,1 (39-55,3)	42,2 (39-45,2)	$p > 0.05$

Πίνακας 22. Μέσες τιμές και εύρος τιμών αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα του στομάχου και στην ομάδα ελέγχου (ng/ml)



ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Τόσο η dysadherin όσο και η E-καντερίνη εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Έκφραση dysadherin παρατηρήθηκε στις μεμβράνες των καρκινικών κυττάρων στα λεμφοκύτταρα και στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σε αντίθεση με την dysadherin που δεν εκφράζεται στο φυσιολογικό γαστρικό επιθήλιο, η E-καντερίνη εκφράζεται. Και τα δύο μόρια εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα.

Εκτίμηση της ανοσοχρώσης

Δύο ερευνητές, εξέτασαν ανεξάρτητα τα δείγματα, και εκτίμησαν τη χρώση. Υπήρξε σε μεγάλο βαθμό σύμπτωση απόψεων. Στις περιπτώσεις που υπήρχε διαφωνία, τα δείγματα εξεταζόταν ταυτόχρονα από τους δύο ιατρούς, οι οποίοι έπαιρναν μια κοινή τελική απόφαση. Σε κάθε δείγμα γινόταν καταγραφή τόσο του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων με θετική μεμβρανική ανοσοχρώση, όσο και της έντασης της χρώσης. Για λόγους στατιστικής ανάλυσης, όταν πάνω από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "θετικός στην έκφραση dysadherin, Dys(+)". Όταν λιγότερα από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "αρνητικός στην έκφραση dysadherin, Dys(-)". Επίσης, αναφορικά με την E-καντερίνη, όταν πάνω από 50% (cut off) των καρκινικών κυττάρων ήταν θετικά (μεμβρανική χρώση-φυσιολογικό πρότυπο έκφρασης), ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "διατηρών την έκφραση της E-καντερίνης, E-cad(+)". Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή λιγότερο από το 50% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "μειωμένης έκφρασης E-καντερίνης, E-cad(-)".

Στους πίνακες 23 και 24 παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά τα κλινικοπαθολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου καθώς και η έκφραση E-καντερίνης και dysadherin στους όγκους των ασθενών αυτών. Οι εικόνες 14 έως 19 εμφανίζουν, έκφραση/διαταραχή



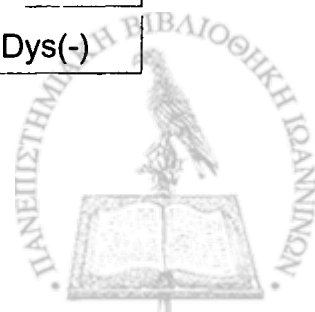
έκφρασης της E-καντερίνης και της dysadherin σε αδενοκαρκινώματα στομάχου.

Ιστολογικός τύπος	No	Έκφραση E-καντερίνης		Έκφραση Dysadherin	
		E-cad(+)	E-cad(-)	Dys(+)	Dys(-)
Εντερικός	38(70.30%)	26(68,42%)	12(31,58%)	13(34.21%)	25(65.79%)
Διάχυτος	16(29.60%)	1(6.25%)	15(93.75%)	7(43.75%)	9(56.25%)
Σύνολο	54(100%)	27(50%)	27(50%)	20(37.04%)	34(62.96%)

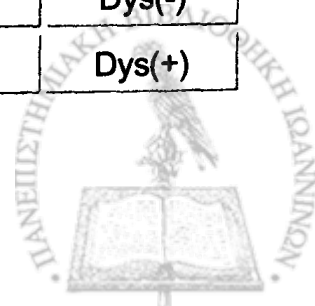
Πίνακας 23. Συσχέτιση ιστολογικού τύπου και προτύπου έκφρασης



α/α	Φύλο	Ηλικία	Ιστολογικός τύπος	Στάδιο νόσου	Έκφραση E-καντερίνης	Έκφραση dysadherin
1	A	72	E	III	E-cad(+)	Dys(+)
2	Θ	45	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(+)
3	Θ	58	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
4	A	54	Δ	II	E-cad(+)	Dys(+)
5	A	49	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(-)
6	Θ	57	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
7	A	78	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
8	A	55	E	II	E-cad(+)	Dys(-)
9	Θ	69	E	III	E-cad(+)	Dys(+)
10	Θ	77	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
11	A	64	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
12	Θ	51	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(-)
13	A	55	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(-)
14	A	78	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
15	A	59	E	III	E-cad(+)	Dys(+)
16	A	56	E	III	E-cad(-)	Dys(-)
17	Θ	68	E	III	E-cad(+)	Dys(+)
18	A	53	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(-)
19	A	75	E	IV	E-cad(+)	Dys(-)
20	A	40	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(-)
21	Θ	60	Δ	II	E-cad(-)	Dys(-)
22	A	53	E	III	E-cad(+)	Dys(+)
23	A	75	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
24	A	32	Δ	III	E-cad(-)	Dys(-)



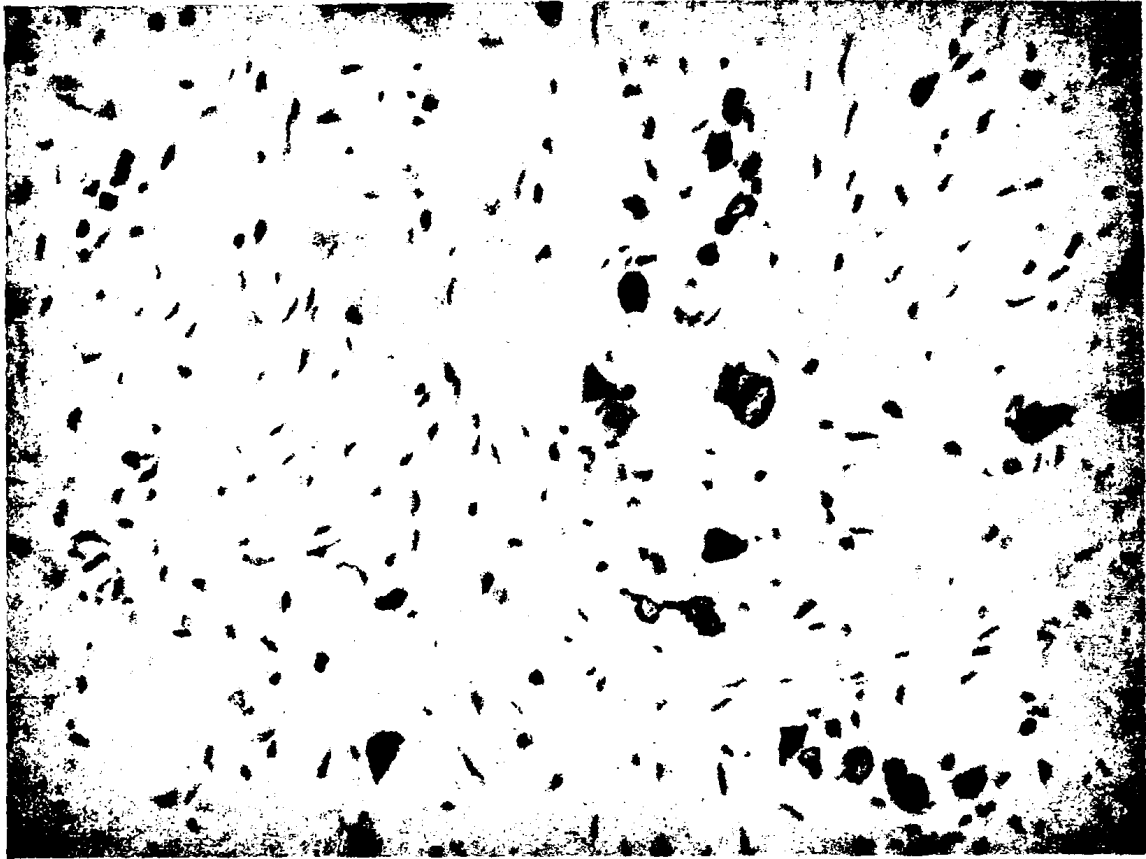
25	Θ	74	E	IV	E-cad(+)	Dys(+)
26	A	63	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
27	A	58	E	IV	E-cad(+)	Dys(-)
28	A	50	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(+)
29	A	73	E	IV	E-cad(+)	Dys(-)
30	Θ	58	E	II	E-cad(+)	Dys(+)
31	Θ	37	Δ	III	E-cad(-)	Dys(-)
32	A	58	E	II	E-cad(+)	Dys(-)
33	A	73	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(+)
34	A	63	E	IV	E-cad(-)	Dys(+)
35	A	72	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
36	Θ	51	E	IV	E-cad(+)	Dys(-)
37	A	57	Δ	II	E-cad(-)	Dys(+)
38	A	75	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
39	A	58	Δ	IV	E-cad(-)	Dys(+)
40	Θ	61	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
41	Θ	65	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
42	A	73	E	III	E-cad(+)	Dys(+)
43	A	70	E	IV	E-cad(-)	Dys(+)
44	A	69	E	III	E-cad(+)	Dys(-)
45	A	46	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
46	A	74	E	IV	E-cad(-)	Dys(+)
47	Θ	54	E	II	E-cad(+)	Dys(-)
48	A	52	Δ	III	E-cad(-)	Dys(-)
49	A	60	E	II	E-cad(+)	Dys(+)
50	Θ	71	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
51	A	67	E	IV	E-cad(-)	Dys(-)
52	A	75	E	III	E-cad(+)	Dys(+)



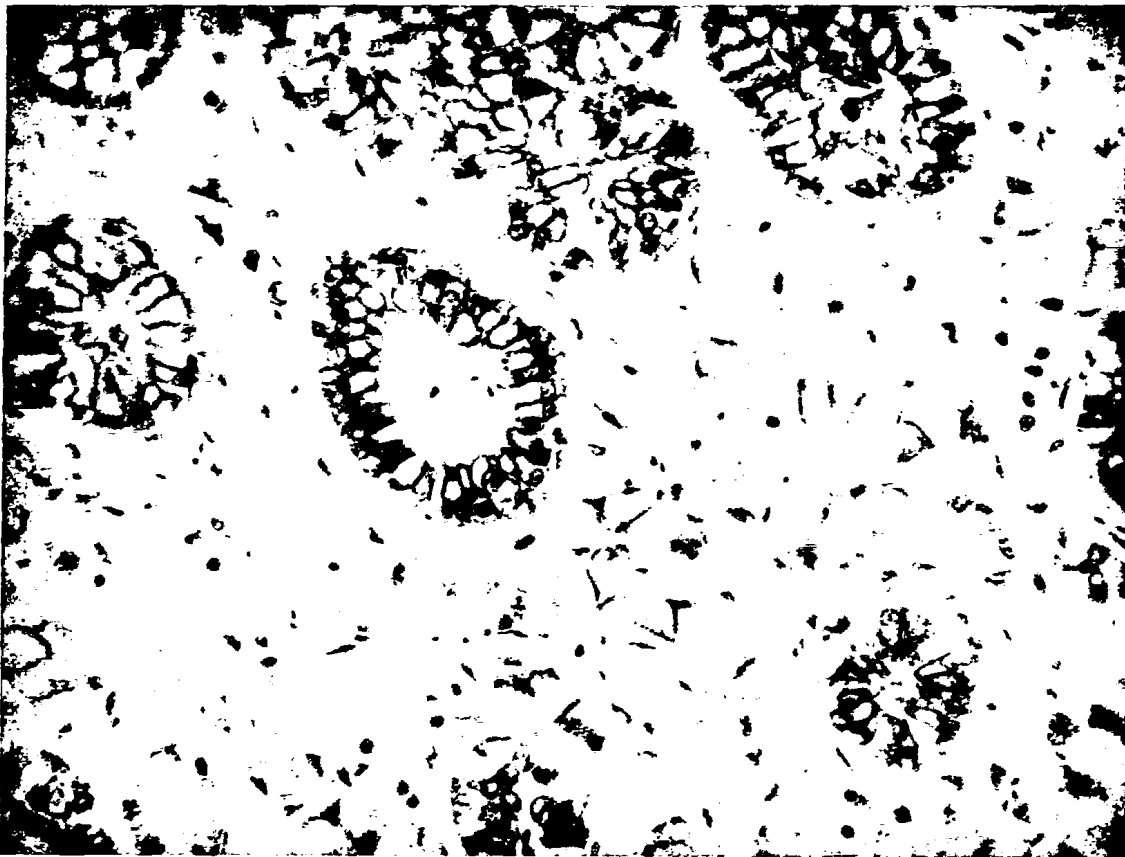
53	Θ	64	Ε	III	E-cad(+)	Dys(-)
54	A	59	Δ	II	E-cad(-)	Dys(+)

Πίνακας 24. Έκφραση E-καντερίνης και dysadherin σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ, Ε=Εντερικός, Δ=Διάχυτος. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών 61 έτη. Ηλικιακό εύρος 32 μέχρι 78 έτη)





Εικόνα 14. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου διαχύτου τύπου. Ανώμαλη (κυτταροπλασματική) έκφραση της Ε-καντερίνης (DAB x400)



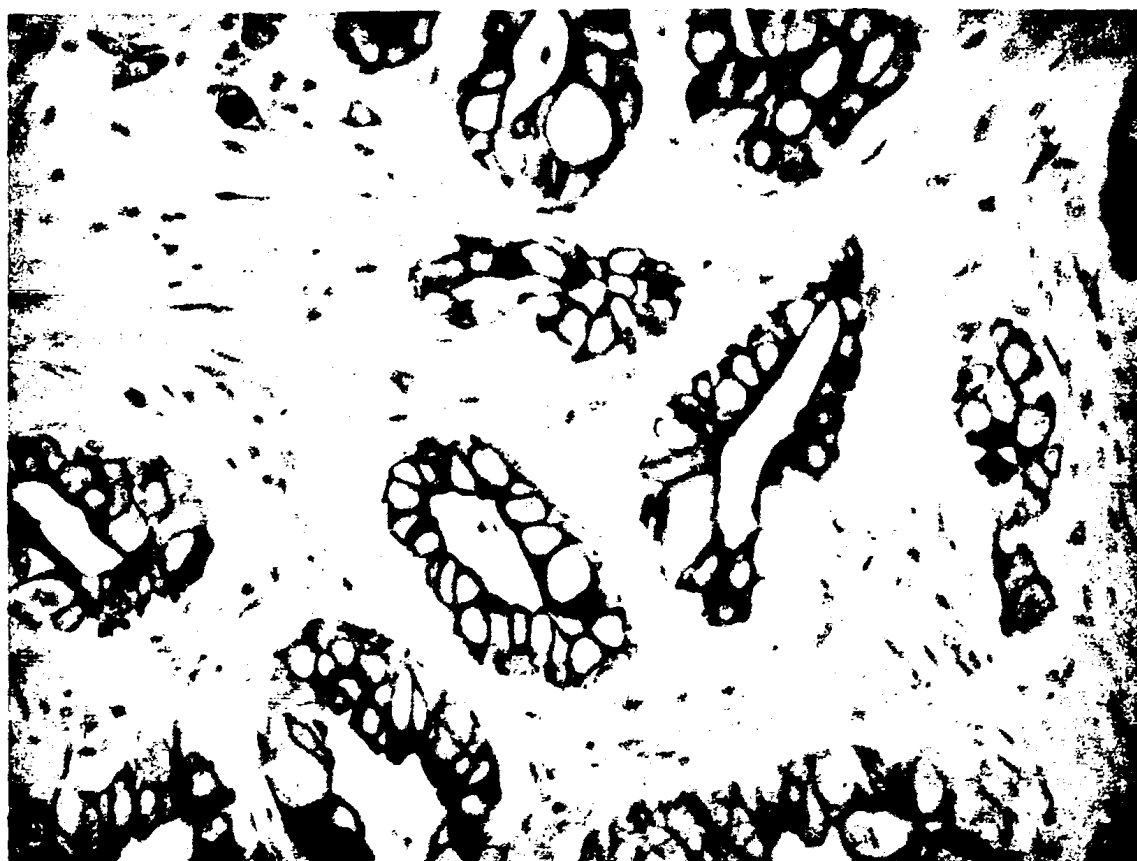
Εικόνα 15. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου διαχύτου τύπου. Σημαντική ελάττωση της μεμβρανικής ανοσοχρώσης για E-καντερίνη. Τα παρακείμενα μη νεοπλασματικά γαστρικά αδένια χρησίμευσαν σαν εσωτερικός θετικός μάρτυρας (DAB x400)



Εικόνα 16. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου διαχύτου τύπου. Διατήρηση της μεμβρανικής ανοσοέκφρασης για E-καντερίνη (DAB x400)



Εικόνα 17. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου διαχύτου τύπου. Θετική ανοσοχρώση για dysadherin (DAB x400)



Εικόνα 18. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου εντερικού τύπου. Θετική μεμβρανική ανοσοχρώση για E-καντερίνη (DAB x400)



Εικόνα 19. Αδενοκαρκίνωμα στομάχου εντερικού τύπου. Θετική ανοσοέκφραση για dysadherin (DAB x400)

III.2.B. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ II

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΙΣ ΟΓΚΟΙ ΗΠΑΤΟΣ

Εξετάσθηκαν 56 ασθενείς με πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος (39 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και 17 χολαγγειοκαρκινώματα) (πίνακες 25,26). Τα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα εμφανίζουν ανοσοδραστικότητα για την Ε-καντερίνη στις πλάγιες όψεις της κυτταρικής μεμβράνης, χωρίς να χρωματίζεται το βασικό της τμήμα. Το επιθήλιο των χολαγγείων φυσιολογικά παρουσιάζει επίσης χρώση κατά μήκος των πλαγίων επιφανειών της κυτταρικής μεμβράνης και η ένταση αυτής της χρώσης είναι ισχυρότερη από αυτή που εμφανίζεται στα ηπατοκύτταρα. Τα πυλαία αγγεία (με τα ενδοθηλιακά και λεία μυϊκά τους κύτταρα) καθώς και τα νεύρα δεν εμφανίζουν χρώση για την Ε-καντερίνη, εμφανίζουν όμως χρώση για τις κατενίνες. Στη μεγάλη πλειονότητα των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων παρατηρήθηκε ελάτπωση στην μεμβρανώδη έκφραση της Ε-καντερίνης και αύξηση στην έκφραση της α-, β- και γ-κατενίνης. Η έκφραση της Ε-καντερίνης είχε αντίστροφη συσχέτιση με το βαθμό κακοήθειας του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ενώ παρατηρήθηκε ευθεία συσχέτιση για την α-, β- και γ-κατενίνη. Επιπλέον, στα χαμηλής και μέσης διαφοροποίησης ηπατοκυτταρικά καρκινώματα παρατηρήθηκε πυρηνική εντόπιση της β-κατενίνης στις 9 από τις 39 περιπτώσεις (9/39, 23% των νεοπλασμάτων, ποσοστό θετικών πυρήνων 10%-70%). Η dysadherin δεν εκφράστηκε στα μη νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα. Μεμβρανική έκφραση της ανοσοχρώσης για την dysadherin βρέθηκε μόνο σε 3 από τα 39 των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων (7.6%), με όλα αυτά να παρουσιάζουν ελάτπωση στην έκφραση της Ε-καντερίνης. Στα μη νεοπλασματικά κύτταρα των χολαγγείων υπήρχε μεμβρανική ανοσοχρώση για την Ε-καντερίνη και την α-, β- και γ-κατενίνη. Αντίθετα, απουσία ανοσοχρώσης παρατηρήθηκε στα κύτταρα των χοληφόρων πόρων για την dysadherin. Στα χολαγγειοκαρκινώματα, παρατηρήθηκε μείωση στην έκφραση της Ε-καντερίνης, της α-, β- και γ-κατενίνης και θετική μεμβρανική χρώση ανευρέθη για την dysadherin σε 10 από τις 17 περιπτώσεις (59%). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της Ε-καντερίνης και της dysadherin.



Τα παραπάνω δεδομένα μετατρεπόμενα σε "καρκινικό score" με βάση το ποσοστό των θετικών κυττάρων και την ένταση της ανοσοχρώσης, σύμφωνα με όσα έχουν γραφεί στο αντίστοιχο εδάφιο του κεφαλαίου "Υλικό και Μέθοδοι", εμφανίζονται στους πίνακες 25 και 26 για τα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και τα χολαγγειοκαρκινώματα, αντίστοιχα. Οι εικόνες 20 έως 27 εμφανίζουν, έκφραση/διαταραχή έκφρασης της E-καντερίνης, της α-, β-, γ-κατενίνης και της dysadherin σε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Οι εικόνες 28 έως 31, εμφανίζουν έκφραση/διαταραχή έκφρασης της E-καντερίνης, των κατενινών και της dysadherin σε χολαγγειοκαρκινώματα.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα	E- καντερίνη	α- κατενίνη	β- κατενίνη	γ- κατενίνη	Dysadherin "θετικό"
Grade 1 (7)	0.4	0.6	0.5	0.3	0
Grade 2 (24)	-0.58	1	0.6	0.5	0
Grade 3 (8)	-1.5	1.6	1.4	0.9	8%(3)

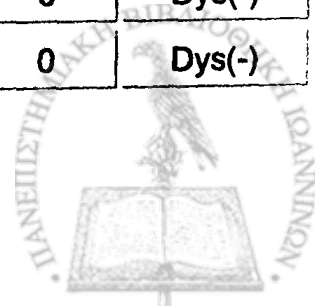
Πίνακας 25. Έκφραση E-καντερίνης, α-κατενίνης, β-κατενίνης, γ-κατενίνης και dysadherin στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα

Χολαγγειοκαρκίνωμα	E- καντερίνη	α- κατενίνη	β- κατενίνη	γ- κατενίνη	Dysadherin "θετικό"
17	-2,5	-1,9	-2,4	-0,5	59%(10)

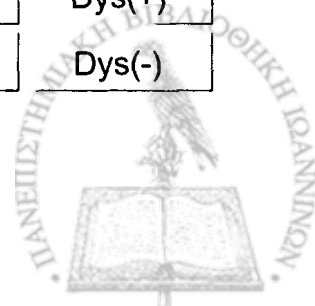
Πίνακας 26. Έκφραση E-καντερίνης, α-κατενίνης, β-κατενίνης, γ-κατενίνης και dysadherin στα χολαγγειοκαρκινώματα



α/α	Φύλο	Ηλικία	Ιστολογικός Τύπος (grade)	Ε-κατερίνη	α-κατερίνη	β-κατερίνη	γ-κατερίνη	Dysadherin
1	A	48	ΗΚΚ (1)	+2	+3	+2	0	Dys(-)
2	A	69	ΗΚΚ (2)	-1	+2	+3	0	Dys(-)
3	Θ	75	ΗΚΚ (2)	+1	+2	0	0	Dys(-)
4	Θ	61	ΧΚ	-3	-2	-4	-1	Dys(+)
5	A	68	ΗΚΚ (2)	0	+1	+2	+1	Dys(-)
6	A	59	ΧΚ	-2	-3	-1	0	Dys(-)
7	A	55	ΗΚΚ (2)	0	0	0	0	Dys(-)
8	A	74	ΗΚΚ (1)	-1	-1	0	0	Dys(-)
9	A	47	ΧΚ	-4	-2	-3	-2	Dys(-)
10	A	75	ΧΚ	-1	-2	-2	-1	Dys(+)
11	A	60	ΗΚΚ (2)	0	+2	0	0	Dys(-)
12	Θ	71	ΧΚ	-1	-2	-2	0	Dys(-)
13	A	50	ΗΚΚ (2)	-3	+1	-1	-1	Dys(-)
14	A	58	ΗΚΚ (3)	0	+1	0	-1	Dys(-)
15	A	65	ΗΚΚ (2)	-3	+2	+2	+1	Dys(-)
16	A	74	ΗΚΚ (3)	+1	+2	0	+1	Dys(-)
17	A	80	ΧΚ	-1	-3	-3	-1	Dys(+)
18	A	49	ΗΚΚ (2)	-2	+2	+2	+1	Dys(-)
19	Θ	64	ΗΚΚ (2)	+2	+3	+2	+1	Dys(-)
20	A	59	ΧΚ	-4	-2	-3	-1	Dys(+)
21	A	62	ΗΚΚ (2)	-3	0	-2	0	Dys(-)
22	A	58	ΗΚΚ (2)	-2	0	+1	0	Dys(-)



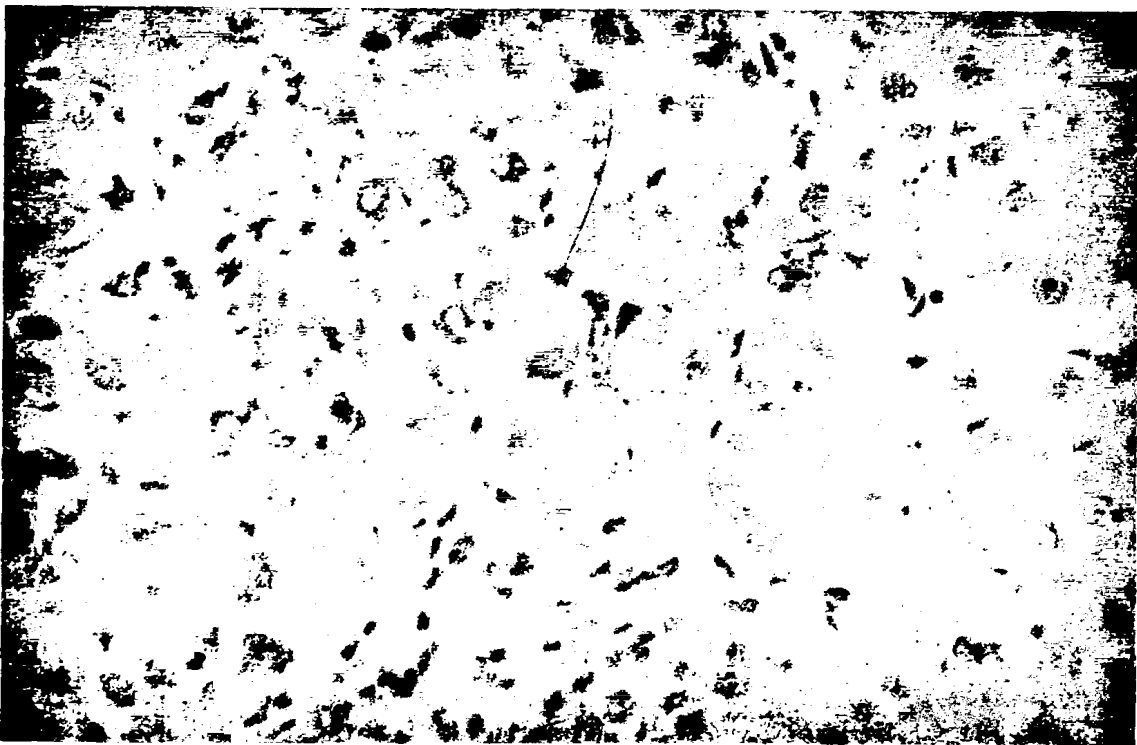
23	A	58	HKK (1)	+2	+2	+1	+1	Dys(-)
24	Θ	65	XK	-3	-2	-3	-1	Dys(-)
25	A	77	HKK (3)	-1	0	+2	+1	Dys(-)
26	A	63	HKK (2)	-2	0	0	-1	Dys(-)
27	Θ	27	XK	-1	-2	-1	0	Dys(+)
28	A	58	HKK (3)	-3	+4	+2	+1	Dys(+)
29	A	72	HKK (2)	-1	+2	+1	+2	Dys(-)
30	A	68	HKK (2)	+1	0	+1	+1	Dys(-)
31	A	73	HKK (3)	0	-1	+1	+1	Dys(-)
32	A	74	HKK (2)	-2	-1	-1	+1	Dys(-)
33	A	39	XK	-3	-2	-3	0	Dys(+)
34	A	54	HKK (2)	-2	+1	-1	0	Dys(-)
35	A	48	HKK (1)	-1	0	+1	0	Dys(-)
36	A	43	XK	-4	-2	-3	-1	Dys(-)
37	A	64	HKK (2)	+1	+3	+1	+1	Dys(-)
38	Θ	77	HKK (3)	-4	+3	+3	+1	Dys(+)
39	Θ	57	HKK (2)	-1	-2	0	0	Dys(-)
40	A	67	HKK (2)	-2	-1	+1	+1	Dys(-)
41	A	33	XK	-4	-1	-3	0	Dys(-)
42	A	56	XK	-2	-1	-1	0	Dys(+)
43	Θ	62	HKK (2)	+2	+2	+1	+1	Dys(-)
44	A	54	XK	-2	-2	-1	-1	Dys(+)
45	A	82	HKK (3)	-1	0	0	+1	Dys(-)
46	A	71	HKK (3)	-4	+4	+3	+2	Dys(+)
47	A	53	XK	-4	-2	-3	0	Dys(+)
48	Θ	66	HKK (1)	-1	0	-1	0	Dys(-)
49	A	44	XK	-3	-2	-3	0	Dys(+)
50	A	67	HKK (2)	-1	0	-1	+1	Dys(-)



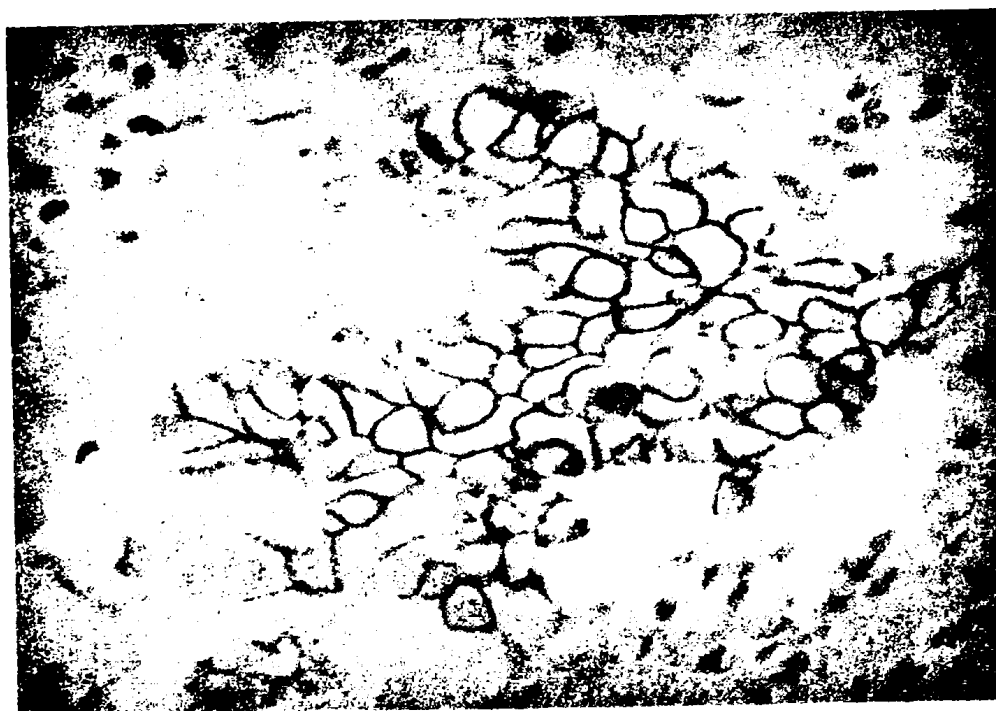
51	A	59	ΗΚΚ (2)	-1	0	+1	0	Dys(-)
52	A	45	ΧΚ	-1	-1	-2	0	Dys(-)
53	A	68	ΗΚΚ (1)	+3	+2	+2	+1	Dys(-)
54	Θ	65	ΗΚΚ (1)	-1	-2	-1	0	Dys(-)
55	A	60	ΗΚΚ (2)	+2	+2	+1	+1	Dys(-)
56	A	66	ΗΚΚ (2)	-1	+2	+1	+1	Dys(-)

Πίνακας 27. Έκφραση Ε-καντερίνης, α-κατενίνης, β-κατενίνης, γ-κατενίνης και dysadherin σε ασθενείς με πρωτοπαθές καρκίνωμα ήπατος. (Συντομογραφίες: Α=Άρρεν, Θ=Θήλυ, ΗΚΚ=Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα, ΧΚ=Χολαγγειοκαρκίνωμα, grade=βαθμός διαφοροποίησης. Ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 61 έτη και το ηλικιακό εύρος κυμαίνονταν από 27 έτη έως 82 έτη)





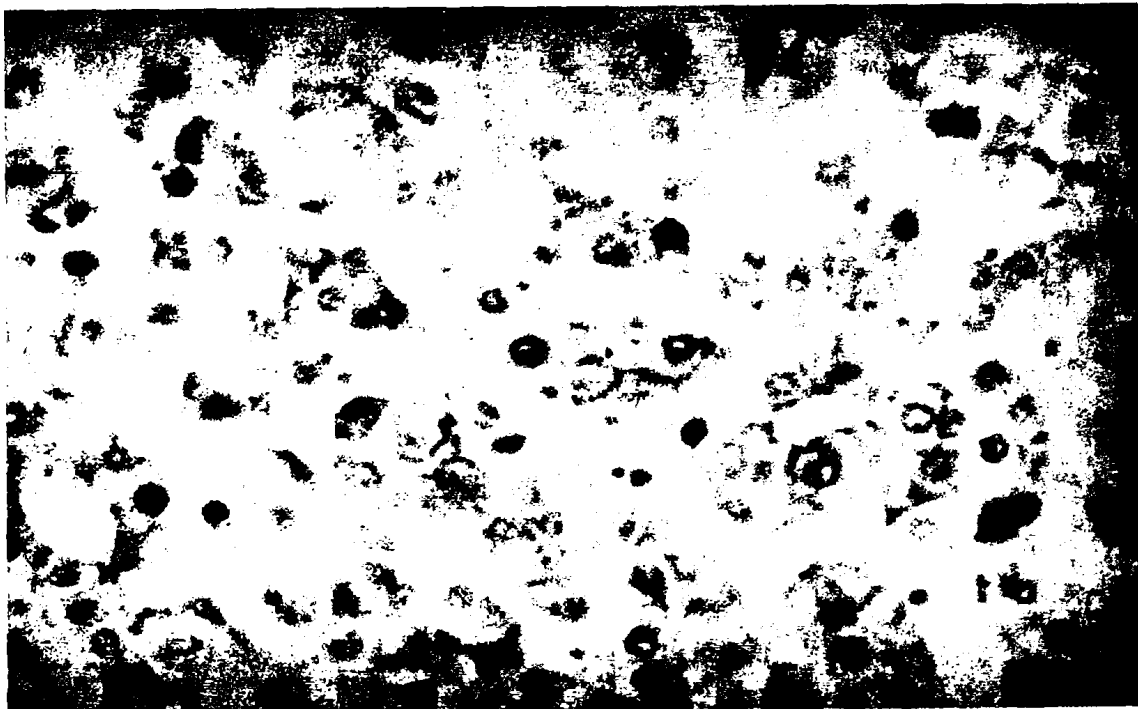
Εικόνα 20. Ελάτπωση έκφρασης της E-καντερίνης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



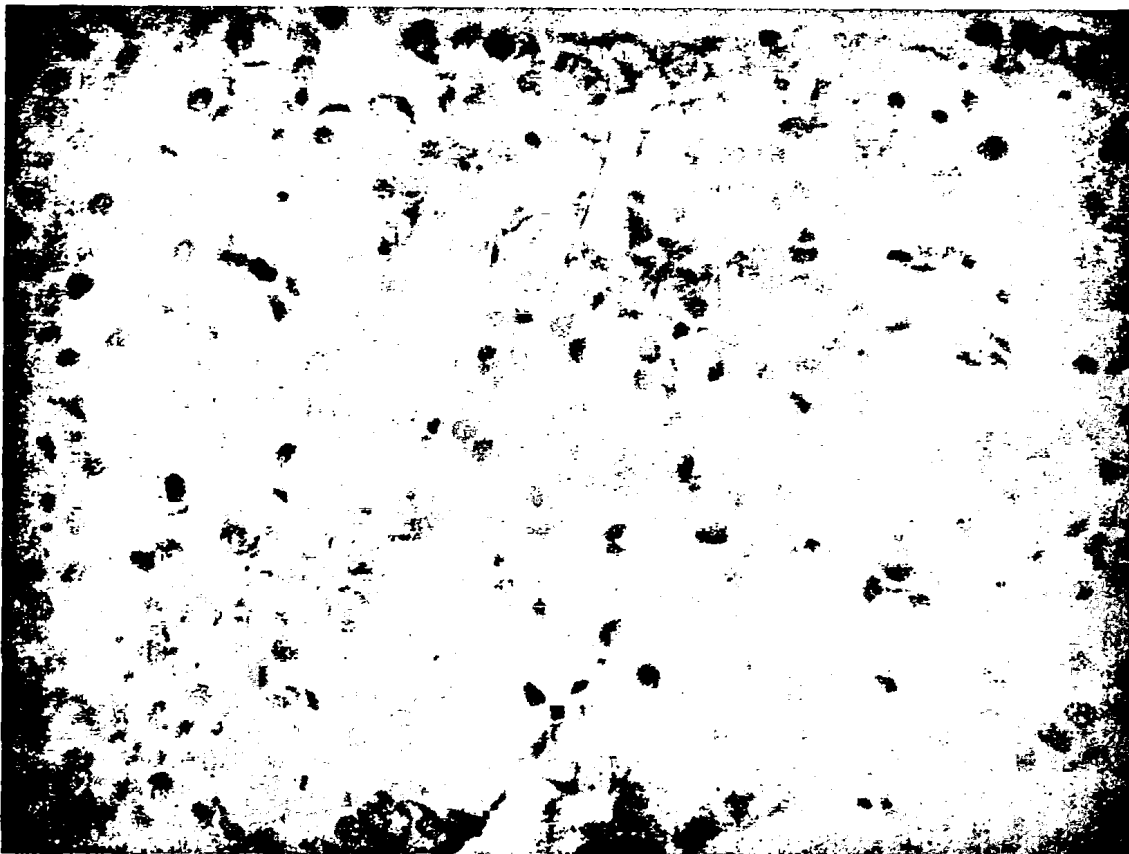
Εικόνα 21. Διατήρηση έκφρασης της E-καντερίνης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



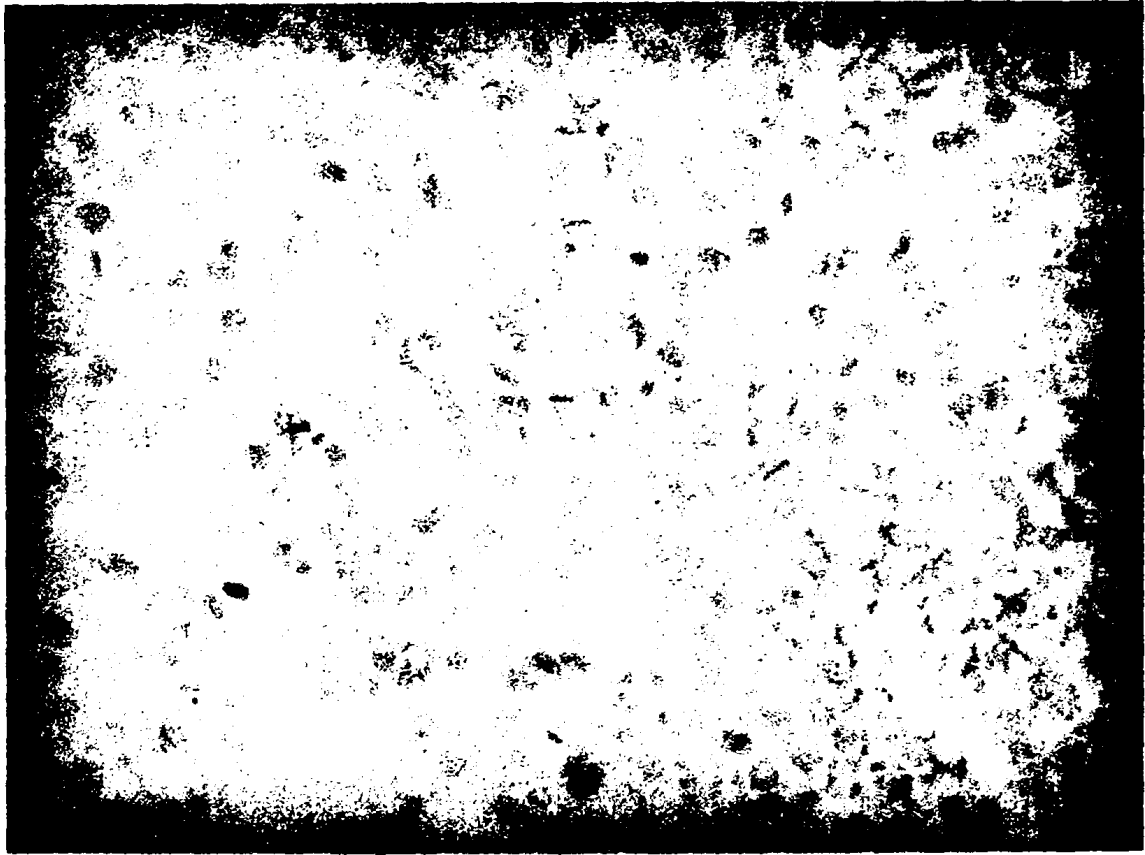
Εικόνα 22. Διατήρηση έκφρασης της α-κατενίνης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



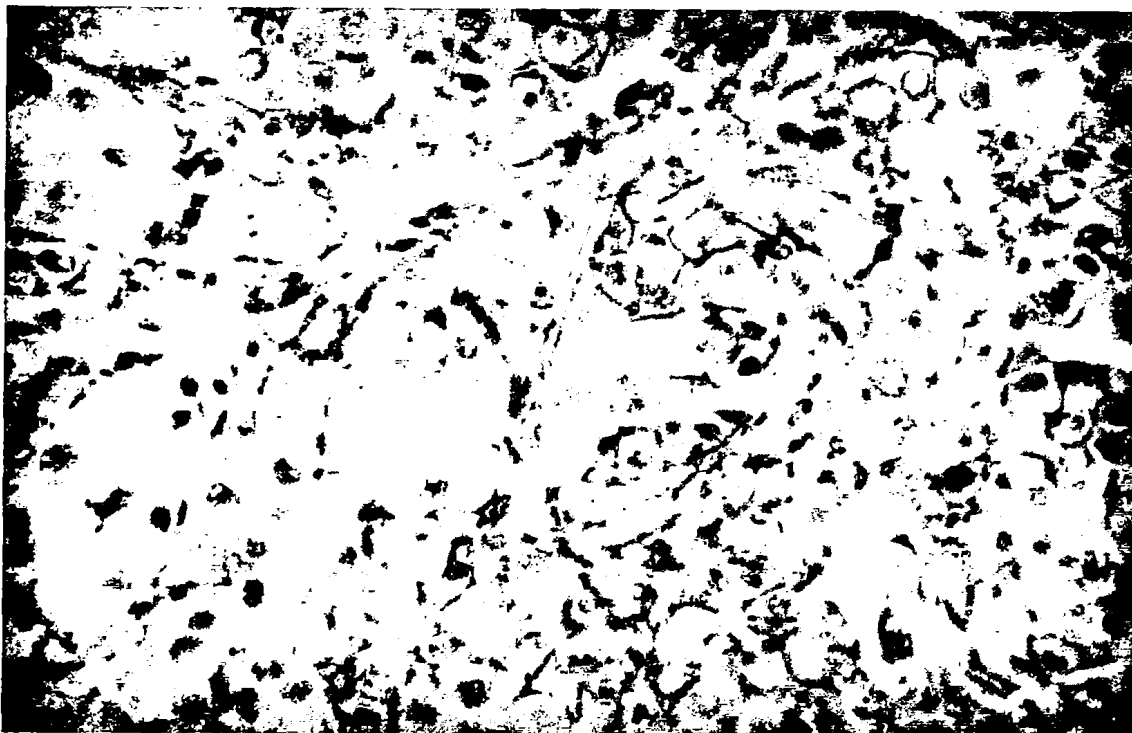
Εικόνα 23. Μεμβρανική και πυρηνική ανοσοέκφραση της β-κατενίνης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



Εικόνα 24. Ελαττωμένη μεμβρανική ανοσοέκφραση της β-κατενίνης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



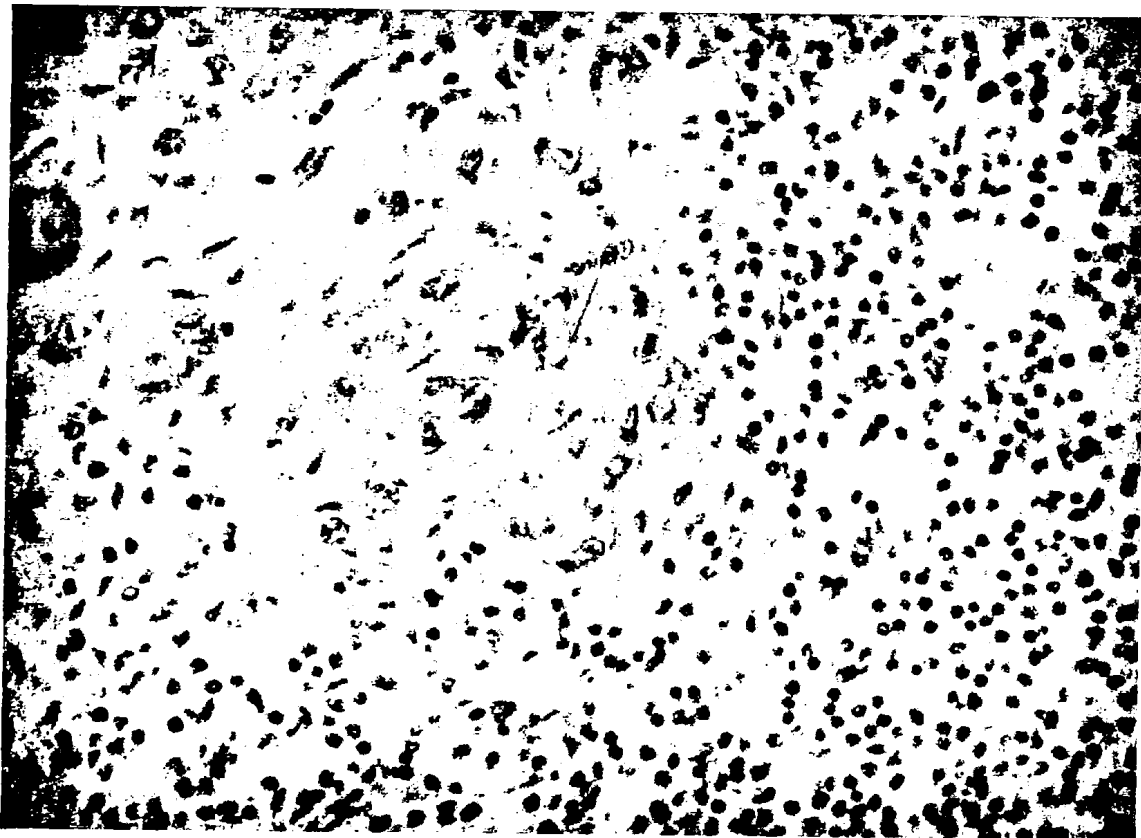
Εικόνα 25. Ελάτπωση έκφρασης της γ-κατενίνης σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



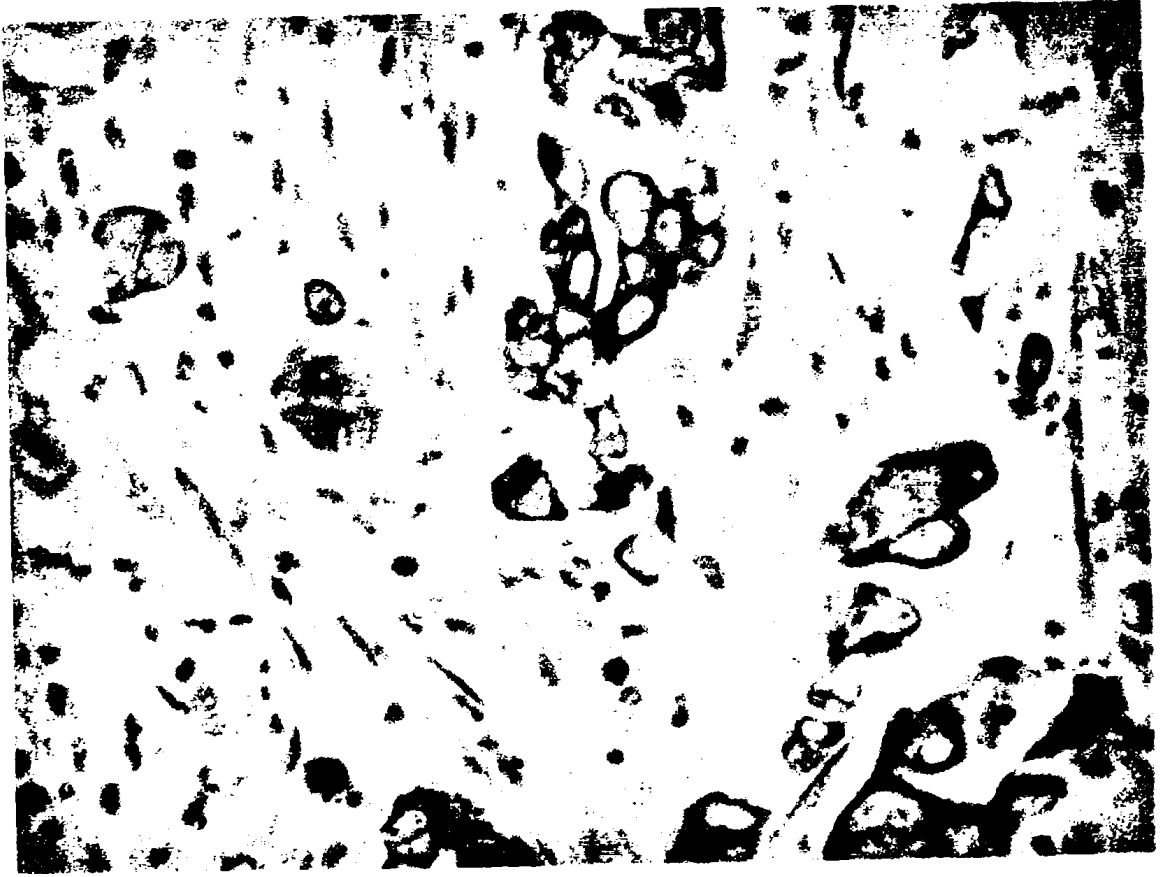
Εικόνα 26. Μembrανική ανοσοέκφραση της dysadherin σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (DAB x400)



Εικόνα 27. Αρνητική ανοσοχρώση για dysadherin σε ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα. Οι ινοβλάστες και τα ενδοθηλιακά κύτταρα χρησιμεύουν ως εσωτερικός θετικός μάρτυρας (DAB x400)

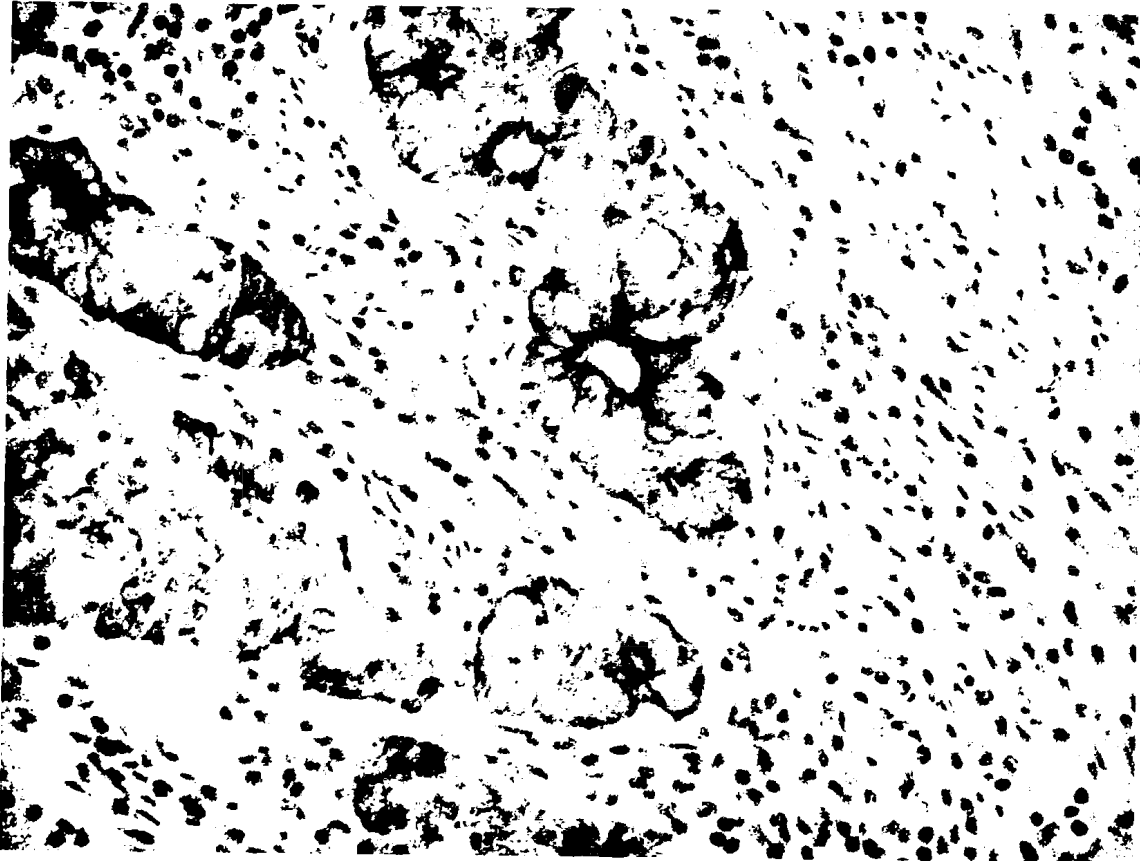


Εικόνα 28. Απώλεια έκφρασης της E-καντερίνης σε χολαγγειοκαρκίνωμα (DAB x400)

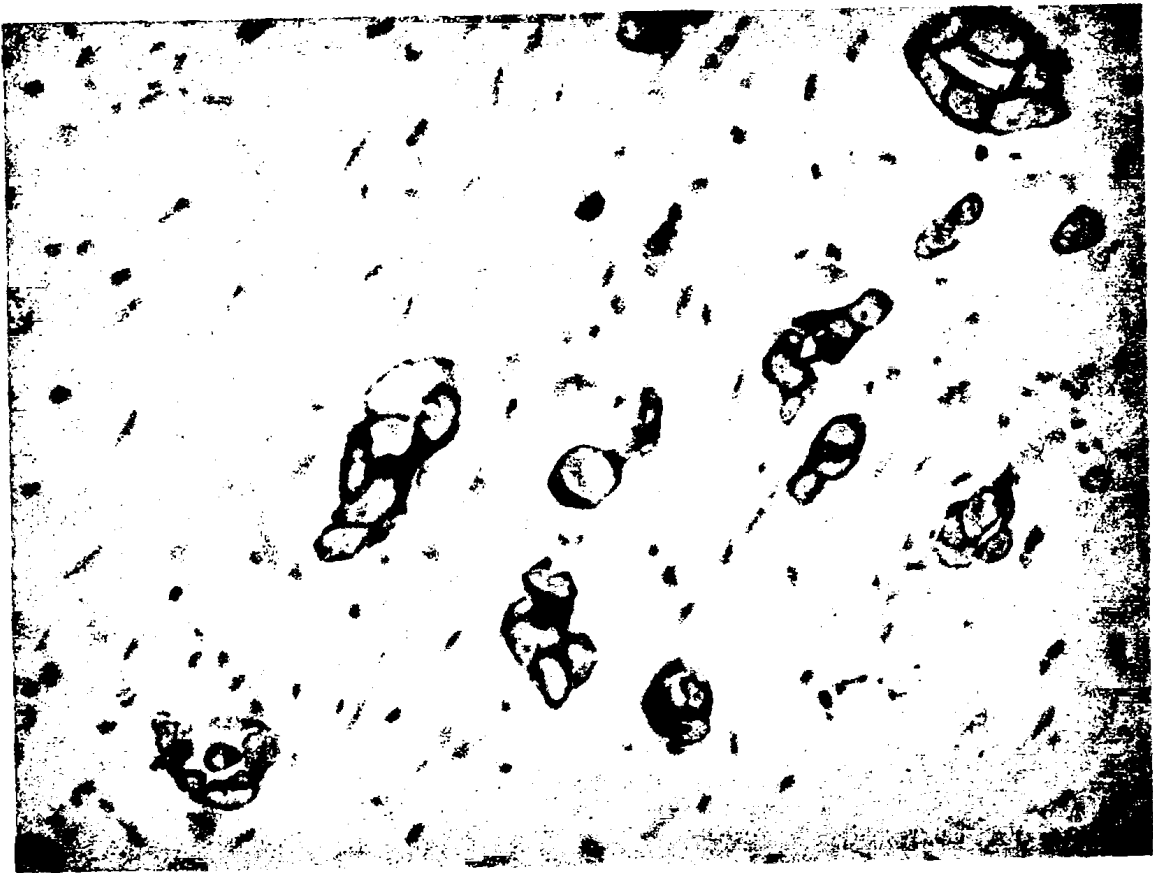


Εικόνα 29. Θετική μεμβρανική ανοσοέκφραση της dysadherin σε χολαγγειοκαρκίνωμα (DAB x400)

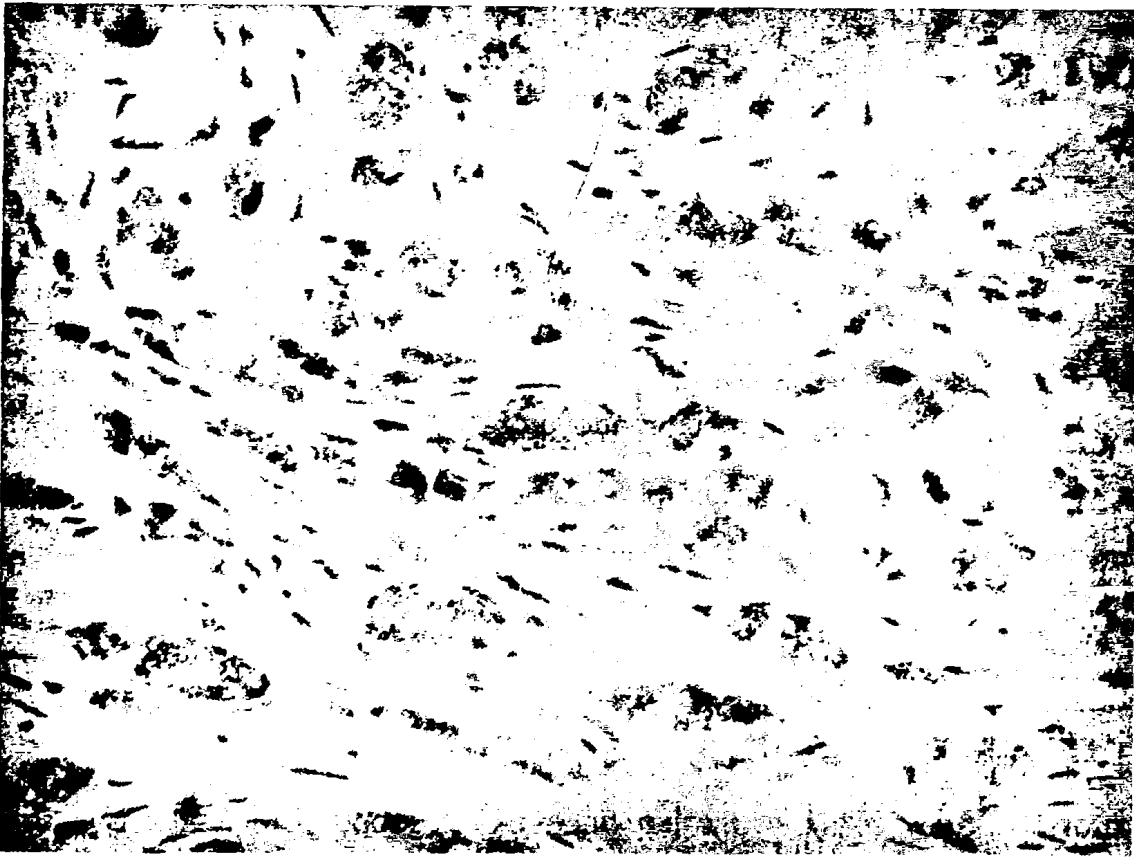




Εικόνα 30. Ελαττωμένη έκφραση της α-κατενίνης σε χολαγγειοκαρκίνωμα (DAB x400)



Εικόνα 31. Διατήρηση της μεμβρανικής έκφρασης της β-κατενίνης σε χολαγγειοκαρκίνωμα (DAB x400)



Εικόνα 32. Ανώμαλη (κυτταροπλασματική) έκφραση της γ-κατενίνης σε χολαγγειοκαρκίνωμα (DAB x400)

III.2.Γ. ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ III

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Στους πίνακες 28, 29 και 30 παρουσιάζονται αναλυτικά και συνοπτικά τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών με αδenoκαρκίνωμα παχέος εντέρου καθώς και οι μέσες τιμές και το εύρος τιμών των αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στις ομάδες των ασθενών και ελέγχου.

ΔΙΑΛΥΤΑ ΜΟΡΙΑ

Μόριο προσκόλλησης	ομάδας ελέγχου
E-καντερίνη	2415 (1005-4092)
ICAM-1	210 (140-286)
VCAM-1	410 (345-524)
E-σελεκτίνη	42,2 (39-45,2)

Πίνακας 28. Ανευρεθείσες φυσιολογικές στάθμες στον ορό των υγιών εθελοντών της ομάδας ελέγχου (control group) σε ng/ml

E-καντερίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-καντερίνη στον ορό των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου ήταν 3986 (2860-5640) ng/ml και 2415 (1005-4092) ng/ml για την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο υπό σύγκριση ομάδων ($p < 0.05$)

ICAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης ICAM-1 στον ορό των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου ήταν 305 ng/ml (190-370) και 210 ng/ml (140-286) για την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)



VCAM-1:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης VCAM-1 στον ορό των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου ήταν 640 ng/ml (503-748) και 410 ng/ml (345-524) για την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p < 0.05$)

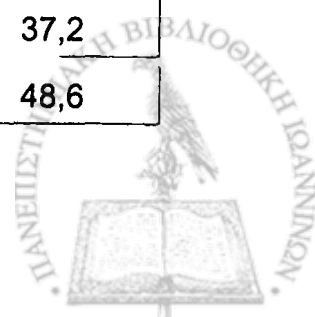
E-σελεκτίνη:

Οι ανευρεθείσες τιμές του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-σελεκτίνη στον ορό των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου ήταν 44.2 ng/ml (33.2-54.4) και 42.2 ng/ml (39-45.2) για την ομάδα ελέγχου. Η στατιστική ανάλυση δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p > 0.05$)

- Στατιστική ανάλυση των τιμών ορού ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου και ομάδας ελέγχου

Οι συσχετίσεις και η στατιστική ανάλυση μεταξύ των τιμών των δειγμάτων του ορού των ασθενών που περιελήφθησαν στη μελέτη έγιναν με την εκτίμηση των συντελεστών συσχέτισης χρησιμοποιώντας το ειδικό λογισμικό "Minitab for Windows" (Release 9). Οι τιμές παρουσιάστηκαν σαν μέσες με 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Οι επιμέρους αναλογίες συγκρίθηκαν με το Fisher's exact test. Τέλος, το επίπεδο σημαντικότητας καθορίστηκε σε $p < 0.05$ σε κάθε περίπτωση.

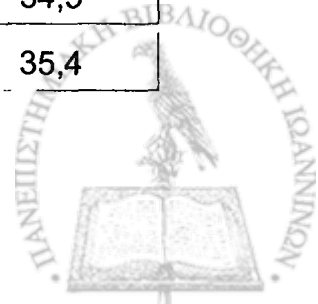
α/α	Φύλο	Ηλικία	E-καντερίνη	ICAM-1	VCAM-1	E-σελεκτίνη
1	A	78	4600	360	732	50,1
2	A	64	3529	281	581	34,2
3	Θ	82	3804	298	630	43,8
4	A	65	3127	224	512	37,2
5	Θ	72	4250	301	629	48,6



6	A	43	3919	349	731	53
7	A	71	3607	229	515	34,8
8	Θ	58	4225	332	503	35,5
9	Θ	57	2964	294	560	37,6
10	Θ	54	-	-	-	-
11	Θ	67	4505	347	639	52
12	Θ	39	4425	351	712	53,1
13	A	51	3921	298	591	39,3
14	A	68	-	-	-	-
15	A	49	4001	367	736	54,4
16	Θ	60	3128	364	694	52,5
17	Θ	82	3977	340	743	51,1
18	A	68	2872	234	540	35,2
19	A	79	-	-	-	-
20	Θ	56	-	-	-	-
21	A	69	-	-	-	-
22	A	78	4302	359	733	51,7
23	A	72	3763	281	609	37,6
24	Θ	61	4608	213	574	33,9
25	A	70	3976	329	670	50
26	Θ	77	4015	335	649	49,9
27	A	80	3673	364	691	54
28	A	55	3977	357	708	51,9
29	Θ	68	-	-	-	-
30	A	61	3120	279	557	35,1
31	Θ	53	2860	220	590	33,2
32	A	60	4657	318	620	43,5
33	Θ	70	-	-	-	-



34	A	57	4211	353	674	49,5
35	A	61	3923	330	681	46,9
36	A	79	3100	206	631	40,7
37	Θ	49	-	-	-	-
38	Θ	58	-	-	-	-
39	A	62	3265	274	595	36,1
40	A	61	3288	338	699	51,3
41	A	70	5244	336	641	49,7
42	A	68	-	-	-	-
43	Θ	60	5503	324	607	42,5
44	Θ	72	4232	350	730	53
45	A	45	5640	344	726	49,9
46	A	77	3428	363	745	50,4
47	A	50	-	-	-	-
48	Θ	58	3527	262	623	41,4
49	A	64	4015	190	510	34
50	Θ	67	4802	318	724	49,7
51	A	74	5243	286	615	42,1
52	A	77	3205	211	650	40,2
53	A	55	4907	363	728	51,8
54	Θ	65	-	-	-	-
55	A	82	3954	351	632	53,1
56	A	73	4301	224	604	38
57	Θ	58	3486	303	596	34,2
58	A	50	4392	370	702	51
59	Θ	69	5426	347	658	49,9
60	A	56	3277	225	579	34,5
61	A	63	3629	309	662	35,4



62	Θ	55	-	-	-	-
63	Θ	81	3704	325	697	44,1
64	A	61	5327	273	533	35,9
65	Θ	67	4875	318	705	50,9
66	A	72	3120	362	688	54,3
67	Θ	48	4017	347	637	50,2
68	Θ	60	-	-	-	-
69	A	63	3526	308	683	48,4
70	Θ	61	2900	298	590	36,6
71	Θ	70	4235	226	526	34
72	A	59	3946	301	602	37,9
73	A	54	3248	324	623	49,4
74	Θ	74	3805	356	748	51,2
75	A	56	2967	191	580	35
76	A	60	4018	325	626	38,1
77	A	81	5255	336	664	49,1
78	Θ	63	4358	229	597	35,5

Πίνακας 29. Γενικά χαρακτηριστικά και στάθμες διαλυτών μορίων προσκόλλησης στον ορό ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου (τιμές ορού από 64 ασθενείς, καθώς για τους υπόλοιπους 14 ασθενείς της μελέτης δεν κατέστη δυνατός ο προσδιορισμός των τιμών για πρακτικούς και τεχνικούς λόγους). (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών 64 έτη. Ηλικιακό εύρος 39 έτη μέχρι 82 έτη)



Διαλυτό μόριο προσκόλλησης	Ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου	Ομάδα ελέγχου	p-value
E-καντερίνη	3986 (2860-5640)	2415 (1005-4092)	p<0.05
ICAM-1	305 (190-370)	210 (140-286)	p<0.05
VCAM-1	640 (503-748)	410 (345-524)	p<0.05
E-σελεκτίνη	44.2 (33,2-54,4)	42,2 (39-45,2)	p>0.05

Πίνακας 30. Μέσες τιμές και εύρος τιμών αναζητηθέντων διαλυτών μορίων προσκόλλησης στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και στην ομάδα ελέγχου (ng/ml)

ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ

Έκφραση της E-καντερίνης

Η έκφραση της E-καντερίνης ήταν εμφανής στις περιοχές επαφής των επιθηλιακών κυττάρων του φυσιολογικού βλενογόνου του παχέος εντέρου. Στον καρκίνο του παχέος εντέρου τα πρότυπα έκφρασής της ποικίλουν εμφανίζοντας ετερογενή, κυτταροπλασματική, παρεκκλίνουσα ή διατηρούμενη ενίοτε έκφραση. Η ανοσοδραστικότητα της E-καντερίνης ήταν μειωμένη στο 45% των περιπτώσεων που μελετήθηκαν (35 από τις 78) (εικόνα 35,39). Ενδιαφέρον είναι το γεγονός ότι η πλειονότητα των λεμφαδενικών μεταστάσεων σε ποσοστό 81% (63 από τις 78 περιπτώσεις) διατηρούσαν την έκφραση της E-καντερίνης (εικόνα 36). Όλοι οι πρωτοπαθείς όγκοι που διατηρούσαν την έκφραση της E-καντερίνης κατακράτησαν αυτή την έκφραση και στη λεμφαδενική τους μετάσταση (πίνακας 31). Επιπλέον, η ανοσοχρώση ήταν ομοιογενής ανεξάρτητα από το πρότυπο χρώσης της E-καντερίνης στον πρωτοπαθή όγκο.



Έκφραση της dysadherin

Τα μη νεοπλασματικά επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου δεν εκφράζουν dysadherin. Η ανοσοχρώση για dysadherin παρατηρήθηκε ως επί το πλείστον στις μεμβράνες των νεοπλασματικών κυττάρων και ήταν ετερογενής καθ' όλο το νεόπλασμα (εικόνες 33, 34). Ειδικότερα, εκλεκτική έκφραση στο διηθημένο όριο των όγκων της πρωτοπαθούς εστίας παρατηρήθηκε σε μερικές περιπτώσεις. Θετική έκφραση για την dysadherin βρέθηκε στο 42% (33 από τις 78 περιπτώσεις) των πρωτοπαθών όγκων. Στις λεμφαδενικές μεταστάσεις η χρώση ήταν περισσότερο ομογενής αλλά παρατηρήθηκε σε λιγότερες περιπτώσεις καθώς μόνο 33% (26 από τις 78 περιπτώσεις) των μεταστατικών όγκων ήταν θετικοί για την dysadherin. Σε όλες τις θετικές μεταστατικές περιπτώσεις, οι πρωτοπαθείς όγκοι ήταν επίσης θετικοί για την dysadherin (πίνακας 31 και 32).

Εκτίμηση της ανοσοχρώσης

Δύο ερευνητές, εξέτασαν ανεξάρτητα τα δείγματα, και εκτίμησαν τη χρώση. Υπήρξε σε μεγάλο βαθμό σύμπτωση απόψεων. Στις περιπτώσεις που υπήρχε διαφωνία, τα δείγματα εξεταζόταν ταυτόχρονα από τους δύο παθολογοανατόμους, οι οποίοι έπαιρναν μια κοινή τελική απόφαση. Σε κάθε δείγμα γινόταν καταγραφή τόσο του ποσοστού των καρκινικών κυττάρων με θετική μεμβρανική ανοσοχρώση, όσο και της έντασης της χρώσης. Για λόγους στατιστικής ανάλυσης, όταν πάνω από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "θετικός στην έκφραση dysadherin (Dys(+))". Όταν λιγότερα από 50% των καρκινικών κυττάρων χρωματιζόταν για την dysadherin, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "αρνητικός στην έκφραση dysadherin (Dys(-))". Αναφορικά με την E-καντερίνη, όταν πάνω από 80% (cut off) των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "διατηρών την έκφραση της E-καντερίνης (E-cad(+))". Στην αντίθετη περίπτωση, όταν δηλαδή λιγότερο από το 80% των καρκινικών κυττάρων εμφάνιζαν καθολική μεμβρανική



χρώση, ο όγκος χαρακτηριζόταν ως "μειωμένης έκφρασης E-καντερίνης (E-cad(-))".

Στατιστική ανάλυση

Οι αναλύσεις έγιναν με το SPSS software version 11.0 (SPSS, Chicago,IL). Για συγκρίσεις μεταξύ της έκφρασης των αντισωμάτων και των κλινικοπαθολογικών μεταβλητών, χρησιμοποιήθηκε το χ^2 τέστ. Όλες οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν $p < 0.05$.

Έκφραση E-καντερίνης	Έκφραση dysadherin <50% [Dys(-)]	Έκφραση dysadherin >50% [Dys(+)]	p-value
Πρωτοπαθής εστία			
Διατηρούμενη	28	15	p>0.05
Μειωμένη	17	18	
Λεμφαδενικές μεταστάσεις			
Διατηρούμενη	47	16	p<0.05
Μειωμένη	5	10	

Πίνακας 31. Αποτελέσματα ανοσοϊστοχημείας, ταξινομούμενα βάσει έκφρασης E-καντερίνης και dysadherin

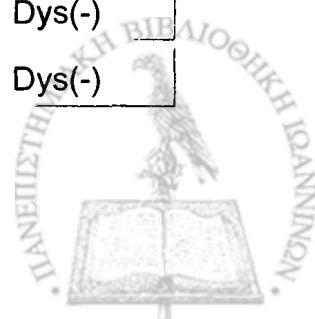


Η έκφραση της dysadherin στις περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου που μελετήθηκαν, δεν συσχετίζονταν με την έκφραση της E-καντερίνης στον πρωτοπαθή όγκο ($p > 0.05$). Πάντως στις λεμφαδενικές μεταστάσεις διαπιστώθηκε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της dysadherin και της E-καντερίνης ($p < 0.05$) (πίνακας 31).

α/α	Φύλο	Ηλικία	Πρωτοπαθής εστία		Λεμφαδενική μετάσταση	
			E-καντερίνη	Dysadherin	E-καντερίνη	Dysadherin
1	A	78	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
2	A	64	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
3	Θ	82	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
4	A	65	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
5	Θ	72	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
6	A	43	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
7	A	71	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
8	Θ	58	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
9	Θ	57	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
10	Θ	54	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(-)	Dys(-)
11	Θ	67	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
12	Θ	39	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
13	A	51	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
14	A	68	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
15	A	49	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
16	Θ	60	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
17	Θ	82	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
18	A	68	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)



19	A	79	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
20	Θ	56	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
21	A	69	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
22	A	78	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
23	A	72	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
24	Θ	61	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
25	A	70	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
26	Θ	77	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
27	A	80	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
28	A	55	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
29	Θ	68	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
30	A	61	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
31	Θ	53	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
32	A	60	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
33	Θ	70	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
34	A	57	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
35	A	61	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
36	A	79	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
37	Θ	49	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
38	Θ	58	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
39	A	62	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
40	A	61	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
41	A	70	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
42	A	68	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
43	Θ	60	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
44	Θ	72	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
45	A	45	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
46	A	77	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(-)	Dys(-)



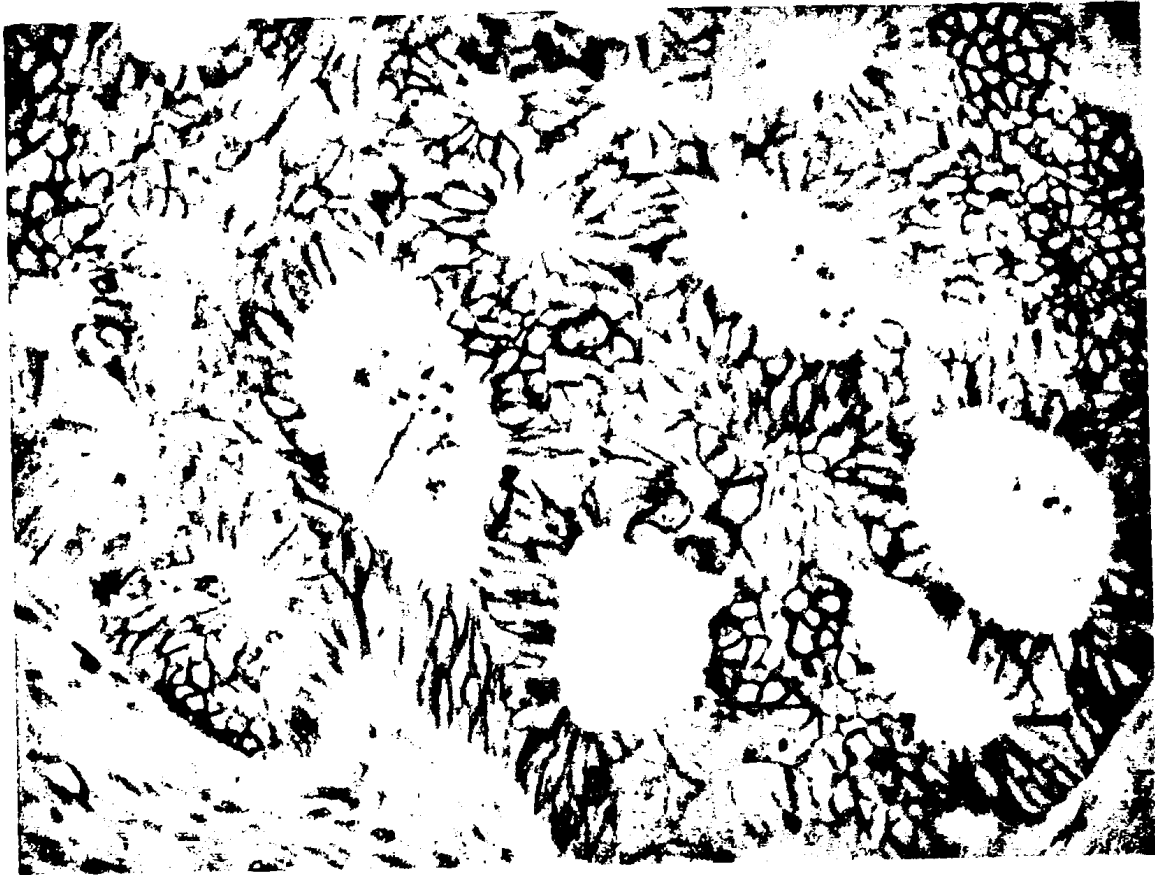
47	A	50	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
48	Θ	58	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
49	A	64	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
50	Θ	67	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
51	A	74	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(-)
52	A	77	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(-)
53	A	55	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
54	Θ	65	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(-)
55	A	82	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
56	A	73	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(-)
57	Θ	58	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(-)
58	A	50	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
59	Θ	69	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
60	A	56	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(-)
61	A	63	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
62	Θ	55	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
63	Θ	81	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
64	A	61	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
65	Θ	67	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
66	A	72	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
67	Θ	48	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
68	Θ	60	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
69	A	63	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
70	Θ	61	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
71	Θ	70	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(+)
72	A	59	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
73	A	54	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(-)	Dys(-)
74	Θ	74	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)



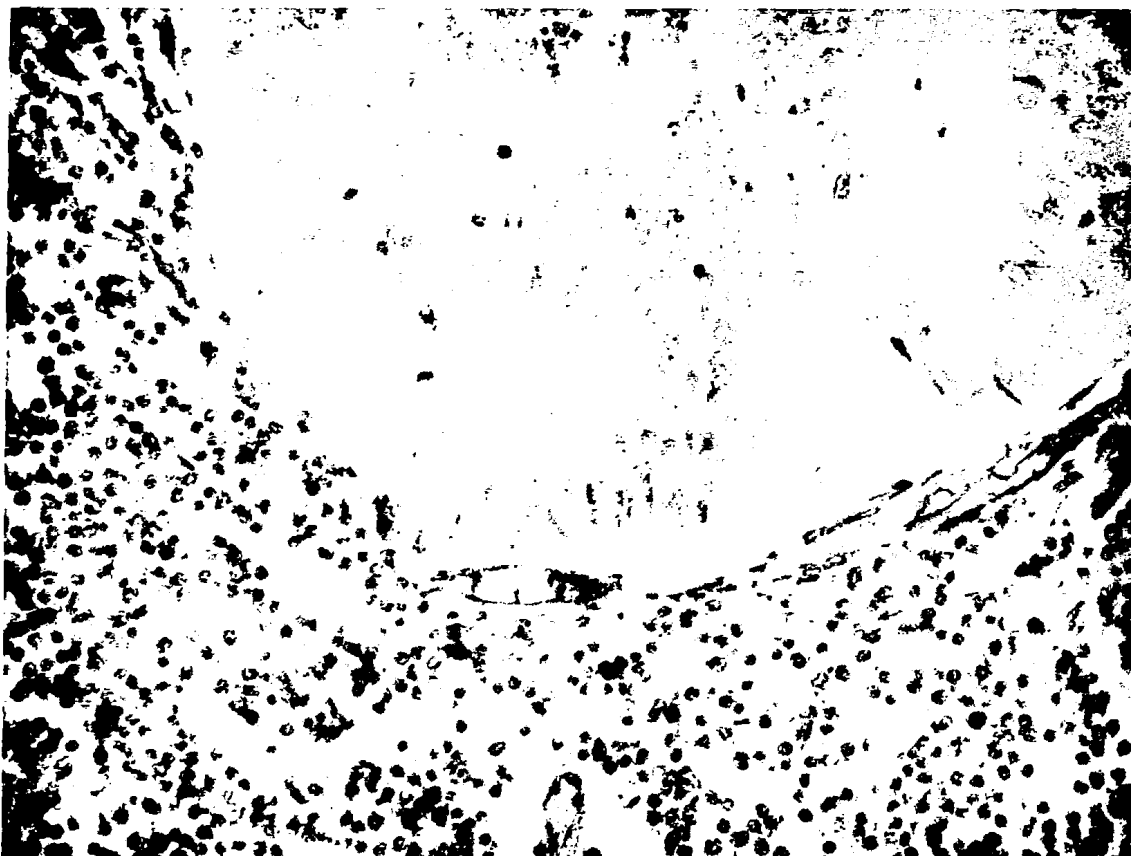
75	A	56	E-cad(-)	Dys(+)	E-cad(-)	Dys(+)
76	A	60	E-cad(-)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
77	A	81	E-cad(+)	Dys(-)	E-cad(+)	Dys(-)
78	Θ	63	E-cad(+)	Dys(+)	E-cad(+)	Dys(-)

Πίνακας 32. Ανοσοϊστοχημική έκφραση των μορίων E-καντερίνης και dysadherin σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, τόσο στην πρωτοπαθή εστία, όσο και στις λεμφαδενικές μεταστάσεις. (Συντομογραφίες: A=Άρρεν, Θ=Θήλυ. Μέσος όρος ηλικίας ασθενών τα 64 έτη. Ηλικιακό εύρος από 39 έτη μέχρι 82 έτη)

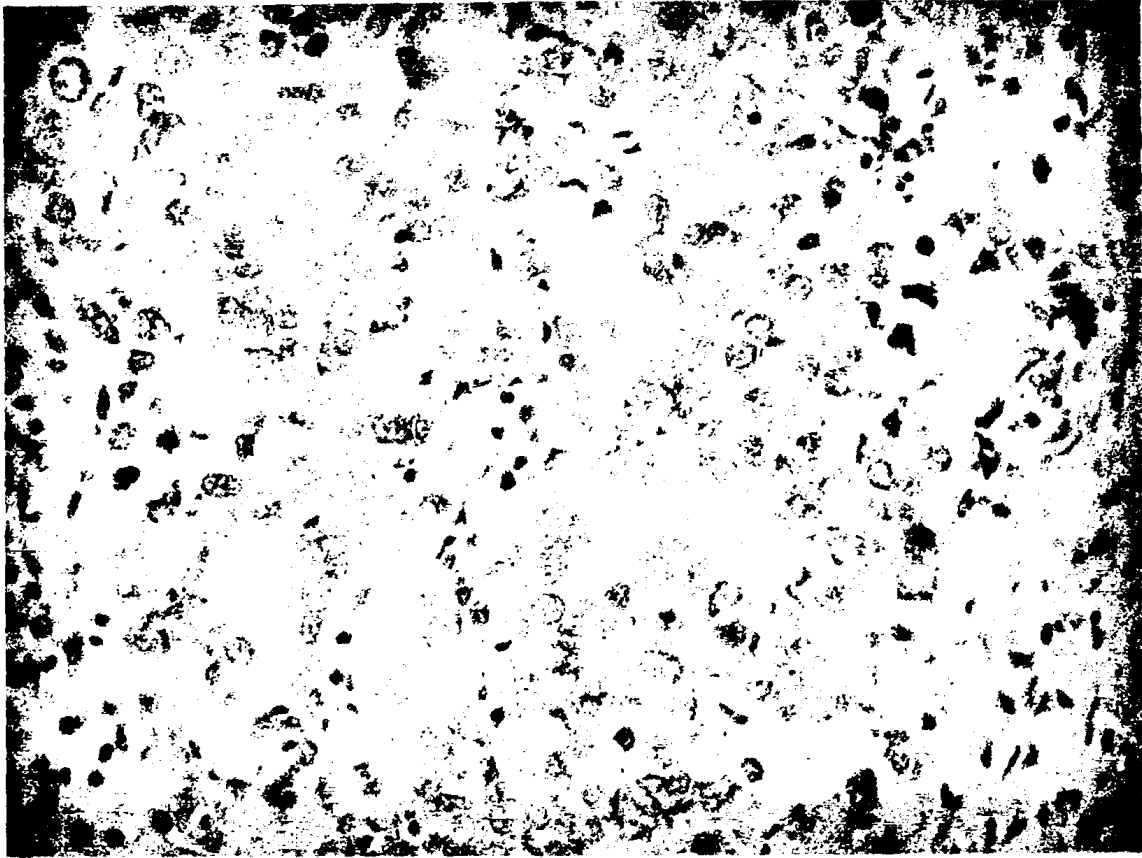




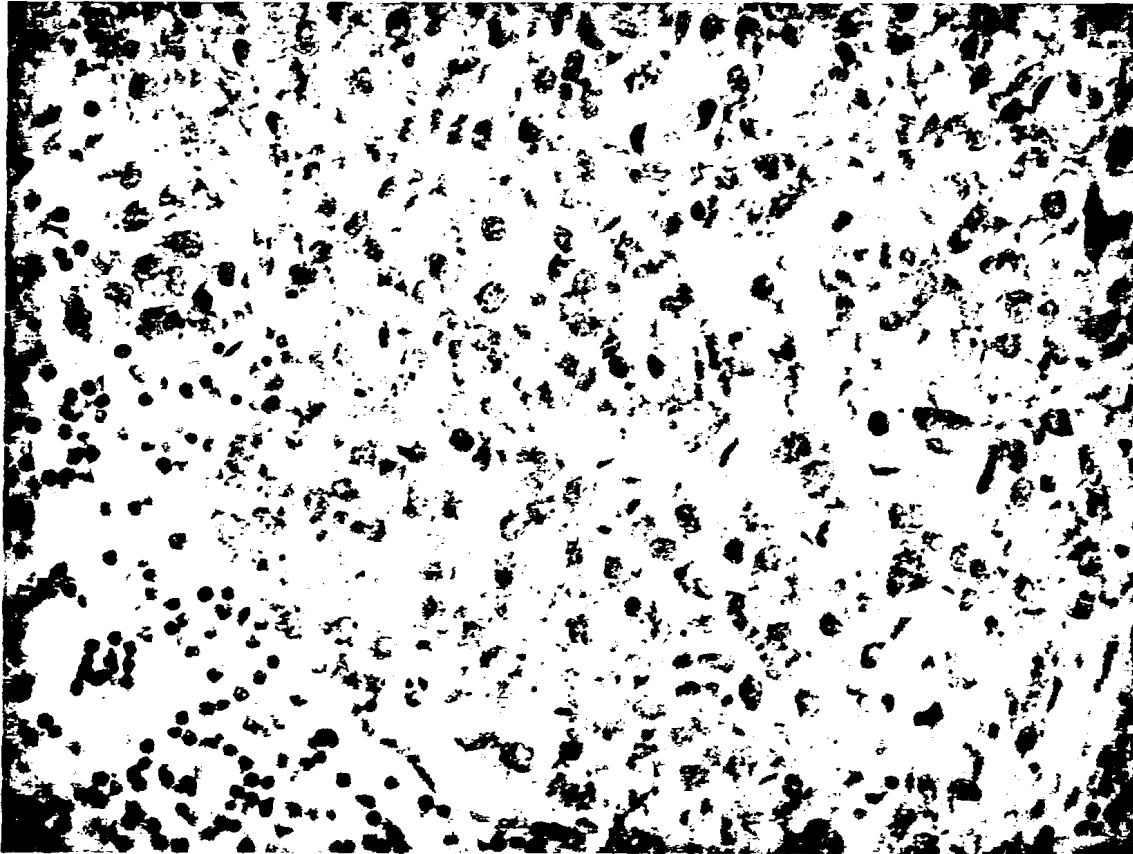
Εικόνα 33. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Θετική μεμβρανική ανοσοχρώση για dysadherin στην πρωτοπαθή εστία (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως επόμενη εικόνα)(DAB x400)



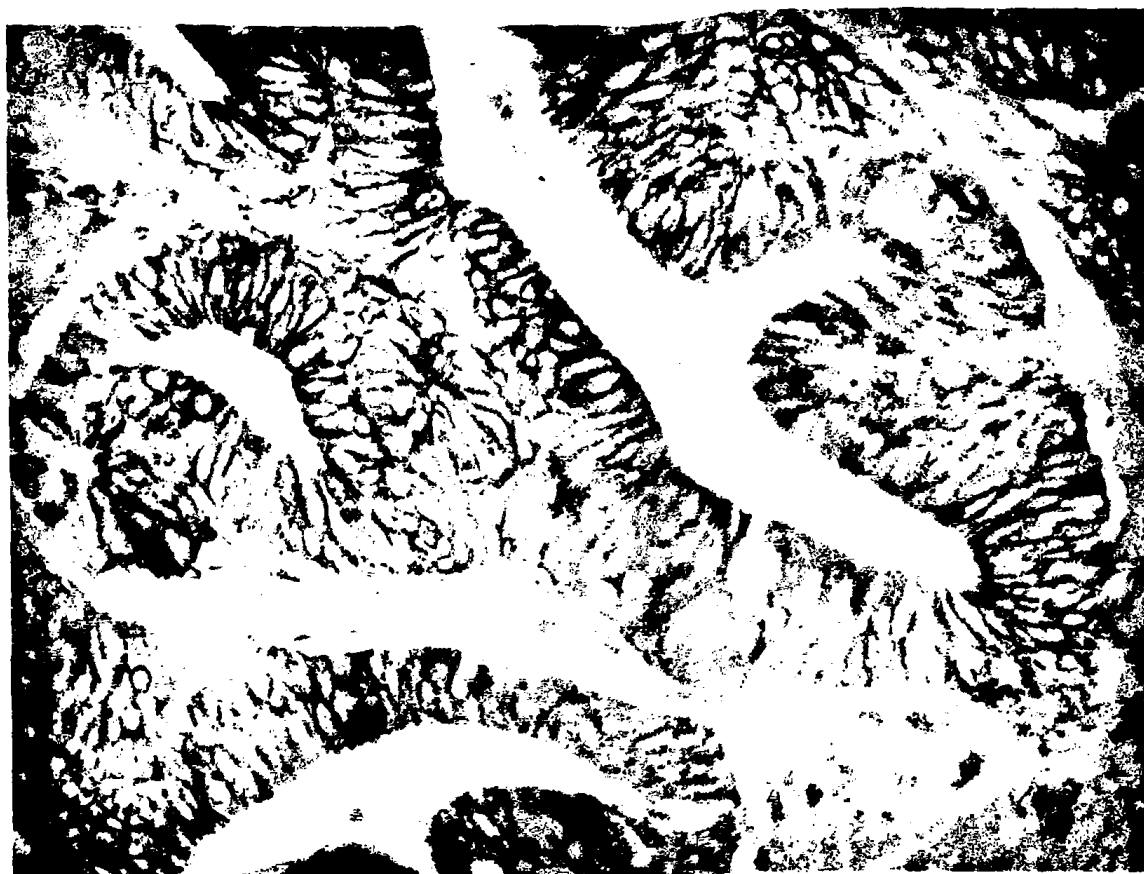
Εικόνα 34. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Απώλεια της έκφρασης της dysadherin στη λεμφαδενική μεταστατική εστία (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως προηγούμενη εικόνα). Τα παρακείμενα λεμφοκύτταρα χρησιμεύουν ως θετικός εσωτερικός μάρτυρας (DAB x400)



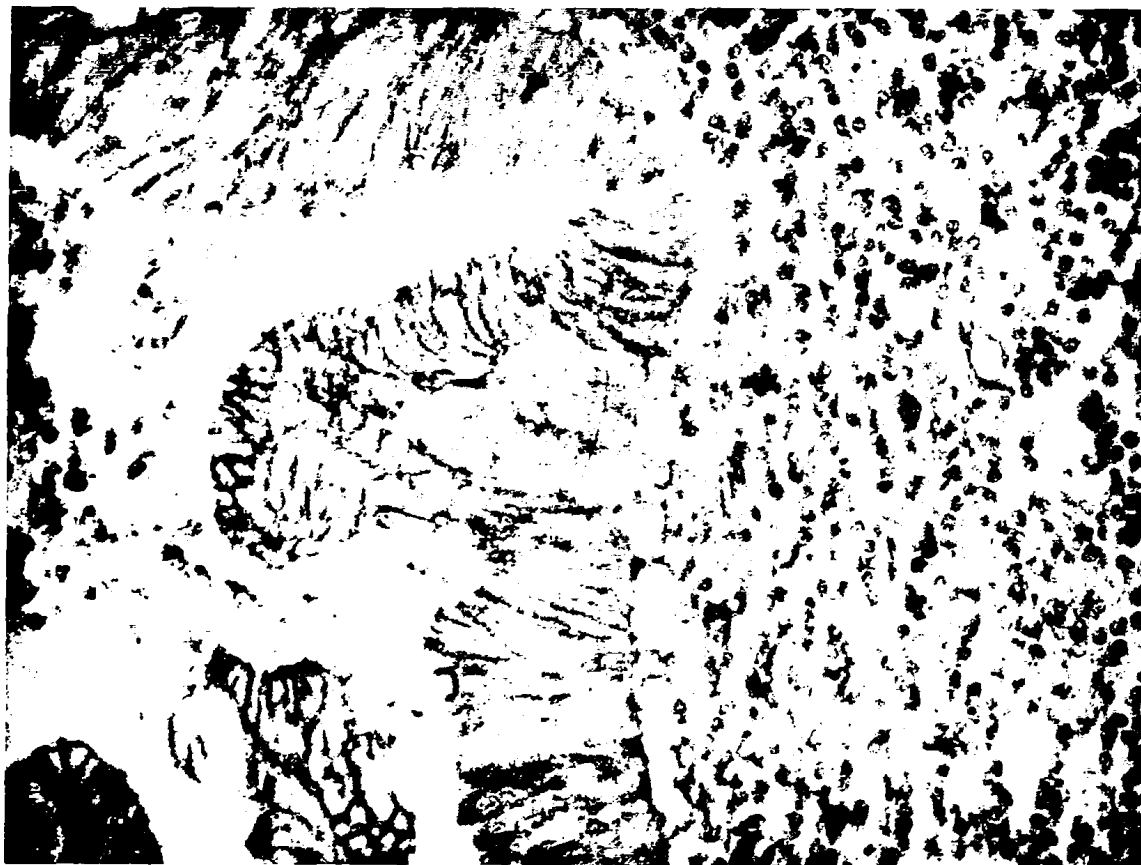
Εικόνα 35. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Ελάτπωση της μεμβρανικής ανοσοχρώσης για E-καντερίνη στην πρωτοπαθή εστία (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως επόμενη εικόνα) (DAB x400)



Εικόνα 36. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Επανεκφραση της Ε-καντερίνης στη λεμφαδενική μεταστατική εστία (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως προηγούμενη εικόνα) (DAB x400)



Εικόνα 37. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Θετική μεμβρανική ανοσοχρώση για dysadherin στην πρωτοπαθή εστία (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως επόμενη εικόνα) (DAB x400)



Εικόνα 38. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Θετική μεμβρανική ανοσοχρώση για dysadherin σε λεμφαδενική μετάσταση (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως προηγούμενη εικόνα) (DAB x400)



Εικόνα 39. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Απώλεια έκφρασης της Ε-κακτερίνης στην πρωτοπαθή εστία (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως επόμενη εικόνα) (DAB x400)

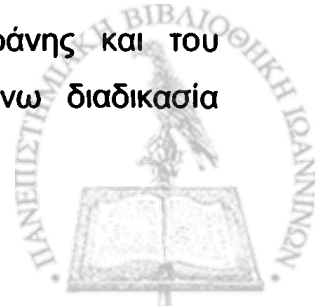


Εικόνα 40. Αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου. Απώλεια έκφρασης της Ε-κακτερίνης σε λεμφαδενική μετάσταση (ιδίου νεοπλάσματος με αμέσως προηγούμενη εικόνα) (DAB x400)

III.3. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στους πολυκύτταρους οργανισμούς η ανάπτυξη των προσκολλητικών δυνάμεων είτε μεταξύ κυττάρων ή μεταξύ κυττάρων και συστατικών της εξωκυτταρίου θεμέλιας ουσίας, αποτελεί μια ουσιώδη διαδικασία με βαρύτατο αντίκτυπο στην ανάπτυξη και διαφοροποίηση του οργανισμού. Αυτές οι αλληλεπιδράσεις διαμεσολαβούνται από μόρια τα οποία ονομάζονται μόρια προσκόλλησης. Για αυτό το λόγο τα μόρια αυτά παίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στα αρχικά στάδια της συγκρότησης των ιστών, όσο και αργότερα. Αυτό συμβαίνει διότι η προσκολλητική διαδικασία καθ' εαυτή, σχετίζεται ευθέως με την διαφοροποίηση, την αρχιτεκτονική και την φυσιολογική ανάπτυξη των ιστών. Η εμφάνιση καρκίνου σε έναν οργανισμό αντιπροσωπεύει μια διαταραχή στην φυσιολογική ομοίωση των ιστών. Η αλληλεπίδραση των καρκινικών κυττάρων με τα περιβάλλοντα φυσιολογικά κύτταρα και την εξωκυτταριο θεμέλιο ουσία, αποτελεί κεντρική συνιστώσα της όλης παθολογικής καρκινικής διαδικασίας. Επομένως, δεν αποτελεί έκπληξη το ότι οι υποδοχείς προσκόλλησης, δηλαδή τα μόρια που είναι υπεύθυνα για την διατήρηση της φυσιολογικής αρχιτεκτονικής των ιστών και την ρύθμιση των κυτταρικών αλληλεπιδράσεων, φαίνεται να έχουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της καρκινικής ανάπτυξης και στην εξέλιξη αυτής ⁽¹¹¹⁾. Παρόλα ταύτα, φαίνεται πως πιθανότατα η κύρια συμβολή των μορίων προσκόλλησης δεν ασκείται στα αρχικά στάδια της καρκινικής διαδικασίας. Έτσι, φαίνεται πως τα μετέπειτα καρκινικά στάδια της διασποράς των καρκινικών κυττάρων, διαδικασία γνωστή ως μετάσταση και κατά την οποία τα νεοπλασματικά κύτταρα μεταναστεύουν από ένα ανατομικό επίπεδο σε κάποιο άλλο, είναι πιθανότερο να επηρεάζονται περισσότερο από μεταβολές στα επίπεδα ή στη λειτουργία των υποδοχέων προσκόλλησης ^(112,113).

Κατά την διάρκεια της μεταστατικής διαδικασίας, καρκινικά κύτταρα πρέπει αρχικά να αποσπαστούν από άλλα κύτταρα της πρωτοπαθούς εστίας, να εισέλθουν στο αγγειακό δίκτυο, να προσκολληθούν και να μετακινηθούν μεταξύ των ενδοθηλιακών κυττάρων και στη συνέχεια να συνδεθούν, διαπεράσουν και μεταναστεύσουν δια της βασικής μεμβράνης και του υποκείμενου συνδετικού ιστού. Κάθε βήμα στην παραπάνω διαδικασία



προαπαιτεί προσκολλητικές αλληλεπιδράσεις, που μεσολαβούνται από ειδικά μόρια και υποδοχείς προσκόλλησης ^(114,115). Αρκετές οικογένειες μορίων προσκόλλησης έχουν μέχρι σήμερα ταυτοποιηθεί, μερικές από τις οποίες αποτελούν πολλά υποσχόμενες υποψήφιος για ένα ρόλο στην νεοπλασματική διαδικασία ^(116,117).

Τα τελευταία χρόνια, λόγω του σημαντικού ρόλου των υποδοχέων προσκόλλησης στην καρκινική διαδικασία, έχει παρατηρηθεί έκρηξη μελέτης και νέων γνώσεων, όσον αφορά τους υποδοχείς αυτούς, ιδίως σε καρκίνους της πεπτικής οδού. Στην παρούσα μελέτη γίνεται προσπάθεια ανάδειξης του ρόλου και της μεταβολής ορισμένων μορίων προσκόλλησης σε πρωτοπαθείς καρκίνους του στομάχου, του ήπατος και του παχέος εντέρου. Μόρια προσκόλλησης μελετούνται σε δύο διαφορετικές καταστάσεις. Πρώτον, γίνεται μελέτη διαλυτών μορίων προσκόλλησης, ανευρεθέντων στον ορό των ασθενών σε δύο ξεχωριστές κατηγορίες ασθενών. Σε ασθενείς με πρωτοπαθές αδenoκαρκίνωμα στομάχου και σε ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο παχέος εντέρου. Τα διαλυτά μόρια που μελετούνται είναι η E-καντερίνη, το ICAM-1, το VCAM-1 και η E-σελεκτίνη. Οι ανευρεθείσες τιμές των υπό αναζήτηση διαλυτών μορίων προσκόλλησης και στις δύο αυτές ομάδες, συγκρίνονται με τις ανευρεθείσες τιμές των μορίων προσκόλλησης της ομάδας ελέγχου. Δεύτερον, γίνεται ανοσοϊστοχημική μελέτη μορίων προσκόλλησης, αναζητηθέντων σε ιστικά τεμάχια των πασχόντων οργάνων. Τα μόρια που μελετούνται ανοσοϊστοχημικά είναι η E-καντερίνη και η dysadherin, σε ασθενείς με πρωτοπαθές καρκίνωμα στομάχου, ήπατος και παχέος εντέρου. Επιπλέον, στην ομάδα των ασθενών με πρωτοπαθείς όγκους ήπατος γίνεται ανοσοϊστοχημική αναζήτηση των μορίων α-, β- και γ-κατενίνης.

Οι καντερίνες αποτελούν διαμεμβρανικές πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για ομοφιλικές ασβεστιοεξαρτώμενες κυτταροκυτταρικές προσκολλήσεις. Η επιθηλιακή καντερίνη (E-καντερίνη) παρατηρείται στα πλάγια τμήματα της κυτταρικής μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων, όπου συγκεντρώνεται σε διακυτταρικές συνδέσεις συμφυτικού τύπου (*zonulae adherens*). Παιζει σημαντικό ρόλο στην κύτταρο-κύτταρο προσκόλληση των επιθηλιακών ιστών και στη διατήρηση της ακεραιότητάς τους ^(118,119). Σε αρκετούς όγκους, η



έκφραση της E-καντερίνης έχει βρεθεί ότι συσχετίζεται αρνητικά με το βαθμό διαφοροποίησης και το μεταστατικό δυναμικό ⁽¹²⁰⁾.

Η E-καντερίνη συνδέεται με το εξωκυττάριο αμινοτελικό της άκρο με άλλα μόρια E-καντερίνης γειτονικών κυττάρων, ενώ με το ενδοκυττάριο καρβοξυτελικό της άκρο συνδέεται με τον κυτταροσκελετό, μέσω της β- και α-, ή γ- και α-κατενίνης ⁽¹²¹⁾. Αλλαγές στην έκφραση και στην κυτταρική εντόπιση του συμπλόκου E-καντερίνης/κατενινών, μπορεί να συμβάλλουν στην ικανότητα των καρκινικών κυττάρων να διηθούν υποκείμενους φυσιολογικούς ιστούς και να μεθίστανται.

Η α-κατενίνη αποτελεί μεσολαβητή για την σύνδεση της E-καντερίνης με τον κυτταροσκελετό της ακτίνης. Βιοχημικά δεδομένα, δείχνουν ότι η α-κατενίνη δεν συνδέεται άμεσα με την E-καντερίνη, αλλά μεσολαβεί στην σύνδεση είτε του συμπλόκου E-καντερίνης/β-κατενίνης ή του συμπλόκου E-καντερίνης/γ-κατενίνης με τον κυτταροσκελετό. Παρόλα ταύτα, κύτταρα που στερούνται α-κατενίνης, αδυνατούν να σχηματίσουν "σταθερές" συμφυτικού τύπου διακυτταρικές συνδέσεις, παρόλη την φυσιολογική έκφραση E-καντερίνης και β- ή γ-κατενίνης ^(121,122).

Το γονίδιο της β-κατενίνης εμφανίζει περίπου 65% ομολογία αλληλουχιών με το γονίδιο *armadillo* της δροσόφιλας (*drosophila*). Η β-κατενίνη φαίνεται να συνδέεται άμεσα και περισσότερο σταθερά με το μόριο της E-καντερίνης και έτσι επηρεάζει την "δύναμη" των κύτταρο προς κύτταρο προσκολλήσεων ^(123,124). Σημαντικός είναι επίσης ο ρόλος της β-κατενίνης και των συνδέσεών της με τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), με το ογκοκατασταλτικό γονίδιο APC (*adenomatous polyposis coli*) και με τους δύο νέους πυρηνικούς μεταγραφικούς παράγοντες TCF-4 (T-cell factor -4) και LEF-1 (*lymphoid enhancing factor -1*) ^(125,126,127,128).

Η γ-κατενίνη ή πλακοσφαιρίνη, μια δεσμοσωματική πρωτεΐνη, σχετίζεται στενά με την β-κατενίνη και ανευρίσκεται επίσης στα δεσμοσώματα ^(120,129,130). Η μοριακή ταυτότητα της γ-κατενίνης είναι λιγότερο κατανοητή και δεν ανευρίσκεται πάντοτε στο σύμπλοκο E-καντερίνης/κατενινών κατά τις βιοχημικές αναλύσεις διαφόρων κυτταρικών σειρών ⁽¹³¹⁾.

Το διακυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (ICAM-1) και το αγγειακό κυτταρικό μόριο προσκόλλησης -1 (VCAM-1) είναι γλυκοπρωτεΐνες, μέλη της γονιδιακής



υπεροικογένειας των ανοσοσφαιρινών. Το ICAM-1 εκφράζεται ανελλιπώς αλλά ασθενώς στα λευκοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα όπως τα κύτταρα Langerhans, ενώ το VCAM-1 παρουσιάζει πιο περιορισμένη κατανομή, ανευρησκόμενο κυρίως στα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα, καθώς επίσης και στα δενδριτικά κύτταρα αλλά και στα επιθηλιακά κύτταρα του εγγύς εσπειραμένου νεφρικού σωληναρίου. Και τα δύο μόρια υφίστανται ρύθμιση προς τα πάνω (up regulation) από κυτταροκίνες της φλεγμονής, όπως η ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων αλφα (TNF-α) και η ιντερφερόνη γάμμα (IF-γ) (132,133). Τόσο το ICAM-1, όσο και το VCAM-1 μεσολαβούν κυρίως στις λευκοκύτταρο-ενδοθηλιακές προσκολλήσεις, με τους επίτοπούς τους να αποτελούν το LFA-1 και Mac-1 για το ICAM-1 και το VLA-4 για το VCAM-1 και ενοχοποιούνται στη καρκινική διαδικασία του κακοήθους μελανώματος και των μυελοειδών κακοηθειών πιθανώς διαμεσολαβώντας αλληλεπιδράσεις μεταξύ καρκινικών κυττάρων και ενδοθηλιακών κυττάρων (134,135,136,137, 138).

Οι σελεκτίνες είναι διαμεμβρανικές γλυκοπρωτεΐνες που περιέχουν τμήμα ομοιάζον με των λεκτινών, τμήμα ομοιάζον με του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα και τμήμα από επαναλαμβανόμενες αλληλουχίες αμινοξέων, παρόμοιες με αυτές που ανευρίσκονται στις πρωτεΐνες του συμπληρώματος. Μεσολαβούν κύτταρο-κύτταρο συνδέσεις, μέσω ασβεστιοεξαρτώμενων αλληλεπιδράσεων με υδατάνθρακες της κυτταρικής επιφάνειας. Η ενδοθηλιακή σελεκτίνη (E-σελεκτίνη) εκφράζεται στο ενεργοποιημένο από κυτταροκίνες ενδοθήλιο και προκαλεί έναρξη της μετακίνησης των λευκοκυττάρων προς το τοίχωμα του αγγείου. Αυτό ακολουθείται από ισχυρή προσκόλληση των λευκοκυττάρων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα (μέσω ιντεγκρινών εξαρτώμενης αναγνώρισης των υποδοχέων της σελεκτίνης). Οι επίτοποι της E-σελεκτίνης συμπεριλαμβάνουν ολιγοσακχαρίτες σχετιζόμενους με το αντιγόνο sialyl-Lewis x (sLex), το οποίο εκφράζεται στους περισσότερους καρκίνους του παχέος εντέρου και έτσι πιθανολογείται ο ρόλος του στην εξαγγείωση των καρκινικών κυττάρων (139,140,141).

Η dysadherin αποτελεί ένα επιφανειακό κυτταρικό μόριο, το οποίο μόλις πρόσφατα ταυτοποιήθηκε ως ο στόχος ενός μονοκλωνικού αντισώματος (NCG-3G10) που ήταν σχεδιασμένο να αντιδρά εκλεκτικά με πλήθος



καρκινικών κυττάρων, αλλά με σχετικά περιορισμένα φυσιολογικά κύτταρα (142). Στην αρχική μελέτη στην οποία για πρώτη φορά αναφέρεται η *dysadherin*, αλλά και σε άλλες που ακολούθησαν, η *dysadherin* φαίνεται να εκφράζεται με ποικίλη ένταση σε διάφορους καρκίνους, όπως του στομάχου, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος, του ήπατος και του μαστού (142,143,144,145,146,147). Σε αντίθεση, μόνο ορισμένοι τύποι μη καρκινικών κυττάρων όπως λεμφοκύτταρα, ενδοθηλιακά κύτταρα και βασικά κύτταρα πολύστοιβου πλακώδους επιθηλίου, εξέφραζαν *dysadherin* (142). Η ανάλυση αλληλουχιών έδειξε ότι η ανθρώπινη *dysadherin* σχετίζεται με το γονίδιο RIC (related to ion channels) των επίμυων. Σήμερα, η *dysadherin* θεωρείται ταυτόσημη με το FXD5 (Fxyd domain containing ion transport regulator 5), που είναι το ανθρώπινο ανάλογο του RIC των επίμυων. Το FXD5 αποτελεί μέλος της πρωτεϊνικής οικογένειας FXD, που αποτελούν μεμβρανικές πρωτεΐνες οι οποίες αλληλεπιδρούν και ρυθμίζουν ιδιότητες της Na-K-ATPάσης (148,149,150). Αυτή φαίνεται να είναι και η δράση της *dysadherin* σε φυσιολογικά κύτταρα όταν και όπου αυτή εκφράζεται. Έτσι ίσως να εξηγείται και η μετέπειτα ανευρεθείσα έκφραση *dysadherin*/FXD5 (με Western blotting) σε νεφρούς, πνεύμονες, δωδεκαδάκτυλο και σπλήνα, πιθανώς αντικατοπτρίζοντας τον φυσιολογικό της ρόλο στην ρύθμιση της μεταφοράς ιόντων (148). Σε καρκινικούς ιστούς, η *dysadherin* φαίνεται να “έξασθενεί” την κύτταρο προς κύτταρο προσκόλληση και αυτό συμβαίνει λόγω της μειωμένης έκφρασης της E-καντερίνης που προκαλεί, σε ένα μέτα-μεταγραφικό επίπεδο (142,151,152). Ακόμα ένας πιθανός μηχανισμός δράσης της, είναι η ρύθμιση προς τα κάτω της αλληλεπίδρασης της E-καντερίνης με τον κυτταροσκελετό της ακτίνης (142). Η *dysadherin* μπορεί ακόμα να επιδράσει στην διήθηση και στην μετάσταση με μηχανισμούς ανεξάρτητους της E-καντερίνης (152). Ένας τέτοιος μηχανισμός είναι και η ρύθμιση προς τα πάνω της έκφρασης της κυτταροκίνης CCL-2 (C-C motif ligand 2), η οποία προκαλεί προαγωγή της καρκινικής διαδικασίας στην καρκινική κοίτη, μέσω αυτοκρινούς και παρακρινούς δράσης (152,153). Οι λεπτομερείς μοριακοί μηχανισμοί με τους οποίους η έκφραση της *dysadherin* συνδέεται με γεγονότα που προκαλούν καρκινική προαγωγή, δεν είναι έως σήμερα πλήρως κατανοητοί.



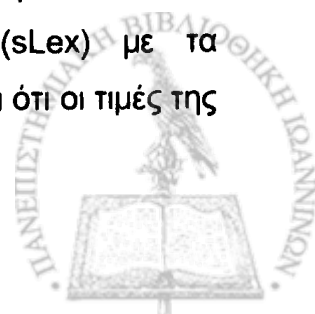
Την τελευταία δεκαπενταετία, διαλυτές μορφές μορίων προσκόλλησης, συμπεριλαμβανομένων και της E-καντερίνης, του ICAM-1, του VCAM-1 και της E-σελεκτίνης έχουν περιγραφεί ⁽¹⁵⁴⁾. Σε ασθενείς με καρκίνο, υψηλά επίπεδα διαλυτού ICAM-1 έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με την παρουσία ηπατικών μεταστάσεων σε όγκους στομάχου, χοληδόχου κύστεως, παγκρέατος και παχέος εντέρου ⁽¹⁵⁵⁾, με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης σε ασθενείς με κακόηθες μελάνωμα ^(134,156) καθώς και με το στάδιο της νόσου και την εξέλιξη αυτής σε ασθενείς με νόσο του Hodgkin ⁽¹⁵⁷⁾. Διαλυτές μορφές E-καντερίνης έχουν παρατηρηθεί σε ορούς και ούρα υγείων ατόμων και ασθενών με καρκίνο και δερματικά νοσήματα ^(158,159,160). Στη μελέτη μας αυτή, όπως και σε προηγούμενα δημοσιευμένη μελέτη της ερευνητικής μας ομάδας, αναφέρουμε τα αποτελέσματα των συγκεντρώσεων των διαλυτών μορφών των μορίων προσκόλλησης E-καντερίνης, ICAM-1, VCAM-1 και E-σελεκτίνης, σε ασθενείς με καρκίνο του στομάχου και καρκίνο του παχέος εντέρου, πριν από οποιαδήποτε θεραπεία και το συσχετισμό τους με το στάδιο της νόσου και τις ιστολογικές και κλινικές παραμέτρους ⁽¹⁶¹⁾.

Οι συγκεντρώσεις στον ορό της E-καντερίνης, του ICAM-1 και του VCAM-1 ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από οποιοδήποτε είδος θεραπείας ($p < 0.05$). Στην ομάδα των καρκινοπαθών με καρκίνο στομάχου η μέση τιμή της E-καντερίνης ήταν 3961(2655-6107) ng/ml, του ICAM-1 ήταν 326(205-480) ng/ml και του VCAM-1 ήταν 780(615-980) ng/ml. Στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου η μέση τιμή της E-καντερίνης ήταν 3986(2860-5640) ng/ml, του ICAM-1 ήταν 305(190-370) ng/ml και του VCAM-1 ήταν 640(503-748) ng/ml, συγκρινόμενη με τις τιμές 2415(1005-4092) ng/ml, 210(140-286) ng/ml και 410(345-524) ng/ml αντίστοιχα, της ομάδας ελέγχου. Άξια προσοχής είναι η παρατήρηση ότι υπάρχει στατιστικώς σημαντική διαφορά στις συγκεντρώσεις της E-καντερίνης στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου σταδίου II, συγκριτικά με τους ασθενείς σταδίου III και IV ($p < 0.05$). Αυξημένες τιμές E-καντερίνης, ICAM-1 και VCAM-1 στον ορό των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, αλλά και με αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, σχετίζονται με τοπικά προχωρημένη νόσο, ενώ παράλληλα αυξημένες συγκεντρώσεις



ICAM-1 και VCAM-1 στον ορό, σχετίζονται επίσης με μεταστατική νόσο, γεγονός που έχει φανεί και από άλλες μελέτες στο παρελθόν (155,162,163). Από μελέτες προκύπτει ότι σε όλα τα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα σε ασθενείς με μεταστατικό καρκίνο του στομάχου και του παχέος εντέρου υπήρχε ισχυρή έκφραση ICAM-1 και VCAM-1 (164,165). Έτσι, αυξημένη έκφραση ICAM-1 και VCAM-1 στα μεταστατικά καρκινικά κύτταρα και η πιθανή "απόθεσή" τους στην κυκλοφορία, μπορεί να αποτελεί ακόμα έναν πιθανό μηχανισμό που να δικαιολογεί τα σημαντικά αυξημένα επίπεδα των μορίων αυτών στον ορό των ασθενών της μελέτη μας. Η μειωμένη έκφραση της E-καντερίνης στα γαστρικά καρκινικά κύτταρα, έχει συσχετιστεί με αποδιαφοροποίηση, διηθητική αύξηση του όγκου, περιτοναϊκές μεταστάσεις και φτωχή επιβίωση, αλλά οι όγκοι με ηπατικές μεταστάσεις έχουν βρεθεί θετικοί στην E-καντερίνη (166,167,168). Ο ρόλος της διαλυτής μορφής της E-καντερίνης είναι λιγότερο σαφής, αλλά ο Katayama και συν έχει παρατηρήσει σημαντική αύξηση της διαλυτής E-καντερίνης σε 22 ασθενείς με καρκίνο στομάχου και είναι πιθανόν η μειωμένη κυτταρική έκφραση της E-καντερίνης, να οφείλεται στην "απόθεσή" της στην κυκλοφορία (169). Το ίδιο φαίνεται να ισχύει και για το ICAM-1, αφού έχει δειχθεί από μελέτες σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, ότι η συγκέντρωση του μορίου στον όγκο τείνει να αυξηθεί κατά την διάρκεια της καρκινογένεσης, ενώ όσο η νόσος εξελίσσεται και ιδίως στα προχωρημένα στάδια, η συγκέντρωση του μορίου στον όγκο μειώνεται, ενώ παράλληλα αυξάνεται η "απόθεσή" του στην κυκλοφορία (170).

Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου και στον ορό των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p > 0.05$). Η μέση τιμή της E-σελεκτίνης ήταν 44.1(39-55.3) ng/ml, στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο στομάχου και 44.2(33.2-54.4) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, σε σχέση με την μέση τιμή του 42.2 (39-45.2) ng/ml των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Η E-σελεκτίνη έχει ενοχοποιηθεί στην προσκόλληση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου και του στομάχου που εκφράζουν το αντιγόνο sialyl-Lewis x (sLex) με τα ενεργοποιημένα ενδοθηλιακά κύτταρα (171). Μελέτες έχουν δείξει ότι οι τιμές της



διαλυτής E-σελεκτίνης στον ορό ασθενών με μεταστατική ηπατική νόσο από καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν βρεθεί σημαντικά υψηλότερες σε σχέση με τους αντίστοιχους ασθενείς χωρίς μεταστατική νόσο, κάτι που όμως δεν επιβεβαιώθηκε από την δικιά μας μελέτη (172).

Έτσι προκύπτει ότι τα διαλυτά στον ορό μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1 και VCAM-1 αποτελούν δυνητικώς ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες για τον καρκίνο του στομάχου και τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ από την άλλη μεριά ο ρόλος της E-σελεκτίνης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με μελλοντικές μελέτες για να αποτυπωθεί ο πιθανός της ρόλος ως καρκινικός/προγνωστικός δείκτης στους ασθενείς αυτούς με καρκίνο. Για τα μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1 και VCAM-1 περαιτέρω προοπτικές μελέτες με μεγάλο αριθμό καρκινοπαθών ασθενών με μέτρηση των κυκλοφορούντων μορίων κατά την διάρκεια της εξέλιξης της νόσου, αλλά και της θεραπείας, είναι απαραίτητες έτσι ώστε να αποσαφηνιστεί ο αναδεικνυόμενος κλινικός ρόλος αυτών των μορίων.

Στην παρούσα μελέτη, διερευνήθηκε ο ρόλος μορίων προσκόλλησης, σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου (κατηγορία I), με πρωτοπαθή νεοπλάσματα του ήπατος (ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και χολαγγειοκαρκινώματα) (κατηγορία II) και με αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου (κατηγορία III), σε ιστικές τομές του νεοπλάσματος από το πάσχον όργανο. Τα μόρια που μελετήθηκαν, είναι η E-καντερίνη και η προσφάτως ταυτοποιηθείσα dysadherin και για τις τρεις παραπάνω κατηγορίες ασθενών, καθώς επίσης και η ομάδα των κατενινών (α-, β- και γ-κατενίνη) για την κατηγορία II.

Διάφορες μελέτες στον καρκίνο του στομάχου έχουν δείξει ότι η χαμηλή έκφραση του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενίνης, σχετίζεται με κακή πρόγνωση (121,173,174). Τόσο η dysadherin όσο και η E-καντερίνη εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη. Έκφραση dysadherin παρατηρήθηκε στις μεμβράνες των καρκινικών κυττάρων, των λεμφοκυττάρων και των ενδοθηλιακών κυττάρων. Έκφραση της E-καντερίνης παρατηρείται στο φυσιολογικό γαστρικό επιθήλιο, σε αντίθεση με την dysadherin που δεν εκφράζεται. Από την άλλη μεριά, στην κυτταρική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων παρατηρείται έκφραση και των δύο μορίων. Από προηγούμενες



μελέτες έχει δειχθεί ότι η υπερέκφραση της *dysadherin* προάγει τις ηπατικές μεταστάσεις σε ένα πειραματικό ζωικό μοντέλο, καθώς επίσης έχει ανακοινωθεί ότι η *dysadherin* παρουσιάζει μια συσχέτιση με τις απομεμακρυσμένες μεταστάσεις του καρκίνου του παγκρέατος και του παχέος εντέρου (142,144,175). Επιπλέον στις τρεις αμέσως προηγούμενες αναφερθείσες μελέτες της βιβλιογραφίας που αφορούν σε καρκίνο του μαστού του παγκρέατος και του παχέος εντέρου, διαπιστώθηκε συσχέτιση της έκφρασης *dysadherin* με κακή πρόγνωση συγκριτικά με περιπτώσεις άλλων μελετών που παρουσίαζαν αρνητική έκφραση *dysadherin*. Ισχυρή έκφραση της *dysadherin* παρατηρήθηκε ιδίως στα διηθητικά καρκινικά κύτταρα των όγκων. Παρατηρήθηκε διατήρηση της έκφρασης της E-καντερίνης σε 27 ασθενείς (50%) με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου, ενώ στους υπόλοιπους 27 ασθενείς (50%) παρατηρήθηκε μείωση/απώλεια της έκφρασης της E-καντερίνης. Είκοσι (20) ασθενείς (37,04%) με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ήταν "θετικοί" για την *dysadherin* [Dys(+)], ενώ το υπόλοιπο 62.96% (34 ασθενείς) των ασθενών με αδενοκαρκίνωμα στομάχου, ήταν "αρνητικοί" για την *dysadherin* [Dys(-)]. Στη μελέτη μας, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της E-καντερίνης και της *dysadherin* στους ασθενείς αυτούς με καρκίνο του στομάχου. Η μειωμένη έκφραση E-καντερίνης, συσχετίζεται με προχωρημένο στάδιο νόσου (στάδια III και IV μαζί για λόγους στατιστικής ανάλυσης, συγκριτικά με το στάδιο II) σε περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου και των δύο ιστολογικών τύπων. Από την παρούσα μελέτη, επιβεβαιώνεται ότι ο καρκίνος του στομάχου διαχύτου τύπου, σε αντίθεση με τον εντερικού τύπου, σε υψηλό ποσοστό παρουσιάζει μειωμένη έκφραση της E-καντερίνης.

Η μειωμένη έκφραση του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών έχει επισημανθεί στο παρελθόν από πλειάδα ερευνών και σε πολλούς πρωτοπαθείς όγκους και έχει φανεί ότι σχετίζεται με τον υψηλό ιστολογικό βαθμό (*grade*), το υψηλό στάδιο, αλλά και την ταχεία πρόοδο της νόσου (121,176,177,178,179,180,181,182,183). Σε πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος (ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και χολαγγειοκαρκινώματα) λίγες μελέτες έχουν έως σήμερα καταγραφεί, αλλά καμία δεν συσχετίζει την έκφραση του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών με την *dysadherin* (56,184,185,186). Στη παρούσα μελέτη, φαίνεται χαμηλή έκφραση E-καντερίνης και αυξημένη



έκφραση α-, β- και γ-κατενινών στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, καθώς και συσχέτιση των ανωτέρω εκφράσεων με τον ιστολογικό βαθμό (grade) (αντιστρόφως ανάλογη στην περίπτωση της E-καντερίνης, δηλαδή χαμηλή έκφραση, υψηλό grade, ενώ ανάλογη στην περίπτωση των κατενινών). Στα χολαγγειοκαρκινώματα από την άλλη μεριά, παρατηρήθηκε ελάττωση της έκφρασης τόσο της E-καντερίνης, όσο και των κατενινών. Όσον αφορά την dysadherin, αυτή δεν εκφράζεται στα φυσιολογικά ηπατοκύτταρα και στα κύτταρα του επιθηλίου των χοληφόρων πόρων, ενώ στους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος παρατηρήθηκε μεμβρανική ανοσοχρώση για την dysadherin σε 3 από τα 39 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα (7.6%) και σε 10 από τα 17 χολαγγειοκαρκινώματα (59%). Η μειωμένη έκφραση της E-καντερίνης στη μελέτη μας, ταυτίζεται με τα αποτελέσματα αρκετών μελετών του παρελθόντος, αλλά έρχεται σε αντίθεση με αυτά άλλων μελετητών όπως των Ihara et al, που παρατηρήθηκε υπερέκφραση της E-καντερίνης στα 66 ηπατοκυτταρικά καρκινώματα που μελετήθηκαν από αυτή την ομάδα (56,184,185,187,188). Επιπλέον, η αντιστρόφως ανάλογη σχέση της έκφρασης της E-καντερίνης με το ιστολογικό grade που βρέθηκε στη μελέτη μας συμπίπτει με τα ευρήματα και άλλων μελετών (185,188). Η μειωμένη αυτή έκφραση της E-καντερίνης στα κύτταρα των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος μπορεί να μειώσει την προσκολλητικότητα των κυττάρων αυτών και να οδηγήσει έτσι σε ευόδωση του δυναμικού διηθητικότητας καθώς και του μεταστατικού δυναμικού των όγκων αυτών. Επιπλέον, η E-καντερίνη μπορεί να δρά ως ρυθμιστής της ακεραιότητας της ιστολογικής αρχιτεκτονικής των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος, διότι στη μελέτη μας, το score της E-καντερίνης σχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με το ιστολογικό grade. Όσον αφορά στην α-κατενίνη, παρατηρήθηκε η τάση προς υπερέκφραση στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και υποέκφραση στα χολαγγειοκαρκινώματα. Τα στοιχεία αυτά παρουσιάζονται στην διεθνή βιβλιογραφία ανομοιογενώς. Άλλες μελέτες δηλαδή, όπως αυτές των Nuruki et al, και των Kozyraki et al που αφορούν στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, αλλά και των Ashida et al που αφορούν στα χολαγγειοκαρκινώματα, δείχνουν μία υποέκφραση της α-κατενίνης, ενώ άλλες μελέτες όπως αυτή των Ihara et al, δείχνουν μια υπερέκφραση της α-κατενίνης στα πρωτοπαθή νεοπλασμάτα του ήπατος (184,185,188,189). Μέχρι σήμερα η



σχέση μεταξύ της έκφρασης της α-κατενίνης και του ιστολογικού grade, δεν έχει πλήρως και εμπειριστατωμένα διερευνηθεί. Τα δεδομένα μας από αυτή την μελέτη δείχνουν μια ευθέως ανάλογη σχέση μεταξύ της έκφρασης της α-κατενίνης και του ιστολογικού grade (υπερέκφραση α-κατενίνης σε κακώς διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα σε σχέση με τα καλώς διαφοροποιημένα). Ο λόγος για την παραπάνω παρατήρηση δεν είναι εμφανής, αλλά η α-κατενίνη μπορεί να σχετίζεται με αποδιαφοροποίηση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων. Η ανεπάρκεια της α-κατενίνης έχει φανεί ότι σχετίζεται με μειωμένη E-καντερίνη-εξαρτώμενη προσκόλληση (62,190). Όσον αφορά στη β-κατενίνη, στη μελέτη μας φάνηκε υπερέκφραση αυτής στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και υποέκφραση αυτής στα χολαγγειοκαρκινώματα. Τα δεδομένα αυτά συμβαδίζουν με τα δεδομένα των Ihara et al όσον αφορά στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και των Ashida et al όσον αφορά στα χολαγγειοκαρκινώματα (188,189). Φάνηκε επίσης, ότι η έκφραση β-κατενίνης σχετίζεται θετικά με το ιστολογικό grade των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων (δηλαδή υπερέκφραση β-κατενίνης, υψηλό grade), καθώς ακόμα ότι στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα υψηλού grade, παρατηρήθηκε πυρηνική εντόπιση της β-κατενίνης (9/39 καρκινώματα ή 23%). Την τελευταία δεκαετία, μεταλλάξεις του γονιδίου της β-κατενίνης έχουν περιγραφεί στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα (191,192). Συνεπώς, η υπερέκφραση της β-κατενίνης που παρατηρήθηκε στη μελέτη μας, μπορεί πιθανώς να αποδοθεί σε μεταλλάξεις του γονιδίου της β-κατενίνης. Η μεγαλύτερη υπερέκφραση της β-κατενίνης σε φτωχά διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, πιθανώς να σημαίνει ότι μεταλλάξεις του γονιδίου της β-κατενίνης μπορεί να είναι πιο συχνές σε φτωχά διαφοροποιημένα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, σε σχέση με τα καλώς διαφοροποιημένα. Περαιτέρω μοριακή ανάλυση του θέματος μένει να γίνει, για να αποδείξει ή να απορρίψει τον πιο πάνω ισχυρισμό. Για την γ-κατενίνη, ισχύει εν πολλοίς ότι και για την α- και β-κατενίνη, τόσο στα ηπατοκυτταρικά όσο και στα χολαγγειοκαρκινώματα. Παρατηρήθηκε δηλαδή αύξηση της έκφρασής της στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και μείωση της έκφρασής της στα χολαγγειοκαρκινώματα. Λίγα είναι έως σήμερα γνωστά για την γονιδιακή κατάσταση της γ-κατενίνης στους πρωτοπαθείς καρκίνους, παρόλο που η γ-



κατενίνη προσδένεται στην APC πρωτεΐνη. Περαιτέρω μελέτες της γονιδιακής κατάστασης της γ-κατενίνης στους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος μένει να πραγματοποιηθούν.

Όσον αφορά στην dysadherin και στους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος, από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε, αυτή είναι η πρώτη μελέτη, μέρος της οποίας έχει δημοσιευθεί πρόσφατα, που αναφέρεται στην διεθνή βιβλιογραφία και συγκρίνει το μόριο αυτό αντιπροσκόλλησης με την έκφραση του συμπλέγματος E-καντερίνης/κατενινών ⁽¹⁹³⁾. Ο ρόλος της dysadherin σαν μόριο εμπλεκόμενο στην καρκινική διαδικασία, έχει αναφερθεί στην παρούσα μελέτη και σε αυτό το κεφάλαιο. Στην αρχική μελέτη, όπου περιγράφονταν η ανακάλυψη της dysadherin ως ρυθμιστής της E-καντερίνης και προαγωγός της μεταστατικής διαδικασίας, η έκφραση της dysadherin σχετίστηκε με φτωχή επιβίωση σε μια ομάδα ασθενών με καρκίνο μαστού σταδίου II ⁽¹⁴²⁾. Από τότε, η προγνωστική σημασία της έκφρασης της dysadherin και της E-καντερίνης, έχει μελετηθεί σε πολλούς τύπους καρκίνου του ανθρωπίνου είδους. Η ισχυρή μεμβρανική χρώση αποτελούσε το τυπικό φαινότυπο χρώσης για dysadherin θετικούς όγκους σε όλους τους τύπους καρκίνων που αναφέρονται στη διεθνή βιβλιογραφία. Όπως αναμενόταν, η dysadherin έτεινε να εκφράζεται σε όγκους, όπου οι κύτταρο-κύτταρο συνδέσεις ήταν “χαλαρές”, ή σε “αποσυνδεδεμένα” κύτταρα ⁽¹⁴²⁾. Στο παγκρεατικό πορώδες αδενοκαρκίνωμα, σχεδόν όλα τα καρκινικά κύτταρα σε διηθητικές και φτωχά διαφοροποιημένες “φωλιές” υπερεξέφραζαν dysadherin, ενώ σε καλώς διαφοροποιημένες “φωλιές”, μικρό μόνο ποσοστό καρκινικών κυττάρων εξέφραζαν dysadherin ⁽¹⁷⁵⁾. Στην μελέτη μας αυτή, στα περιβάλλοντα των καρκινικών, μη νεοπλασματικά ηπατοκύτταρα, καθώς και στα μη νεοπλασματικά κύτταρα των χοληφόρων πόρων, παρατηρήθηκε απουσία ανοσοχρώσης για την dysadherin. Στους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος, παρατηρήθηκε μεμβρανική έκφραση της dysadherin σε 3 μόνο από τα 39 (7.6%) ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, από τα οποία όλα ήταν grade 3, με σημαντικά μειωμένη έκφραση E-καντερίνης. Η παρατήρηση αυτή, πιθανώς αντικατοπτρίζει ίσως τον σημαντικότερο μηχανισμό δράσης της dysadherin, δηλαδή την ρύθμιση προς τα κάτω που αυτή προκαλεί στην έκφραση της E-καντερίνης στα κύτταρα των όγκων ⁽¹⁴²⁾. Στα κύτταρα των



χολαγγειοκαρκινωμάτων παρατηρήθηκε μεμβρανική έκφραση dysadherin σε 10 από τα 17 παρασκευάσματα, δηλαδή ποσοστό 59%, χωρίς όμως να εμφανίζεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την έκφραση της E-καντερίνης.

Στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου παρατηρείται μια κατακόρυφη σχεδόν πτώση στις καμπύλες επιβίωσης, όταν η νόσος συνοδεύεται από λεμφαδενικές μεταστάσεις (υψηλός "δείκτης επιθετικότητας" του όγκου) (194,195). Έτσι γίνεται αναγκαία η αναζήτηση και ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης, που εμπλέκονται στη μεταστατική διαδικασία. Στη μεταστατική διαδικασία, πρέπει το καρκινικό κύτταρο να αποσπαστεί από τον πρωτοπαθή όγκο, να διηθήσει το περιβάλλον στρώμα, να εισέλθει στην συστηματική κυκλοφορία και με εξαγγείωση να μετοικήσει στο νέο όργανο στόχο, όπου θα αναπτυχθεί και πάλι σε νέο όγκο. Στην παραπάνω περιγραφείσα διαδικασία, μεγάλη σημασία έχει η λειτουργία μορίων προσκόλλησης, με προεξάρχουσα την περισσότερο μελετηθείσα E-καντερίνη. Ο καθοριστικός ρόλος της E-καντερίνης γίνεται κατανοητός από το γεγονός ότι η έκφρασή της, όχι μόνο υφίσταται ρύθμιση προς τα κάτω στα νεοπλασματικά κύτταρα της πρωτοπαθούς εστίας, αλλά και από το ότι αυτή επανεκφράζεται στις μεταστατικές εστίες, όπως οι λεμφαδένες (196,197,198,199). Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν γίνει μέχρι τώρα σε όγκους όπως ο διηθητικός λοβιακός και πορογενής καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του οισοφάγου, ο καρκίνος του πνεύμονα και το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου που εξελίσσονται προς ανάπτυξη λεμφαδενικών μεταστάσεων (200,201,202,203). Όσον αφορά στον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι δημοσιευμένες εργασίες είναι ελάχιστες, μέσα στις οποίες ανήκει και μέρος της παρούσης μελέτης, που όμως όλες δείχνουν ότι υπάρχει ελλιπής έκφραση/απουσία έκφρασης της E-καντερίνης στην πρωτοπαθή εστία, με ταυτόχρονη υπερέκφραση/διατήρηση του ίδιου μορίου στις μεταστατικές εστίες (197,204,205,206). Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε το ίδιο φαινόμενο, με το 55% των πρωτοπαθών όγκων και το 81% των λεμφαδενικών μεταστάσεων να διατηρούν την έκφραση της E-καντερίνης. Η αξία και οι παθογενετικοί μηχανισμοί αυτού του φαινομένου, είναι θέματα που σήμερα βρίσκονται υπό διερεύνηση. Έχει δειχθεί ότι νεοπλασματικά κύτταρα που φέρουν μειωμένη/έκτοπη έκφραση E-καντερίνης, έχουν πολύ μεγαλύτερη πιθανότητα να αποσπαστούν από τον όγκο σε συνθήκες με μειωμένες δυνάμεις συνοχής, όπως αυτές που υπάρχουν στα



λεμφαγγεία και στα φλεβίδια. Η επανέκφραση της E-καντερίνης στους λεμφαδένες με μετάσταση, ίσως παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων στους μεταστατικούς αυτούς τόπους, προσφέροντάς τους έτσι ένα πλεονέκτημα για την επιβίωσή τους (207,208). Στους περισσότερο μελετημένους όγκους, η μείωση/απώλεια της έκφρασης της E-καντερίνης στην πρωτοπαθή εστία, οφείλεται συνήθως σε επιγενετικούς μηχανισμούς, παρά σε μεταλλάξεις. Έτσι μπορεί κανείς να συμπεράνει ότι η παρατηρούμενη επανέκφραση της E-καντερίνης, μπορεί να οφείλεται στην απώλεια της επιγενετικής αναστολής. Μία εναλλακτική υπόθεση στην “επανέκφραση” της E-καντερίνης, είναι ότι οι μεταστατικές εστίες δημιουργούνται από καρκινικά κύτταρα τα οποία ποτέ δεν έχασαν την έκφραση της E-καντερίνης, αλλά τα κύτταρα αυτά αποτελούν την εστιακή, θετική σε E-καντερίνη συνιστώσα, ενός κατά τα άλλα αρνητικού σε έκφραση E-καντερίνης όγκου. Παρόλα ταύτα - αποτελεί δεδομένο ότι οι μεταστατικές εστίες προκαλούνται ανεξάρτητα από τα επίπεδα έκφρασης της E-καντερίνης σε αυτές, ισχυροποιώντας έτσι την υπόθεση πως η E-καντερίνη έχει ποικίλο μηχανισμό δράσης στην μεταστατική διαδικασία (209,210).

Από *in vitro* μελέτες σε καλλιέργειες παγκρεατικών καρκινικών κυττάρων, έχει δειχθεί ότι η έκφραση της *dysadherin* διευκολύνει την κυτταρική “ευκίνησις” και το μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών αυτών κυττάρων (143). Σε *in vivo* μελέτες, η *dysadherin* και ο ρόλος της έχουν μελετηθεί σε καρκίνους της πεπτικής οδού, όπως ο καρκίνος του στομάχου, του ήπατος και του παχέος εντέρου που ερευνώνται στην παρούσα μελέτη, αλλά και σε καρκίνους της γλώσσας, του οισοφάγου και του παγκρέατος (143,144,145,175, 206,211,212,213,214). *In vivo* όμως μελέτες έχουν γίνει για την *dysadherin* και σε άλλους καρκίνους εκτός της πεπτικής οδού, όπως αυτοί του θυρεοειδούς, του τραχήλου της μήτρας, του όρχεως, του μελανώματος, του πνεύμονος, των σαρκωμάτων και του λεμφικού ιστού (λεμφώματα) (215,216,217,218,219,220,221,222). Σε όλους τους παραπάνω τύπους καρκίνου, ένα γενικό φαινόμενο αποτελεί το γεγονός ότι η έκφραση της *dysadherin* φαίνεται να αντικατοπτρίζει την επιθετικότητα των όγκων, αποτελώντας ταυτόχρονα δείκτη κακής πρόγνωσης, όταν μελετάται μόνη της ή/και σε συνδυασμό με την υποέκφραση της E-καντερίνης. Στους περισσότερο μελετημένους όγκους, η αυξημένη έκφραση της *dysadherin*



συνδυαζόταν με μειωμένη/έκτοπη έκφραση της E-καντερίνης. Αυτό δεν φαίνεται να αποτελεί κανόνα σε άλλους τύπους καρκίνου, αλλά και στον καρκίνο του παχέος εντέρου, όπου τα δεδομένα που προκύπτουν από την μελέτη αυτή, καθώς και δεδομένα από προηγούμενα δημοσιευμένα μελέτη, δείχνουν πως δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της *dysadherin* και της E-καντερίνης στην πρωτοπαθή εστία ^(144,146,206). Οι παρατηρήσεις αυτές δείχνουν την πιθανή εμπλοκή άλλων μηχανισμών, πέραν της ρύθμισης της *dysadherin*, στην έκφραση/ενεργοποίηση της E-καντερίνης τόσο σε μεταγραφικό, όσο και σε μετα-μεταγραφικό επίπεδο στην πρωτοπαθή εστία. Η *dysadherin* πιθανώς μερικώς να μπορεί να καταστείλει/ρυθμίσει της δραστικότητα της E-καντερίνης. Πολλοί άλλοι παράγοντες μπορεί να εμπλέκονται επίσης, όπως η μεθυλίωση του εκκινήτη, η γονιδιακή μετάλλαξη, η τυροσινική φωσφορυλίωση της β-κατενίνης και οι ανωμαλίες των κατενινών, όπως η απουσία της α-κατενίνης. Σε αντίθεση με τα παραπάνω ευρήματα στην πρωτοπαθή εστία, στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι στις μεταστατικές εστίες, υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της *dysadherin* και της E-καντερίνης, προκαλούμενης από την μείωση της πρώτης και την αύξηση της τελευταίας. Η παρατήρηση αυτή, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι διαφορετικοί μηχανισμοί ελέγχουν την έκφραση της E-καντερίνης στην πρωτοπαθή και στην αντίστοιχη αυτής λεμφαδενική μεταστατική εστία. Δεχόμενοι την παραπάνω παρατήρηση, είναι ακόμα πιθανή και η εκδοχή ότι η αυξημένη έκφραση της E-καντερίνης στις λεμφαδενικές μεταστατικές εστίες, αποτελεί στην πραγματικότητα επανέκφραση του μορίου αυτού, που πιθανώς να σχετίζεται με την υποέκφραση της *dysadherin* και την απώλεια της επιγενετικής αναστολής και δεν παριστά νεοπλασματικούς κλώνους οι οποίοι δεν έχασαν ποτέ την έκφραση της E-καντερίνης τους.

Συμπερασματικά, από όσο μπορούμε να γνωρίζουμε από την διεθνή βιβλιογραφία, αυτή είναι η πρώτη μελέτη που προσπαθεί να αποσαφηνίσει συνολικά, τόσο τον ρόλο διαλυτών μορίων προσκόλλησης (E-καντερίνη, ICAM-1, VCAM-1, E-σελεκτίνη), όσο και τον ρόλο μορίων προσκόλλησης που εκφράζονται στο καρκινικό κύτταρο (E-καντερίνη, *dysadherin*, κατενίνες), σε όγκους του στομάχου, του ήπατος και του παχέος εντέρου. Πρωτοποριακή συμβολή στην παρούσα εργασία, έχει η μελέτη της προσφάτως

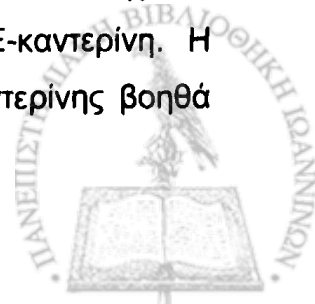


ταυτοποιηθήσης *dysadherin* στους ανωτέρω όγκους, αλλά και έκφρασή της σε λεμφαδενικές μεταστάσεις στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Στην παρούσα μελέτη περιγράφηκαν μοντέλα έκφρασης των αναζητηθέντων μορίων προσκόλλησης και αντιπροσκόλλησης και συζητήθηκε η πιθανή συμμετοχή τους στην καρκινική και μεταστατική διαδικασία. Παρόλο που τα μοριακά μονοπάτια της καρκινογένεσης μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των διαφορετικών όγκων του ανθρωπίνου σώματος και ο καταρράκτης των γεγονότων που συμβαίνει στην μεταστατική διαδικασία μπορεί να μην είναι παρόμοιος για όλα τα καρκινικά κύτταρα, μπορεί κανείς να υποστηρίξει ότι οι παρατηρήσεις μας αυτές πιθανώς να ισχύουν και για άλλους όγκους και μεταστατικές εστίες του ανθρωπίνου σώματος. Μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες, με αρκετές κλινικοπαθολογοανατομικές παραμέτρους, χρειάζονται για να ξεκαθαρίσουν το πολύ σημαντικό αυτό θέμα της καρκινικής και μεταστατικής διαδικασίας.



III.4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

1. Ο προσδιορισμός της στάθμης του διαλυτού μορίου προσκόλλησης E-καντερίνη στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου και με καρκίνο παχέος εντέρου, είναι δυνατόν να χρησιμεύσει σαν διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης, καθώς είναι στατιστικά σημαντικά υψηλότερος στην ομάδα των ασθενών συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου, παρουσιάζοντας επιπλέον συσχέτιση και με το στάδιο της νόσου. Ειδικότερα, οι ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου σταδίου II, παρουσίασαν στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή της E-καντερίνης του ορού συγκριτικά με τους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου σταδίων III και IV που είχαν τις υψηλότερες στάθμες.
2. Σε περιπτώσεις καρκίνου του στομάχου και του παχέος εντέρου η συνδυαστική χρήση ορισμένων διαλυτών μορίων προσκόλλησης, μπορεί ενδεχομένως να υποβοηθήσει στην διάγνωση και πρόγνωση της νόσου.
3. Οι συγκεντρώσεις στον ορό της E-καντερίνης, του ICAM-1 και του VCAM-1 ήταν σημαντικά υψηλότερες στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και σε ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα παχέος εντέρου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από οποιοδήποτε είδος θεραπείας. Δύνανται επομένως οι τιμές στον ορό των προσκολλητικών αυτών μορίων να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους στην αξιολόγηση των συγκεκριμένων κακοηθειών.
4. Οι συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου και με καρκίνο παχέος εντέρου δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Δεν μπορεί επομένως η E-σελεκτίνη να χρησιμοποιηθεί σαν διαγνωστικός ή διαφοροδιαγνωστικός δείκτης.
5. Το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου ακολουθεί και αυτό τον γενικό κανόνα της εκτροπής προς τα κάτω της ανοσοϊστοχημικής έκφρασης της E-καντερίνης. Όμως το εντερικού τύπου αδενοκαρκίνωμα του στομάχου εκφράζει E-καντερίνη σε στατιστικά σημαντική διαφορά, συγκρινόμενο με το διαχύτου τύπου αδενοκαρκίνωμα του στομάχου που δεν εκφράζει E-καντερίνη. Η ανοσοϊστοχημική, δηλαδή αναζήτηση της έκφρασης της E-καντερίνης βοηθά



στην διαφοροδιάγνωση μεταξύ εντερικού και διαχύτου τύπου αδενοκαρκινώματος του στομάχου.

6. Στη μελέτη μας, στην πρωτοπαθή εστία σε αδενοκαρκινώματα του στομάχου, σε πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος και σε αδενοκαρκινώματα παχέος εντέρου, η έκφραση της *dysadherin* δεν παρουσιάζει συσχέτιση με την έκφραση E-καντερίνης από τα καρκινικά κύτταρα.

7. Το σύμπλεγμα E-καντερίνης/κατενινών καθώς και η *dysadherin* εκφράζονται κατά διαφορετικό τρόπο στους πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος (ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και χολαγγειοκαρκινώματα). Τα ηπατοκύτταρα και τα κύτταρα των ενδοηπατικών χολαγγείων αν και γειτνιάζουν διαφέρουν στις μηνυματικές οδούς που εμπλέκονται στην καρκινογένεση, τουλάχιστον αναφορικά με τον ρόλο μορίων προσκόλλησης (με σπουδαιότερο από αυτά την E-καντερίνη) που συμμετέχουν στις διαδικασίες προσκόλλησης και αντιπροσκόλλησης.

8. Επιβεβαιώνεται το γενικό χαρακτηριστικό ότι η ανώμαλη έκφραση (μειωμένη, απύσα, ετερογενής, κυτταροπλασματική) της E-καντερίνης που χαρακτηρίζει μια ποικιλία όγκων του ανθρώπου, ισχύει και για την περίπτωση των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων, των χολαγγειοκαρκινωμάτων και των αδενοκαρκινωμάτων του στομάχου και του παχέος εντέρου.

9. Δεδομένου ότι η ανευρεθείσα έκφραση της E-καντερίνης στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα παρουσιάζει αντίστροφη συσχέτιση με τον βαθμό διαφοροποίησης, είναι δυνατόν το μόριο αυτό προσκόλλησης να χρησιμεύσει σαν καρκινικός δείκτης στον τύπο αυτό καρκίνου του ανθρώπου.

10. Ευθεία συσχέτιση παρατηρείται μεταξύ της έκφρασης των κατενινών (α-, β- και γ-κατενίνη) και του βαθμού διαφοροποίησης στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα. Η συνδυαστική επομένως χρήση ως καρκινικών δεικτών της E-καντερίνης και των κατενινών έχει σημαντικό διαγνωστικό και προγνωστικό χαρακτήρα.

11. Η έκφραση της *dysadherin* σε ηπατοκυτταρικά καρκινώματα και χολαγγειοκαρκινώματα δεν συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με αυτήν της E-καντερίνης. Δεν ισχυροποιείται έτσι η *dysadherin* σαν διαγνωστικός και προγνωστικός δείκτης στις περιπτώσεις των συγκεκριμένων αυτών καρκινωμάτων του ανθρώπου. Χρειάζονται και άλλες μελέτες στο μέλλον,



πιθανώς σε συνδυασμό και με την έκφραση και άλλων μοριακών υποστάσεων, ούτως ώστε να συγκεκριμενοποιηθεί και να σταθεροποιηθεί ο ρόλος της ενδεχομένως ως βιοδείκτη.

12. Στις περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου, η έκφραση της E-καντερίνης ακολουθεί τον γενικό κανόνα εκτροπής της έκφρασής της (ετερογενής, κυτταροπλασματική, μειωμένη). Ενδιαφέροντως όμως διατηρείται η έκφρασή της στις λεμφαδενικές μεταστάσεις.

13. Στις νεοπλασματικές μεταστατικές θέσεις -εν προκειμένω λεμφαδένες- παρατηρείται αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της dysadherin και της E-καντερίνης, ως αποτέλεσμα ελάττωσης της πρώτης και αύξησης της τελευταίας. Η παρατήρηση αυτή οδηγεί στην υπόθεση ότι διαφορετικοί μηχανισμοί κατευθύνουν την έκφραση της E-καντερίνης στην πρωτοπαθή εστία και στις λεμφαδενικές μεταστάσεις. Στην περίπτωση αυτή η αυξημένη έκφραση E-καντερίνης στη μεταστατική εστία είναι ουσιαστικά επανέκφραση της E-καντερίνης που πιθανώς συσχετίζεται με την ελάττωση της έκφρασης της dysadherin και με απώλεια της επιγενετικής αναστολής, μη αντιπροσωπεύοντας νεοπλασματικούς κλώνους που ποτέ δεν έχουν χάσει την ικανότητα έκφρασης της E-καντερίνης.



IV. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗ



Η δημιουργία δεσμών προσκόλλησης μεταξύ των κυττάρων των πολυκύτταρων οργανισμών, είναι μια βασική διαδικασία με πρωτεύοντα ρόλο κατά την αρχική φάση της συγκρότησης των ιστών του οργανισμού, αλλά και στα μετέπειτα στάδια της εξέλιξής του, έως τον θάνατό του. Η ανάπτυξη και η φυσιολογική λειτουργία των ιστών, ελέγχονται από ένα σύνολο αλληλεπιδράσεων που συμβαίνουν είτε μεταξύ των κυττάρων, είτε μεταξύ κυττάρου και εξωκυττάριας θεμέλιας ουσίας. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές πραγματοποιούνται από ουσίες που ονομάζονται μόρια προσκόλλησης. Τα μόρια αυτά κατατάσσονται σε πέντε οικογένειες υποδοχέων: τις καντερίνες, τις ιντεγκρίνες, τις σελεκτίνες, την γονιδιακή υπεροικογένεια των ανοσοσφαιρινών και το μόριο CD44. Τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια παρατηρείται μια έκρηξη γνώσεων γύρω από τα μόρια αυτά και η έρευνα ολοένα και εμβαθύνεται, ιδίως όσον αφορά στην νεοπλασματική και μεταστατική διαδικασία. Ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης στους παραπάνω τομείς κρίνεται καθοριστικός και πιστεύεται πως είναι αυτός που στο μέλλον θα αποτελέσει σταθμό στην επιστήμη της ογκολογίας για την διάγνωση, την πρόγνωση, αλλά και την θεραπεία του καρκίνου.

Στην παρούσα μελέτη ερευνάται ο ρόλος διαλυτών μορίων προσκόλλησης και ο ρόλος μορίων προσκόλλησης που εκφράζονται στα καρκινικά κύτταρα. Τα πρώτα προσδιορίζονται με την μέθοδο ELISA, ενώ τα τελευταία ανιχνεύονται με μέθοδο ανοσοϊστοχημείας. Το υλικό της μελέτης, αποτέλεσαν 54 ασθενείς με καρκίνο στομάχου (κατηγορία I), 56 ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο ήπατος (κατηγορία II) και 78 ασθενείς με καρκίνο παχέος εντέρου (κατηγορία III). Σε όλες τις κατηγορίες ασθενών μελετήθηκαν μόρια εκφραζόμενα στα καρκινικά κύτταρα. Αυτά ήταν η E-καντερίνη και η προσφάτως ταυτοποιηθείσα από μέλη της ερευνητικής μας ομάδας dysadherin. Επιπλέον, στην κατηγορία II, μελετήθηκε και ο ρόλος της ομάδας των κατενινών (α-, β- και γ-κατενίνη). Στις κατηγορίες I και III των ασθενών μελετήθηκαν διαλυτά στον ορό μόρια προσκόλλησης και συγκεκριμένα τα μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1, VCAM-1 και η E-σελεκτίνη. Σαν ομάδα ελέγχου χρησιμοποιήθηκαν 25 υγιείς εθελοντές.



Τα επίπεδα στον ορό της E-καντερίνης, του ICAM-1 και του VCAM-1 ήταν σημαντικά υψηλότερα στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και στους ασθενείς με αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και πριν από οποιοδήποτε είδος θεραπείας ($p < 0.05$). Στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο στομάχου η μέση τιμή της E-καντερίνης ήταν 3961(2655-6107) ng/ml, του ICAM-1 ήταν 326(205-480) ng/ml και του VCAM-1 ήταν 780(615-980) ng/ml. Στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου η μέση τιμή της E-καντερίνης ήταν 3986(2860-5640) ng/ml, του ICAM-1 ήταν 305(190-370) ng/ml και του VCAM-1 ήταν 640(503-748) ng/ml. Οι συγκεντρώσεις στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου για την E-καντερίνη ήταν 2415(1005-4092) ng/ml, για το ICAM-1 ήταν 210(140-286) ng/ml και για το VCAM-1 ήταν 410(345-524) ng/ml. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης στον ορό των ασθενών με καρκίνο στομάχου και στον ορό των ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου, δεν έδειξαν καμία στατιστικώς σημαντική αύξηση, σε σχέση με τις συγκεντρώσεις της E-σελεκτίνης στον ορό των ατόμων της ομάδας ελέγχου ($p > 0.05$). Η μέση τιμή της E-σελεκτίνης ήταν 44.1(39-55.3) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο στομάχου και 44.2(33.2-54.4) ng/ml στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου, σε σχέση με την μέση τιμή του 42.2 (39-45.2) ng/ml των ατόμων της ομάδας ελέγχου. Συμπερασματικά, όσον αφορά στα διαλυτά στον ορό μόρια προσκόλλησης E-καντερίνη, ICAM-1 και VCAM-1, αποτελούν δυνητικώς ισχυρούς προγνωστικούς δείκτες για τον καρκίνο του στομάχου και του παχέος εντέρου, ενώ ο ρόλος της E-σελεκτίνης χρήζει περαιτέρω διερεύνησης με επιπλέον μελέτες, έτσι ώστε να διαμορφώσει ένα πιθανό ρόλο ως καρκινικός/προγνωστικός δείκτης στους ανωτέρω ασθενείς.

Στα μελετώμενα με ανοσοϊστοχημεία μόρια και συγκεκριμένα στους ασθενείς με καρκίνο στομάχου, παρατηρήθηκε έντονη χρώση για την dysadherin κυρίως στα διηθητικά καρκινικά κύτταρα. Η μειωμένη έκφραση E-καντερίνης σχετίζεται με προχωρημένο στάδιο της νόσου, ενώ επιβεβαιώνεται το γεγονός ότι ο διαχύτου τύπου γαστρικός καρκίνος, σε αντίθεση με τον εντερικού τύπου, παρουσιάζει σε μεγάλο ποσοστό μειωμένη έκφραση E-καντερίνης. Προς έκπληξή μας, δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της E-καντερίνης και της dysadherin στην ομάδα των ασθενών με καρκίνο στομάχου. Στην κατηγορία



των πρωτοπαθών όγκων του ήπατος παρατηρήθηκε μειωμένη μεμβρανική χρώση για την E-καντερίνη τόσο στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, όσο και στα χολαγγειοκαρκινώματα, ενώ παρατηρήθηκε αύξηση της χρώσης για τις α-, β- και γ-κατενίνες στα ηπατοκυτταρικά καρκινώματα, σε αντίθεση με τα χολαγγειοκαρκινώματα που παρατηρήθηκε μείωση της χρώσης των κατενινών. Έκφραση της *dysadherin* παρατηρήθηκε στο 7,6% των ηπατοκυτταρικών καρκινωμάτων, τα οποία είχαν ταυτοχρόνως και σημαντική ελάττωση της έκφρασης της E-καντερίνης και στο 59% των χολαγγειοκαρκινωμάτων. Όπως και στην κατηγορία I, έτσι και εδώ δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της E-καντερίνης και της *dysadherin*. Στην κατηγορία III, στην πρωτοπαθή εστία, έκφραση *dysadherin* παρατηρήθηκε στο 42%, ενώ μειωμένη έκφραση E-καντερίνης παρατηρήθηκε στο 45% των περιπτώσεων που μελετήθηκαν. Στις λεμφαδενικές μεταστάσεις το 33% και το 81% των περιπτώσεων εξέφραζαν *dysadherin* και E-καντερίνη αντίστοιχα. Όπως και στις προηγούμενες δύο κατηγορίες, έτσι και σε αυτήν δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ της έκφρασης της E-καντερίνης και της *dysadherin* στην πρωτοπαθή εστία. Σε αυτή την κατηγορία ασθενών όμως, παρατηρήθηκε αντίστροφη συσχέτιση της έκφρασης της E-καντερίνης και της *dysadherin* στην λεμφαδενική μετάσταση. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν διαφορετικούς μηχανισμούς που επιδρούν στην έκφραση της E-καντερίνης στην πρωτοπαθή εστία και στην αντίστοιχη λεμφαδενική της μετάσταση.

Τα ευρήματα αυτής της μελέτης δείχνουν ότι τα περιγραφέντα μόρια προσκόλλησης και αντιπροσκόλλησης παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του στομάχου, του ήπατος και του παχέος εντέρου, χωρίς κανείς να μπορεί να αποκλείσει τον σημαίνοντα ρόλο τους και σε άλλους καρκίνους πλην αυτών της πεπτικής οδού. Τα μόρια αυτά, μπορεί να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον σαν χρήσιμοι διαγνωστικοί και προγνωστικοί βιοδείκτες που θα καθοδηγούν μια πιο επιτυχημένη θεραπευτική στρατηγική.



V. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΗΝ ΑΓΓΛΙΚΗ

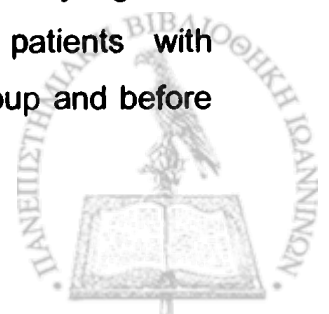


THE ROLE OF ADHESION MOLECULES IN GASTROINTESTINAL TRACT MALIGNACIES

The development of adhesive forces between cells of multicellular organisms, is a significant process with a principal role during the initial phase of tissue formation within an organism but also later on, during the phases of its evolution till its death. The development and normal function of the tissues are governed by a sum of interactions that occur either between cells, or between the cell and extracellular matrix. These interactions are mediated by substances that are called adhesion molecules. These molecules are classified into five families of receptors: cadherins, integrins, selectins, immunoglobulin gene superfamily and the molecule CD44. During the last fifteen years there is a burst of knowledge involving these molecules and the research goes deeper with time, especially as far as the neoplastic and metastatic processes are concerned. The role of adhesion molecules in the abovementioned processes is considered crucial and is believed that in the future it will become a stepping stone in the science of oncology in terms of diagnosis, prognosis and treatment of cancer.

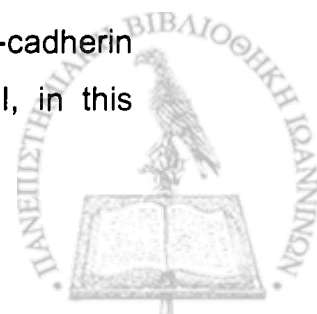
In the present study the role of soluble adhesion molecules, as well as the role of adhesion molecules that are expressed on cancer cells is studied. The former are measured by ELISA, and the later are detected with immunohistochemistry. The material of this study included 54 patients with gastric cancer (category I), 56 patients with primary liver tumor (category II) and 78 patients with colon cancer (category III). In all three categories of patients, molecules expressed on the cancer cells were studied. These were E-cadherin and the newly identified, by members of our research team, dysadherin. Additionally, in category II the role of the catenin family (α -, β - and γ -catenin) was studied. In the patient categories I and III soluble adhesion molecules and specifically E-cadherin, ICAM-1, VCAM-1 and E-selectin were studied. As a control group 25 healthy volunteers were used.

Serum levels of E-cadherin, ICAM-1 and VCAM-1 were significantly higher in patients with adenocarcinoma of the stomach and in patients with adenocarcinoma of the colon, in comparison to the control group and before



any kind of treatment ($p < 0.05$). In the group of gastric cancer patients the mean value of E-cadherin was 3961(2655-6107) ng/ml, of ICAM-1 was 326(205-480) ng/ml and of VCAM-1 was 780(615-980) ng/ml. In the group of colon cancer patients the mean value of E-cadherin was 3986(2860-5640) ng/ml, of ICAM-1 was 305(190-370) ng/ml and of VCAM-1 was 640(503-748) ng/ml. In the control group, serum levels of E-cadherin was 2415(1005-4092) ng/ml, of ICAM-1 was 210(140-286) ng/ml and of VCAM-1 was 410(345-524) ng/ml. On the other hand, serum levels of E-selectin in the gastric cancer and colon cancer group of patients, did not show any statistically significant increase, in comparison to E-selectin serum levels in the control group ($p > 0.05$). Mean value of E-selectin was 44.1(39-55.3) ng/ml in the gastric cancer group and 44.2(33.2-54.4) ng/ml in the colon cancer group, in comparison to the mean value of 42.2(39-45.2) in the control group. In conclusion, the soluble adhesion molecules E-cadherin, ICAM-1 and VCAM-1 consist potential strong prognostic markers for the gastric and colon cancer patients, while the role of E-selectin needs further investigation with future studies so as to establish a possible role as a tumor/prognostic marker in the abovementioned groups of patients.

In the immunohistochemically studied tumors and in particular in gastric cancer patients, a strong staining for dysadherin mainly in infiltrating cancer cells was observed. Decreased expression of E-cadherin is related to advanced disease stage, while it is once more confirmed that diffuse type gastric cancer in contrast to intestinal type, shows frequently decreased expression of E-cadherin. To our surprise, there was no correlation between E-cadherin and dysadherin in the group of gastric cancer patients. In the category of primary liver tumors a decreased membranous staining for E-cadherin was observed in hepatocellular carcinomas, as well as in cholangiocarcinomas, while an increased staining was observed for α -, β - and γ -catenin for the hepatocellular carcinomas, in contrast to cholangiocarcinomas where decreased staining for the catenins was observed. Dysadherin expression was observed in 7.6% of hepatocellular carcinomas, which at the same time had a significant decrease of E-cadherin expression and in 59% of cholangiocarcinomas. As in category I, in this



category too, there was no correlation between E-cadherin and dysadherin expression. In category III, at the primary tumor site, dysadherin expression was observed in 42%, while decreased E-cadherin expression was observed in 45% of the cases studied. In lymph node metastases, 33% and 81% of the cases expressed dysadherin and E-cadherin, respectively. As in the previous two categories, in this category too, there was no correlation between E-cadherin and dysadherin expression at the primary site. In this category of patients though, a reverse correlation between E-cadherin and dysadherin expression was observed in the lymph node metastases. These results show that different mechanisms govern E-cadherin expression in the primary tumor and the corresponding lymph node metastases.

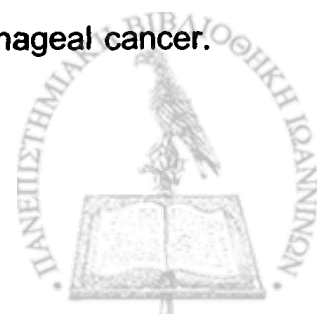
The findings of this study illustrate that the examined adhesive and anti-adhesive molecules play an important role in the pathogenesis of gastric, liver and colon cancer, without being possible to rule out their important role in other cancers apart from those of the gastrointestinal tract. These molecules may be used in the future as useful diagnostic and prognostic biomarkers, which will guide a more successive therapeutic strategy.



VI. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ



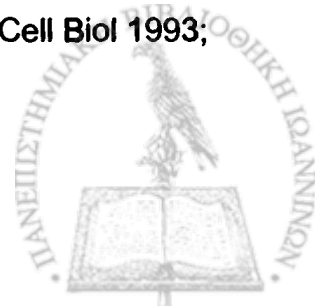
1. Basic Histology: Text & Atlas (11th Ed). Luiz Carlos Junqueira and José Carneiro
2. Wheater's Functional Histology: A Text and Colour Atlas. Barbara Young and John W Heath
3. Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine & Surgery (38th Ed). Henry Gray, Lawrence H Bannister, Martin M Berry, Peter L Williams
4. Επίτομη Ανατομική του Ανθρώπου και Άτλας. Αλέξανδρος Π Σάββας
5. Skandalakis' Surgical Anatomy. John E Skandalakis, Gene L Colborn, Thomas A Weidman, Roger S Foster Jr, Andrew N Kingsnorth, Lee J Skandalakis, Panajiotis N Skandalakis, Petros S Mirilas
6. Physiology of the Gastrointestinal Tract (4th Ed). Kim E Barrett, Fayez K Ghishan, Juanita L Merchant, Hamid M Said
7. Στοιχεία Φυσιολογίας του Ανθρώπου. Μιχαήλ Ι Αποστολάκης
8. Gastrointestinal Physiology. Kim E Barrett
9. Human Physiology and Mechanisms of Disease. Arthur C Guyton and John E Hall
10. Ackerman's Surgical Pathology (8th Ed). Rosai J
11. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease (7th Ed). Vinay Kumar, Nelso Fausto and Abul Abbas
12. A Textbook of Cancer Epidemiology. Hans-Olov Adami, David Hunter, Dimitrios Trichopoulos, and Levy
13. The EUROGAST Study Group. An international association between Helicobacter pylori infection and gastric cancer. Lancet 1993; 341:1359-1362
14. AJCC Cancer Staging Manual (6th Ed)
15. Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract (6th Ed). Charles J Yeo
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006; 355(1):11-20



17. Χειρουργική Ήπατος Χοληφόρων και Παγκρέατος. Δερβένης Χ, Αυγερινός Κ, Δελής Σ, Λύτρας Δ
18. Liver and Biliary Tract Surgery. Karaliotas, Broelsch, Habib
19. Surgery of the Anus, Rectum and Colon (3rd Ed). Michael RB Keighley and Norman S Williams
20. Pajet S. The distribution of secondary growth in cancer of the breast. Lancet 1889; 1:571-573
21. Coman DR. Decreased mutual adhesiveness property of cells from squamous cell carcinomas. Cancer Res 1944; 4:625-629
22. Moscona AA. Cell suspensions from organ rudiments of chick embryos. Exp Cell Res 1952; 3:535-539
23. Townes P, Holtfreter J. Directed movements and selective adhesion of embryonic amphibian cells. J Exp Zool 1955; 128:53-120
- 24. Pafilis J, Batistatou A, Iliopoulou A, Tsanou E, Bakogiannis A, Dassopoulos G, Charalabopoulos K. Expression of adhesion molecules during normal pregnancy. Cell Tissue Res. 2007; 329(1):1-11
25. Batistatou A, Makrydimas G, Zagorianakou N, Zagorianakou P, Nakanishi Y, Agnantis NJ, Hirohashi S, Charalabopoulos K. Expression of dysadherin and E-cadherin in trophoblastic tissue in normal and abnormal pregnancies. Placenta 2007; 28(5-6):590-592
26. Takeichi M. Cadherin cell adhesion receptors as a morphogenetic regulator. Science 1991; 251:1451-1455
27. Gumbiner B. Cell adhesion: the molecular basis of tissue architecture and morphogenesis. Cell 1996; 84:345-357
28. Humphries MJ, Newham P. The structure of cell-adhesion molecules. Trends Cell Biol 1998; 8:78-83
29. Miyasaka M. Cancer metastasis and adhesion molecules. Clin orthop Rel Res 1995; 312:10-18
30. Zetter BR. Adhesion molecules in tumor metastasis. Sem Cancer Biol 1993; 4:219-297
31. Nicolson GL. Cancer metastasis. Scientific American 1979; 240:66-76



32. de la Monte SM, Moore GW, Hutchins GM. Patterned distribution of metastases from malignant melanoma in humans. *Cancer Res* 1983; 43:3227-3433
33. Beavon RG. Regulation of E-cadherin: does hypoxia initiate the metastatic cascade. *Mol Pathol* 1999; 52:179-188
34. Jankowski JA, Wright NA, Meltzer SJ, Triadafilopoulos G, Geboes K, Casson AG, Kerr D, Young LS. Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol* 1999; 154:965-973
35. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol* 1995; 7:619-627
36. Geiger B, Ayalon O. Cadherins. *Ann Rev Biochem* 1992; 8 :307-32
37. Levenberg S, Sadot E, Gochberg P, Geiger B. Cadherin-mediated transmembrane interactions. *Cell Adhes Commun* 1998; 6(2-3):161-70
38. Hulsken J, Birchmeier W, Behrens J. E-cadherin and APC compete for the interaction with beta-catenin and the cytoskeleton. *J Cell Biol* 1994; 127:2061-2069
39. Pignatelli M, Bodmer WF. Genetics and biochemistry of collagen binding-triggered glandular differentiation in human colon carcinoma cell line. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85:5561-5565
40. Breier G, Breviario F, Caveda L, Berthier R, Schnürch H, Gotsch U, Vestweber D, Risau W, Dejana E. Molecular cloning and expression of murine vascular endothelial-cadherin in early stage development of cardiovascular system. *Blood* 1996; 87(2):630-641
41. Kljavin IJ, Lagenaur C, Bixby JL, Reh TA. Cell adhesion molecules regulating neurite growth from amacrine and rod photoreceptor cells. *J Neurosci* 1994; 14(8):5035-5049
42. Simmons DL. Dissecting the modes of interactions amongst cell adhesion molecules. *Development Suppl.* 1993; 193-203
43. Gumbiner B. Cadherins: a family of Ca²⁺ dependent adhesion molecules. *TIBS* 1988; 13:75-76
44. Gumbiner BM. Breaking through the tight junction barrier. *J Cell Biol* 1993; 123:1631-1633



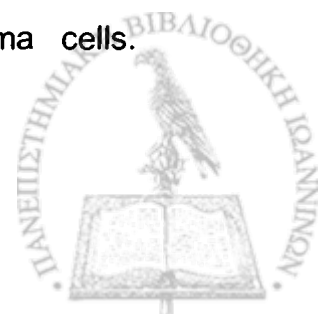
45. Matsuyoshi N, Hamaguchi M, Taniguchi S, Nagafuchi A, Tsukita S, Takeichi M. Cadherin mediated cell-cell adhesion is perturbed by v-src tyrosine phosphorylation in metastatic fibroblasts. *J Cell Biol* 1992; 118:703-714
46. Sommers CL, Gelmann EP, Kemler R, Cowin P, Byers SW. Alterations in beta-catenin phosphorylation and plakoglobin expression in human breast cancer cells. *Cancer Res* 1994; 54(13):3544-3548
47. Kanai Y, Ochiai A, Shibata T, Oyama T, Ushijima S, Akimoto S, Hirohashi S. C-erbB-2 gene product directly associates with beta-catenin and plakoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 208(3):1067-1072
48. Shibata T, Ochiai A, Kanai Y, Akimoto S, Gotoh M, Yasui N, Machinami R, Hirohashi S. Dominant negative inhibition of the association between beta-catenin and c-erbB-2 by N-terminally deleted beta-catenin suppresses the invasion and metastasis of cancer cells. *Oncogene* 1996; 13(5):883-889
49. Rubinfeld B, Souza B, Albert I, Müller O, Chamberlain SH, Masiarz FR, Munemitsu S, Polakis P. Association of the APC gene product with beta-catenin. *Science* 1993; 262(5140):1731-1734
50. Semb H, Christofori G. The tumor-suppressor function of E-cadherin. *Am J Hum Genet* 1998; 63(6):1588-1593
51. Bonitsis N, Batistatou A, Karantima S, Charalabopoulos K. The role of cadherin/catenin complex in malignant melanoma. *Exp Oncol* 2006; 28(3):187-193
52. Syrigos KN, Waxman J, Harrington K, Krausz T, Pignatelli M. Altered γ -catenin expression correlates with poor survival in patients with bladder cancer. *J Urology* 1998; 160(5):1889-1893
53. Charalabopoulos K, Gogali A, Kostoula OK, Constantopoulos SH. Cadherin superfamily of adhesion molecules in primary lung cancer. *Exp Oncol* 2004; 26(4):256-260
54. Mittari E, Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K. The role of E-cadherin/catenin complex in laryngeal cancer. *Exp Oncol* 2005; 27(4):257-261



55. Behrens J, Mareel MM, Van Roy FM, Birchmeier W. Dissecting tumor cell invasion: epithelial cells acquire invasive properties after the loss of uvomorulin-mediated cell-cell adhesion. *J Cell Biol* 1989; 108(6):2435-2447
56. Vleminckx K, Vakaet L Jr, Mareel M, Fiers W, van Roy F. Genetic manipulation of E-cadherin expression by epithelial tumor cells reveals an invasion suppressor role. *Cell* 1991; 66(1):107-119
57. Shimoyama Y, Hirohashi S. Cadherin intercellular adhesion molecule in hepatocellular carcinomas: loss of E-cadherin expression in an undifferentiated carcinoma. *Cancer Lett* 1991; 57:131-135
58. Schipper JH, Frixen UH, Behrens J, Unger A, Jahnke K, Birchmeier W. E-cadherin expression in squamous cell carcinoma of head and neck: inverse correlation with tumor dedifferentiation and lymph node metastasis. *Cancer Res* 1991; 51:6328-6337
59. Streit M, Schmidt R, Hilgenfeld RU, Thiel E, Kreuser ED. Adhesion receptors in malignant transformation and dissemination of gastrointestinal tumors. *J Mol Med* 1996; 74(5):253-268
60. Böhm M, Totzeck B, Birchmeier W, Wieland I. Differences of E-cadherin expression levels and patterns in primary and metastatic human lung cancer. *Clin Exp Metastasis* 1994; 12(1):55-62
61. Charalabopoulos K, Gogali A, Dalavaga Y, Daskalopoulos G, Vassiliou M, Bablekos G, Karakosta A, Constantopoulos S. The clinical significance of soluble E-cadherin in nonsmall cell lung cancer. *Exp Oncol* 2006; 28(1):83-85
62. Georgolios A, Batistatou A, Manolopoulos L, Charalabopoulos K. Role and expression patterns of E-cadherin in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Exp Clin Cancer Res* 2006; 25(1):5-14
63. Shimoyama Y, Nagafuchi A, Fujita S, Gotoh M, Takeichi M, Tsukita S, Hirohashi S. Cadherin dysfunction in a human cancer cell line: possible involvement of loss of alpha-catenin expression in reduced cell-cell adhesiveness. *Cancer Res* 1992; 52(20):5770-5774
64. Sonnenberg A, Linders CJ, Modderman PW, Damsky CH, Aumailley M, Timpl R. Integrin recognition of different cell-binding fragments of laminin (P₁, E₃, E₈) and evidence that alpha 6 beta 1 but not alpha 6 beta 4 functions as a major receptor for fragment E₈. *J Cell Biol* 1990; 110:2145-2152



65. Loh I, Oivula J, Kivilasko E, Kiviluoto T, Frojzman K, Yamada Y, Burgeson E, Leivo I, Virtanen I. Basement membrane laminin-5 is deposited in colorectal adenomas and carcinomas and serves as a ligand for alpha 3 beta 1 integrin. *APMIS* 2000; 108(3):161-172
66. Ruoslahti E, Pierschbacher MD. New perspectives in cell adhesion: RGD and integrins. *Science* 1987; 238:491-497
67. Hynes RQ. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. *Cell* 1992; 69:11-25
68. Jin L, Hemperly JJ, Lloyd RV. Expression of neural adhesion molecule in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. *Am J Pathol* 1991; 138:961-969
69. Mizejewski GJ. Role of integrins in cancer: Surgery of expression pattern. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 222(2):124-138
- 70. Kitayama J, Nagawa H, Nakayama H, Tuno N, Shibata Y, Muto T. Functional expression of beta 1 and beta 2 integrins on tumor infiltrating lymphocytes (TILs) in colorectal cancer. *J Gastroenterol* 1999; 34(3):327-333
71. Volpes R, van den Ord J, Pesmet VJ. Distribution of the VLA family of integrins in normal and pathological human liver tissue. *Gastroenterol* 1991; 101:200-206
72. Charalabopoulos K, Mittari E, Karakosta A, Golias C, Batistatou A. Integrins adhesion molecules and some of their ligands in laryngeal cancer. *Exp Oncol* 2005; 27(2):86-90
73. Charalabopoulos K, Mittari E, Golias C, Peschos D, Batistatou A. Integrin receptors and extracellular matrix components in parotid neoplasms. *Exp Oncol* 2005; 27(1):2-6
74. Gogali A, Charalabopoulos K, Constantopoulos S. Integrin receptors in primary lung cancer. *Exp Oncol* 2004; 26(2):106-110
75. Georgolios AK, Batistatou A, Charalabopoulos K. Integrins in head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC): a review of the current literature. *Cell Commun Adhes* 2005;12(1-2):1-8
76. Chan BM, Matsuura N, Takada Y, Zetter BR, Hemler ME. In vitro and in vivo consequences of VLA-2 expression on rhabdomyosarcoma cells. *Science* 1991; 251(5001):1600-1602



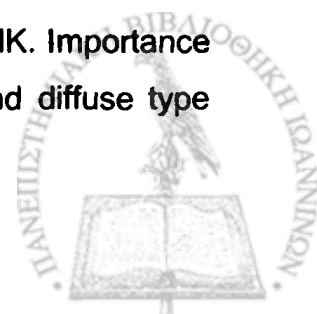
77. Elices MJ, Osborn L, Takada Y, Crouse C, Luhowskyj S, Hemler ME, Lobb RR. VCAM-1 on activated endothelium interacts with the leukocyte integrin VLA-4 at a site distinct from the VLA-4/fibronectin binding site. *Cell* 1990; 60(4):577-584
78. Humphries MJ, Olden K, Yamada KM. A synthetic peptide from fibronectin inhibits experimental metastasis of murine melanoma cells. *Science* 1986; 233:467-470
79. Elliott BE, Ekblom P, Pross H, Niemann A, Rubin K. Anti beta-1 integrin IgG inhibits pulmonary macrometastasis and the size of micrometastases from a murine mammary carcinoma. *Cell Adhes Commun* 1994; 1:319-332
80. Soszka T, Knudsen KA, Beviglia L, Rossi C, Poggi A, Niewiarowski S. Inhibition of murine melanoma cell-matrix adhesion and experimental metastasis by albolabrin, an RGD-containing peptide isolated from the venom of *Trimeresurus albolabris*. *Exp Cell Res* 1991; 196:6-12
81. Trikha M, De Clerck YA, Markland FS. Contortrostatin, a snake venom disintegrin, inhibits beta 1 integrin-mediated human metastatic melanoma cell adhesion and blocks experimental metastasis. *Cancer Res* 1994; 54:4993-4998
82. Juliano RL. Signal transduction by integrins and its role in the regulation of tumor growth. *Cancer Metastasis Rev* 1994; 13:25-30
83. Bevilacqua M, Butcher E, Furie B, Furie B, Gallatin M, Gimbrone M, Harlan J, Kishimoto K, Lasky L, McEver R, Paulson J, Rosen S, Seed B, Siegelman M, Springer T, Stoolman L, Tedder T, Varki A, Wagner D, Weissman I, Zimmerman G. Selectins: a family of adhesion receptors. *Cell* 1991; 67:233
84. Matsushita Y, Cleary KR, Ota DM, Hoff SD, Irimura T. Sialyl-dimeric Lewis-X antigen expressed on mucin-like glycoproteins in colorectal cancer metastases. *Lab Invest* 1990; 63(6):780-791
85. Lauri D, Needham L, Martin-Padura I, Dejana E. Tumor cell adhesion to endothelial cells: Endothelial leukocyte adhesion molecule 1 as an inducible adhesive receptor specific for colon carcinoma cells. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(18):1321-1324



86. Majuri ML, Mattila P, Renkonen R. Recombinant E-selectin-protein mediates tumor cell adhesion via sialyl-Le^a and sialyl-Le^x. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182:1376-1382
87. Merwin JR, Madri JA, Lynch M. Cancer cell binding to E-selectin transfected human endothelia. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 189:315-323
88. Nakayama T, Watanabe M, Katsumata T, Teramoto T, Kitajima M. Expression of sialyl Lewis^a as a new prognostic factor for patients with advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 1995; 75:2051-2056
89. Williams AF, Barclay AN. The immunoglobulin superfamily for cell surface recognition. *Ann Rev Immunol* 1988; 6:381
90. Chuong CM, Adelman GM. Alterations in neural cell adhesion molecules during development of different regions on the nervous system. *J Neurosci* 1984; 4:2354-2368
91. Jin L, Hemprerly JJ, Lloyd RV. Expression of neural cell adhesion correlated in normal and neoplastic human neuroendocrine tissues. *Am J Pathol* 1991; 138:961-969
92. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med* 1988; 319(9):525-532
93. Bessa X, Elizalde JI, Mitjans F, Pinol V, Miquel R, Panes J, Piulats J, Pique JM, Castells A. Leukocyte recruitment in colon cancer: role of cell adhesion molecules, nitric oxide and transforming growth factor beta1. *Gastroenterology* 2002; 122(4):1122-1132
94. Johnson JP, Stade BG, Holzmann B, Schwäble W, Riethmüller G. De novo expression of intercellular adhesion molecule 1 in melanoma correlates with increased risk of metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(2):641-644
95. Georgolios A, Batistatou A, Bonitsis N, Stagikas D, Manolopoulos L, Charalabopoulos K. The role of intercellular adhesion molecule-1 in head and neck cancer. *Exp Oncol* 2006; 28(4):270-274



96. Seth R, Raymond FD, Makgoba MW. Circulating ICAM-1 isoforms: diagnostic prospects of inflammatory and immune disorders. *Lancet* 1991; 338:83-84
97. Aruffo A, Stamenkovic I, Melnick M, Underhill CB, Seed B. CD44 is the principal cell surface receptor for hyaluronate. *Cell* 1990; 61(7):1303-1313
98. Sreaton GR, Bell MV, Jackson DG, Cornelis FB, Gerth U, Bell JI. Genomic structure of DNA encoding the lymphocyte homing receptor CD44 reveals at least 21 alternatively spliced exons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89(24):12160-12164
99. Haynes BF, Liao HX, Patton KL. The transmembrane hyaluronate receptor (CD44): Multiple functions, multiple forms. *Cancer Cells* 1991; 3:347
100. Günthert U, Hofmann M, Rudy W, Reber S, Zöller M, Haussmann I, Matzku S, Wenzel A, Ponta H, Herrlich P. A new variant of glycoprotein CD44 confers metastatic potential to rat carcinoma cells. *Cell* 1991; 65(1):13-24
101. Seiter S, Arch R, Reber S, Komitowski D, Hofmann M, Ponta H, Herrlich P, Matzku S, Zöller M. Prevention of tumor metastasis formation by anti-variant CD44. *J Exp Med* 1993; 177:443-455
102. Matsumura Y, Hanbury D, Smith J, Tarin D. Non-invasive detection of malignancy by identification of unusual CD44 gene activity in exfoliated cancer cells. *BMJ* 1994; 308(6929):619-624
103. Haynes BF, Hale LP, Patton KL, Martin ME, McCallum RM. Measurement of an adhesion molecule as an indicator of inflammatory disease activity. Up-regulation of the receptor for hyaluronate (CD44) in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1991; 34(11):1434-1443
104. Guo YJ, Liu G, Wang X, Jin D, Wu M, Ma J, Sy MS. Potential use of soluble CD44 in serum as indicator of tumor burden and metastasis in patients with gastric or colon cancer. *Cancer Res* 1994; 54(2):422-426
105. Kanke M, Fujii M, Kameyama K, Kanzaki J, Tokumaru Y, Imanishi Y, Tomita T, Matsumura Y. Clinicopathological significance of expression of CD44 variants in head and neck squamous cell carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91(4):410-415
106. Dämmrich J, Vollmers HP, Heider KH, Müller-Hermelink HK. Importance of different CD44v6 expression in human gastric intestinal and diffuse type



cancers for metastatic lymphogenic spreading. *J Mol Med* 1995; 73(8):395-401

107. Wielenga VJ, Heider KH, Offerhaus GJ, Adolf GR, van den Berg FM, Ponta H, Herrlich P, Pals ST. Expression of CD44 variant proteins in human colorectal cancer is related to tumor progression. *Cancer Res* 1993; 53(20):4754-4756

108. Ioachim E, Goussia A, Agnantis NJ. Glycoprotein CD44 expression in colorectal neoplasms. An immunohistochemical study including correlation with cathepsin D, extracellular matrix components, p53, Rb, Bcl-2, c-erbB-2, EGFR and proliferation indices. *Virchows Arch* 1999; 434:45-50

109. Georgolios A, Batistatou A, Charalabopoulos A, Manolopoulos L, Charalabopoulos K. The role of CD44 adhesion molecule in oral cavity cancer. *Exp Oncol* 2006; 28(2):94-98

- 110. Yasui W, Kudo Y, Naka K, Fujimoto J, Ue T, Yokozaki H, Tahara E. Expression of CD44 containing variant exon 9 (CD44v9) in gastric adenomas and adenocarcinomas: relation to the proliferation and progression. *Int J Oncol* 1998; 12(6):1253-1258

111. Golias Ch, Charalabopoulos A, Peschos D, Maritsi D, Charalabopoulos K, Batistatou A. Adhesion molecules in cancer invasion and metastasis. *Hippokratia* 2005; 9(3):106-114

112. Charalabopoulos K, Binolis J, Karkabounas S. Adhesion molecules in carcinogenesis. *Exp Oncol* 2002; 24:249-257

113. Hart IR, Saini A. Biology of tumour metastasis. *Lancet* 1992; B39:1453-1457

114. Albelda SM. Role of integrins and other cell adhesion molecules in tumor progression and metastasis. *Lab Invest* 1993; 68:4-17

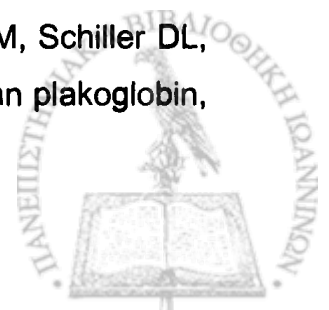
115. Ponta H, Sleeman J, Herrlich P. Tumour metastasis formation: cell-surface proteins confer metastasis-promoting or -suppressing properties. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1198:1-10

116. Zetter BR. Adhesion molecules in tumor metastasis. *Semin Cancer Biol* 1993; 4:219-229

117. Pignatelli M, Vessey CJ. Adhesion molecules: Novel molecular tools in tumor pathology. *Hum Pathol* 1994; 25:849-856



118. Grunwald GB. The structural and functional analysis of cadherin calcium-dependent cell adhesion molecules. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5:797-805
119. Birchmeier W, Behrens J. Cadherin expression in carcinomas: Role in the formation of cell junctions and the prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta: Rev Cancer* 1994; 1198:11-26
120. Takeichi M. Cadherins in cancer: Implications for invasion and metastasis. *Curr Opin Cell Biol* 1993; 5:806-811
121. Hinck L, Nathke IS, Papkoff J, Nelson WJ. Dynamics of cadherin/catenin complex formation: novel protein interaction and pathway of complex assembly. *J Cell Biol* 1994; 125:1327-1340
122. Jawhari A, Jordan S, Poole S, Browne P, Pignatelli M, Farthing MJG. Abnormal immunoreactivity of the E-cadherin-catenin complex in gastric carcinoma: relationship with patient's survival. *Gastroenterology* 1997; 112:46-54
123. Gumbiner BM, McCrean PD. Catenins as mediators of the cytoplasmic functions of cadherins. *J Cell Sci Suppl* 1993; 17:155-158
124. Inomata M, Ochiai A, Akimoto S, Kitano S, Hirohashi S. Alterations of β -catenin expression in colonic epithelial cells of FAP patients. *Cancer Res* 1996; 56:2213-2217
125. Barth AI, Nathke IS, Nelson WJ. Cadherins, catenins and APC protein: interplay between cytoskeletal complexes and signalling pathways. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9:683-690
126. Hoschnetzky H, Aberle H, Kemler R. Beta-catenin mediates the interaction of the cadherin-catenin complex with epidermal growth factor receptor. *J Cell Biol* 1994; 127:1375-1380
127. Aberle H, Butz S, Stappert J, Weissig H, Kemler R, Hoschuetzky H. Assembly of the cadherin-catenin complex in vitro with recombinant proteins. *J Cell Sci* 1994; 107:3655-3663
128. Behrens J, von Kries JP, Kühl M, Bruhn L, Wedlich D, Grosschedl R, Birchmeier WKuhl M. Functional interaction of β -catenin with transcription factor LEF-1. *Nature* 1996; 382(6592):638-642
129. Franke WW, Goldschmidt MD, Zimbelmann R, Mueller HM, Schiller DL, Cowin P. Molecular cloning and amino acid sequence of human plakoglobin,



the common junctional plaque protein. Proc Natl Acad Sci USA 1989; 86:4027-4031

130. Knudsen KA, Wheelock MJ. Plakoglobin, or an 83-kD homologue distinct from beta-catenin, interacts with E-cadherin and N-cadherin. J Cell Biol 1992; 118:671-679

131. Sacco PA, McGanahan TM, Wheelock MJ, Johnson KK. Identification of plakoglobin domains required for association with N-cadherin and alpha-catenin. J Biol Chem 1995; 270:20201-20206

132. Katz AM, Rosenthal D, Sauder DN. Cell adhesion molecules. Structure, function and implication in a variety of cutaneous and other pathologic conditions. Int J Dermatol. 1991; 30:153-160

133. Carlos TM, Harlan JM. Leukocyte-endothelial adhesion molecules. Blood. 1994; 84:2068-2101

134. Harning R, Mainolfi E, Bystryk JC, Henn M, Merluzzi VJ, Rothlein R. Serum levels of circulating intercellular adhesion molecule 1 in human malignant melanoma. Cancer Res 1991; 51:5003-5005

135. Giavazzi R, Chirivi RG, Garofalo A, Rambaldi A, Hemingway I, Pigott R, Gearing AJ. Soluble intercellular adhesion molecule 1 is released by human melanoma cells and is associated with tumor growth in nude mice. Cancer Res 1992; 52:2628-2630

136. Srivastava MD, Srivastava A, Srivastava BI. Soluble interleukin-2 receptor, soluble CD8 and soluble intercellular adhesion molecule 1 levels in hematologic malignancies. Leuk Lymphoma 1994; 12:241-251

137. Staunton DE, Dustin ML, Erikson HP, Springer TA. The arrangement of the immunoglobulin-like domains of ICAM-1 and the binding sites for LFA-1 and rhinovirus. Cell 1990; 61:243-254

138. Molica S, Dattilo A, Mannella A, Levato D, Levato L. Expression on leukemic cells and serum circulating levels of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) in B-cell chronic lymphocytic leukemia: Implications for prognosis. Leuk Res 1995; 19:573-580

139. McEver RP. Selectins. Curr Opin Immunol 1994; 6:75-84



140. Smith MR, Biggar S, Hussain M. Prostate-specific antigen messenger RNA is expressed in non-prostate cells: Implications for detection of micrometastasis. *Cancer Res* 1995; 55:2640-2644
141. Suzuki Y, Ohtani H, Mizoi T, Takeha S, Shiiba K, Matsuno S, Nagura H. Cell adhesion molecule expression by vascular endothelial cells as an immune/inflammatory reaction in human colon carcinoma. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86:585-593
142. Ino Y, Gotoh M, Sakamoto M, Tsukagoshi K, Hirohashi S. Dysadherin, a cancer-associated cell membrane glycoprotein, down-regulates E-cadherin and promotes metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99:365-370
143. Shimamura T, Yasuda J, Ino Y, Gotoh M, Tsuchiya A, Nakajima A, Sakamoto M, Kanai Y, Hirohashi S. Dysadherin expression facilitates cell motility and metastatic potential of human pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 2004; 64:6989-6995
144. Aoki S, Shimamura T, Shibata T, Nakanishi Y, Moriya Y, Sato Y, Kitajima M, Sakamoto M, Hirohashi S. Prognostic significance of dysadherin expression in advanced colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 2003; 88:726-732
145. Shimada Y, Yamasaki S, Hashimoto Y, Ito T, Kawamura J, Soma T, Ino Y, Nakanishi Y, Sakamoto M, Hirohashi S, Imamura M. Clinical significance of dysadherin expression in gastric cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004; 10:2818-2823
146. Batistatou A, Peschos D, Tsanou H, Charalabopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K. In breast carcinoma dysadherin expression is correlated with invasiveness but not with E-cadherin. *Br J Cancer* 2007; 96(9):1404-1408
147. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K, Peschos D, Krijgsman B, Kun W, Pignatelli M, Hirohashi S, Kappas A, Agnantis NJ. Expression and cellular localization of E-cadherin/catenin complex and the recently identified dysadherin in hepatocellular carcinomas and cholangiocarcinomas. 1st Hellenic - Jordanian congress of pathology. Poster Presentation - 1st Award. Heraklio-Crete, April 29-30, 2007



148. Lubarski I, Pihakaski-Maunsbach K, Karlsh SJ, Maunsbach AB, Garty H. Interaction with the Na,K-ATPase and tissue distribution of FXYD5 (related to ion channel). *J Biol Chem* 2005; 280(45):37717-37724

149. Miller TJ, Davis PB. FXYD5 modulates Na⁺ absorption and is increased in cystic fibrosis airway epithelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2008; 294(4):654-664

150. Geering K. FXYD proteins: new regulators of Na-K-ATPase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290:F241-250

151. Hirohashi S, Kanai Y. Cell adhesion system and human cancer morphogenesis. *Cancer Sci* 2003; 94:575-581

152. Nam JS, Hirohashi S, Wakefield LM. Dysadherin: a new player in cancer progression. *Cancer Lett* 2007; 255:161-169

153. Nam JS, Kang MJ, Suchar AM, Shimamura T, Kohn EA, Michalowska AM, Jordan VC, Hirohashi S, Wakefield LM. Chemokine (C-C motif) ligand 2 mediates the prometastatic effect of dysadherin in human breast cancer. *Cancer Res* 2006; 66(14):7176-7184

154. Gearing AJH, Hemingway I, Pigott R, Hughes J, Rees AJ, Cashman SJ. Soluble forms of vascular adhesion molecules, E-selectin, ICAM-1, and VCAM-1: Pathological significance. *Ann NY Acad Sci* 1992; 667:324-331

155. Tsujisaki M, Imai K, Hirata H, Hanzawa Y, Masuya J, Nakano T, Sugiyama T, Matsui M, Hinoda Y, Yachi A. Detection of circulating intercellular adhesion molecule-1 antigen in malignant diseases. *Clin Exp Immunol* 1991; 85:3-8

156. Altomonte M, Colizzi F, Esposito G, Maio M. Circulating intercellular adhesion molecule 1 as a marker of disease progression in cutaneous melanoma. *N Engl J Med* 1992; 327:959

157. Gruss H-J, Doelken G, Brach MA, Mertelsmann R, Herrmann F. Serum levels of circulating ICAM-1 are increased in Hodgkin's disease. *Leukemia* 1993; 7:1245-1249

158. Katayama M, Hirai S, Yasumoto M, Nishikawa K, Nagata S, Otsuka M, Kamihagi K, Kato I. Soluble fragments of E-cadherin cell adhesion molecule increase in urinary excretion of cancer patients, potentially indicating its shedding from epithelial tumor cells. *Int J Oncol* 1994b; 5:1049-1057



159. Banks RE, Porter WH, Whelan P, Smith PH, Selby PJ. Soluble forms of the adhesion molecule E-cadherin in urine. *J Clin Pathol* 1995; 48:179-180
160. Matsuyoshi N, Tanaka T, Toda K, Okamoto H, Furukawa F, Imamura S. Soluble E-cadherin: A novel cutaneous disease marker. *Br J Dermatol* 1995; 132:745-749
161. Charalabopoulos A, Charalabopoulos A, Batistatou A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Evaggelou A, Kappas A. Soluble E-cadherin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1), vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) and E-selectin as markers in gastric cancer patients. 20th ICACT (International Congress on Anti Cancer Treatment), #IC/AB184, 3-6 Febr 2009, Paris, France
162. Velikova G, Banks RE, Gearing A, Hemingway I, Forbes MA, Preston SR, Jones M, Wyatt J, Miller K, Ward U, Al-Maskatti J, Singh SM, Ambrose NS, Primrose JN, Selby PJ. Circulating soluble adhesion molecules E-cadherin, E-selectin, intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) in patients with gastric cancer. *Br J Cancer* 1997; 76(11):1398-1404
163. Velikova G, Banks RE, Gearing A, Hemingway I, Forbes MA, Preston SR, Hall NR, Jones M, Wyatt J, Miller K, Ward U, Al-Maskatti J, Singh SM, Finan PJ, Ambrose NS, Primrose JN, Selby PJ. Serum concentrations of soluble adhesion molecules in patients with colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 77(11):1857-1863
164. Koyama S, Ebihara T, Fukao K. Expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) during the development of invasion and/or metastasis of gastric carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 1992; 118:609-614
165. Toiyama Y, Miki C, Inoue Y, Okugawa Y, Koike Y, Yokoe T, Tanaka K, Kusunoki M. Soluble intercellular adhesion molecule-1 as a prognostic marker for stage II colorectal cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(6):1617-1624
166. Shino Y, Nakatani K, Watanabe A, Okumura T, Yamada Y, Yano T, Nakano H. Expression of E-cadherin in human gastric carcinomas. *Gastroenterol Jpn* 1991; 26:231
167. Mayer B, Johnson JP, Leitl F, Jauch KW, Heiss MM, Schildberg FW, Birchmeier W, Funke I. E-cadherin expression in primary and metastatic



gastric cancer: down-regulation correlates with cellular dedifferentiation and glandular disintegration. *Cancer Res* 1993; 53:1690-1695

168. Shino Y, Watanabe A, Yamada Y, Tanase M, Yamada T, Matsuda M, Yamashita J, Tatsumi M, Miwa T, Nakano H. Clinicopathologic evaluation of immunohistochemical E-cadherin expression in human gastric carcinomas. *Cancer* 1995; 76:2193-2201

169. Katayama M, Hirai S, Kamihagi K, Nakagawa K, Yasumoto M, Kato I. Soluble E-cadherin fragments increased in circulation of cancer patients. *Br J Cancer* 1994(a); 69:580-585

170. Araki T, Miki C, Kusunoki M. Biological implications of circulating soluble intercellular adhesion molecule-1 in colorectal cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36:399-404

171. Maehara M, Yagita M, Isobe Y, Hoshino T, Nakagawara G. Dimethyl sulfoxide (DMSO) increases expression of sialyl Lewis x antigen and enhances adhesion of human gastric carcinoma (NUGC4) cells to activated endothelial cells. *Int J Cancer* 1993; 54:269-301

172. Wittig BM, Kaulen H, Thees R, Schmitt C, Knolle P, Stock J, Meyer ZUM, Buschenfelde KH, Dippold W. Elevated serum E-selectin in patients with liver metastases of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 1996; 91:1417-1422

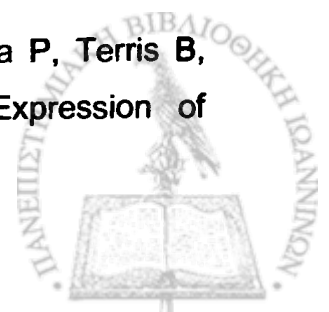
173. Tanaka M, Kitajima Y, Edakuni G, Sato S, Miyazaki K. Abnormal expression of E-cadherin and β -catenin may be a molecular marker of submucosal invasion and lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 2002; 89:236-244

174. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalampopoulos A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Evaggelou A, Kappas A. Expression of E-cadherin and the lately identified dysadherin in gastric cancer patients. 20th ICACT (International Congress on Anti Cancer Treatment), #IC/AB185, 3-6 Febr 2009, Paris, France

175. Shimamura T, Sakamoto M, Ino Y, Sato Y, Shimada K, Kosuge T, Sekihara H, Hirohashi S. Dysadherin overexpression in pancreatic ductal adenocarcinoma reflects tumor aggressiveness: relationship to E-cadherin expression. *J Clin Oncol* 2003; 21:659-667



176. Pignatelli M, Ansari TW, Gunter P, Liu D, Hirano S, Takeichi M, Klöppel G, Lemoine NR. Loss of membranous E-cadherin expression in pancreatic cancer: correlation with lymph node metastasis, high grade, and advanced stage. *J Pathol* 1994; 174(4):243-248
177. Valizadeh A, Karayiannakis AJ, el-Hariry I, Kmiot W, Pignatelli M. Expression of E-cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120) in colorectal polyps. *Am J Pathol* 1997; 150(6):1977-1984
178. Bringuier PP, Umbas R, Schaafsma HE, Karthaus HF, Debruyne FM, Schalken JA. Decreased E-cadherin immunoreactivity correlates with poor survival in patients with bladder tumors. *Cancer Res* 1993; 53(14):3241-3245
179. Umbas R, Schalken JA, Aalders TW, Carter BS, Karthaus HF, Schaafsma HE, Debruyne FM, Isaacs WB. Expression of the cellular adhesion molecule E-cadherin is reduced or absent in high-grade prostate cancer. *Cancer Res* 1992; 52(18):5104-5109
180. Shiozaki H, Tahara H, Oka H, Miyata M, Kobayashi K, Tamura S, Lihara K, Doki Y, Hirano S, Takeichi M, Mori T. Expression of immunoreactive E-Cadherin adhesion molecules in human cancers. *Am J Pathol* 1991; 139(1):17-23
181. Shimoyama Y, Hirohashi S, Hirano S, Noguchi M, Shimosato Y, Takeichi M, Abe O. Cadherin cell-adhesion molecules in human epithelial tissues and carcinomas. *Cancer Res* 1989; 49(8):2128-2133
182. Gupta SK, Douglas-Jones AG, Jasani B, Morgan JM, Pignatelli M, Mansel RE. E-cadherin (E-cad) expression in duct carcinoma in situ (DCIS) of the breast. *Virchows Arch* 1997; 430(1):23-28
183. Charpin C, Garcia S, Bouvier C, Devictor B, Andrac L, Choux R, Lavaut M. E-cadherin quantitative immunocytochemical assays in breast carcinomas. *J Pathol* 1997; 181(3):294-300
184. Nuruki K, Toyoyama H, Ueno S, Hamanoue M, Tanabe G, Aikou T, Ozawa M. E-cadherin but not N-cadherin is correlated with the intracellular distribution of catenins in human hepatocellular carcinoma. *Oncol Rep* 1998; 5(5):1109-1114
185. Kozyraki R, Scoazec JY, Flejou JF, D'Errico A, Bedossa P, Terris B, Fiorentino M, Bringuier AF, Grigioni WF, Feldmann G. Expression of



cadherins and alpha-catenin in primary epithelial tumors of the liver. *Gastroenterology* 1996; 110(4):1137-1149

186. Tien LT, Ito M, Nakao M, Niino D, Serik M, Nakashima M, Wen CY, Yatsuhashi H, Ishibashi H. Expression of beta-catenin in hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2005; 11(16):2398-2401

187. Yamaoka K, Nouchi T, Tazawa J, Hiranuma S, Marumo F, Sato C. Expression of gap junction protein connexin 32 and E-cadherin in human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 1995; 22(5):536-539

188. Ihara A, Koizumi H, Hashizume R, Uchikoshi T. Expression of epithelial cadherin and alpha- and beta-catenins in nontumoral livers and hepatocellular carcinomas. *Hepatology* 1996; 23(6):1441-1447

189. Ashida K, Terada T, Kitamura Y, Kaibara N. Expression of E-cadherin, alpha-catenin, beta-catenin, and CD44 (standard and variant isoforms) in human cholangiocarcinoma: an immunohistochemical study. *Hepatology* 1998; 27(4):974-982

190. Hirano S, Kimoto N, Shimoyama Y, Hirohashi S, Takeichi M. Identification of a neural alpha-catenin as a key regulator of cadherin function and multicellular organization. *Cell* 1992; 70(2):292-301

191. Miyoshi Y, Iwao K, Nagasawa Y, Aihara T, Sasaki Y, Imaoka S, Murata M, Shimano T, Nakamura Y. Activation of the beta-catenin gene in primary hepatocellular carcinoma by somatic alterations involving exon 3. *Cancer Res* 1998; 58:2524-2527

192. de La Coste A, Romagnolo B, Billuart P, Renard CA, Buendia MA, Soubrane O, Fabre M, Chelly J, Beldjord C, Kahn A, Perret C. Somatic mutations of the beta-catenin gene are frequent in mouse and human hepatocellular carcinomas. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8847-8851

193. Χαραλαμπόπουλος Α, Μπατιστάτου Α, Χαραλαμπόπουλος Κ, Krijgsman B, Kun W, Pignatelli M, Hirohashi S, Ευαγγέλου Α, Καππιάς Α, Αγνάντη Ν. Έκφραση και κυτταρική εντόπιση του συμπλέγματος Ε-καντερίνης/κατενινών και της προσφάτως ταυτοποιηθείσης dysadherin σε πρωτοπαθείς όγκους του ήπατος. 6^ο Πανελλήνιο συνέδριο δεικτών καρκίνου και στοχευμένης θεραπείας. Προφορική Ανακοίνωση - 2^ο Βραβείο. Αθήνα, Νοεμβρίου 23-26, 2006



194. Newland RC, Dent OF, Chapuis PH, Bokey L. Survival after curative resection of lymph node negative colorectal carcinoma. A prospective study of 910 patients. *Cancer* 1995; 76:564-571
195. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone G. Follow-up of colorectal cancer. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1116-1126
196. Dorudi S, Hanby AM, Poulosom R, Northover J, Hart IR. Level of expression of E-cadherin mRNA in colorectal cancer correlates with clinical outcome. *Br J Cancer* 1995; 71:614-616
197. Ghadimi BM, Behrens J, Hoffmann I, Haench W, Birchmeier W, Schlag PM. Immunohistochemical analysis of E-cadherin, alpha-, beta- and gamma-catenin expression in colorectal cancer: implications for cell adhesion and signalling. *Eur J Cancer* 1999; 35:60-65
198. Gofuku J, Shiozaki H, Tsujinaka T, Inoue M, Tamura S, Doki Y, Matsui S, Tsukita S, Kikkawa N, Monden M. Expression of E-cadherin and alpha-catenin in patients with colorectal carcinoma. Correlation with cancer invasion and metastasis. *Am J Clin Pathol* 1999; 111:29-37
199. Hirohashi S. Inactivation of E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol* 1998; 153:333-339
200. Bongiorno PF, al-Kasspooles M, Lee SW, Rachwal WJ, Moore JH, Whyte RI, Orringer MB, Beer DJ. E-cadherin expression in primary and metastatic thoracic neoplasms and in Barrett's oesophagus. *Br J Cancer* 1995; 71:166-172
201. Buckholm IK, Nesland JM, Boerresen-Dale AL. Re-expression of E-cadherin, α -catenin and β -catenin, but not of γ -catenin, in metastatic tissue from breast cancer patients. *J Pathol* 2000; 190:15-19
202. Kowalski PJ, Rubin MA, Kleer CG. E-cadherin expression in primary carcinomas of the breast and its distant metastases. *Breast Cancer Res* 2003; 5:R217-R222
203. Liu J, Ikeguchi M, Nakamura S, Kaibara T. Re-expression of the cadherin-catenin complex in lymph nodes with metastasis in advanced gastric cancer: the relationship with patient survival. *J Exp Clin Cancer Res* 2002; 21:65-71



204. Ikeguchi M, Makino M, Kaibara N. Clinical significance of E-cadherin Catenin complex expression in metastatic foci of colorectal carcinoma. *J Surg Oncol* 2001; 77:201-207

205. Kanazawa N, Oda T, Gunji N, Nozue M, Kawamoto T, Todoroki T, Fukao K. E-cadherin expression in the primary tumors and metastatic lymph nodes of poorly differentiated types of rectal cancer. *Surg Today* 2002; 32:123-128

206. Batistatou A, Charalabopoulos A, Scopa CD, Nakanishi Y, Kappas A, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K. Expression patterns of dysadherin and E-cadherin in lymph node metastases of colorectal carcinoma. *Virchows Arch* 2006; 448:763-767

207. Byers SW, Sommers CL, Hoxter B, Mercurio AM, Torezen A. Role of E-cadherin in the response of tumor cell aggregates to lymphatic, venous and arterial flow: measurement of cell-cell adhesion strength. *J Cell Sci* 1995; 108:2053-2064

208. Gupta A, Deshpande CG, Badve S. Role of E-cadherin in development of lymphatic tumor emboli. *Cancer* 2003; 97:2341-2347

209. Bogenrieder T, Herlyn M. Axis of evil. *Oncogene* 2003; 29:6524-6536

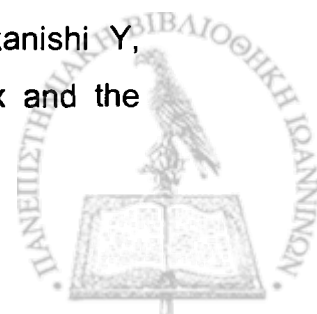
210. Ilyas M. Adhesion molecule expression in breast cancer: the phoenix in tumor metastasis? *J Pathol* 2000; 190:3-5

211. Kyzas PA, Stefanou D, Batistatou A, Nakanishi Y, Hirohashi S, Agnantis NJ, Charalabopoulos K. Dysadherin expression in head and neck squamous cell carcinoma: Association with lymphangiogenesis and prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:185-193

212. Nakanishi Y, Akimoto S, Sato Y, Kanai Y, Sakamoto M, Hirohashi S. Prognostic significance of dysadherin expression in tongue cancer: immunohistochemical analysis of 91 cases. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 2004; 12:323-328

213. Shimada Y, Hashimoto Y, Kan T, Kawamura J, Okumura T, Soma T, Taratani N, Waranabe G, Ino Y, Sakamoto M, Hirohashi S, Imamura M. Prognostic significance of dysadherin expression in esophageal squamous cell carcinoma. *Oncology* 2004; 67:73-80

214. Charalabopoulos A, Batistatou A, Charalabopoulos K, Nakanishi Y, Hirohashi S, Kappas A, Agnantis NJ. E-cadherin/catenin complex and the



recently identified dysadherin are differentially expressed in primary liver tumours. 21st European congress of pathology. Poster and Oral Presentation. Istanbul, September 08-13, 2007

215. Batistatou A, Scopa CD, Ravazoula P, Nakanishi Y, Peschos D, Agnantis NJ, Hirohashi S, Charalabopoulos KA. Involvement of dysadherin and E-cadherin in the development of testicular tumors. *Br J Cancer* 2005; 93:1382-1387

216. Nishizawa A, Nakanishi Y, Yoshimura K, Sasajima Y, Yamazaki N, Yamamoto A, Hanada K, Kanai Y, Hirohashi S. Clinicopathologic significance of dysadherin expression in cutaneous malignant melanoma: immunohistochemical analysis of 115 patients. *Cancer* 2005; 103:1693-1700

217. Sato H, Ino Y, Miura A, Abe Y, Sakai H, Ito K, Hirohashi S. Dysadherin: expression and clinical significance in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4407-4412

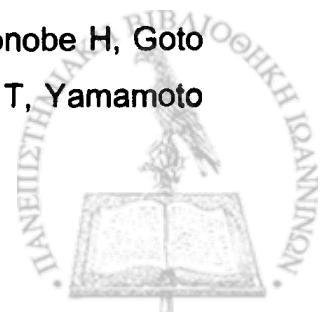
218. Wu D, Qiao Y, Kristensen GB, Li S, Troen G, Holm R, Nesland JM, Suo Z. Prognostic significance of dysadherin expression in cervical squamous cell carcinoma. *Pathol Oncol Res* 2004; 10:212-218

219. Batistatou A, Charalabopoulos K, Nakanishi Y, Vagianos C, Hirohashi S, Agnantis NJ, Scopa CD. Differential expression of dysadherin in papillary thyroid carcinoma and microcarcinoma: correlation with E-cadherin. *Endocr Pathol* 2008; 19(3):197-202

220. Tamura M, Ohta Y, Tsunozuka Y, Matsumoto I, Kawakami K, Oda M, Watanabe G. Prognostic significance of dysadherin expression in patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130(3):740-745

221. Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Kawai A, Sonobe H, Takahira T, Kobayashi C, Yamamoto H, Tamiya S, Hirohashi S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Dysadherin expression as a significant prognostic factor and as a determinant of histologic features in synovial sarcoma: special reference to its inverse relationship with E-cadherin expression. *Am J Surg Pathol* 2007; 31(1):85-94

222. Izumi T, Oda Y, Hasegawa T, Nakanishi Y, Iwasaki H, Sonobe H, Goto H, Kusakabe H, Takahira T, Kobayashi C, Kawaguchi K, Saito T, Yamamoto



H, Tamiya S, Iwamoto Y, Tsuneyoshi M. Prognostic significance of dysadherin expression in epithelioid sarcoma and its diagnostic utility in distinguishing epithelioid sarcoma from malignant rhabdoid tumor. *Mod Pathol* 2006; 19(6):820-831



VII. ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

CCK

VIP

PP

GIP

DNES

APUD

cAMP

PGE

PGI

EGF

HKK

XK

AFP

DGCP

ALF

CT

MRI

DSA

US

TNM

HBV

HBC

CEA

ERCP

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

Χολοκυστοκινίνη

Vasoactive Intestinal Polypeptide

Pancreatic Polypeptide

Gastrointestinal Peptide

Diffuse Neuroendocrine System

Amide Precursor Uptake Decarboxylase

Κυκλικό AMP

Προσταγλανδίνη E

Προσταγλανδίνη I

Επιδερμικός αυξητικός παράγοντας

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Χολαγγειοκαρκίνωμα

α-φετοπρωτεΐνη

δ-γαμμα-καρβόξυ προθρομβίνη

άλφα L-φουκοζιδάση

Αξονική τομογραφία

Μαγνητική τομογραφία

Ψηφιακή αφαιρετική αγγειογραφία

Υπερηχογράφημα

Tumor Nodes Metastases

Ιός ηπατίτιδας B

Ιός ηπατίτιδας C

Καρκινοεμβρυικό αντιγόνο

Ενδοσκοπική ανάστροφη χολάγγειο-



	παγκρεατογραφία
MRCP	Μαγνητική χολάγγειο-παγκρεατογραφία
PTC	Διαδερμική διηπατική χολαγγειογραφία
MRA	Μαγνητική αγγειογραφία
EUS	Ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα
FNA	Fine needle aspiration
PET	Positron emission tomography
WHO	Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας
β-HCG	β-ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη
MALT	Mucosa Associated Lymphoid Tissue
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumors
MEN	Multiple Endocrine Neoplasia
FAP	Σύνδρομο οικογενούς πολυποδίασης
APC	Adenomatous Polyposis Coli
HNPCC	Κληρονομικός μη-πολυποδιασικός ορθοκολικός καρκίνος
CAM	Cell adhesion molecules
SAM	Substrate adhesion molecules
IgSF	Immunoglobulin gene superfamily
IgCAMs	Immunoglobulin cell adhesion molecules
VCAM-1	Vascular cell adhesion molecule-1
MadCAM	Mucosal addressin cell adhesion molecule
PECAM	Platelet endothelial cell adhesion molecule
NCAM	Neural cell adhesion molecule
MHC	Major Histocompatibility Complex
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
DCC	Deleted Colon Cancer
ICAM-1	Intercellular adhesion molecule-1
E-cadherin ή LCAM	Epithelial cadherin
P-cadherin	Placental cadherin



N-cadherin	Neuronal cadherin
VE-cadherin	Vascular endothelial cadherin
R-cadherin	Retinal cadherin
ECM	Extracellular matrix
RGD	Αργινίνη-γλυκίνη-ασπαρτικό
LDV	Λευκίνη-ασπαρτικό-βαλίνη
ELAM-1 ή E-selectin	Endothelial leukocyte adhesion molecule-1
PCR	Polymerase Chain Reaction
ELISA	Enzyme linked immunosorbent assay
AIDS	Σύνδρομο επίκτητης ανοσοανεπάρκειας
Dys	Dysadherin
TBS	Tris buffer saline
DAB	3,3-diaminobenzidine-tetrahydrochloride

